

## **Trastornos Depresivos Refractarios a Tratamiento**

**Jorge M Tamayo, M.D., B.Sc.(Pharm.)**

Departamento de Psiquiatría, CES  
Educación Continua, EAFIT

1

## **Definición y Epidemiología de las DRT**

2

## Frecuencia de la DRT

- ❑ Se estima que dos tercios de los pacientes deprimidos no logran la remisión con el uso de ISRS o IRSN o psicoterapia.<sup>1</sup>
- ❑ Las tasas de respuesta con los antidepresivos comúnmente empleados para los episodios agudos de depresión mayor son moderadas (40%-60%) y las tasas de remisión son incluso más bajas (30% -45%).<sup>2</sup>
- ❑ A largo plazo, las tasas de no respuesta al tratamiento antidepresivo, tanto en pacientes con TDM como depresión bipolar son mayores al 40%.<sup>3</sup>
- ❑ Aproximadamente el 30% de los pacientes con TDM son resistentes a los tratamientos convencionales.<sup>4</sup>
- ❑ Las tasas de remisión en pacientes con TRD son menores del 15%.<sup>5</sup>

1. Pandarakalam JP. Psychiatr Danub 2018;30:273-84; 2. Yuan Z et al. J Clin Neurosci 2020; 80: 169-181; 3. Forte A et al. J Affect Disord 2015; 178:71-78; 4. McLachlan G. BMJ 2018;363:k5354; 5. McAllister-Williams RH et al. J Affect Disord 2020; 267:264-282

3

## Requisitos para Hacer un Diagnóstico de DRT

- ❑ Es necesario asegurarse de que el diagnóstico sea correcto descartando trastornos psiquiátricos no afectivos, depresión bipolar o comorbilidades con otros trastornos psiquiátricos o episodios afectivos secundarios a otras condiciones, medicamentos o drogas.
- ❑ Las dosis recomendadas y la duración de los tratamientos deben estar basadas en la evidencia científica: 6-8 semanas y hasta 300 mg/día de imipramina o equivalentes.
- ❑ También es esencial valorar la utilización concomitante de la psicoterapia que parece añadir valor respecto al uso de los medicamentos solos.
- ❑ La evaluación de la falta de adherencia al tratamiento es esencial, ya que da cuenta de hasta un 20% de los casos considerados refractarios/resistentes.

Tamayo JM et al. Salud Mental 2011;34:267-273

4

## Depresión Resistente o Refractaria?

- ❑ Algunos autores sugieren que el término “refractario” sugiere un mayor grado de resistencia.<sup>1,2</sup> Sin embargo, la distinción entre “refractaria” y “resistente” puede ser arbitraria y ambos términos podrían considerarse como sinónimos.<sup>3</sup>
- ❑ Según la Real Academia de la Lengua, “refractario” incluye la definición de “resistente” e introduce un elemento crucial: el de no dar la respuesta esperada e incluso opuesta a la esperada.<sup>4</sup>
- ❑ En Latinoamérica las publicaciones son escasas y ninguna corresponde a un trabajo original. Todas las revisiones usan el término de “refractario”.<sup>4</sup>

1. Souery D et al. Eur Neuropsychopharmacol 1999;9:83-91; 2. O'Reardon et al. Curr Opin Psychiatry 2000;13:93-98; 3. Berlin MT & Turecki G. Eur Neuropsychopharmacol 2007;17:696-707; 4. Tamayo JM et al. Salud mental 2011;34:267-273

5

## Definición de DRT

- ❑ Existe una tendencia global para definir la DRT como una falta de respuesta a 2 o más ensayos adecuados (duración y dosis) con ADs de distintas clases farmacológicas (criterio más exigente y frecuente [55%] de todos los publicados).<sup>1</sup>
- ❑ Modelo de Thase & Rush:<sup>2</sup>
  - > Nivel 1 = pobre respuesta a uno o más intentos con monoterapia
  - > Nivel 2 = pobre respuesta a un AD de diferente clase terapéutica
  - > Nivel 3 = pobre respuesta a un ADT
  - > Nivel 4 = pobre respuesta a un IMAO
  - > Nivel 5 = pobre respuesta a la TEC

1. Voineskos D et al. Neuropsychiatr Dis Treat 2020;16:221-234; 2. Thase ME & Rush AJ. Treatment resistant depression. In: Bloom FE & Kupfer DJ, eds. Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. New York: Raven Press Ltd.; 1995:1081-1097

6

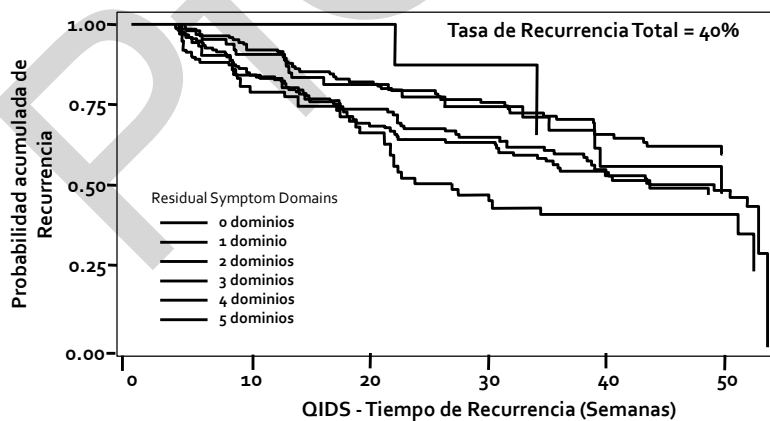
## Retos a la Hora de Determinar la Presencia de una DRT

- ❑ **Pseudo-resistencia:** falta de respuesta a un tratamiento inadecuado, en términos de duración o de la dosis. El uso concomitante de inductores metabólicos o metabolizadores rápidos de los medicamentos y la falta de adherencia a la medicación son factores de riesgo.<sup>1</sup>
- ❑ **Depresión crónica:** implica un episodio depresivo mayor continuamente sostenido durante al menos 2 años. Sólo algunos casos de depresión crónica corresponden a pacientes con DRT.<sup>2</sup>
- ❑ **Depresión bipolar:** más del 18% de los pacientes con DRT pueden tener un TB de base.<sup>3</sup>
- ❑ **Taquifilaxia:** reaparición de los síntomas depresivos durante el tratamiento antidepresivo continuo (10-30%). La pérdida tardía de la respuesta antidepresiva fue significativamente más común en pacientes bipolares en comparación con los deprimidos unipolares.<sup>4</sup>

1. Voineskos D et al. Neuropsychiatr Dis Treat 2020;16:221-234; 2. Berlim MT & Turecki G. Eur Neuropsychopharmacol 2007; 17:696-707; 3. Dudek D et al. J Affect Disord 2010;126:268-271; 4. Ghaemi SN et al. Can J Psychiatry 2002;47:125-134

7

## STAR\*D - El Riesgo de los Síntomas Residuales



**Síntomas residuales:**  
Alteraciones sueño  
Ánimo triste  
Cambio en apetito  
Concentración  
Apariencia  
Ideas suicidas  
Participación  
Energía/fatiga  
Alt. psicomotoras

A mayor número de síntomas residuales, mayor riesgo de recurrencia (P=0.0033)

Nierenberg AA et al. Psychol Med. 2010;40:41-50

8

## Factores de Riesgo y Neurobiología de las DRT

9

Nombre	Dosis/día Optima	Dosis/día Máxima
<b>Antidepresivos Tricíclicos/Tetracíclicos</b>		
▪ Clorimipramina	100 mg	250 mg
▪ Amitriptilina	100 mg	300 mg
▪ Maprotilina	100 mg	225 mg
▪ Desipramina	100 mg	300 mg
▪ Nortriptilina	75 mg	200 mg
▪ Imipramina	100 mg	300 mg
▪ Doxepina	75 mg	300 mg
<b>Inhibidores de la Monoamino-oxidasa (IMAOs)</b>		
▪ Fenzelina	45 mg	90 mg
▪ Tranilcipromina	30 mg	60 mg
<b>Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRSs)</b>		
▪ Fluoxetina	20 mg	40 - 80 mg
▪ Fluvoxamina	100 mg	300 mg
▪ Paroxetina	20 mg	60 mg
▪ Sertralina	50 - 100 mg	200 mg
▪ Citalopram	20 mg	60 mg
▪ Escitalopram	10 mg	30 mg
<b>Inhibidores de la Recaptura de Serotonina y Noradrenalina (IRNSs)</b>		
▪ Venlafaxina	75-150 mg	375 mg
▪ Duloxetina	60 mg	120 mg
▪ Milnacipram	100 mg	200 mg
<b>Otros Antidepresivos</b>		
▪ Trazodona	75-200 mg	600 mg
▪ Bupropión	300 mg	450 mg
▪ Mirtazapina	15-30 mg	45 mg
▪ Agomelatina	25 mg	50 mg
▪ Amoxapina	100 mg	400 mg

**Las Dosis Subterapéuticas favorecen el Riesgo de DRT**

**En Hispanos/Latinos las dosis deben ser similares a las observadas en otras poblaciones (p.ej. Caucásicos) si se quieren lograr altas tasas de remisión <sup>2,3</sup>**

1. Nutt DJ et al. J Clin Psychiatry 2010;71(suppl. E1):e08; 2. Sánchez-Lacay JA et al. Depress Anxiety 2001;13:119-124; 3. Lewis-Fernández R et al. J Clin Psychiatry 2006;67:1379-1390;

10

## Factores Clínicos Significativamente Asociados con DRT

- ❑ Trastorno de ansiedad y/o pánico comórbido
- ❑ Riesgo suicida actual
- ❑ Gravedad del episodio actual
- ❑ Número de hospitalizaciones psiquiátricas
- ❑ Fobia social
- ❑ Episodios recurrentes frente a episodios únicos
- ❑ Edad temprana de aparición (<18 años)
- ❑ Características melancólicas y/o psicóticas
- ❑ Falta de respuesta al primer tratamiento antidepresivo
- ❑ Trastorno de personalidad
- ❑ Episodio depresivo de larga duración

Caraci F et al. Pharmacol Rev 2018;70:475-504.

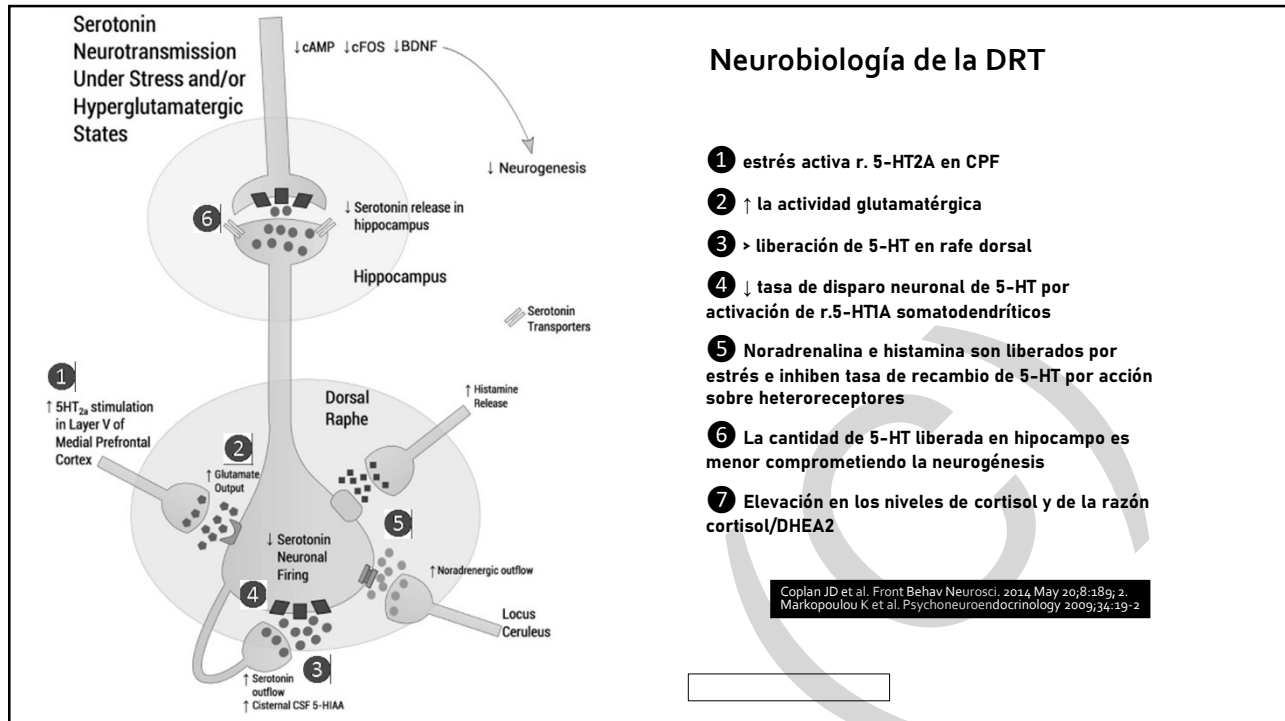
11

## Consecuencias de la DRT

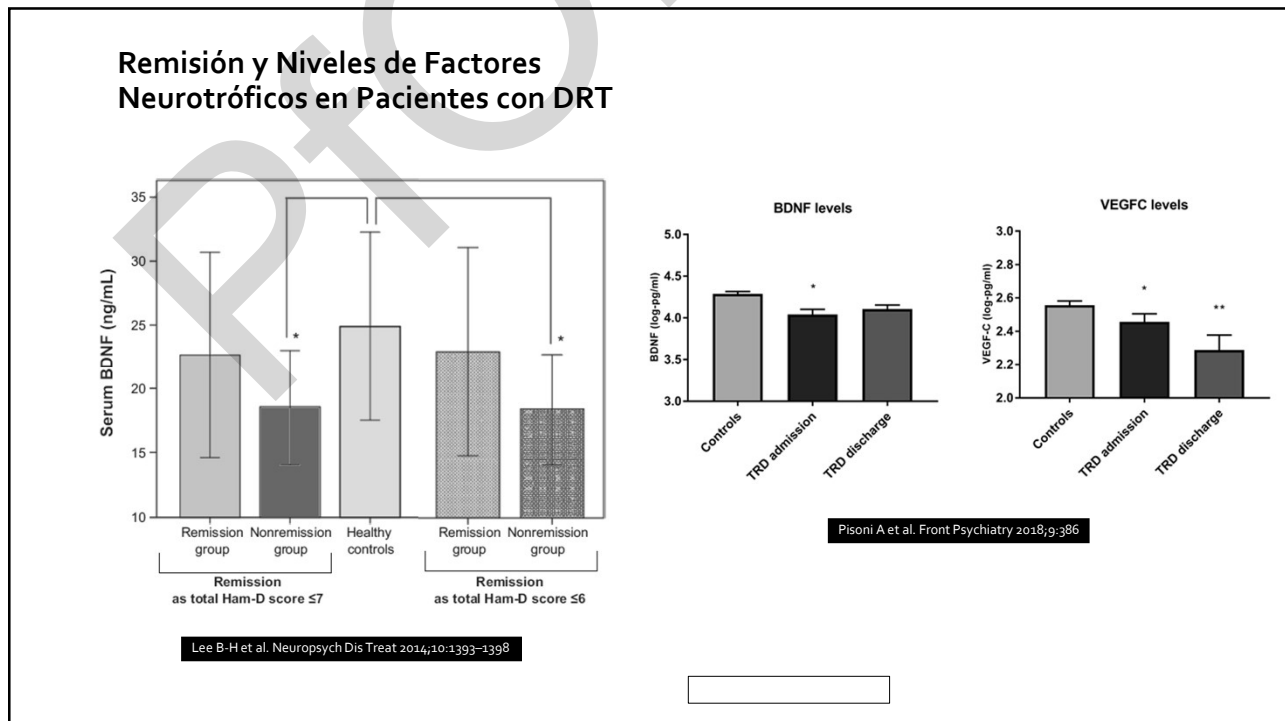
- ❑ Impacto de la DRT:<sup>1</sup>
  - Dos veces más riesgo de hospitalización
  - Mayor número de consultas ambulatorias
  - Mayor uso de psicofármacos
  - 19 veces más costos que en pacientes con TDM no resistente
- ❑ Revisión sistemática: < 20% de los pacientes con DRT logran la remisión luego de 1 a 10 años de tratamiento.<sup>2</sup>
- ❑ Deterioro en el funcionamiento psicosocial.<sup>3</sup>
- ❑ alteraciones en el rendimiento laboral.<sup>4</sup>
- ❑ mayor riesgo de recurrencias y cronicidad con acortamiento del tiempo entre los episodios.<sup>5</sup>
- ❑ mayor riesgo de suicidio.<sup>6</sup>

1. Keitner GI & Mansfield AK. Psychiatr Clin N Am 2012;35:249-265; 2. Fekadu A et al. J Affect Disord 2009;116:4-11; 3. Rush AJ et al. Am J Psychiatry 2006;163:1905-1917; 4. Miller IW et al. J Clin Psychiatry 1998;59:608-619; 5. Judd LL et al. Am J Psychiatry 2000;157:1501-1504; 6. Judd LL et al. J Affect Disord 1997;45:5-18

12



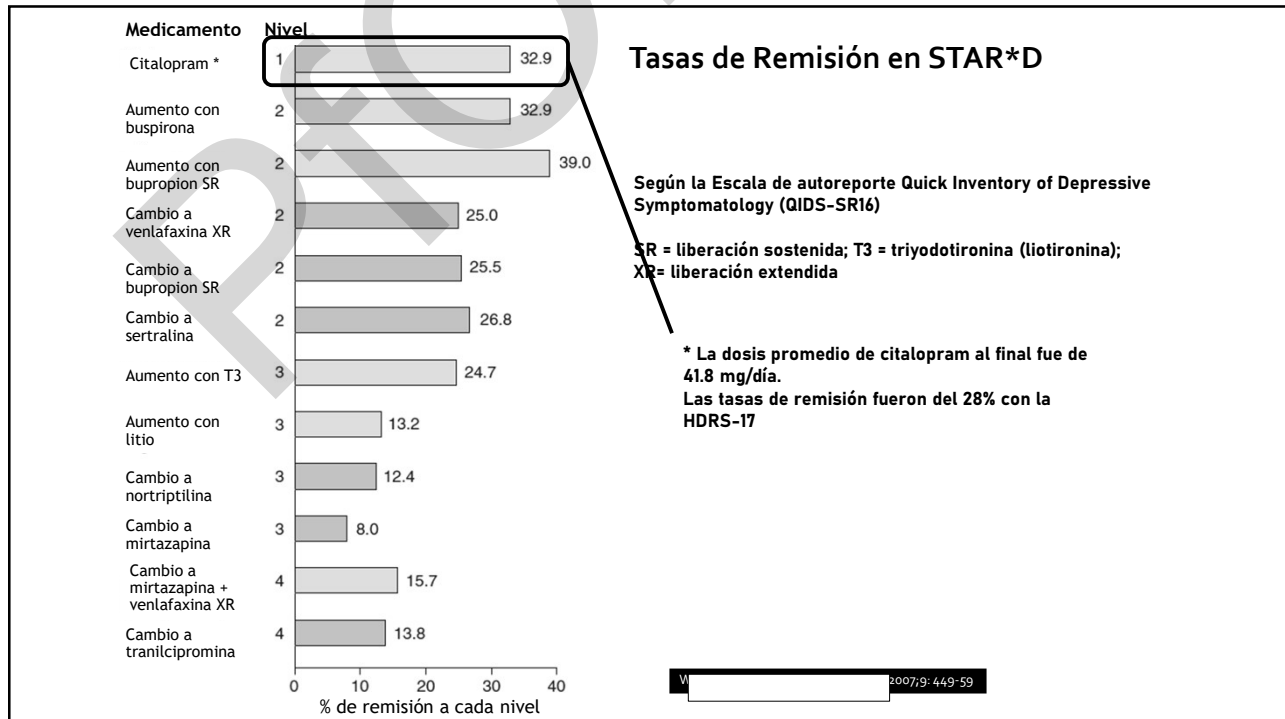
13



14

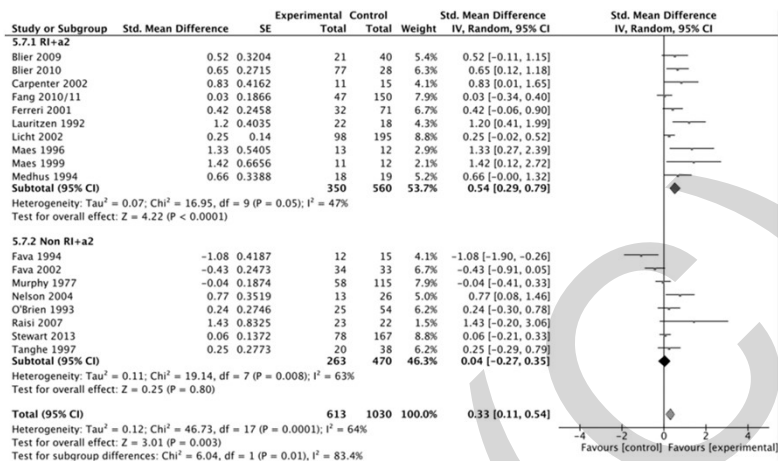
# Tratamiento de las DRT

15



16

## Combinación de un Inhibidor de la Recaptura de Monoaminas con un Antagonista de Autorreceptores $\alpha_2$ Presinápticos Versus Otras Combinaciones de Antidepresivos en TDM



Henssler J et al. Can J Psychiatry 2016;61:29-43

17

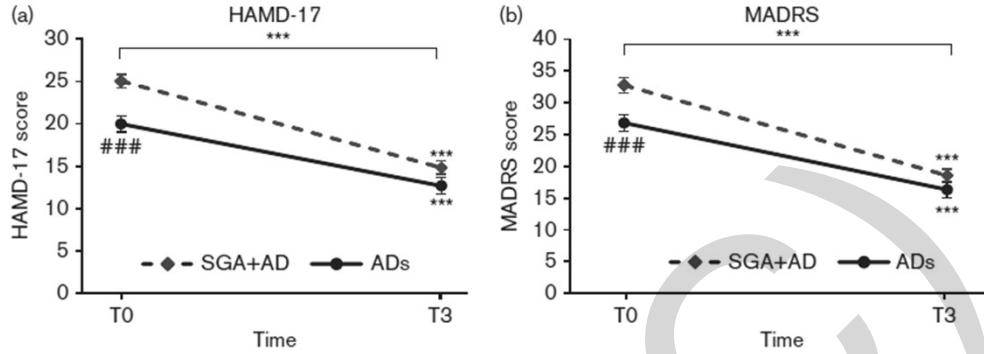
## Cambio a Imipramina Versus Mirtzapina Adicional en Depresión Mayor Resistente a Venlafaxina

Variable	Imipramine Subgroup (n = 56)*	Venlafaxine Plus Mirtzapine Subgroup (n = 56)*	Statistic Test
			$\chi^2$ or <i>t</i> (P)
Remitters, %	71.43	39.28	11.71 (0.001)
Final HDRS score	6.43 (4.28)	14.07 (8.51)	-6.00 (<0.0001)
HDRS score decrease <sup>†</sup>	21.46 (6.51)	14.48 (9.16)	4.65 (<0.0001)

Navarro V et al. J Clin Psychopharmacol 2019;39:63-66

18

### Combinación de Antidepresivos Versus Antidepresivos + ASG en DRT

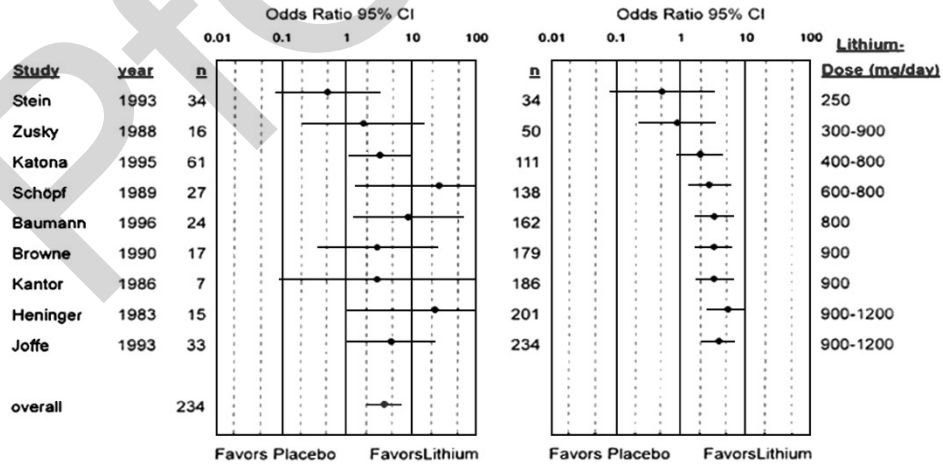


86 pacientes con DRT tratados por 3 meses (T3). \*\*\* P <0,001; ### P <0,001  
 En comparación con los A+A, el grupo ASG + A mostró un mayor porcentaje de depresión psicótica, concurrencia con trastornos de personalidad y trastornos por uso de sustancias.  
 ASG + A produjo una mayor disminución en la puntuación media

Gobbi Get al. Int Clin Psychopharmacol 2018; 33:34-43

19

### Adición de Litio en DRT (Meta-Análisis)<sup>1</sup>

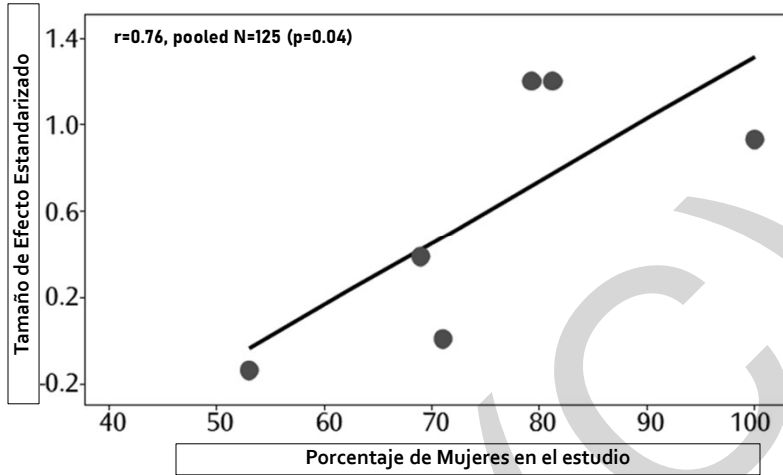


Meta-análisis con 10 estudios (n=269) → litio + ADs (incluyendo ISRS) vs. placebo: OR = 3.11 (1.80 - 5.37)<sup>2</sup>

1. Bauer M, Dopfner S. J Clin Psychopharmacol 1999;19:427-434; 2. Crossley NA & Bauer M. J Clin Psychiatry 2007;68:935-940

20

### Suplemento de T3 en Pacientes con DRT. Dependiente de Género (Meta-Análisis)



Altshuler LL et al. Am J Psychiatry 2003; 158:1617-1622

21

### Meta-Análisis de Red Sobre Eficacia y Tolerabilidad de ASG en DRT

S1-QTP	1.85 (0.19 to 7.14)	1.85 (0.79 to 3.57)	0.99 (0.36 to 4.00)	1.45 (0.42 to 9.09)	1.54 (0.57 to 6.25)	<b>5.68</b> <b>(1.38 to 90.42)</b>	<b>6.40</b> <b>(2.94 to 17.83)</b>
-0.03 (-0.49 to 0.38)	S-RIS	0.57 (0.18 to 3.62)	0.30 (0.09 to 2.05)	0.73 (0.22 to 4.78)	0.52 (0.16 to 3.47)	2.10 (0.47 to 43.16)	2.37 (0.87 to 11.14)
-0.06 (-0.34 to 0.19)	-0.04 (-0.45 to 0.41)	S2-QTP	1.09 (0.41 to 3.85)	0.85 (0.25 to 5.26)	0.90 (0.34 to 3.57)	3.32 (0.81 to 52.63)	<b>3.73</b> <b>(1.77 to 10.13)</b>
-0.12 (-0.48 to 0.16)	-0.10 (-0.51 to 0.29)	-0.06 (-0.40 to 0.22)	S-ARI	0.51 (0.12 to 1.42)	0.87 (0.22 to 2.36)	7.59 (0.60 to 37.02)	<b>2.72</b> <b>(1.34 to 6.82)</b>
-0.16 (-0.59 to 0.17)	-0.14 (-0.60 to 0.29)	-0.10 (-0.51 to 0.24)	-0.04 (-0.34 to 0.24)	L-ARI	1.25 (0.21 to 4.26)	10.26 (0.58 to 53.19)	2.88 (1.00 to 12.96)
-0.16 (-0.51 to 0.13)	-0.14 (-0.54 to 0.27)	-0.10 (-0.43 to 0.20)	-0.04 (-0.30 to 0.25)	0.00 (-0.32 to 0.36)	S-OFC	<b>8.53</b> <b>(1.08 to 36.67)</b>	<b>3.52</b> <b>(1.74 to 8.48)</b>
-0.40 (-0.91 to 0.06)	-0.38 (-0.92 to 0.17)	-0.34 (-0.83 to 0.13)	-0.28 (-0.72 to 0.18)	-0.24 (-0.72 to 0.27)	-0.24 (-0.64 to 0.16)	L-OFC	0.43 (0.09 to 4.05)
<b>-0.43</b> <b>(-0.72 to -0.21)</b>	<b>-0.41</b> <b>(-0.77 to -0.06)</b>	<b>-0.37</b> <b>(-0.64 to -0.14)</b>	<b>-0.31</b> <b>(-0.49 to -0.12)</b>	-0.27 (-0.53 to 0.01)	<b>-0.27</b> <b>(-0.48 to -0.08)</b>	-0.03 (-0.45 to 0.38)	PBO

■ Treatment    □ Depression symptom scores (SMD with 95% CrI)    □ Side-effects discontinuation (OR with 95% CrI)

Zhou X et al. Int J Neuropsychopharmacol 2015;18(11):pyv060

Los fármacos se informan en orden de clasificación de eficacia.

L-ARI, aripiprazol en dosis bajas;  
L-OFC, olanzapina / fluoxetina en dosis bajas;

PBO, placebo;

S1-QTP, quetiapina (250 a 400 mg/día);

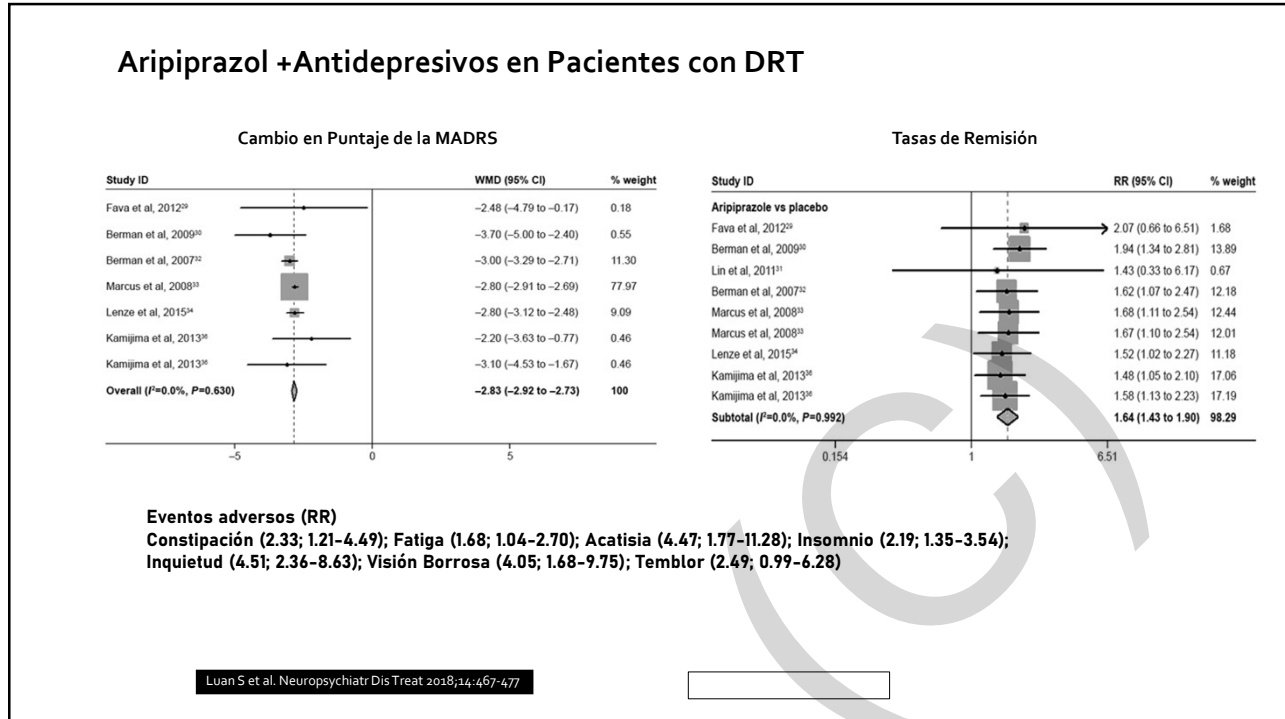
S2-QTP, quetiapina (150 a 250 mg/día);

S-ARI, dosis estándar de aripiprazol;

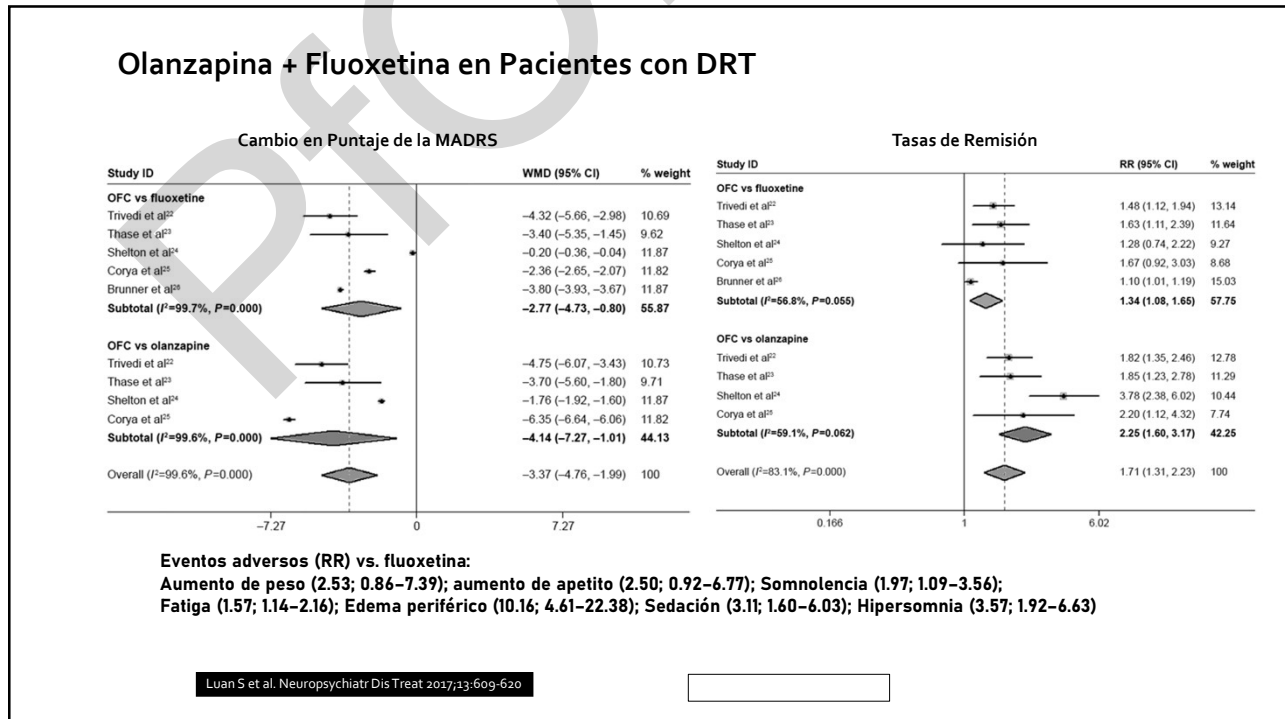
S-OFC, dosis estándar de olanzapina / fluoxetina;

S-RIS, dosis estándar de risperidona

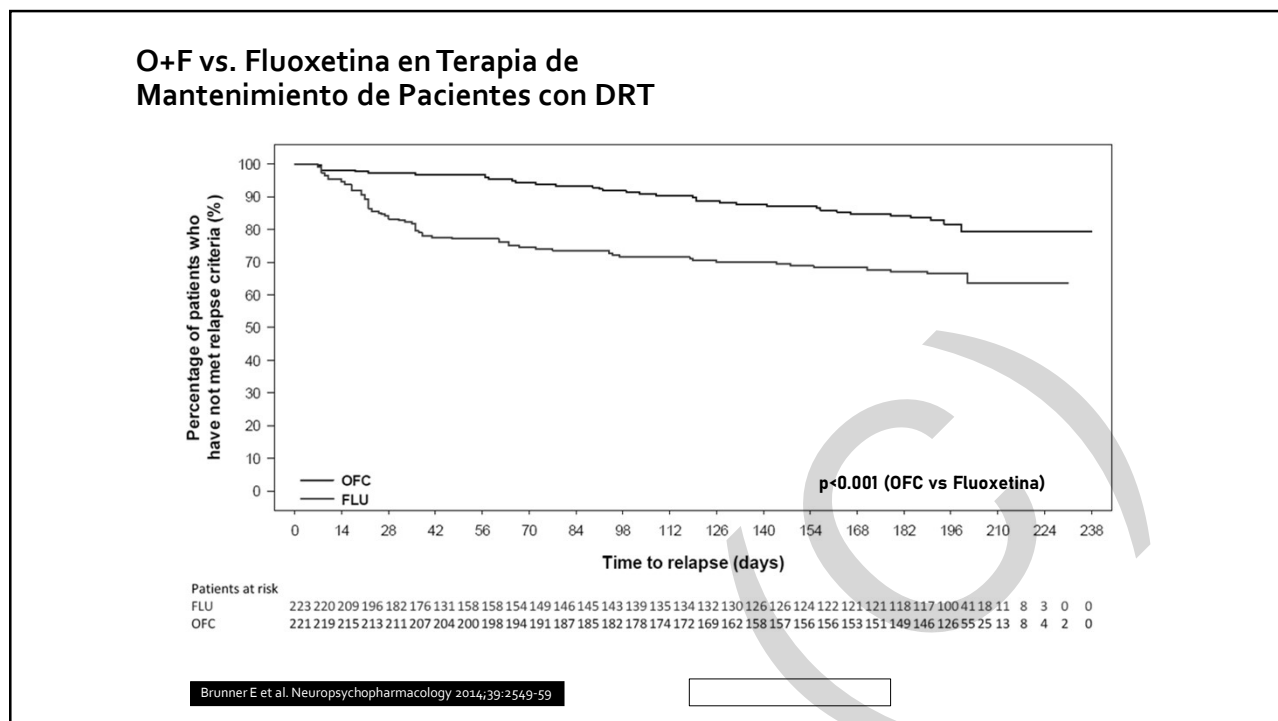
22



23



24



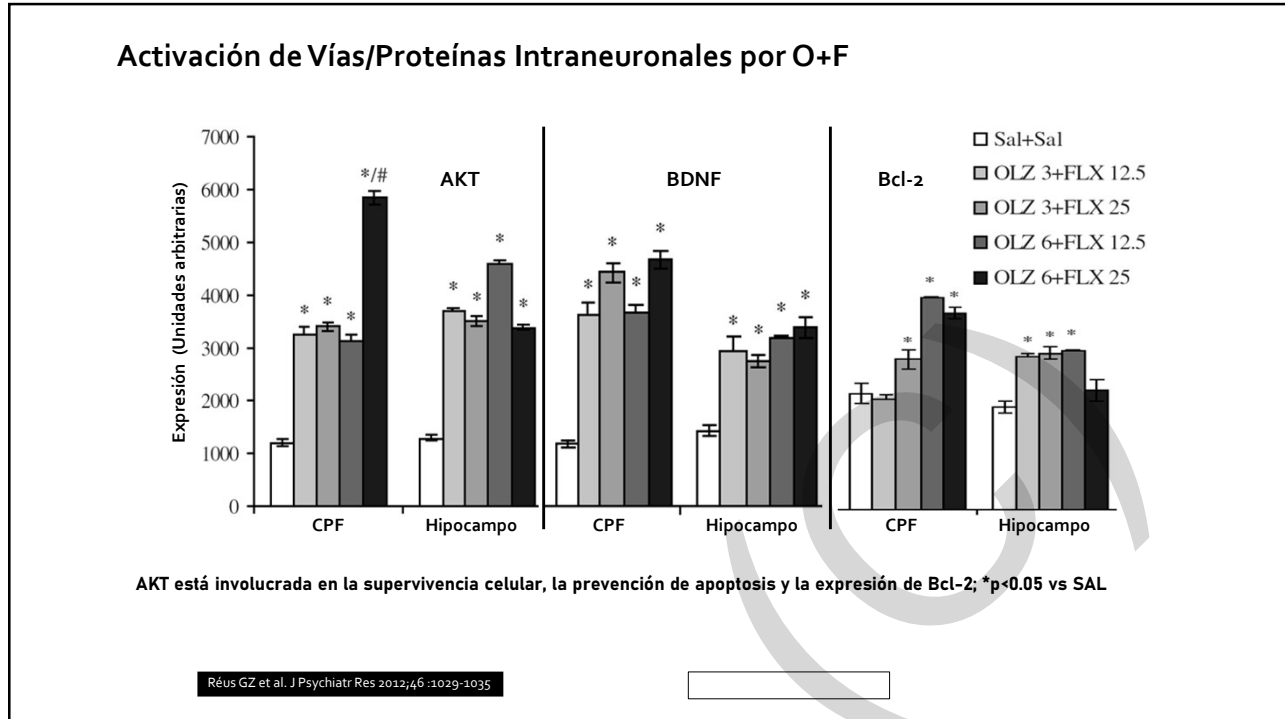
25

### Posibles Mecanismos de Acción tras la Combinación Fluoxetina-Olanzapina en DRT

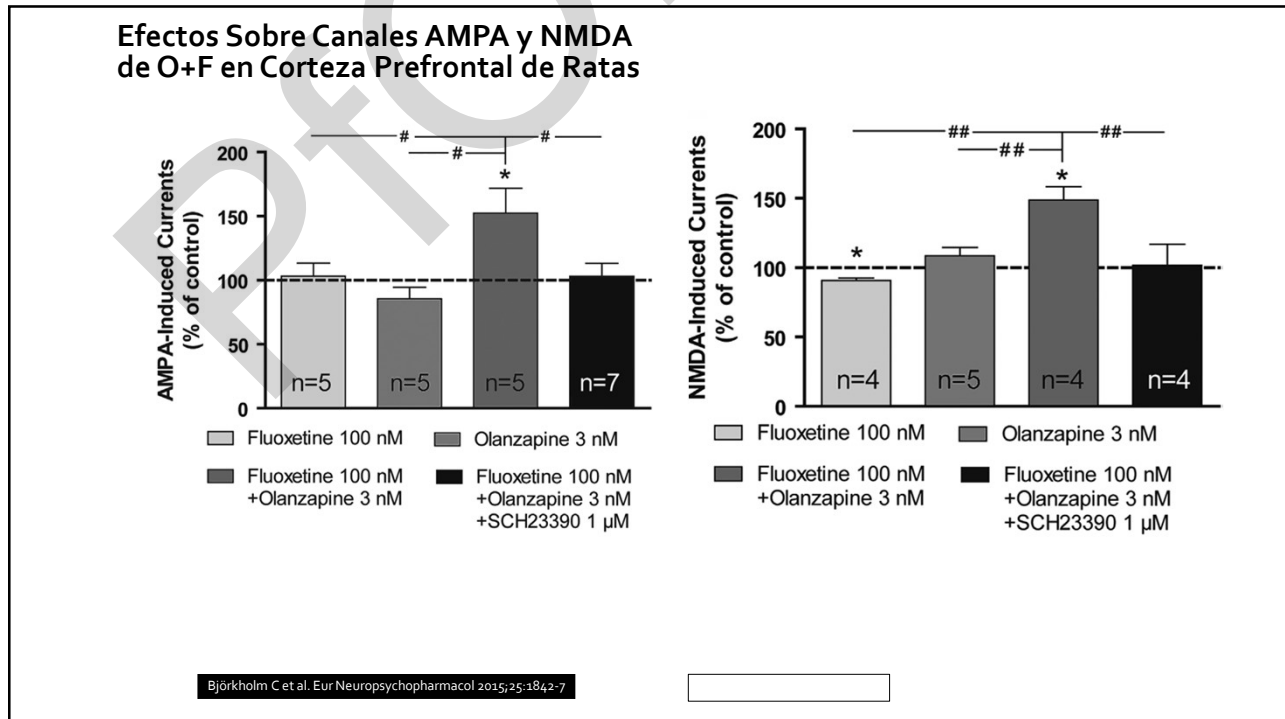
Objetivo	Molécula	Consecuencia Fisiológica	Efecto Clínico Hipotético
Antagonismo 5-HTT	Fluoxetina	↑ 5-HT sináptica (inicial)	Antidepresivo, ansiolítico
Agonismo 5-HT <sub>1A</sub>	Olanzapina	↑ NA y DA en CPF y Nac	↑ fn. cognitiva Antidepresivo ↑ motivación
Antagonismo 5-HT <sub>2A</sub>	Olanzapina	↑ 5-HT y NA sinápticas ↑ DA en CPF	↓ inhibición NA por ISRS ↑ fn. Cognitiva ↓ inhibición DA por ISRS
Antagonismo 5-HT <sub>2C</sub>	Olanzapina	↑ NA y DA en CPF y Nac ↑ mTOR y eEF2 en CPF	↑ fn. cognitiva Antidepresivo ↑ motivación ↓ inhibición DA por ISRS
Antagonismo 5-HT <sub>6</sub>	Olanzapina	↑ DA en CPF e hipocampo ↓ inhibición DA por ISRS	↑ fn. cognitiva

Bobo WV & Shelton RC. Expert Rev Neurother 2010;10:651-670; Opal MD et al. Mol Psychiatry 2014;19:1106-1114

26



27



28

## Otras Adiciones Farmacológicas en el Tratamiento de las DRT

- SAME oral (800 mg cada 12 h). Remisión: 25.8% vs. 11.7%.<sup>1</sup>
- Pramipexol (0.375 - 5 mg/día; M-A). Respuesta: 77%; Remisión: 68%.<sup>2</sup>
- Riluzol (50 mg c/12h; estudio abierto). Remisión: 30%.<sup>3</sup>
- Omega-3 (PUFAs). Remisión mayor en los grupos de EPA y EPA + DHA que en el grupo de DHA (51,85 y 53,84 vs. 34,37%; p=0,027 y p=0,024).<sup>4</sup>
- OnabotulinumtoxinA (OBA). 6 semanas después de 1 sola sesión de inyecciones de OBA da respuesta de 52% y remisión del 27% vs. 15% y 7% con placebo.<sup>5</sup>
- Resultados negativos o escasos: modafinilo<sup>6</sup>, amantadina<sup>7</sup>, metilfenidato<sup>8</sup>, lamotrigina<sup>9</sup>, atomoxetina<sup>10</sup>, memantina<sup>11</sup>, Basimglurant (antag. mGlu5), buprenorfina, Pentoxifilina (Inh. PDE), TS-121 (antag. V1B)<sup>12</sup>

1. Papakostas GI et al. Am J Psychiatry 2010;167:942-948; 2. Tundo A et al. Acta Psychiatr Scand 2019;140:116-125; 3. Sanacora G et al. Biol Psychiatry 2007;61:822-825; 4. Yang B et al. Psychother Psychosom 2019;88:215-2; 5. Finzi E & Rosenthal NE. J Psychiatr Res 2014;52:1-6; 6. Fava M et al. Ann Clin Psychiatry 2007;19:153-9; 7. Rogoz Z et al. Pharmacol Rep 2007;59:778-784; 8. Candy M et al. Cochrane Database Syst Rev 2008; (2). CD006722; 9. Barbee JG et al. J Clin Psychiatry 2011;72:1405-1412; 10. Michelson D et al. J Clin Psychiatry 2007;68:582-587; 11. Zárate CA et al. Am J Psychiatry 2006;163:153-155; 12. Postorivo D & Tye SJ. Curr Treat Options Psych 2021; 8:141-157

29

## Ketamina e Isómeros en el Tratamiento de las DRT

30

### Bases Celulares de la Depresión: Pérdida de Plasticidad y Función Sináptica

**a**

**El estrés crónico causa atrofia neuronal y disminución en el número de sinapsis**

**Alteración en Reguladores de la Plasticidad Sináptica:** El bloqueo de la cascada de señalización mTORC1, que es un sensor de actividad sináptica, puede influir en la síntesis y plasticidad de proteínas sinápticas. GluA1 y PSD95 son necesarias para la maduración de las sinapsis existentes y la formación de nuevas. La inserción de GluA1 está involucrada en modelos celulares de aprendizaje y memoria. GluA1 forma receptores AMPA permeables al calcio e induce la integración de los receptores AMPA dentro de las membranas sinápticas.

Duman RS et al. Nat Med 2016;22:238-49

31

### Efectos Neuroplásticos de Compuestos Psicodélicos Relevantes para Trastornos Psiquiátricos

**↑ NEUROPLASTICITY**  
**↑ DENDRITIC SPINES FORMATION AND GROWTH**  
**↑ AXON BRANCHING**  
**↑ SYNAPSE FORMATION**

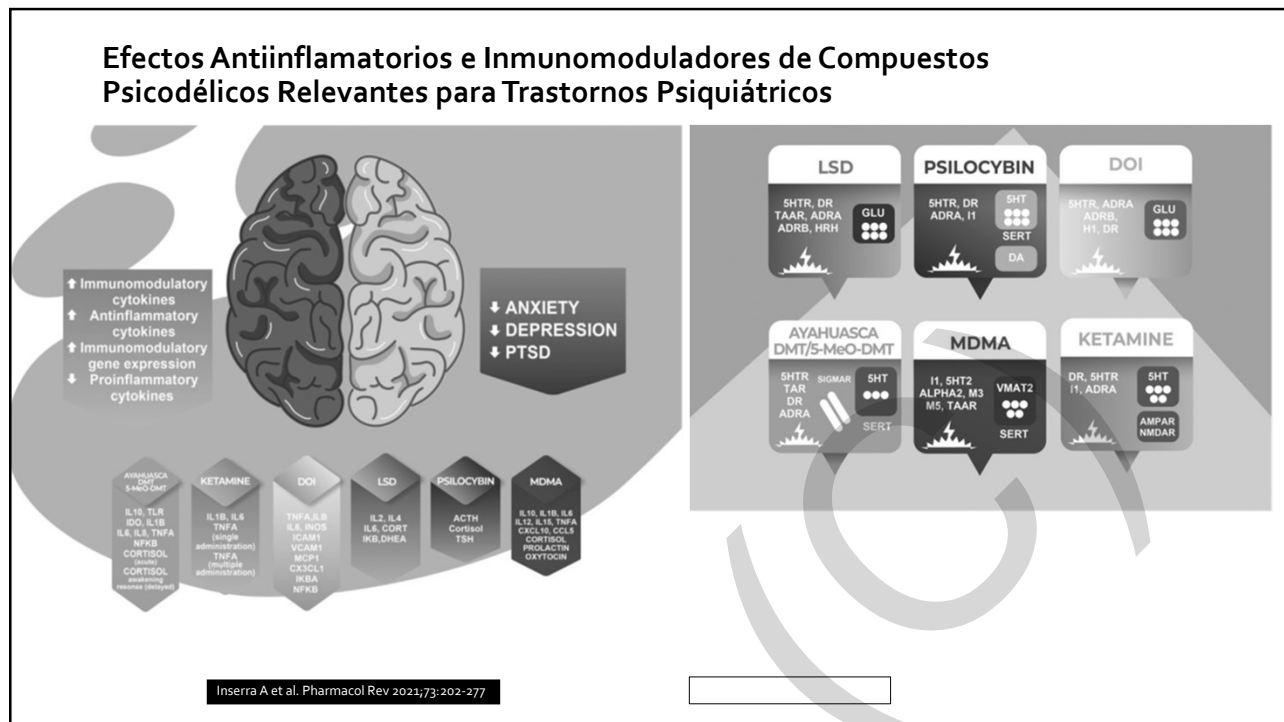
**↓ ANXIETY**  
**↓ DEPRESSION**  
**↓ PTSD**

<b>5-MeO-DMT</b> mTOR, BDNF, TRKB, NGF, ERK1, ERK2, CREB, CAMK2, 5HT2, AR, AKT	<b>KETAMINE</b> mTOR, BDNF, TRKB, AKT	<b>DOI</b> EGR1, EGR2, CFOS, EGR3	<b>LSD</b> mTOR, EGR1, CEBPB, SGK, ANIA3, DHEA, CFOS, EGR2, IKB, NOR1, MKP1, DHEA	<b>PSILOCYBIN</b> mTOR, BDNF	<b>MDMA</b> CORTISOL, PROLACTIN, OXYTOCIN
---	--	--------------------------------------	--	---------------------------------	--

**5-MeO-DMT = 5-Metoxi-N,N-dimetiltriptamina,**  
**AR = receptor de andrógenos;**  
**ANIA3 = gen temprano 3 inducido por neurotransmisores;**  
**CAMK2 = calcio/calmodulina-PK dependiente 2;**  
**CEBPB = CCAAT / potenciador-unión a proteína beta;**  
**CREB = proteína de unión a elementos de respuesta a AMPc;**  
**MKP1 = PK fosfatasa activada por mitógenos;**  
**NOR1 = receptor-huérfano 1 derivado de neuronas;**  
**IKB = inhibidor de kB quinasa.**

Inserra A et al. Pharmacol Rev 2021;73:202-277

32



33

### Farmacocinética de la Ketamina y Esketamina<sup>1</sup>

- Biodisponibilidad = intravenoso > intramuscular > subcutáneo > intranasal > oral.
- Unión a proteínas plasmáticas = 10% - 15%.
- Semividas de eliminación = 2 a 4 horas para ketamina racémica y 5 horas para esketamina.
- Se estima que 0,5 mg/kg de ketamina se aproxima a la biodisponibilidad de aproximadamente 56 mg de esketamina.
- Altamente lipofílica. Se metaboliza principalmente a través de CYP3A4 y CYP2B6 y Esketamina por CYP3A4
- La acción antidepresiva de la ketamina puede verse disminuida por terapia concurrente con benzodiazepinas, mientras la lamotrigina puede reducir el riesgo de padecer efectos adversos con ketamina.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> McIntyre RS et al. Am J Psychiatry 2021; 178:383-399; <sup>2</sup> Andrade C. J Clin Psychiatry 2017;78:e858-e861

34

## Farmacodinamia de la Ketamina y Esketamina en la DRT

Target	Pharmacodynamic Effect	Potential Clinical Effect <sup>a</sup>
<b>Glutamate system</b>		
N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor	Strong antagonist	Antidepressant and procognitive effects; acute dissociative effects
α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor	Indirect agonist (through increase glutamate release)	Antidepressant effects
D-Serine site	Antagonist	Antidepressant effects
Glutamate	Increased release	Antidepressant effects
<b>Opioid system</b>		
μ Opioid receptor	Weak agonist	Antidepressant and analgesic effect and potentially acute euphoric effect
μ Opioid 2 receptor	Antagonist	
κ Opioid receptor	Agonist	
δ Opioid receptor	Agonist	
<b>Monoamine system</b>		
Serotonin transporter	Weak inhibitor	Antidepressant effect
Norepinephrine transporter	Weak inhibitor	Antidepressant effect
Dopamine transporter	Weak inhibitor	Antidepressant effect
Dopamine 2 receptor	Agonist	Acute psychotomimetic effects
Serotonin (5-HT <sub>3</sub> ) receptor	Weak antagonist	Antidepressant effect
<b>Cholinergic system</b>		
Cholinesterase	Inhibitor	Procognitive effects
α7 Nicotinic receptor	Antagonist	Antidepressant effects
α4 β2 Nicotinic receptor	Antagonist	
Muscarinic receptors (M1–3)	Antagonist	Increased blood pressure and heart rate
<b>Other</b>		
σ <sub>1</sub> Receptor	Agonist	Antidepressant and cardiac effects
σ <sub>2</sub> Receptor	Agonist	Antidepressant and cardiac effects
Mammalian target of rapamycin (mTOR)	Downstream activation via glutamate system	Antidepressant effects
Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)	Downstream from mTOR increasing BDNF levels	Antidepressant and procognitive effects
GABA <sub>A</sub> receptor	Agonist	Acute anxiolytic effects
mTORC1	Activation	Neuroplastic effects

McIntyre RS et al. Am J Psychiatry 2021; 178:383–399

35

Duman RS et al. Mol Psychiatry 2019;24:1816–1832

### Antagonistas NMDA Selectivos en Estudio y con Potencial Antidepresivo

**Estructura del complejo del receptor NMDA basado en cristalografía de subunidades GluN1 (azul) y GluN2B (oro)**

ATD = dominios amino terminales  
 ABD = dominio agonista de glutamato  
 TMD = dominios transmembrana

- Bloqueadores de canales NMDA: ketamina, memantina, AZD-6765
- Moduladores alostéricos selectivos GluN2B: rapastinel, ifenprodil (CP101,606), CERC-301, Ro 25-6981

36

### Cascadas de Transducción de Señales Activadas por Ketamina

**El antagonismo postsináptico del receptor de NMDA:**

- ↑ glutamato presináptico → estimula receptores AMPA → Na<sup>+</sup> → fosforilación de mTOR:
  - fosforilación de p70S6K → traducción de proteínas sinápticas.
  - Inhibición de 4E-BP impidiendo inhibición de la traducción.
- Inhibición de la eEF2K → ↑ los eEF2 desfosforilada → impide inhibición de la traducción del BDNF en las espinas dendríticas.
- ↑ expresión de proteínas neuromoduladoras involucradas en el andamiaje postsináptico, la dinámica de neurotransmisores y morfogénesis de la columna dendrítica → aprendizaje, memoria y efectos conductuales similares a los antidepresivos.

mTOR, diana de la rapamicina en mamíferos; 4E-BP, proteína de unión al factor de iniciación eucariota 4E; eEF2, factor de elongación eucariota 2;

Niciu MJ et al. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014; 54: 119-139

37

### Primer Estudio Sobre uso de Ketamina en DRT

**Mean Δ HDRS**

Time	Ketamine Treatment	Placebo Treatment
0	0	0
240 min	-8	-2
24 h	-11	-1
48 h	-13	-1
72 h	-14	-1

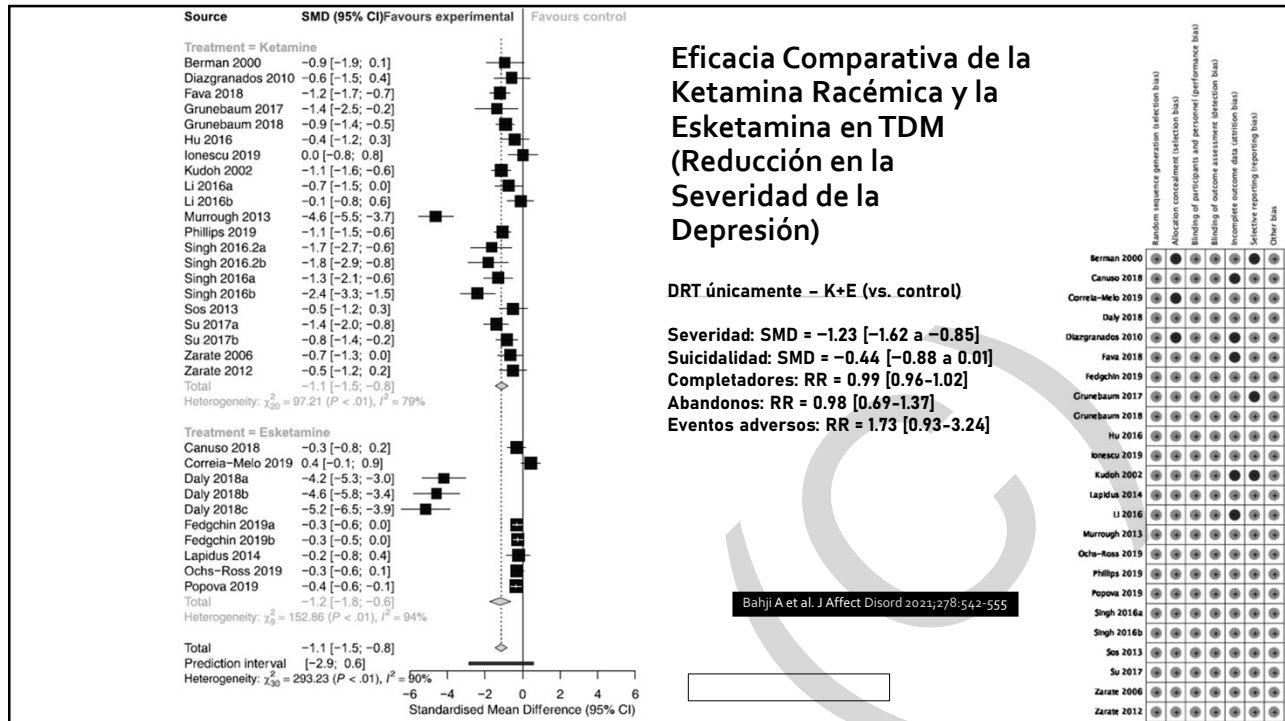
**Mean VAS High Score**

Time	Ketamine Treatment	Placebo Treatment
0	0	0
60 min	85	5
120 min	25	5
180 min	10	5
240 min	5	5
24 h	5	5
48 h	5	5
72 h	5	5

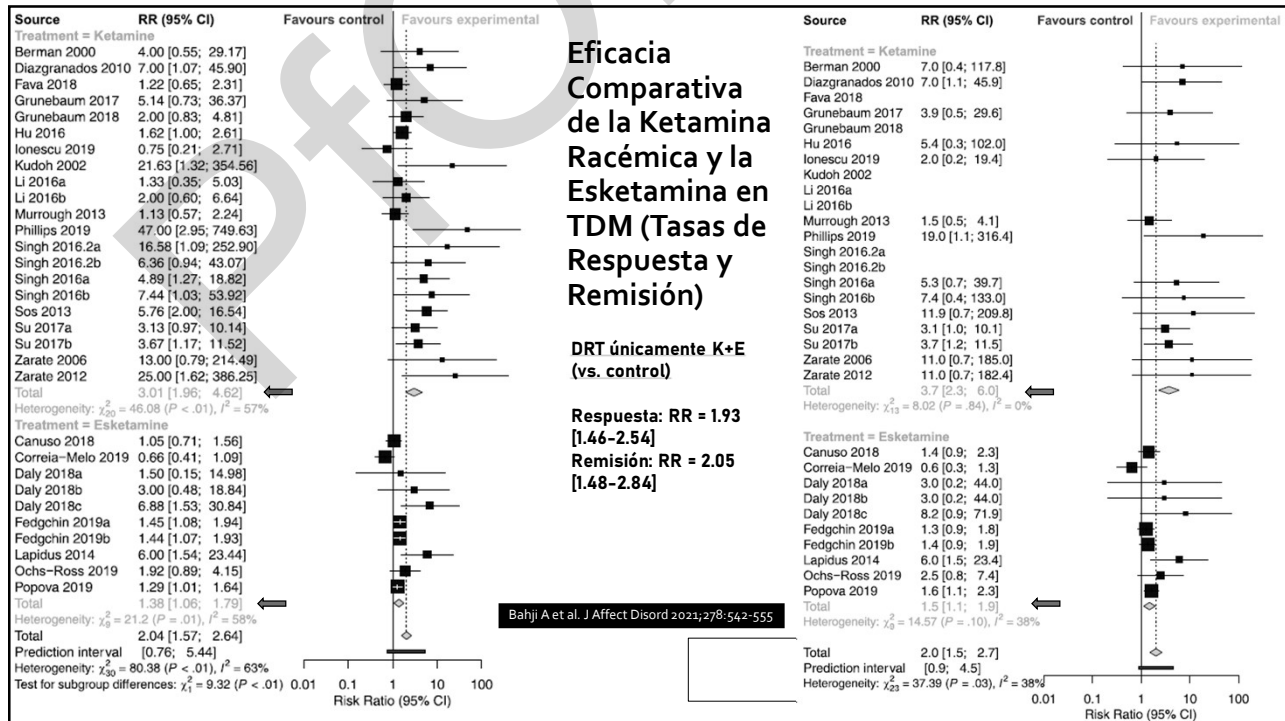
# p <.05; ## p <.01; ### p <.001 vs placebo

Berman RM et al. *Biol Psychiatry* 2000;47:351-354

38



39



40

### Inicio de Acción de la Ketamina IV en Pacientes con TDM

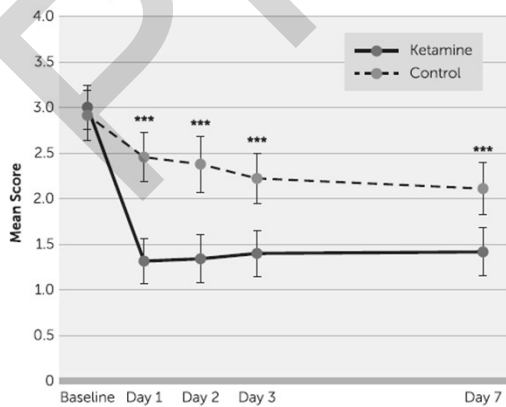
Outcome	Random effects model	I <sup>2</sup>	Outcome	Random effects model	I <sup>2</sup>
<b>4-12 h</b>			<b>Two weeks</b>		
Suicidality	SMD = -0.7045 [-1.2148; -0.1942]	82.9	Response	RR = 1.5796 [1.1926; 2.0921]	50.2
<b>24 h</b>			Remission	RR = 7.5979 [2.8489; 20.2632]	0.0
Response	RR = 2.6011 [1.8599; 3.6378]	61.0	Score	SMD = -0.6418 [-0.9020; -0.3817]	75.8
Remission	RR = 3.2823 [2.0966; 5.1385]	8.7	Suicidality	SMD = -0.2506 [-0.5182; 0.0170]	0.0
Score	SMD = -1.0636 [-1.3926; -0.7346]	89.3	<b>Three weeks</b>		
Suicidality	SMD = -0.6876 [-1.1461; -0.2291]	81.2	Response	RR = 5.4566 [2.7713; 10.7437]	70.2
<b>48 h</b>			Remission	RR = 4.9525 [1.0471; 23.4241]	10.2
Response	RR = 1.4124 [1.0217; 1.9524]	57.2	Score	SMD = -0.2618 [-0.3908; -0.1328]	0.0
Score	SMD = -1.0474 [-1.5189; -0.5759]	79.5	<b>Four weeks</b>		
<b>72 h</b>			Response	RR = 1.3891 [1.1655; 1.6557]	27.8
Response	RR = 2.1836 [1.4397; 3.3120]	68.5	Remission	RR = 1.5309 [1.2056; 1.9438]	25.2
Remission	RR = 2.3576 [1.1980; 4.6396]	51.0	Score	SMD = -0.3037 [-0.4346; -0.1728]	0.0
Score	SMD = -0.8763 [-1.2076; -0.5450]	75.4	Suicidality	SMD = -0.1602 [-0.4472; 0.1268]	0.0
Suicidality	SMD = -0.9243 [-1.5804; -0.2683]	79.9	<b>One week</b>		
<b>One week</b>			Response	RR = 1.8660 [1.3805; 2.5220]	56.5
Response	RR = 1.8660 [1.3805; 2.5220]	56.5	Remission	RR = 2.5868 [1.2728; 5.2574]	50.2
Remission	RR = 2.5868 [1.2728; 5.2574]	50.2	Score	SMD = -1.0179 [-1.3615; -0.6743]	89.6
Score	SMD = -1.0179 [-1.3615; -0.6743]	89.6	Suicidality	SMD = -0.4287 [-0.8202; -0.0373]	67.6
Suicidality	SMD = -0.4287 [-0.8202; -0.0373]	67.6			

Bahji A et al. J Affect Disord 2021;278:542-555

41

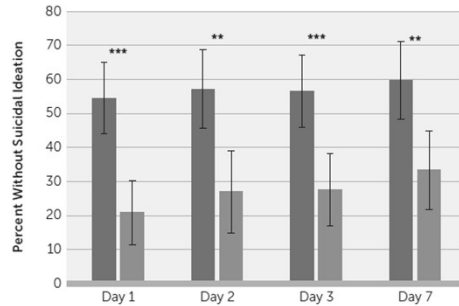
### Efecto de Una Dosis Única de Ketamina IV en Ideación Suicida: Metanálisis

A. Clinician-Reported Suicidal Ideation

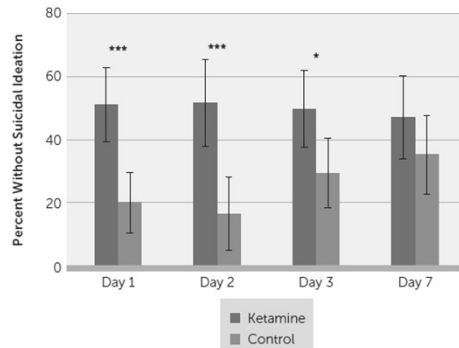


Wilkinson ST et al. Am J Psychiatry 2018;175:150-158

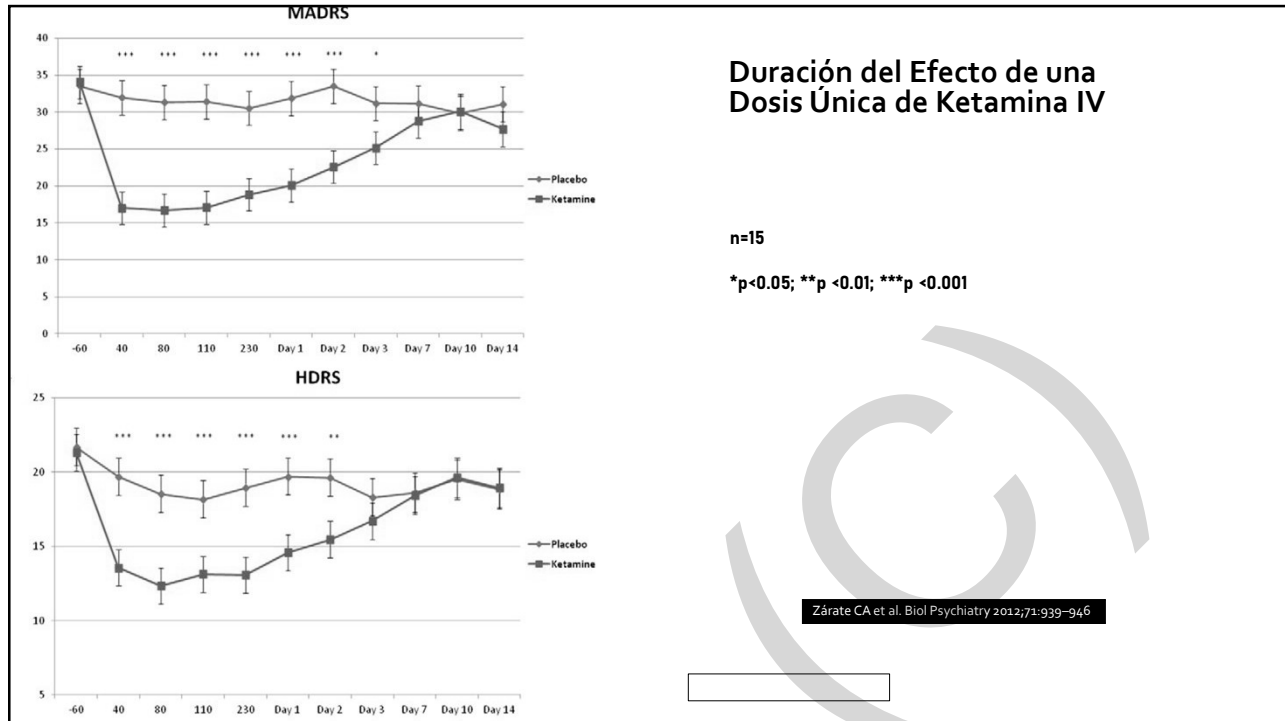
A. Clinician-Administered Measures



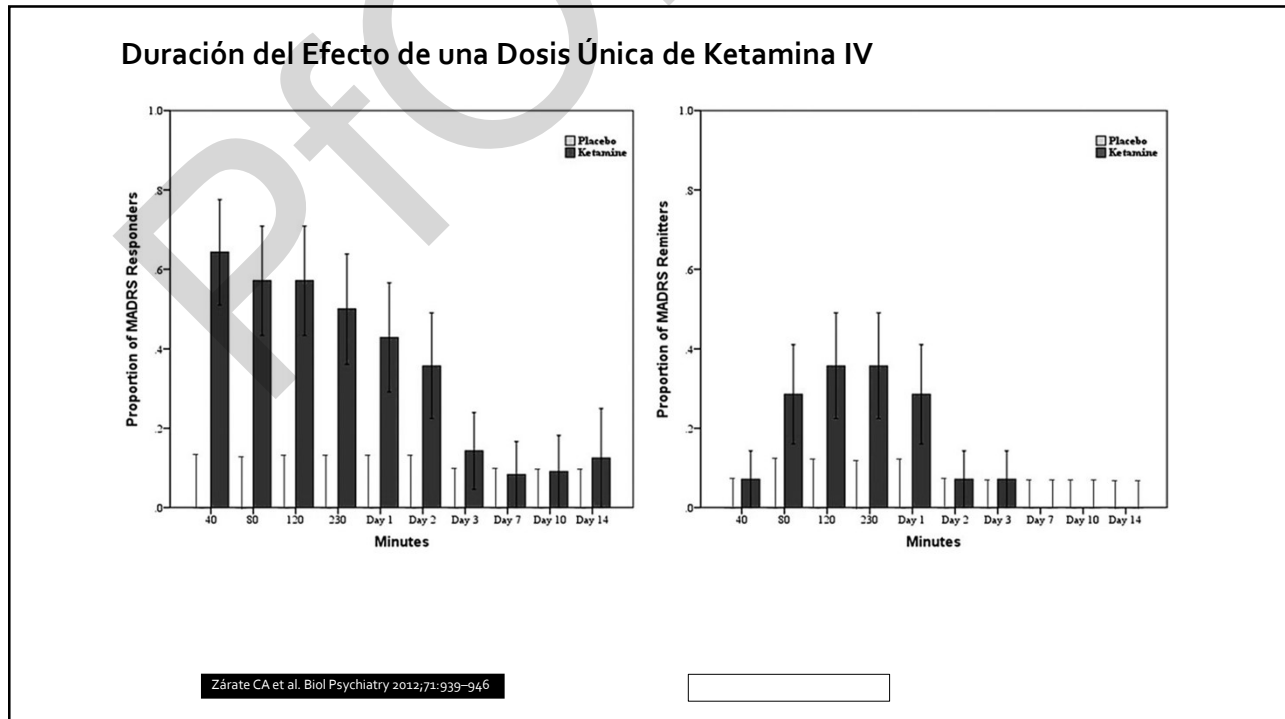
B. Self-Report Measures



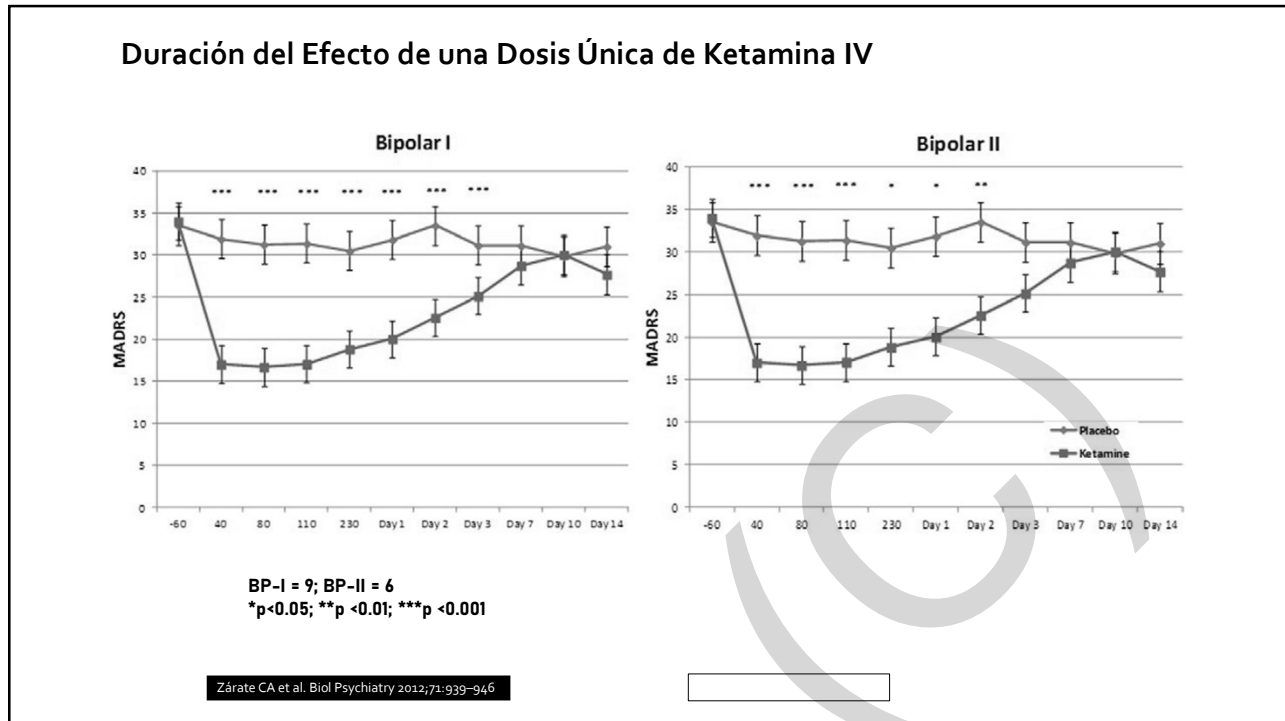
42



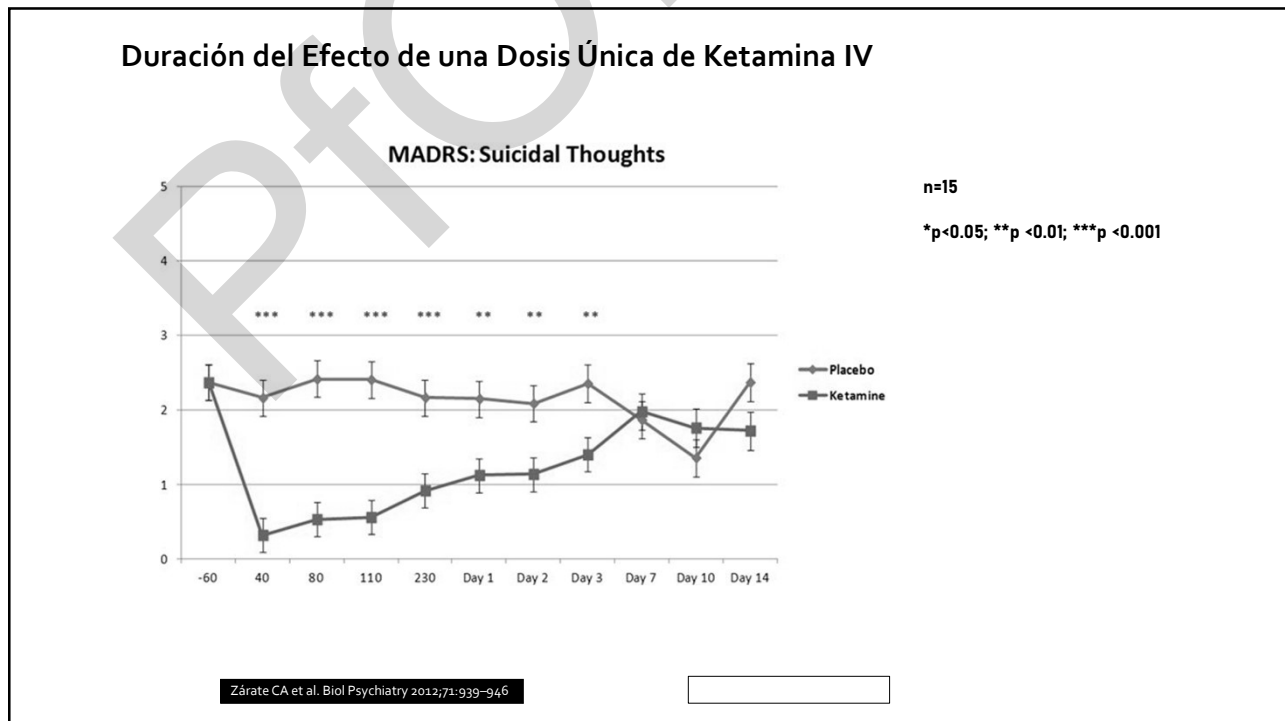
43



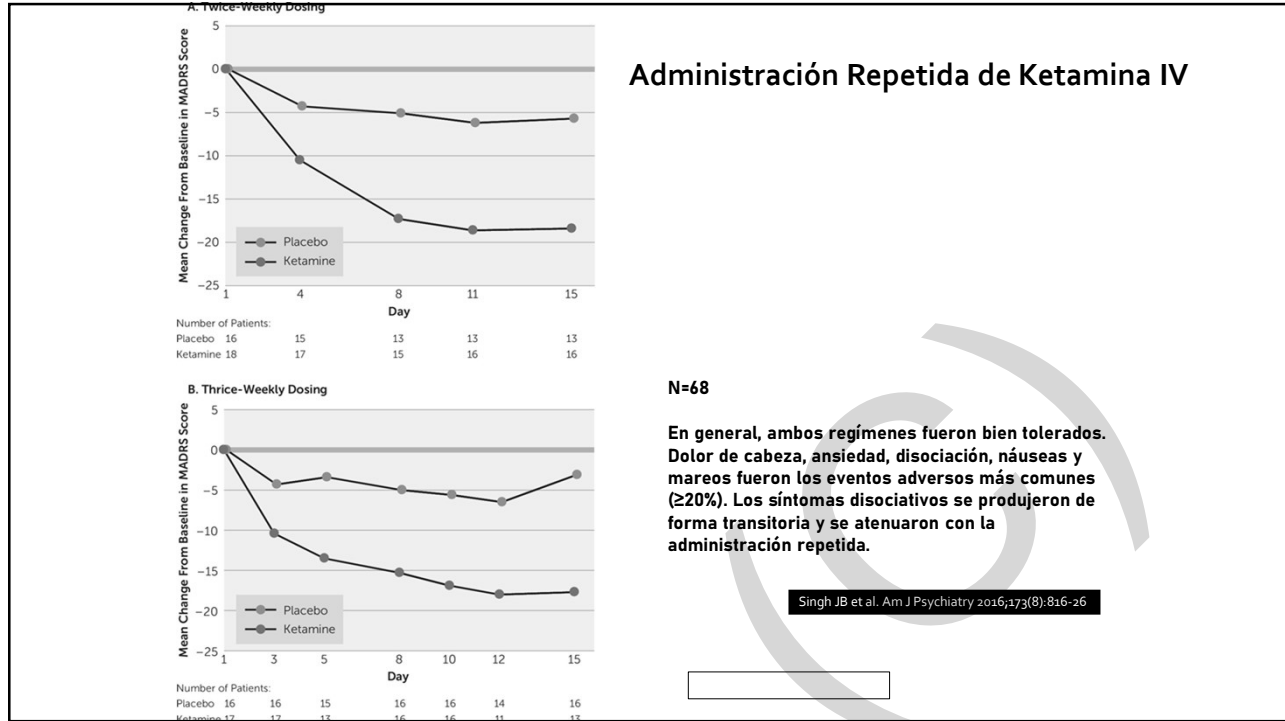
44



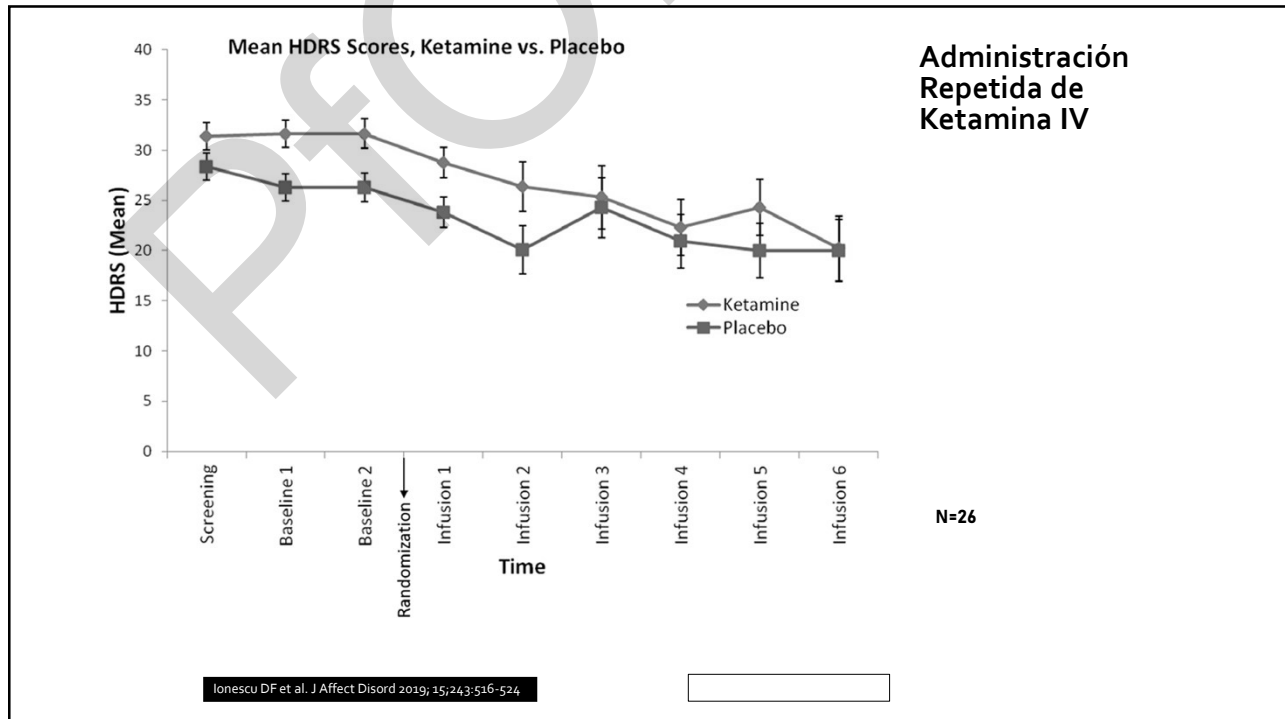
45



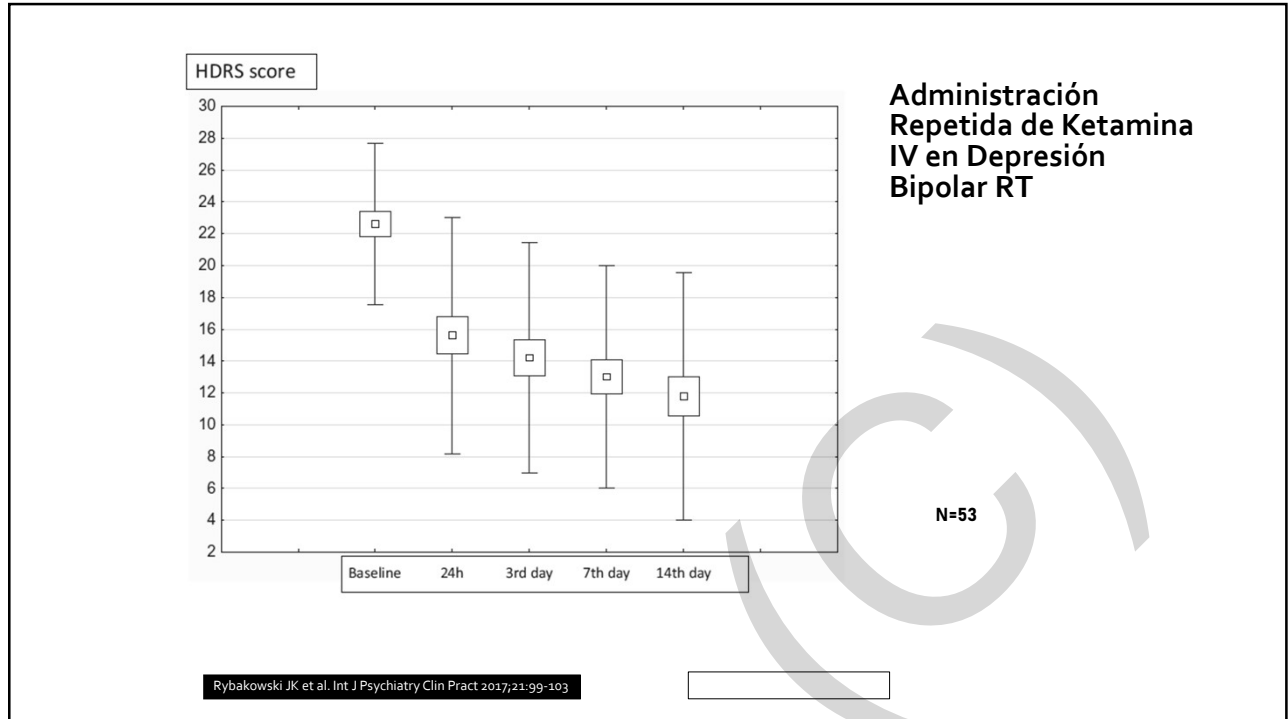
46



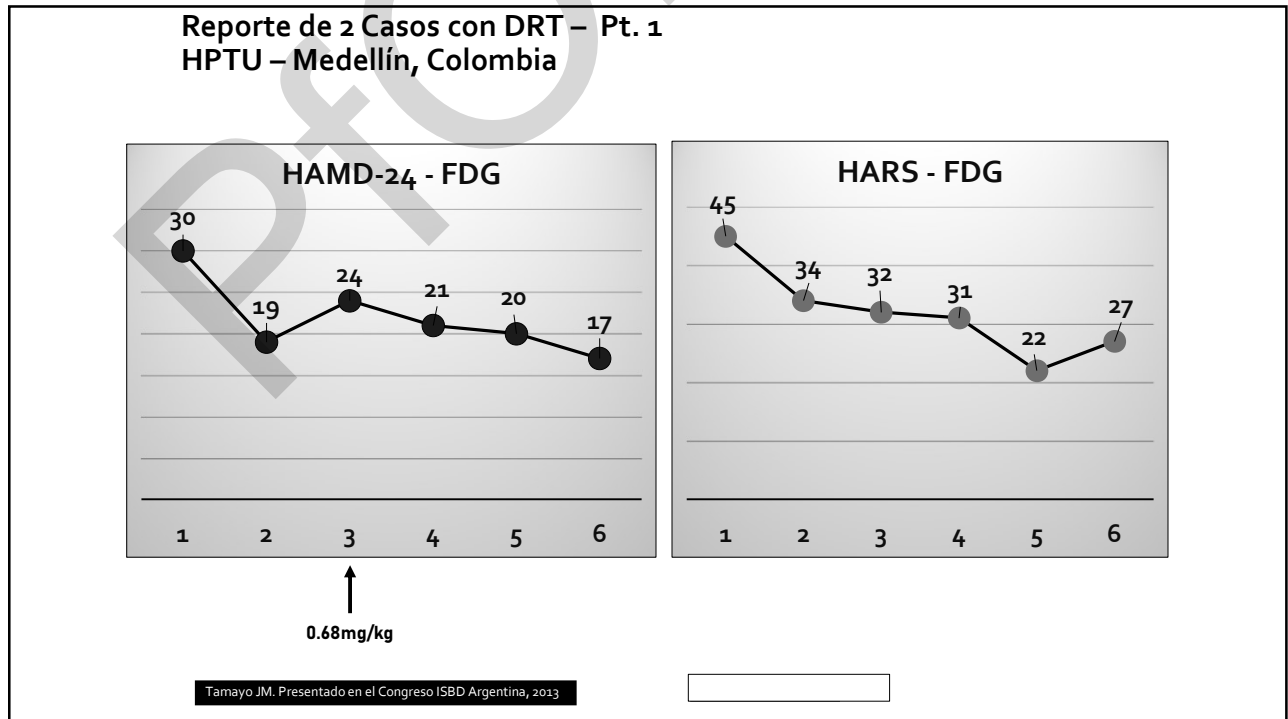
47



48

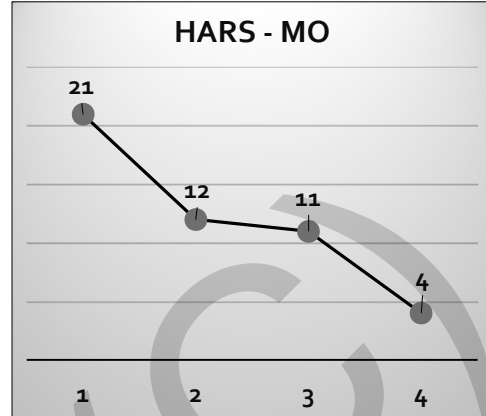
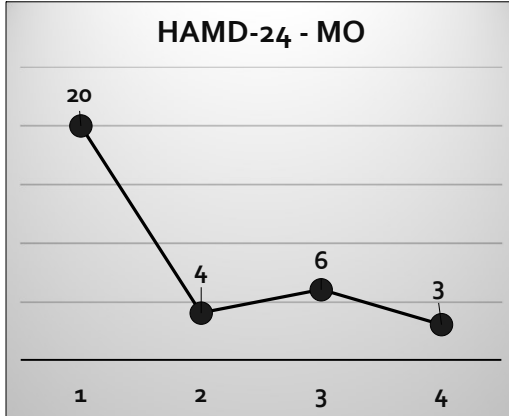


49



50

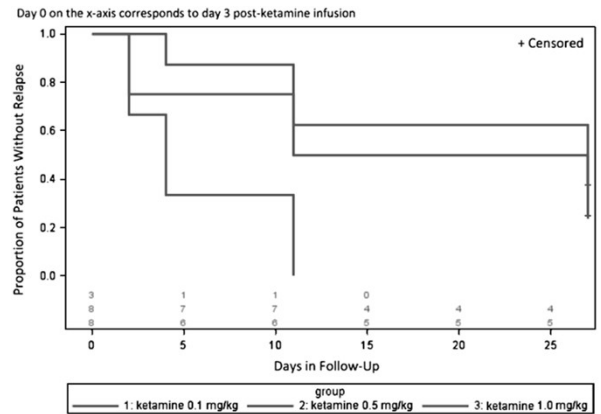
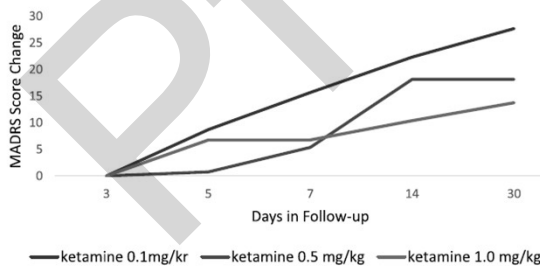
### Reporte de 2 Casos con DRT – Pt. 2 HPTU – Medellín, Colombia



Tamayo JM. Presentado en el Congreso ISBD Argentina, 2013

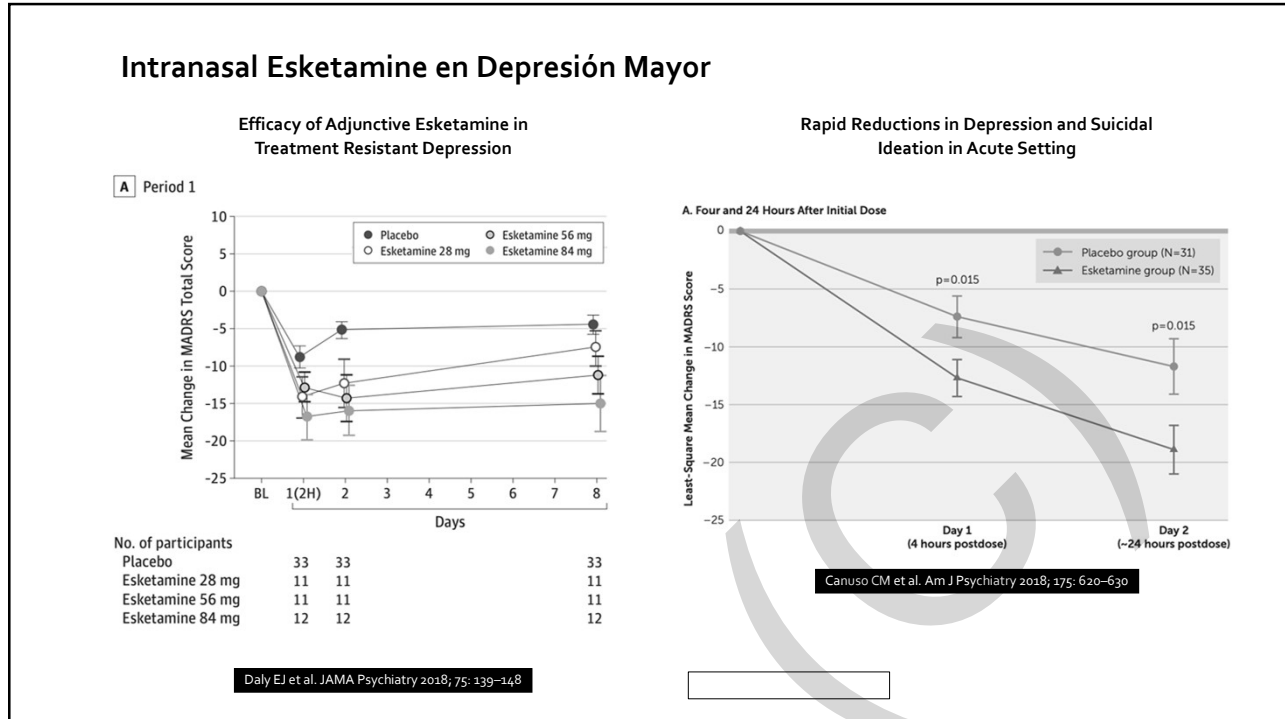
51

### Cambio en la MADRS y Proporción de Recaídas a 30 Días Luego de 1 Administración de Diferentes Dosis de Ketamina IV

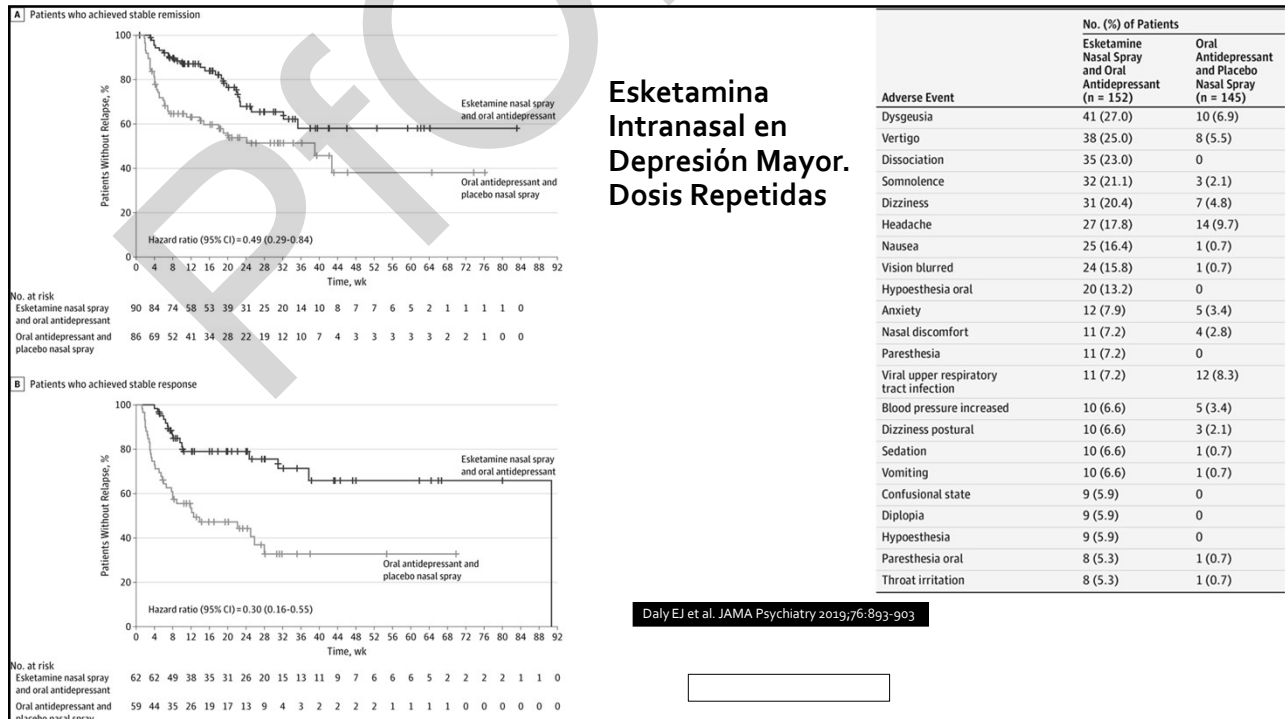


Salloum NC et al. J Affect Disord 2020;260:131-139

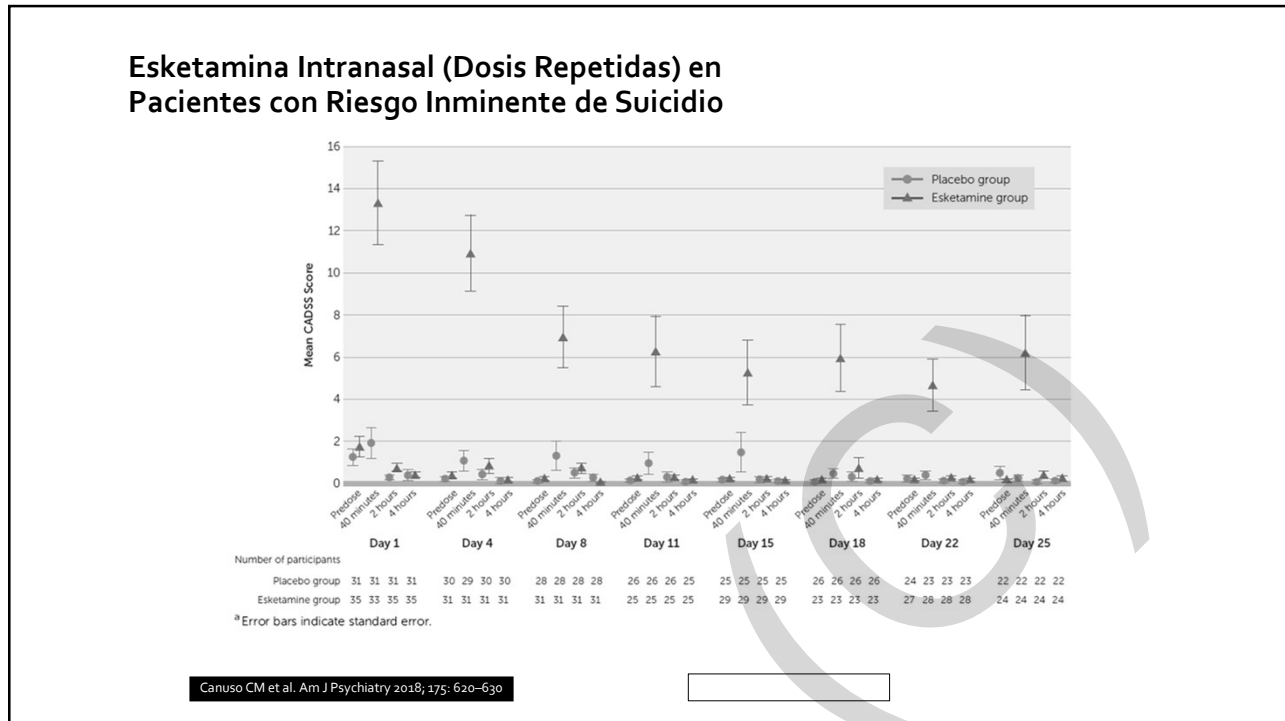
52



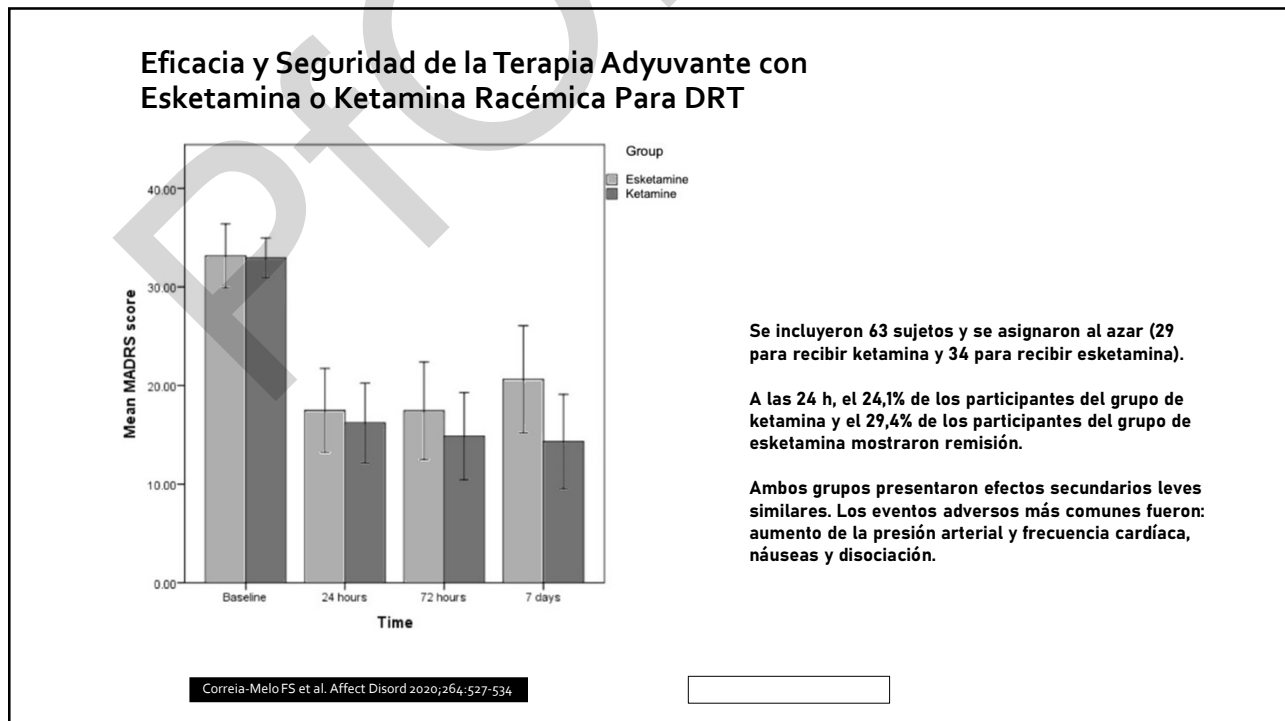
53



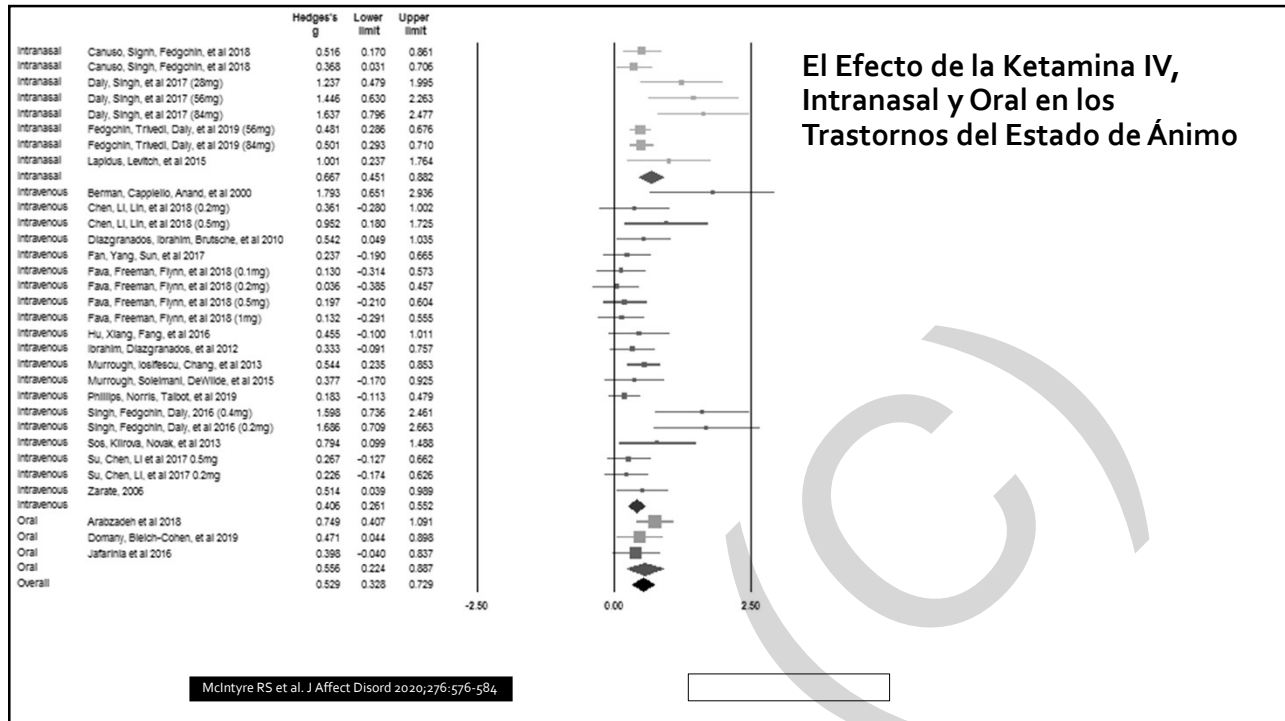
54



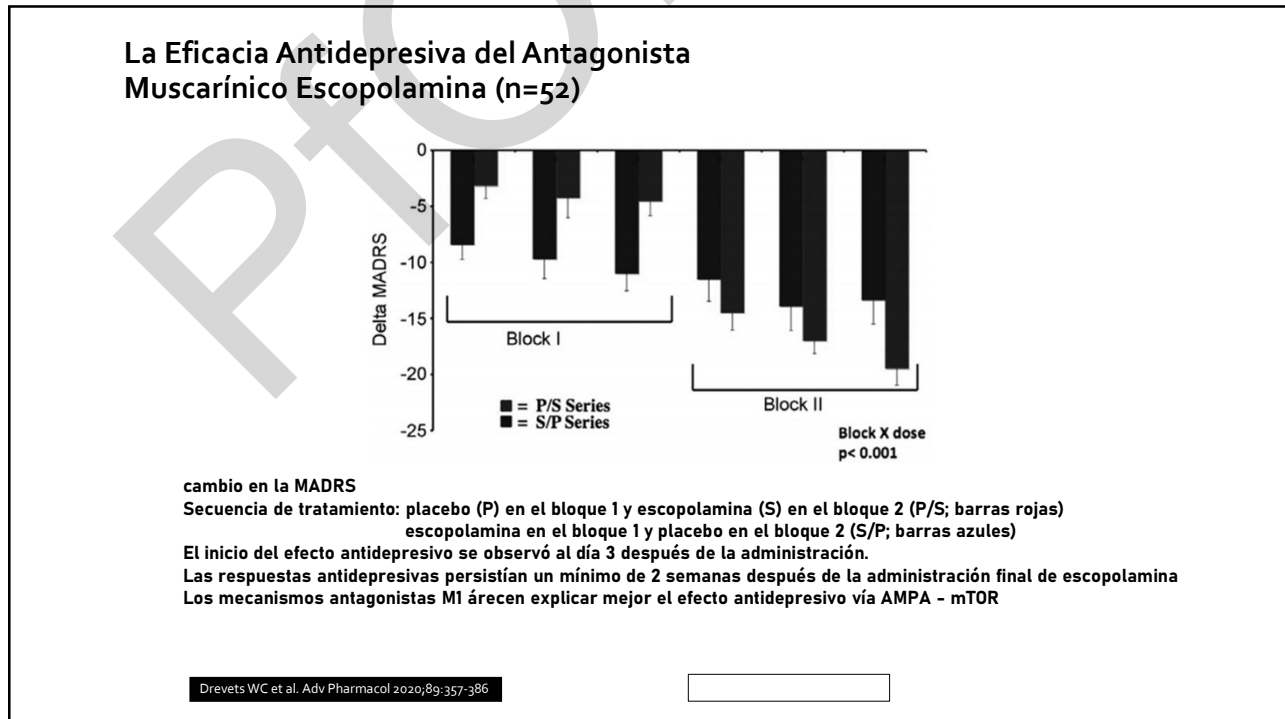
55



56



57



58

## Tratamiento de las DRT con Terapias de Estimulación Eléctrica Cerebral

59

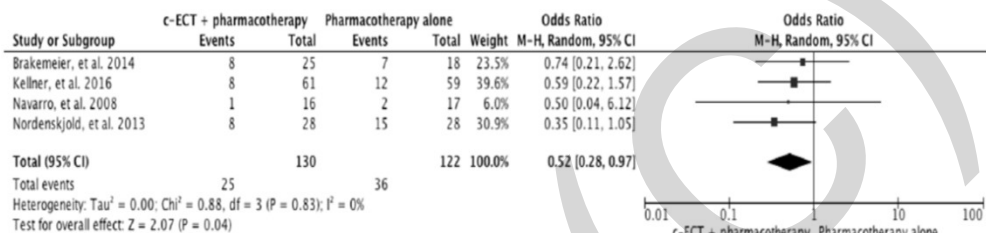
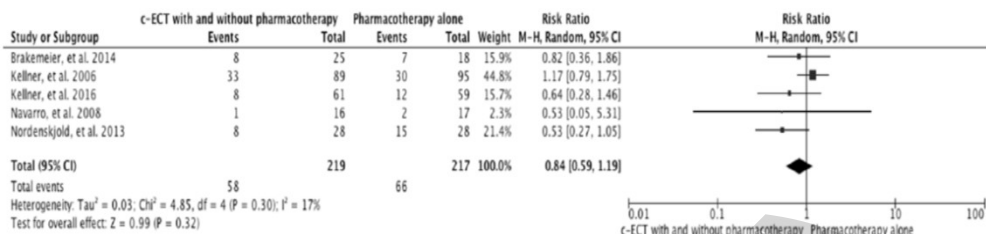
### Terapia Electroconvulsiva en DRT

- La TEC es la mejor opción terapéutica establecida para la DRT que se administra como una serie de pulsos eléctricos de alta frecuencia, unilateral o bitemporalmente.
- La estimulación eléctrica repetitiva sobre la corteza da como resultado un aumento en la tasa de disparo de células piramidales con la posterior generalización de la actividad cortical y producción de una convulsión tónico-clónica generalizada, que termina automáticamente en 30-60 s.
- La TEC se aplica 2-3 veces por semana para un total de 6 a 18 sesiones.
- Más de la mitad de los sujetos muestran una mejoría en la primera semana.
- La TEC de pulso estándar bitemporal es la forma más usada con una tasa de respuesta de hasta el 75%. Un 65% de los pacientes que se sometieron a TEC bilateral 3 veces por semana logró la remisión a la 10ª sesión.

Voineskos D et al. Neuropsychiatr Dis Treat 2020;16:221-234

60

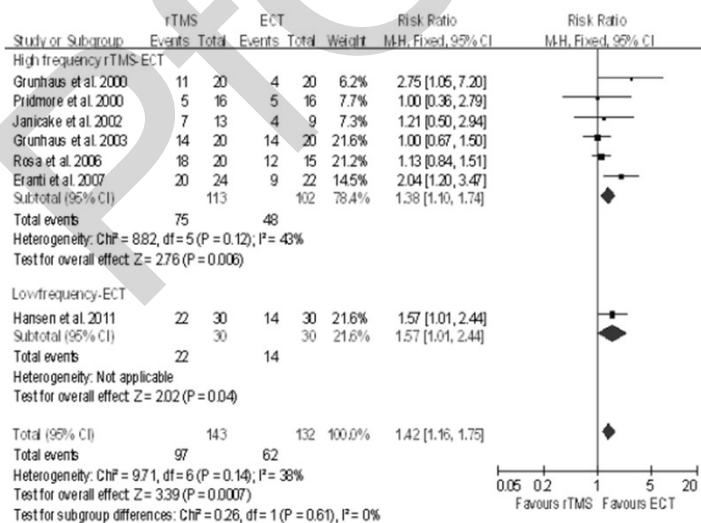
### Recaídas con TEC en Pacientes con DRT a 6 Meses



Elias A et al. Aust N Z J Psychiatry 2018;52:425-426

61

### Remisión con TEC Versus EMT en Pacientes con DRT

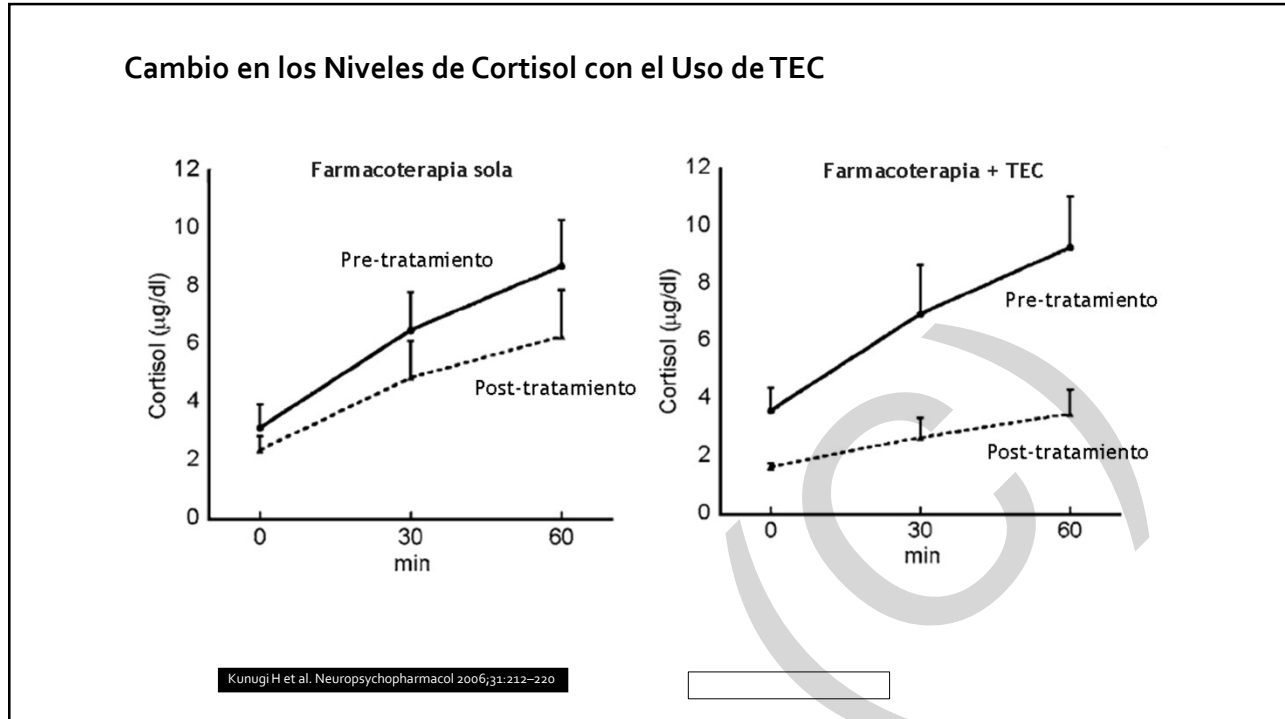


Remisión:  
ECT vs. rTMS [53% vs 32.2%]

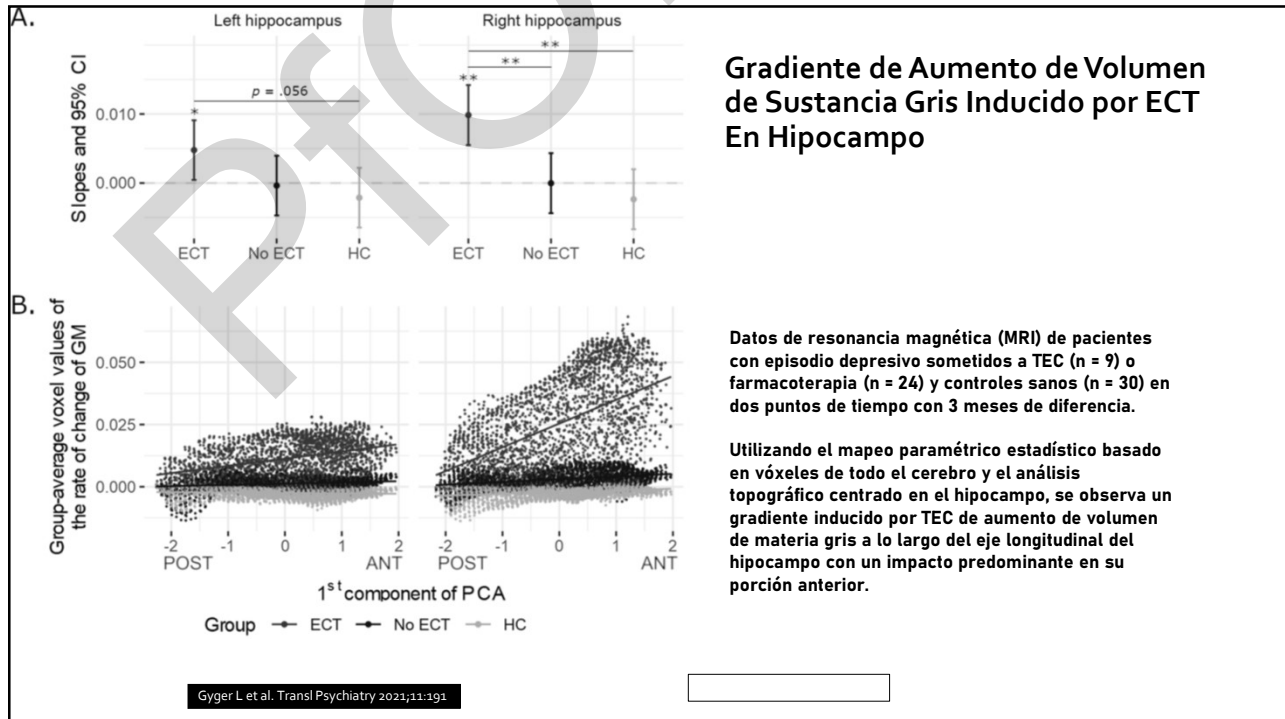
Disfunción cognitiva:  
Sin diferencia (MD=0.65;  
95%CI=-0.51 a 1.82; p=0.27)

Ren Jet et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2014;51:181-9

62

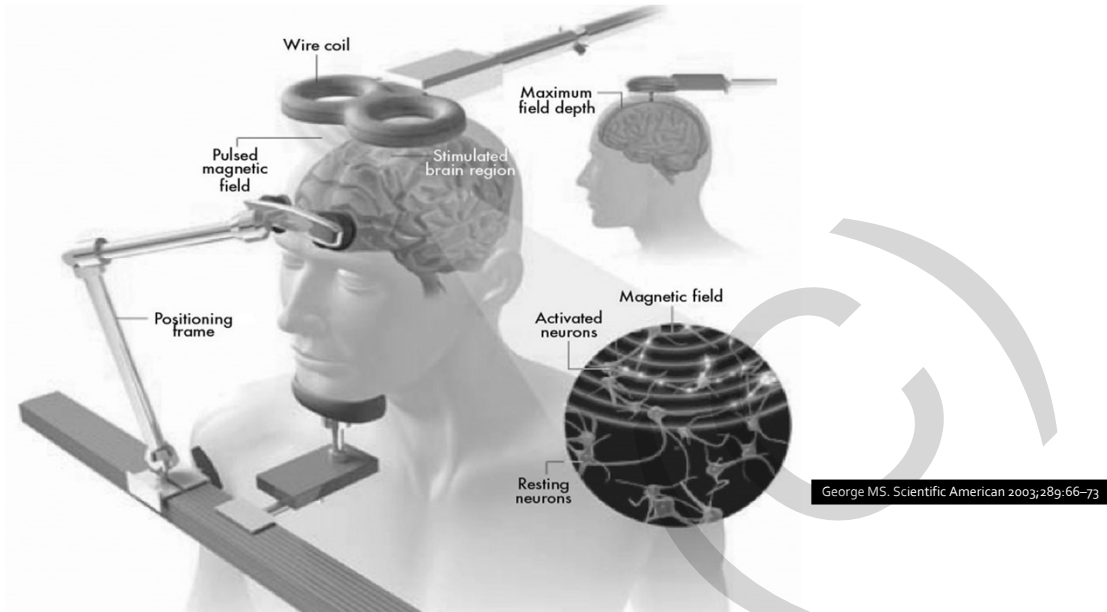


63



64

## Estimulación Magnética Transcraneana (EMT)



65

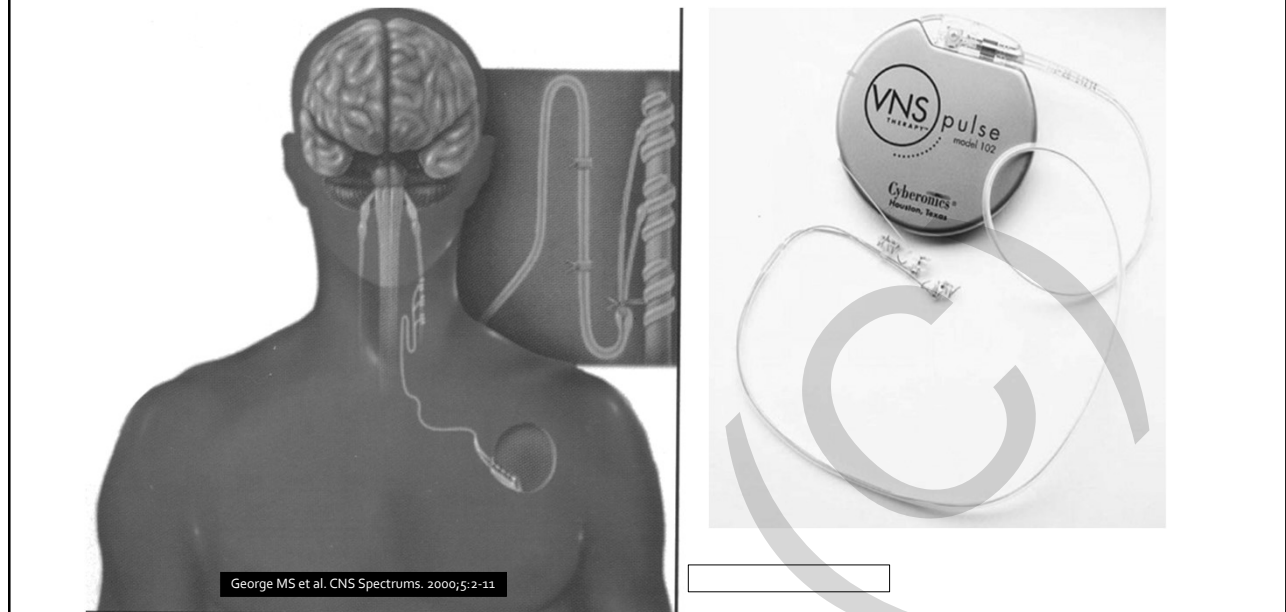
## Terapia Magnética Transcraneana en DRT (Theta Burst)

- Estimulación magnética transcraneal repetitiva no invasiva (rTMS), que utiliza campos magnéticos para estimular pequeñas regiones del cerebro por inducción electromagnética
- El tratamiento depende de que los pacientes asistan a las sesiones durante varias semanas todos los días y la tasa de abandono es alta.
- El estímulo theta burst es una alternativa de rTMS acelerado en el que breves ráfagas de estímulos imitan los ritmos theta endógenos. Se aplican en frecuencia alta y repetida a intervalos de hasta 5 veces en un segundo permitiendo reducir la duración de la sesión a 3 min (vs. 40 min) y en un período de tiempo más corto (6 días vs. 30 días).
- iTBS es tan eficaz como la rTMS para disminuir los síntomas depresivos y los efectos adversos (en su mayoría dolores de cabeza) fueron similares.
- Un estudio demostró que la eficacia de la iTBS podría estar relacionada con la disminución de N-acetil-aspartato (NAA) y aumentos volumétricos en la circunvolución dentada izquierda.

Postorivo D & Tye SJ. Curr Treat Options Psych 2021; 8:141-157

66

## Sistema de Estimulación Nerviosa Vagal (ENV)



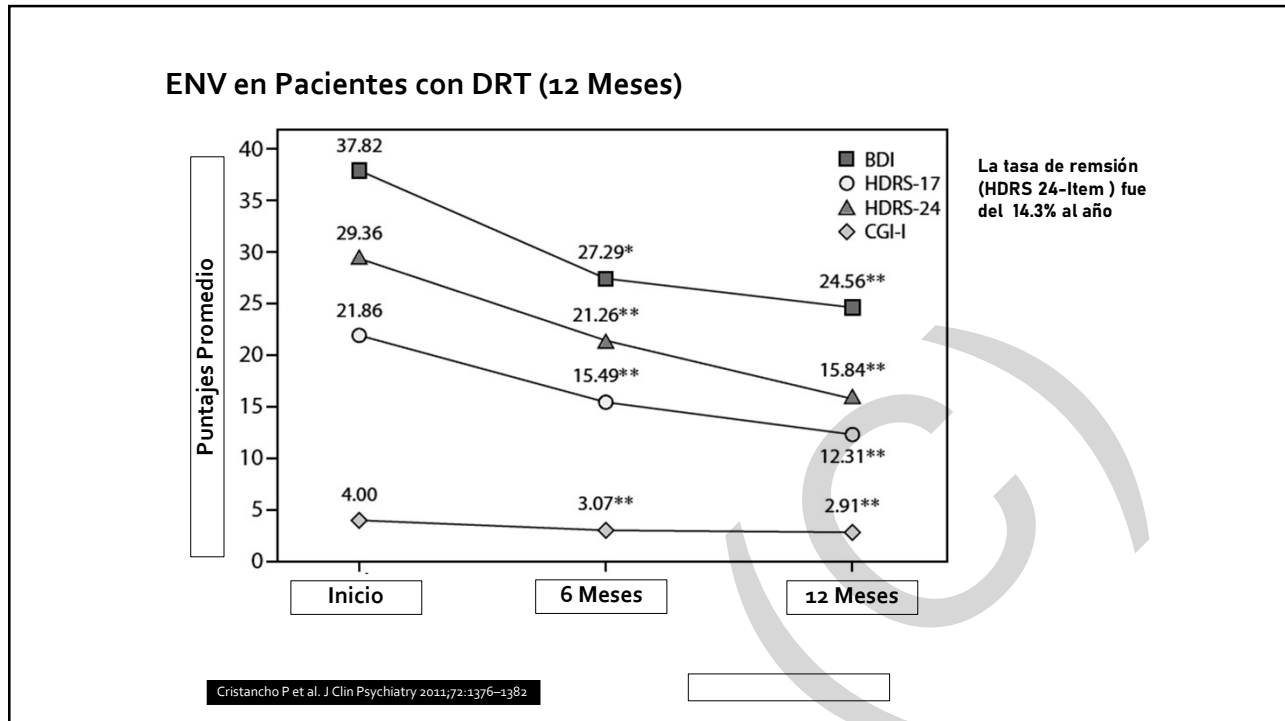
67

## Estimulación del Nervio Vago y Trigémico en DRT

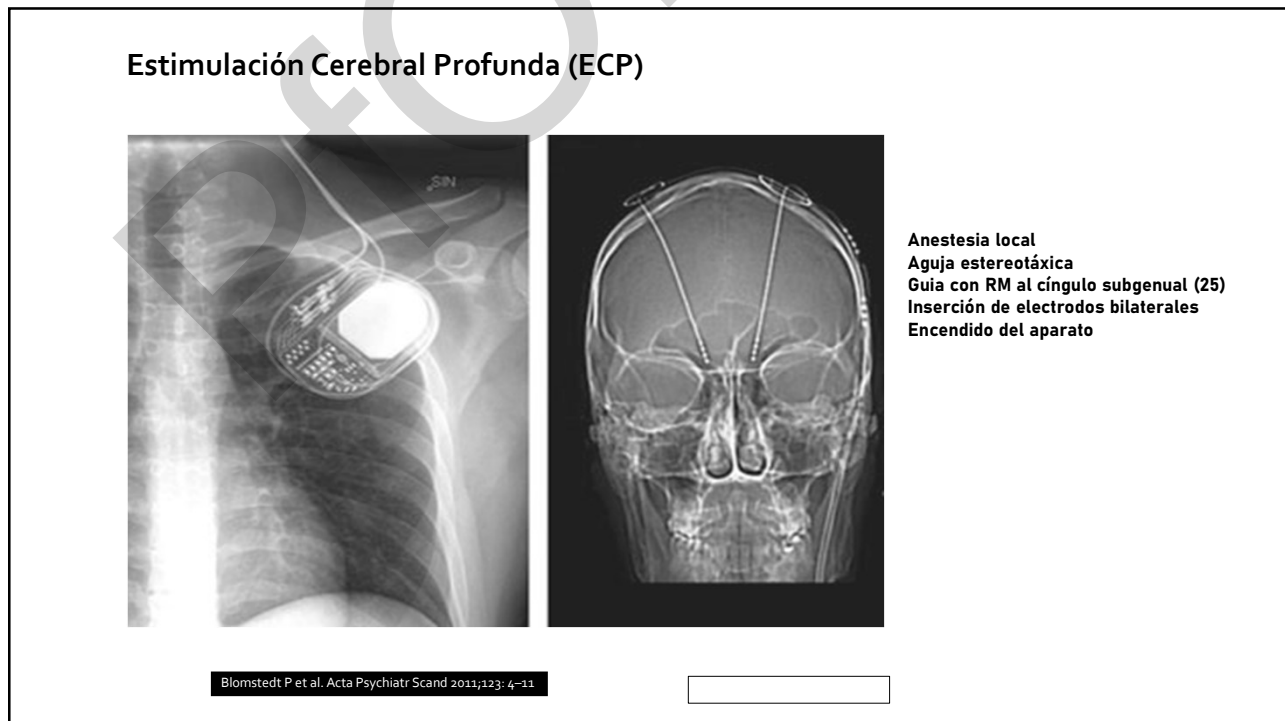
- La ENV consiste en estimulación eléctrica crónica del nervio vago izquierdo.
- Varios estudios clínicos han demostrado efectos positivos de la ENV en la depresión, con modulación de la actividad metabólica dentro de los circuitos del estado de ánimo y promoción de la plasticidad del hipocampo.
- La ENV tiene limitaciones debido a su alto costo e irreversibilidad debido al riesgo de daño a los nervios. Por esta razón, la estimulación del nervio trigémico ha surgido como una alternativa menos invasiva y reversible (estimulación transcutánea)
- Dos ECAs de ENT para el tratamiento de la DRT mostraron tasas de remisión del 50% y de reducción del 36,15% en la severidad de la HDRS-17.

Postorivo D & Tye SJ. Curr Treat Options Psych 2021; 8:141-157

68



69



70

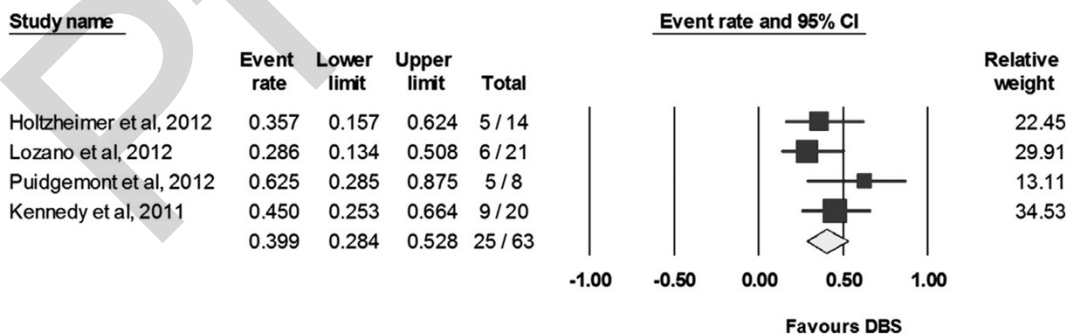
## Estimulación Cerebral Profunda en DRT

- La estimulación cerebral profunda (ECP) es un procedimiento quirúrgico que implica la colocación de electrodos en diferentes áreas cerebrales. Estos electrodos producen impulsos de alta frecuencia que modulan la actividad de las redes neuronales.
- La ECP de cíngulo subgenual ha demostrado tasas de respuesta de hasta un 48% y de 25% de remisión a 2 años.
- Otros objetivos quirúrgicos efectivos son: la rama anterior de la cápsula interna, el núcleo accumbens, la habénula lateral y el paquete prosencefálico medial.
- La ECP lleva a disminución en la actividad metabólica en subregiones prefrontales (corteza orbital prefrontal, cíngulo subgenual y núcleo caudado), aumento del BDNF y estimulación de la sustancia blanca (fórcaps menor, fascículo uncinado, cíngulo y fibras fronto-estriadas).

Postorivo D & Tye SJ. *Curr Treat Options Psych* 2021; 8:141–157

71

## ECP Sobre Cíngulo SubGenual en Pacientes con DRT. Meta-Análisis (12 Meses)

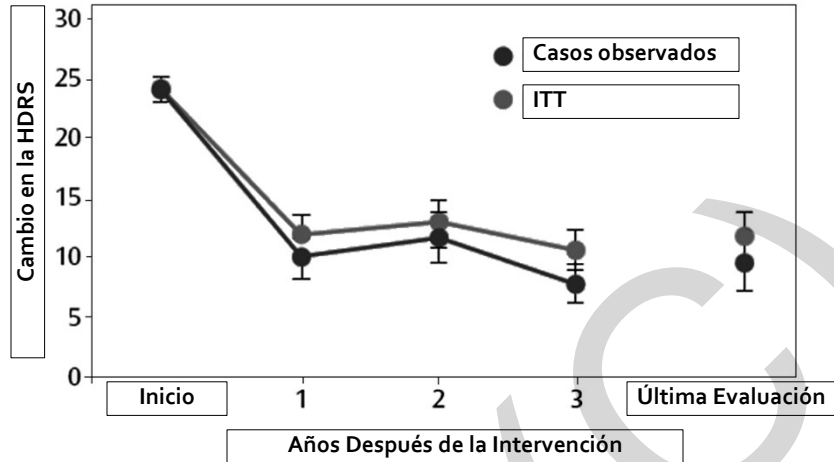


OR respuesta: 39.9% (95%CI 28.4% a 52.8%)  
 OR remisión: 26.3% (95%CI 13% a 45.9%)

Berlim MT et al. *J Affect Disord* 2014;159:31–38

72

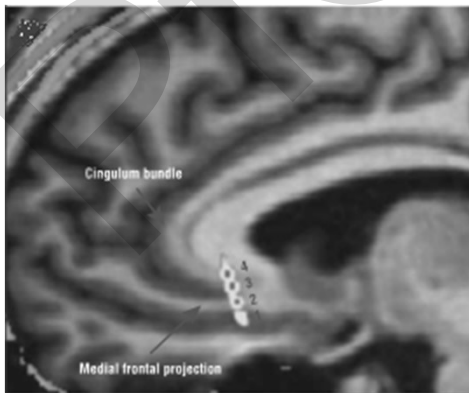
### ECP en Pacientes con DRT. Seguimiento de 3 a 6 Años – Reducción en la HAMD-17 (n=20)



Kennedy SH et al. Am J Psychiatry 2011; 168:502-510

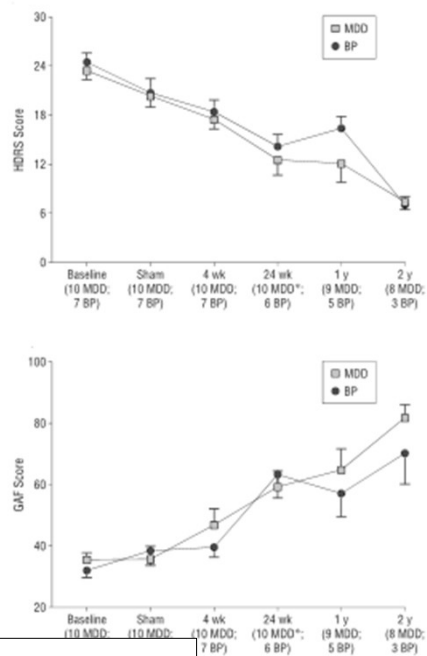
73

### ECP en Pacientes Unipolares y Bipolares Refractarios al Tratamiento



No se observaron diferencias significativas entre pacientes unipolares y bipolares

Holtzheimer PE et al. Arch Gen Psychiatry 2012;69:150-158



74

## Otras Estimulaciones Cerebrales en DRT

- **Estimulación de corriente directa transcraneal prefrontal (tDCS):** requiere la colocación de electrodos en la cabeza del paciente para provocar una corriente eléctrica débil y constante que altera el potencial eléctrico de las neuronas, modulando la excitabilidad de redes disfuncionales. Los efectos antidepresivos de la tDCS aparecen cuando se coloca sobre el CPFDL izquierda (a través de estimulación anódica).
- **Estimulación magnética de campo bajo (LFMS):** consiste en el uso de imágenes espectroscópicas magnéticas ecoplanares (EP-MRSI) que funciona a través de un gradiente específico de campos magnéticos que varía en el tiempo. Los campos eléctricos son demasiado bajos para inducir la despolarización.

Postorivo D & Tye SJ. Curr Treat Options Psych 2021; 8:141-157

75

**¡Gracias!**



PfOL.info  
@psychopharmacol

76