

1

NEURO
WEEKEND
COSTA RICA 2021

¿Qué es Medicina Basada en la Evidencia?

- ▣ Medicina basada en evidencia (MBE) → método científico → organizar y aplicar datos → mejores decisiones de atención médica.
- ▣ Mejor ciencia disponible + experiencia clínica + valores del paciente → mejor decisión médica.
- ▣ Pasos para aplicar la MBE [Práctica Basada en la Evidencia (PBE)]:
 - Definición de una pregunta clínicamente relevante
 - Buscar la mejor evidencia
 - Valorar críticamente la evidencia
 - Aplicar la evidencia
 - Evaluación del desempeño de la MBE

Tenny S, Varacallo M. Evidence Based Medicine. [Updated 2020 Nov 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021

2

NEURO WEEKEND
COSTA RICA 2024

¿Qué es Medicina Basada en la Evidencia?

- Recomendaciones de experto ≠ resultados de un conjunto de estudios bien realizados.
- Los niveles de evidencia deben clasificarse de acuerdo con su fuerza relativa.
- La evidencia comúnmente se estratifica en 6 niveles diferentes:
 - Nivel IA: evidencia obtenida de un metanálisis de ECAs.
 - Nivel IB: evidencia obtenida de un único ECA bien realizado y bien diseñado.
 - Nivel IIA: evidencia de al menos un ECA no aleatorizado bien diseñado y ejecutado.
 - Nivel IIB: evidencia de al menos un estudio de cohortes o de casos y controles.
 - Nivel III: evidencia de al menos un estudio no experimental como series de casos.
 - Nivel IV: opiniones de expertos.

Tenny S, Varacallo M. Evidence Based Medicine. [Updated 2020 Nov 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

3

NEURO WEEKEND
COSTA RICA 2024

Pirámide de la Evidencia en Medicina

Observational Studies

Experimental Studies

Meta-Analysis

Systematic Review

Randomized Control Trial

Cohort Studies

Case Control Studies

Case Series

Case Reports

Editorials, Opinions, and Ideas

Animal Research

In Vitro Research

Tenny S, Varacallo M. Evidence Based Medicine. [Updated 2020 Nov 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

4

NEURO WEEKEND
COSTA RICA 2021

¿Qué es Medicina Basada en la Evidencia?

- ❑ El paciente suele tener diferencias sustanciales de la población en un estudio.
- ❑ El médico debe utilizar su juicio clínico para evaluar esas variaciones.
- ❑ Los valores o preferencias del paciente pueden entrar en conflicto con algunas de las posibles opciones.
- ❑ El paso final es una reevaluación del paciente y del resultado clínico.

Tenny S, Varacallo M. Evidence Based Medicine. [Updated 2020 Nov 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

5

NEURO WEEKEND
COSTA RICA 2021

En Resumen, ¿Por Qué Usar Prácticas de Psicofarmacología Basadas en la Evidencia?

- ❑ Las prácticas basadas en la evidencia (PBE) implican: evaluación inicial → selección de tratamiento → monitoreo continuo.
- ❑ El conocimiento del médico se desactualiza y la nueva evidencia a menudo cambia la práctica clínica.
- ❑ Hay una sobrecarga de información y poco tiempo.
- ❑ Se deben establecer criterios metodológicos para evaluar estudios, crear listas de tratamientos que cumplen con estos criterios y promover estos tratamientos.
- ❑ Los médicos tienen la responsabilidad de educar a sus pacientes para asegurar que sus elecciones sean informadas por buen conocimiento.

Lee CM & Hunsley J. Can J Psychiatry 2015;60:534-540

6

NEURO WEEKEND COSTA RICA 2024

¿Pueden Coexistir La PBE y La Medicina Basada en la Eminencia o Experiencia?

- ❑ NO. La PBE ≠ medicina "basada en la eminencia/experiencia", visión paternalista en virtud de la experiencia clínica.
- ❑ La calidad de la evidencia es un continuo. La PBE también fomenta la degradación de la evidencia si tolera fallas metodológicas.
- ❑ Los estudios retrospectivos, por ejemplo, son evidencia de Nivel III por el sesgo de recuerdo.

Madden K & Bhandari M. In: Rivière C & Vendittoli PA, eds. Springer, 2020. Chapter 1.

7

NEURO WEEKEND COSTA RICA 2024

¿Pueden Coexistir La PBE y La Medicina Basada en la Eminencia o Experiencia?

- ❑ La opinión de un "experto" es evidencia de Nivel V (la más baja) porque las opiniones pueden estar fácilmente sesgadas por puntos de vista personales, conflictos de intereses y otros factores como el sesgo de confirmación.
- ❑ Al aplicar una lente crítica a los estudios, podemos practicar el "escepticismo ilustrado" para estar razonablemente seguros de que los tratamientos que elegimos utilizar son efectivos.

Madden K & Bhandari M. In: Rivière C & Vendittoli PA, eds. Springer, 2020. Chapter 1.

8

NEURO WEEKEND
COSTA RICA 2024

¿Pueden Coexistir La PBE y La Medicina Basada en la Eminencia o Experiencia?

- ❑ **Idea errónea 1:** Los resultados de los ensayos clínicos nunca pueden aplicarse a pacientes individuales; sólo se aplican al "paciente promedio".
- ❑ **Idea errónea 2:** La PBE es dogmática y no tiene en cuenta los valores de los pacientes o las diferencias entre los pacientes y no da lugar para el juicio clínico. Pero, la PBE promueve la integración de la evidencia científica con el juicio clínico y los valores del paciente.

Maddh K & Bhandari M. In: Rivière C & Vendittoli PA, eds. Springer, 2020. Chapter 1.

9

NEURO WEEKEND
COSTA RICA 2024

Revisión Sistemática

- ❑ Los estudios fuente de un meta-análisis se identifican a través de una revisión sistemática, que exige una estrategia de búsqueda por adelantado.
- ❑ Los autores también buscan literatura no publicada y escriben a personas y organizaciones que están involucradas en la investigación sobre el tema.
- ❑ Las búsquedas generalmente se realizan de forma independiente por 2 miembros del equipo y los resultados son comparados; las diferencias se resuelven por consenso o por arbitraje de un tercer miembro del equipo.
- ❑ Los resultados paso a paso de la búsqueda se presentan en un "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses" (PRISMA).

Andrade C. J Clin Psychiatry 2020;81(5):20f13698

10

NEURO WEEKEND
COSTA RICA 2024

Meta-Análisis

- Procedimiento que combina matemáticamente y resume los resultados para un resultado específico, extraído de varios estudios empíricos similares.
- Los métodos meta-analíticos se utilizan desde la década de 1930, pero el término meta-análisis fue acuñado mucho más tarde por Gene V. Glass, en 1976.
- El meta-análisis puede proporcionar un resultado que prescinde de la necesidad de opinión y el voto de "expertos" (como se observa en las guías de tratamiento).
- La combinación de los resultados en el meta-análisis proporciona una muestra más grande → mayor significancia estadística.

Andrade C. J Clin Psychiatry 2020;81(5):20f13698

11

NEURO WEEKEND
COSTA RICA 2024

Entendiendo y Evaluando Meta-Análisis

```
graph TD; A[Potentially relevant RCTs identified and screened for retrieval (N = ...)] --> B[RCTs retrieved for more detailed evaluation (N = ...)]; A --> C[RCTs excluded, with reasons (N = ...)]; B --> D[Potentially appropriate RCTs to be included in the meta-analysis (N = ...)]; B --> E[RCTs excluded, with reasons (N = ...)]; D --> F[RCTs included in meta-analysis (N = ...)]; D --> G[RCTs excluded from meta-analysis, with reasons (N = ...)]; F --> H[RCTs with usable information, by outcome (N = ...)]; F --> I[RCTs withdrawn, by outcome, with reasons (N = ...)];
```

Fig. 1. The Quality of Reports of Meta-analysis (QUOROM) flow-diagram (10).

Leucht S et al. Acta Psychiatr Scand 2009;119:443-450; Dawson DV et al. J Am Dent Assoc 2016;147:264-70

12

NEURO WEEKEND
COSTA RICA 2024

Tipo de Variables en Meta-análisis

- ¿Qué es una Variable?
 - Tópicos que son susceptibles de ser modificados (enfermedades, p.ej.), en función de algún motivo determinado o indeterminado (tratamientos o hábitos, p.ej.).
 - Se llama "variable" precisamente porque varía de sujeto a sujeto.
- Tipos de Variables
 - Variables cualitativas: La escala de valores es nominal ("categorías" como religión o sexo).
 - Variables cuantitativas: Las que poseen valores respecto a una escala previamente establecida (severidad de la depresión según la HAMD17, edad, ingresos...).

Leucht S et al. Acta Psychiatr Scand 2009;119:443-450; Dawson DV et al. J Am Dent Assoc 2016;147:264-70

13

NEURO WEEKEND
COSTA RICA 2024

Tipo de Variables en Meta-análisis

- Tipos de Variables Cuantitativas
 - Continua: Son el resultado de medir de forma continua con valores preestablecidos (La HAMD17 da puntajes que van de 0 a 52 y el cambio desde el inicio del tratamiento se da en cualquiera de los valores en ese rango).
 - Dicotómica: Son el resultado de contar y solo pueden tener 2 valores [Para HAMD17, la remisión se logra cuando el puntaje es ≤ 7 (usualmente en 8 semanas). Es dicotómica porque un paciente solo puede ser REMISOR (≤ 7) o NO REMISOR (>7)].

Leucht S et al. Acta Psychiatr Scand 2009;119:443-450; Dawson DV et al. J Am Dent Assoc 2016;147:264-70

14

NEURO WEEKEND
COSTA RICA 2024

Tamaño de Efecto en Meta-Análisis

- Los valores para un resultado especificado se extraen de diferentes estudios y se promedian en meta-análisis → estimación agrupada o estimación resumida. El tamaño del efecto es la magnitud del resultado.
- Tipos de estimaciones: medias, diferencias de medias (MDs) o diferencia de medias ponderada (WMDs), diferencias de medias estandarizadas (SMDs), proporciones, diferencias de proporciones, riesgos relativos (RR), razón de probabilidades (OR)...
- Las estimaciones se presentan junto con intervalos de confianza del 95% (IC).

Andrade C. J Clin Psychiatry 2020;81(5):20f13698

15


NEURO WEEKEND
COSTA RICA 2024

Calculando Tamaños de Efecto de Variables Continuas


- Tipos de tamaño de efecto de variables continuas:
 - diferencias entre grupos (llamada «Cohen's d» o «Hedges' g»): diferencias en las medias + dispersión de los datos (diferencia estandarizada de medias o SMD).
 - medidas de asociación (llamada «r»).
- Un valor de 0.5 significa que la diferencia entre los dos grupos es equivalente a la 1/2 de la SD, mientras que un valor de 1 significa que la diferencia es igual a la SD. Cuanto mayor sea el valor, mayor es el efecto.

Ellis PD. The Essential Guide to Effect Sizes. Cambridge University Press, 1st Ed., 2010

16




Calculando Tamaños de Efecto de Variables Dicotómicas




- ❑ Las comparaciones se basan en la probabilidad de estar en una de dos categorías.
- ❑ Formas de comparar grupos (p y q, por ejemplo):
 - Diferencia de riesgo absoluta (p-q) y/o el **NNT** = 1/p-q (el número de pacientes que deben ser tratados para observar un beneficio o daño. Debe ser menor a 10 para que sea clínicamente significativo)
 - Proporción de riesgo o riesgo relativo (RR = p/q)
 - Proporción de ventaja «odds ratio» ó razón de probabilidades [OR = p/(1-p)/q/(1-q)]

Ellis PD. The Essential Guide to Effect Sizes. Cambridge University Press; 1st Ed., 2010

17

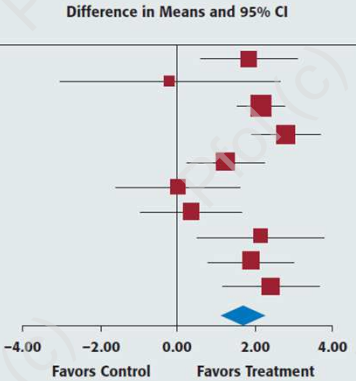


Forest Plot o Diagrama de Bosque (Variable Continua)



Study Name	Statistics for Each Study					Weight (%)
	Difference in Means	95% CI	P Value	Sample Sizes Treatment	Control	
Study 1	1.847	(0.588-3.106)	.004	15	21	9.91
Study 2	-0.200	(-3.041 to 2.641)	.890	10	22	3.22
Study 3	2.159	(1.549-2.769)	<.001	15	19	16.21
Study 4	2.806	(1.913-3.700)	<.001	20	16	13.25
Study 5	1.240	(0.217-2.263)	.017	11	12	11.98
Study 6	0.000	(-1.606 to 1.606)	1.000	14	18	7.51
Study 7	0.339	(-0.973 to 1.651)	.613	18	14	9.49
Study 8	2.139	(0.487-3.791)	.011	25	12	7.25
Study 9	1.900	(0.784-3.016)	.001	35	26	11.12
Study 10	2.400	(1.159-3.641)	<.001	40	21	10.05
Combined Estimate	1.687	(1.130-2.243)	<.001			

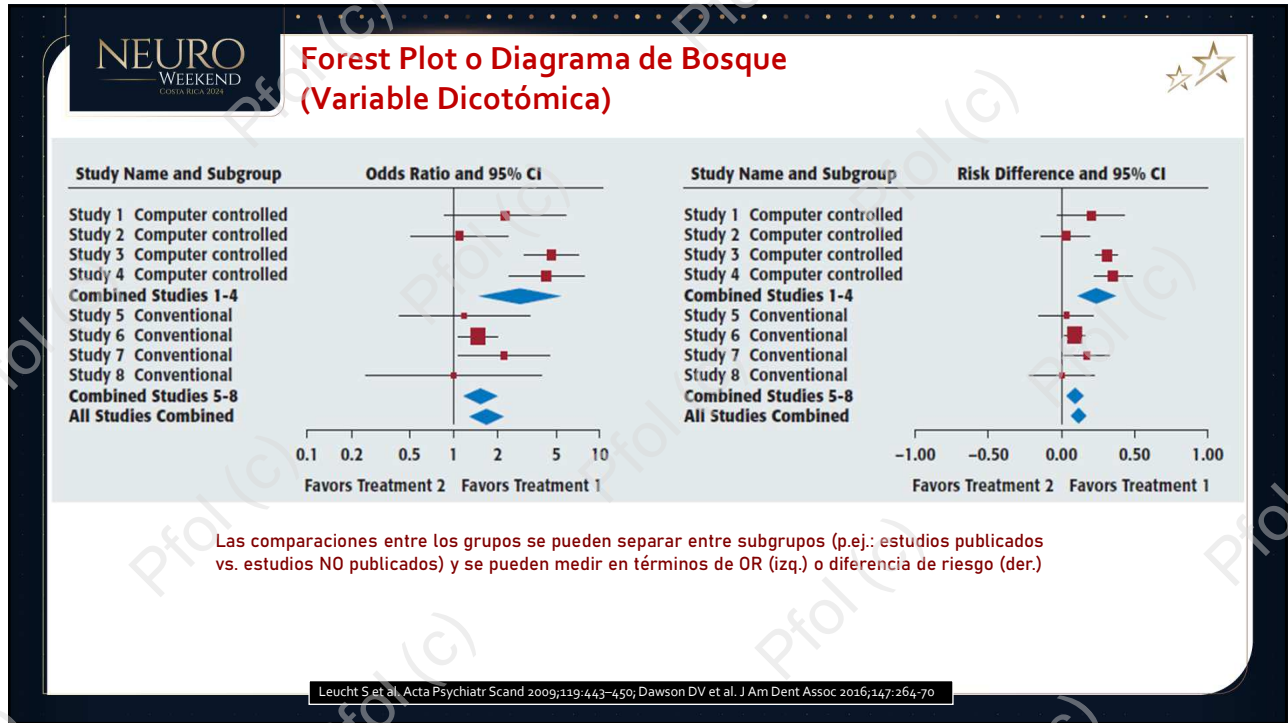
Heterogeneity: $\chi^2 = 19.82$, $P = .019$; $I^2 = 54.58\%$
 Test for overall effect: $P < .0001$



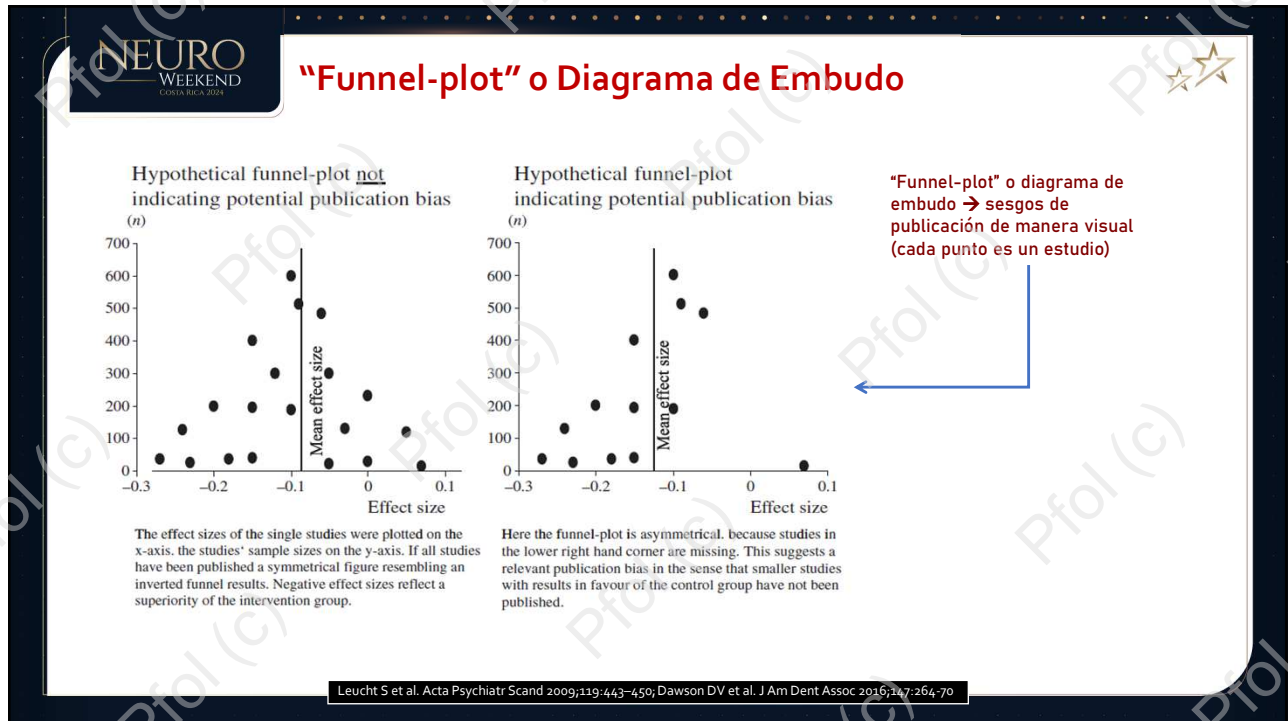
Se utiliza en meta-análisis directos (pairwise) para detallar la media e intervalos de confianza de cada artículo independiente y la combinación de todos los datos (en forma de rombo).

Leucht S et al. Acta Psychiatr Scand 2009;119:443-450; Dawson DV et al. J Am Dent Assoc 2016;147:264-70


18




19



20



Meta-Análisis de Red



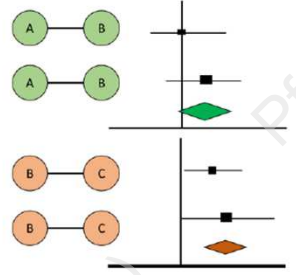



Figure 1. Example of pairwise meta-analyses. In the literature we can find RCT directly comparing interventions (e.g. A versus B in green; and B versus C in orange). Each RCT produce an effect in the meta-analyses (e.g. odds ratio, risk ratio, mean difference) represented by the lines in the graph and a global effect measure (diamond) that represents the reunion of the effects of the included studies. However, in this model is not possible to compare interventions A and C.


- **Meta-análisis directos (pairwise)** → información parcial. Sólo usan comparaciones cabeza a cabeza. Este escenario impide sacar conclusiones de las comparaciones de todos los perfiles de intervenciones.
- **Metaanálisis de red o metaanálisis indirecto** → permite comparaciones de tratamiento múltiple o mixto, reuniendo simultáneamente evidencia directa e indirecta.

Tonin FS et al. Pharmacy Practice 2017;15(1):943

21



Meta-Análisis de Red



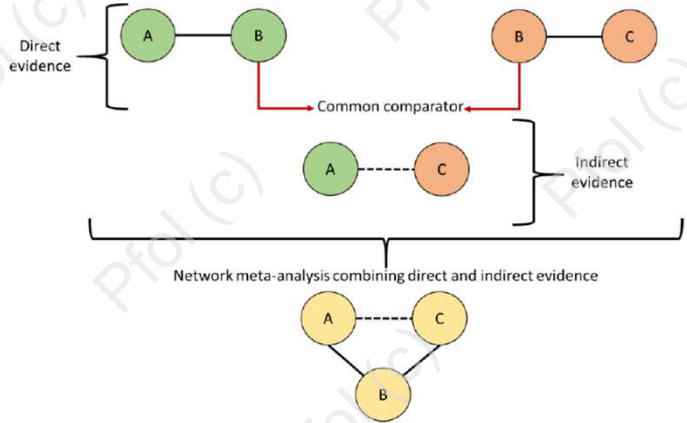
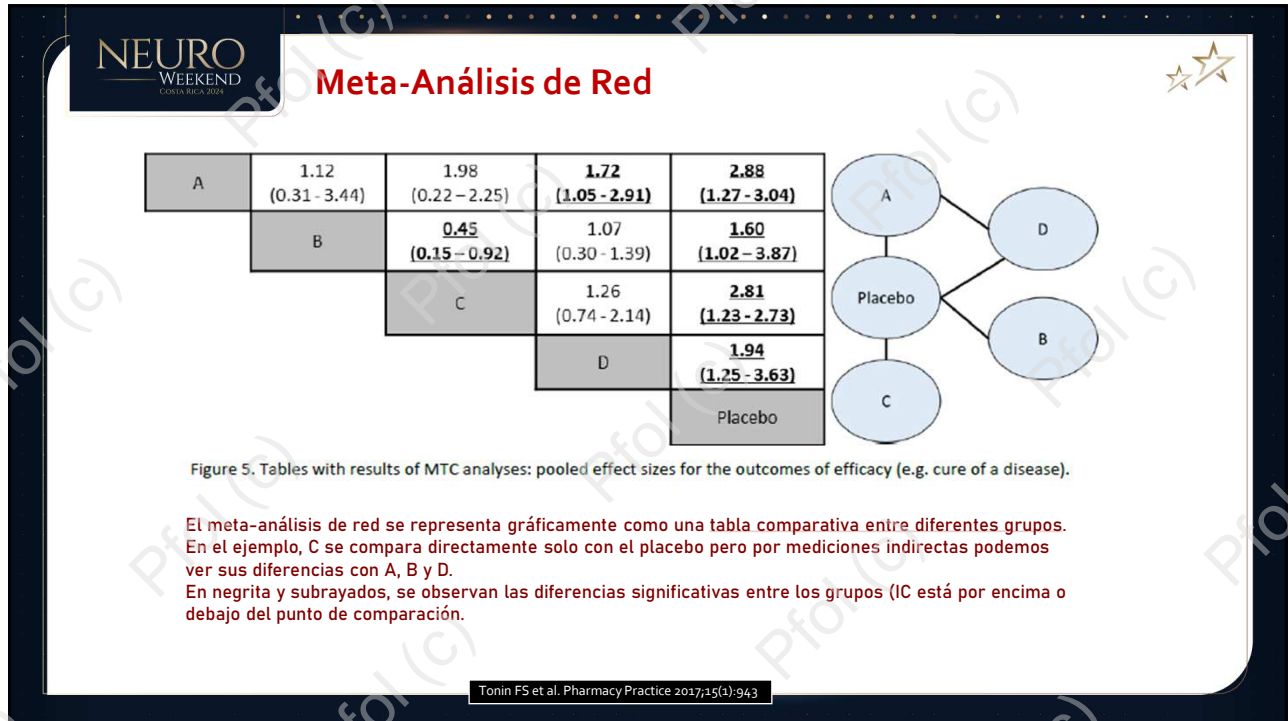


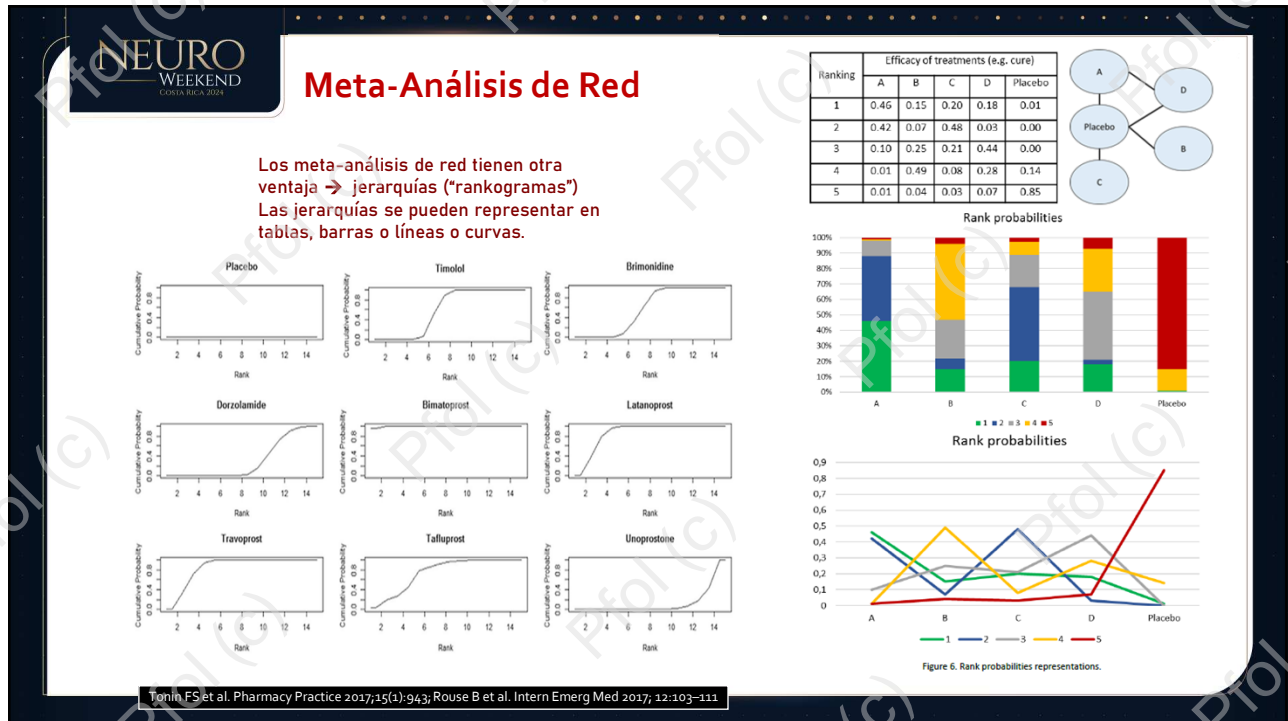
Figure 2. Direct and indirect evidence.

Tonin FS et al. Pharmacy Practice 2017;15(1):943

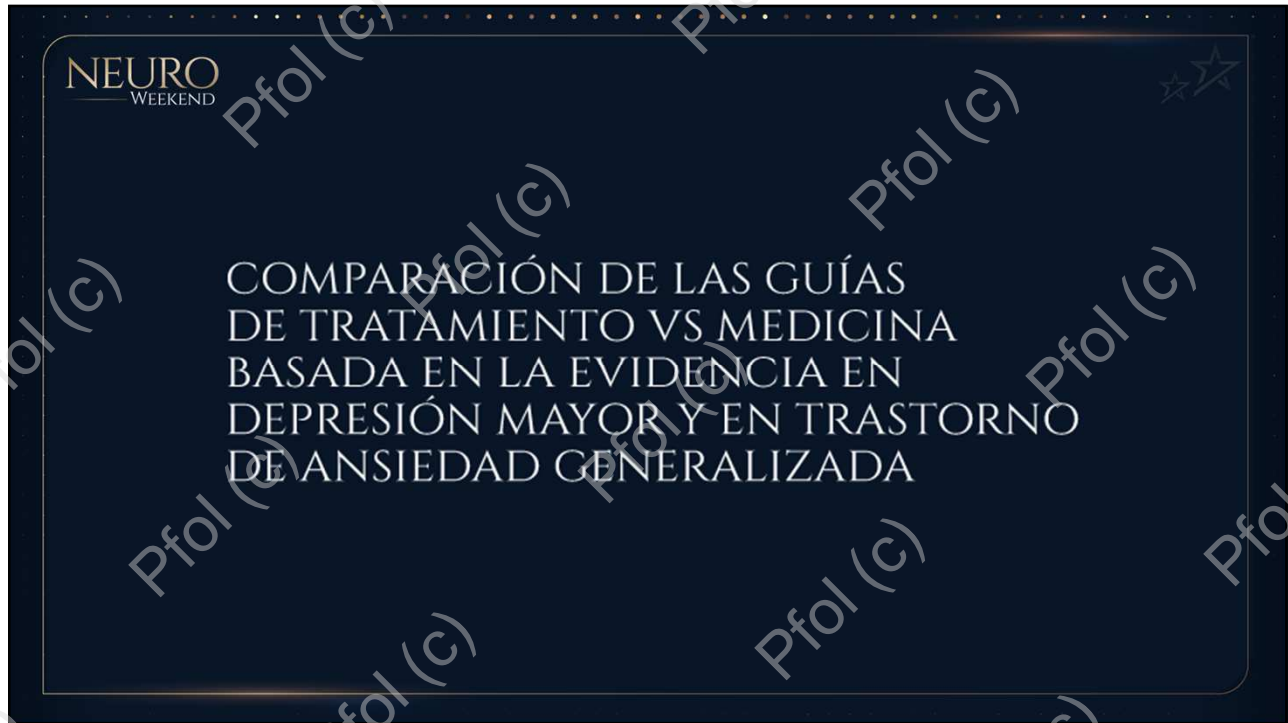
22



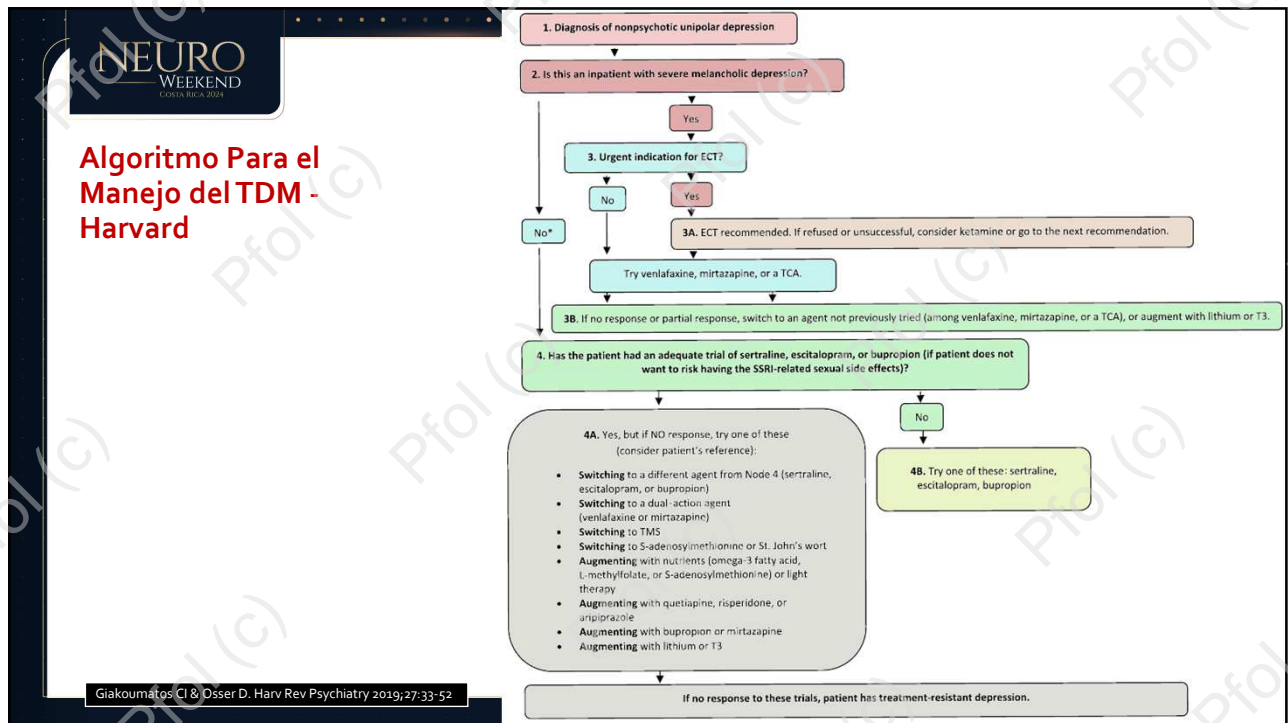
23



24



25



26

Depression in adults: discussing first-line treatments for more severe depression

Discuss treatment options with people who have a new episode of more severe depression. Match their choice of treatment to their clinical needs and preferences.

If the person has a clear preference or experience from previous treatment to use as a guide: support the person's choice, unless there are concerns about suitability for this episode of depression.

Treatment options are listed in order of recommended use, based on the committee's interpretation of their clinical and cost effectiveness and consideration of implementation factors.

NICE National Institute for Health and Care Excellence


Use this summary in conjunction with table 2 in the NICE guideline on depression in adults: treatment and management. © NICE 2022. All rights reserved. Subject to notice of rights.

27

Treatment	How is this delivered?	Key features	Other things to think about
<p>NICE National Institute for Health and Care Excellence</p> <p>Antidepressant medication</p>	<ul style="list-style-type: none"> Usually taken for at least 6 months (and for some time after symptoms remit). Can be a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), or other antidepressant if indicated based on previous clinical and treatment history. See the recommendations on starting and stopping antidepressant medication for more details. 	<ul style="list-style-type: none"> SSRIs are generally well tolerated, have a good safety profile and should be considered as the first choice for most people. Tricyclic antidepressant (TCAs) are dangerous in overdose, although lofepramine has the best safety profile. 	<ul style="list-style-type: none"> Choice of treatment will depend on preference for specific medication effects such as sedation, concomitant illnesses or medications, suicide risk and previous history of response to antidepressant medicines. Minimal time commitment, although regular reviews needed (especially when starting and stopping treatment). Benefits should be felt within 4 weeks.

NICE guideline. Depression in adults: treatment and management. Published: 29 June 2022

28



CANMAT - Actualización 2023 - Tratamiento del TDM en Adultos





Table 3.1. Summary Recommendations for Selecting the Initial Treatment.¹

MDE severity ^a	Summary recommendations for initial treatment selection
Mild with low safety risk.	<ul style="list-style-type: none"> • Psychotherapy and pharmacotherapy demonstrate similar benefits <ul style="list-style-type: none"> – Psychotherapy (if readily accessible) is preferred because of fewer risks • Exercise, certain CAM treatments, or guided DHIs may be considered as monotherapy, especially if preferred by patients
Moderate, with low-moderate safety risk.	<ul style="list-style-type: none"> • Initial choice is between pharmacotherapy and psychotherapy <ul style="list-style-type: none"> – Pharmacotherapy is slightly more efficacious in reducing depressed mood, guilt, suicidal thoughts, anxiety, and somatic symptoms during acute treatment – Structured psychotherapy, specifically CBT, is slightly more efficacious in the medium-term (6–12 months) • Combination of pharmacotherapy and psychotherapy may be considered • Exercise, certain CAM treatments and/or DHIs may be considered as adjuncts to psychotherapy and/or pharmacotherapy, especially if preferred by patients
Severe, with moderate to high safety risk.	<ul style="list-style-type: none"> • For severe MDE without psychotic symptoms, use a combination of pharmacotherapy and psychotherapy • For severe MDE with psychotic symptoms, use a combination of antidepressant and antipsychotic medication • For very severe and/or life-threatening situations, consider electroconvulsive therapy

● Level 1; ● Level 2; ● Level 3; ● Level 4.
 Note. MDE = major depressive episode; CAM = complementary and alternative medicine; DHI = digital health intervention; CBT = cognitive-behavioural therapy. These recommendations are based on the severity of the illness (see conventions) and safety risk (see Q.2.c), but other factors should be considered, including treatment response in previous episodes, patient preference, and treatment availability. There is stronger evidence for the efficacy and safety of pharmacotherapy and psychotherapy compared to exercise (Q.2.f), complementary and alternative medicine treatments (Q.3.m), and digital health interventions (Q.4.d). ¹ The level of evidence refers to the choice of treatment, not to the treatments themselves.

Lam RW, et al. Can J Psychiatry 2024;70(6):7437-44245384

29



CANMAT - Actualización 2023 - Tratamiento del TDM en Adultos

Table 3.3. Summary Recommendations for Antidepressants.

Line of treatment	Antidepressant	Daily dose ¹	Mechanism	Level of evidence
First line	Citalopram	20–40 mg	SSRI	●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●
	Escitalopram	10–20 mg	SSRI	
	Fluoxetine	20–60 mg	SSRI	
	Fluvoxamine	100–300 mg	SSRI	
	Paroxetine	20–50 mg	SSRI	
	Sertraline	50–200 mg	SSRI	
	Desvenlafaxine	50–100 mg	SNRI	
	Duloxetine	60–120 mg	SNRI	
	Levomilnacipran [#]	40–120 mg	SNRI	
	Venlafaxine-XR	75–225 mg	SNRI	
	Bupropion	150–450 mg ²	NDRI	
	Mirtazapine	30–60 mg	α ₂ antagonist; 5-HT ₂ antagonist	
	Vilazodone [#]	20–40 mg	SRI; 5-HT _{1A} agonist	
	Vortioxetine	10–20 mg	SRI; 5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} agonist; 5-HT _{1D} , 5-HT _{3A} , 5-HT ₇ antagonist	
	Agomelatine [#]	25–50 mg	MT ₁ , MT ₂ agonist; 5-HT ₂ antagonist	
	Mianserin [#]	30–90 mg	α ₂ antagonist; 5-HT ₂ antagonist	
	Milnacipran [#]	50–200 mg	SNRI	
	Second line	Amitriptyline	75–300 mg	
Clomipramine		150–300 mg	TCA	
Desipramine		100–300 mg	TCA	
Doxepin		75–300 mg	TCA	
Imipramine		75–300 mg	TCA	
Nortriptyline		75–150 mg	TCA	
Protriptyline		30–60 mg	TCA	
Trimipramine		75–300 mg	TCA	
Moclobemide		150–450 mg ³	RIMA	
Trazodone		150–400 mg	SRI; 5-HT ₂ antagonist	
Quetiapine		150–300 mg	DA, 5-HT ₁ , α ₁ & α ₂ antagonist; NRI	
Dextromethorphan-bupropion [#]		45mg/105mg-90mg/210mg	NMDA antagonist; NDRI, sigma-1 agonist	
Nefazodone [#]		300–600 mg	SRI, 5-HT ₂ antagonist	
Selegiline transdermal [#]		6–12 mg	MAO-B inhibitor	
Third line	Phenelzine	45–90 mg	MAO inhibitor	●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●
	Tranylcypromine	30–60 mg	MAO inhibitor	
	Reboxetine [#]	8–12 mg	NRI	

● Level 1; ● Level 2; ● Level 3; ● Level 4.
[#]Not available in Canada.

Lam RW, et al. Can J Psychiatry 2024;70(6):7437-44245384

30

NEURO WEEKEND
COSTA RICA 2024

CANMAT - Actualización 2023 - Tratamiento del TDM en Adultos

Table 3.5. Summary of Comparative Favourability Ratings for First-Line Antidepressants: Efficacy, Acceptability, Drug Interactions, Discontinuation Effects, and Tolerability Issues.

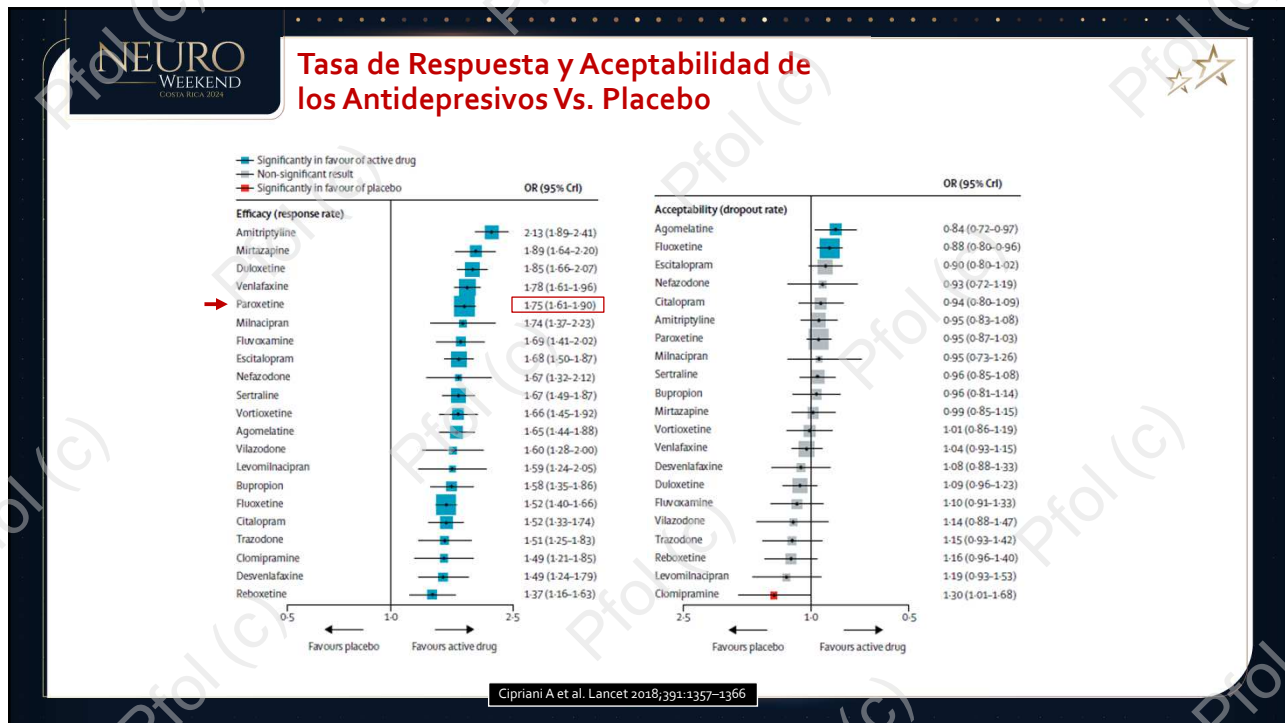
Antidepressant	Efficacy and drug-specific issues ¹				Tolerability issues			
	Efficacy	Acceptability ²	Drug interactions	Discontinuation	Sedation	Weight gain	Sexual dysfunction	Other Tolerability ³
SSRIs								
Citalopram			QTc ³					
Escitalopram								
Fluoxetine								
Fluvoxamine								
Paroxetine								
Sertraline								
SNRIs								
Desvenlafaxine								
Duloxetine								
Levomilnacipran								
Venlafaxine-XR								
Others								
Bupropion								
Mirtazapine								
Vilazodone								
Vortioxetine								
Not available in Canada								
Agomelatine			LFTs ⁴					
Mianserin								
Milnacipran								

Legend:

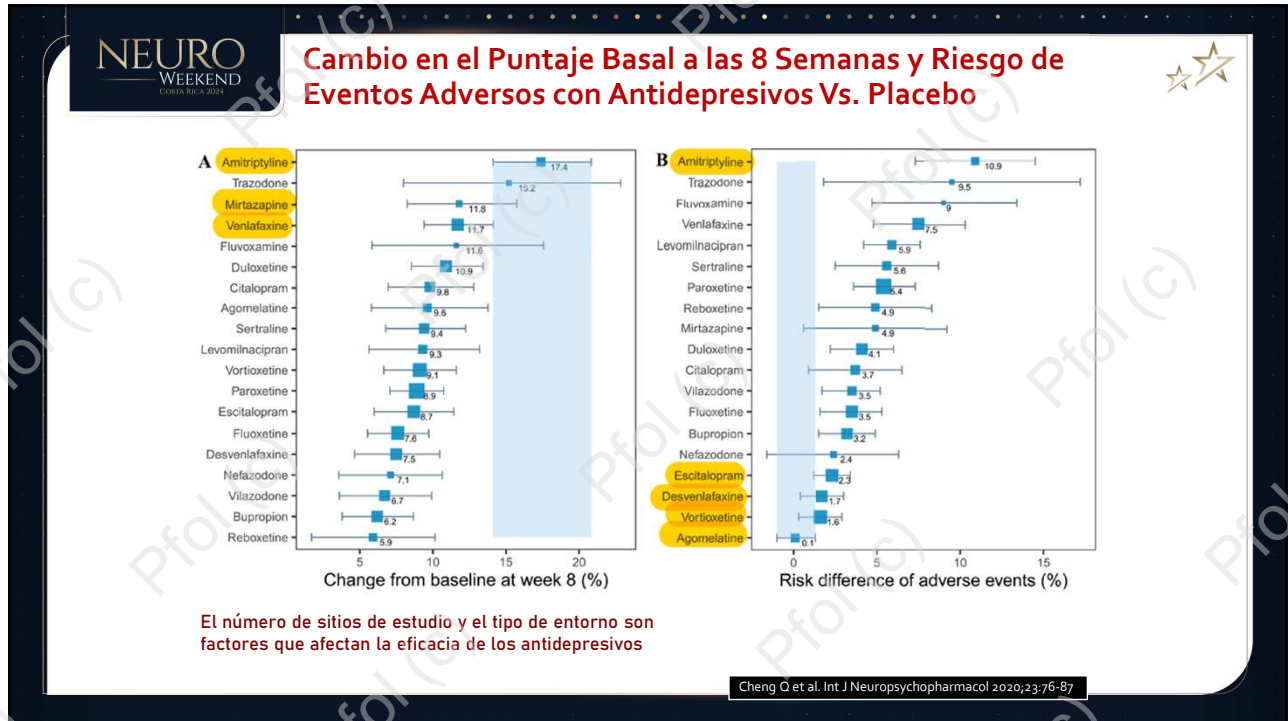
- More favourable (Green)
- Less favourable (Red)
- Neutral⁵ (White)

Lam RW, et al. Can J Psychiatry 2024;70(6):743-744

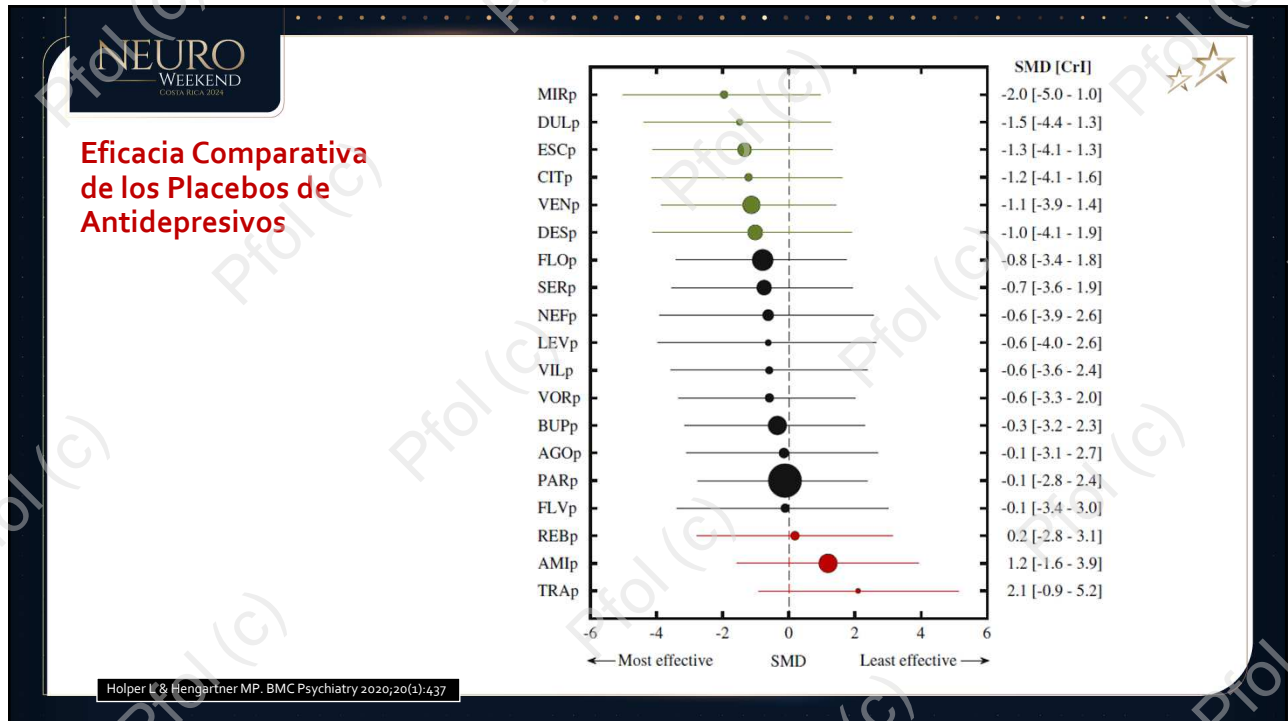
31



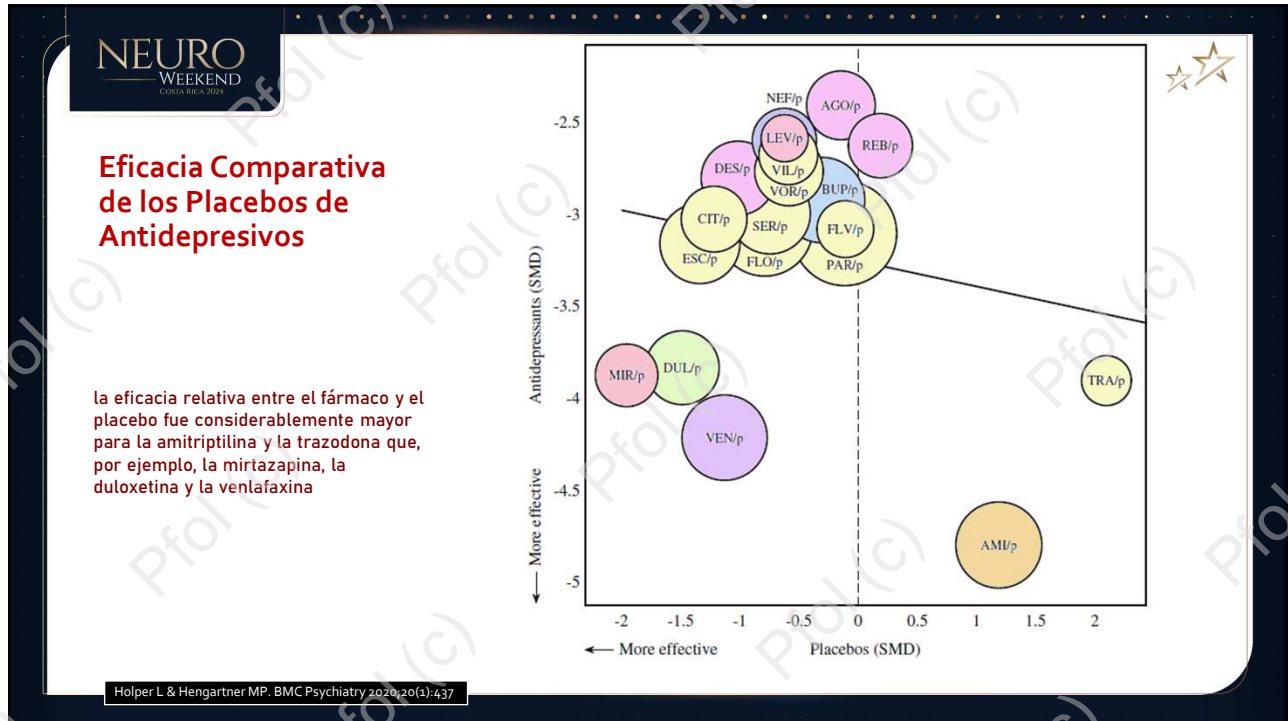
32



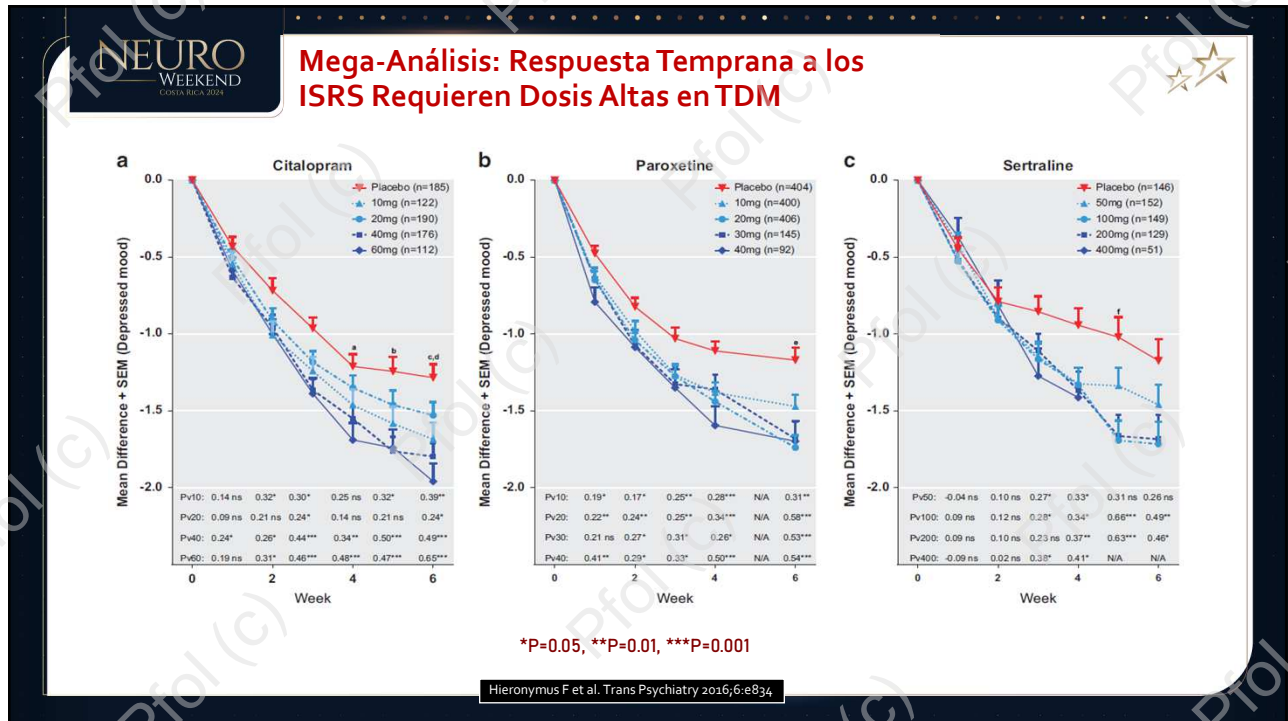
33



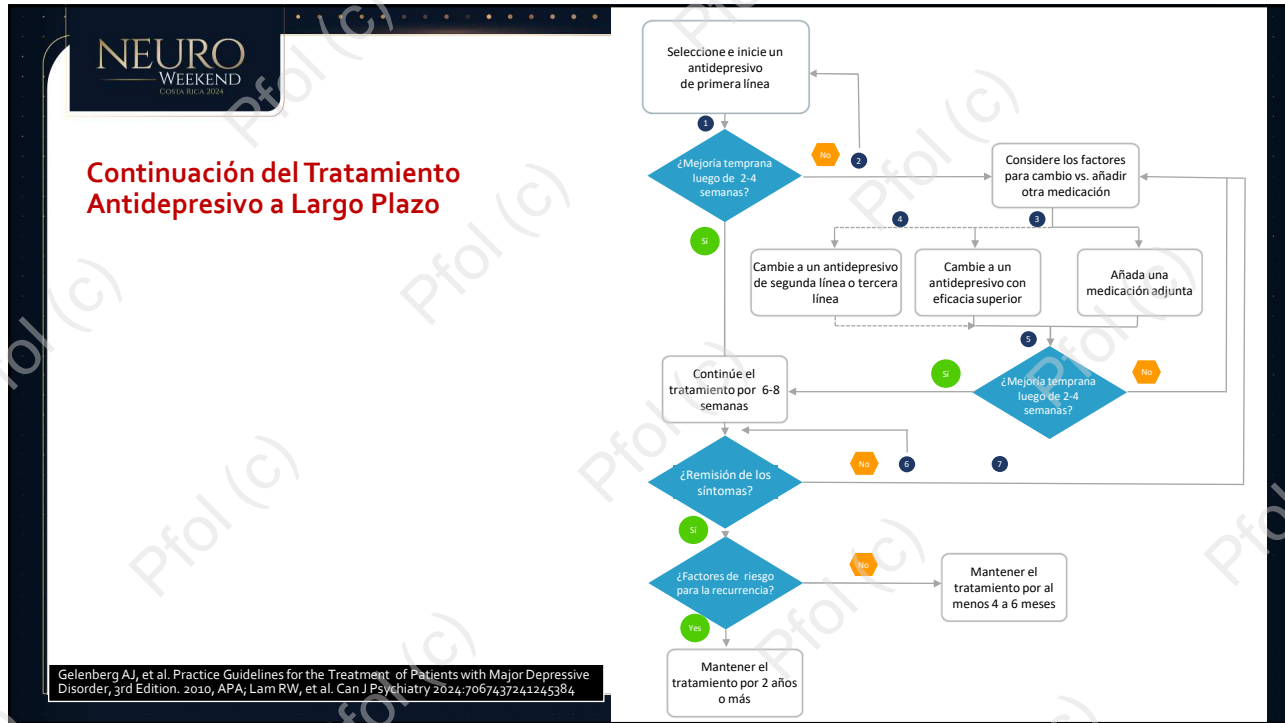
34



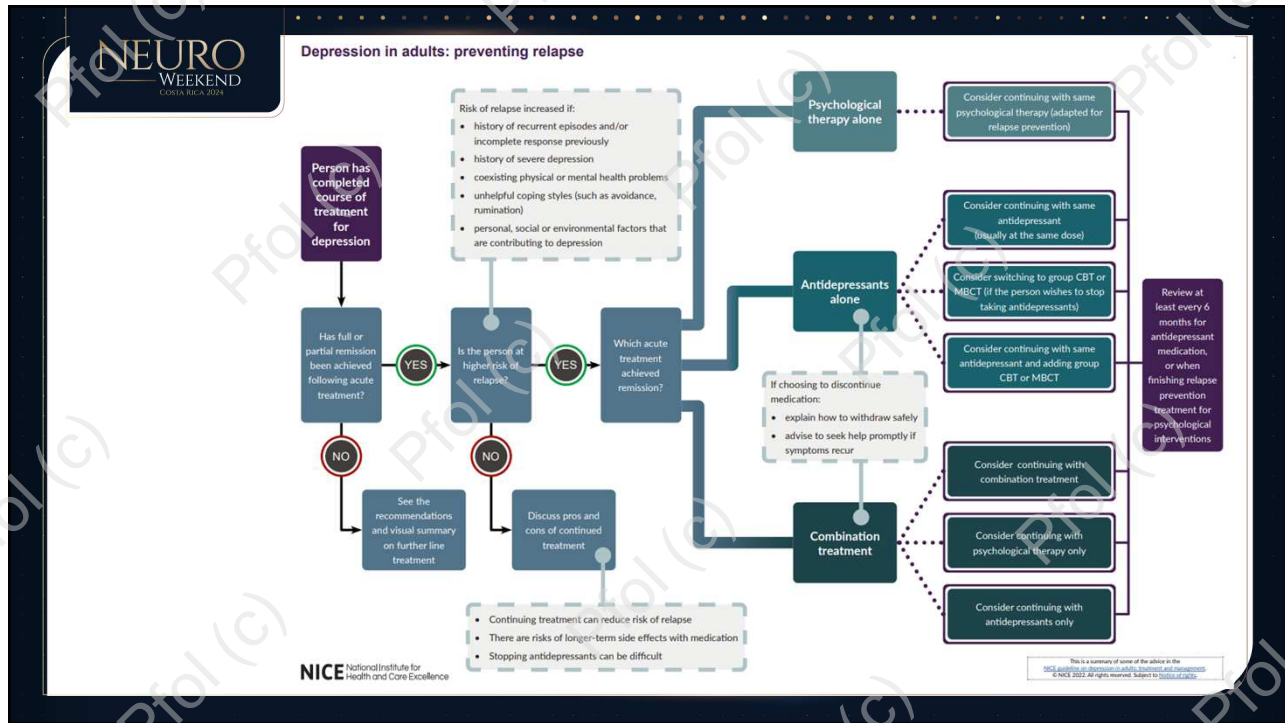
35



36



37



38

NEURO WEEKEND
COSTA RICA 2024

NICE National Institute for Health and Care Excellence

1.8.11 **Review treatment for people continuing with antidepressant medication to prevent relapse at least every 6 months. At each review:**

- monitor their mood using a validated rating scale (see the [recommendations on delivery of treatments](#))
- review any side effects
- review any medical, personal, social or environmental factors that may affect their risk of relapse, and encourage them to access help from other agencies
- **discuss with them if they wish to continue treatment; if they wish to stop antidepressant treatment, see the [recommendations on stopping antidepressant medication](#). [2022]**

NICE guideline. Depression in adults: treatment and management. Published: 29 June 2022

39

NEURO WEEKEND
COSTA RICA 2024

Tiempo Mínimo de Continuación con Antidepresivos para Evitar Recaídas

Riesgo de recaídas (Porcentaje por mes) en los grupos placebo de 45 ensayos aleatorizados (N = 5015) versus semanas de tratamiento inicial y estabilización antes de la re-aleatorización.

El riesgo de recaídas difiere en 11.4 veces con placebo vs. estabilización con antidepresivos.

Los datos sugieren que la recaída sin tratamiento se vuelve casi mínima después de aproximadamente 5 a 6 meses de estabilización

Baldessarini RJ et al. J Clin Psychopharmacol 2015;35: 75-76

40

Principios del Tratamiento a Largo Plazo del Trastorno Depresivo Mayor (CANMAT 2024)

Table 6.1. Summary Recommendations for Maintenance Antidepressant Treatment.

Line of treatment	Summary recommendations	Level of evidence
First line	<ul style="list-style-type: none"> • For patients who have achieved symptom remission, using maintenance pharmacotherapy and/or psychotherapy can prevent recurrence. • All patients treated with antidepressants should continue medication treatment for a minimum of 6 to 12 months after achieving symptomatic remission. • Patients with risk factors for recurrence (see Table 6.2) should continue antidepressant treatment for 2 years or more. • Patients with recurrent and severe MDEs should use sequential treatment (adding psychotherapy after stabilizing on medications) to prevent recurrence. • When a decision is made to stop the antidepressant, it should be tapered gradually, whenever possible, for several weeks or months with more time between dose reductions near the end of the taper. • For patients treated with medication for less than 4 weeks, the antidepressant can be tapered and discontinued quickly, over 2 weeks or less. • Psychological treatments can be added before or during antidepressant discontinuation to help patients stop the antidepressant. 	

● Level 1;
 ◐ Level 2;
 ◑ Level 3;
 ○ Level 4.

 Note. MDE = major depressive episode.

Lam RW, et al. Can J Psychiatry 2024;70(6):4372-4384

41

Interrupción de los Antidepresivos 1 Año Después de la Remisión en Pacientes con TDM

Study or Subgroup	Antidepressant Events	Antidepressant Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Odds Ratio	M-H, Random, 95% CI	Year	Odds Ratio	M-H, Random, 95% CI
1.1.1 Adolescents										
Ernst 2004	6	20	12	20	0.9%	0.28 [0.08, 1.06]		2004		
Cheung 2008	7	13	8	9	0.5%	0.58 [0.10, 3.40]		2008a		
Ernst 2008	21	50	38	52	1.9%	0.32 [0.14, 0.73]		2008c		
Subtotal (95% CI)	34	83	58	81	3.3%	0.34 [0.16, 0.64]				
Total events	34	83	58	81						
Heterogeneity: Tau ² = 0.00, Chi ² = 0.45, df = 2 (P = 0.80), I ² = 0%										
Test for overall effect: Z = 3.30 (P = 0.0010)										
1.1.2 Older people										
Köhler 2002	19	60	38	61	2.1%	0.28 [0.13, 0.59]		2002a		
Wilson 2003	19	56	26	57	2.1%	0.61 [0.29, 1.31]		2003		
Greenwood 2007	13	152	50	153	2.5%	0.19 [0.10, 0.37]		2007a		
Subtotal (95% CI)	60	268	114	271	6.7%	0.32 [0.16, 0.62]				
Total events	61	268	114	271						
Heterogeneity: Tau ² = 0.21, Chi ² = 5.14, df = 2 (P = 0.08), I ² = 61%										
Test for overall effect: Z = 3.38 (P = 0.0007)										
1.1.3 The other										
Stein 1980	7	29	18	26	1.0%	0.14 [0.04, 0.47]		1980		
Doogan 1992	24	165	48	110	3.0%	0.18 [0.11, 0.34]		1992		
Montgomery 1993a	11	68	29	67	1.9%	0.25 [0.11, 0.57]		1993a		
Montgomery 1993b	11	105	13	42	1.6%	0.26 [0.11, 0.64]		1993b		
Rubert 1995	21	152	18	74	2.3%	0.50 [0.25, 1.01]		1995		
Stewart 1997	7	17	7	15	0.8%	0.80 [0.20, 3.25]		1997		
Keller 1999	5	77	19	84	1.3%	0.24 [0.08, 0.67]		1999a		
Reimann 1998	79	209	46	96	3.1%	0.39 [0.24, 0.63]		1998b		
Terra 1998	13	110	33	94	2.0%	0.25 [0.12, 0.51]		1998c		
Feiger 1999	10	65	28	58	1.8%	0.25 [0.11, 0.57]		1999a		
Verlaan 1999	29	145	73	141	3.3%	0.23 [0.14, 0.39]		1999b		
Decker 2000	4	15	7	15	0.7%	0.42 [0.09, 1.92]		2000a		
Rouillon_2000	17	104	26	110	2.4%	0.63 [0.32, 1.25]		2000b		
Schmidt 2000	49	189	81	122	3.6%	0.35 [0.22, 0.57]		2000c		
Daley 2001	18	111	27	74	2.4%	0.34 [0.17, 0.67]		2001a		
Olabate 2001	14	70	28	70	2.1%	0.38 [0.18, 0.80]		2001b		
Hochstetler 2001	24	132	59	132	3.1%	0.27 [0.16, 0.48]		2001c		
Thase 2001	15	76	35	80	2.3%	0.32 [0.16, 0.65]		2001d		
Wehls 2002	77	210	109	213	4.4%	0.55 [0.37, 0.81]		2002b		
Montgomery 2004	24	112	64	123	3.0%	0.25 [0.14, 0.45]		2004		
Rispoli 2004	47	161	37	93	3.0%	0.53 [0.31, 0.90]		2004a		
Simon 2004	41	161	64	157	3.7%	0.50 [0.31, 0.80]		2004b		
FAVA 2006	23	136	39	142	3.0%	0.54 [0.30, 0.96]		2006a		
McCrain 2006	60	235	94	131	3.4%	0.33 [0.20, 0.56]		2006b		
Koski 2007	30	132	54	135	3.3%	0.44 [0.28, 0.75]		2007b		
Dobson 2008	9	28	12	21	1.1%	0.38 [0.11, 1.15]		2008b		
Jocelyn 2009	37	165	71	114	3.7%	0.43 [0.26, 0.67]		2009b		
Parahis 2009	14	146	43	142	2.5%	0.24 [0.13, 0.47]		2009b		
Rizakis 2010	45	190	78	185	3.9%	0.43 [0.27, 0.66]		2010a		
Segal 2010	13	28	18	30	1.3%	0.58 [0.20, 1.64]		2010b		
Boulegue 2012	27	206	50	194	3.4%	0.43 [0.26, 0.73]		2012		
Goodwin 2013	54	187	51	180	3.8%	1.03 [0.65, 1.62]		2013a		
Rosenblatt 2013	37	272	78	276	4.6%	0.40 [0.26, 0.62]		2013b		
Shovitz 2014	32	235	23	113	2.9%	0.52 [0.34, 1.15]		2014		
Subtotal (95% CI)	4489	3727	90.0%			0.38 [0.34, 0.44]				
Total events	828	4820	4079	100.0%						
Heterogeneity: Tau ² = 0.08, Chi ² = 55.43, df = 23 (P = 0.000), I ² = 40%										
Test for overall effect: Z = 13.46 (P < 0.00001)										
Total (95% CI)										
Total events	1013	4820	4079	100.0%		0.38 [0.33, 0.43]				
Heterogeneity: Tau ² = 0.06, Chi ² = 62.70, df = 39 (P = 0.000), I ² = 39%										
Test for overall effect: Z = 14.56 (P < 0.00001)										
Test for subgroup differences: Chi ² = 0.45, df = 2 (P = 0.79), I ² = 0%										

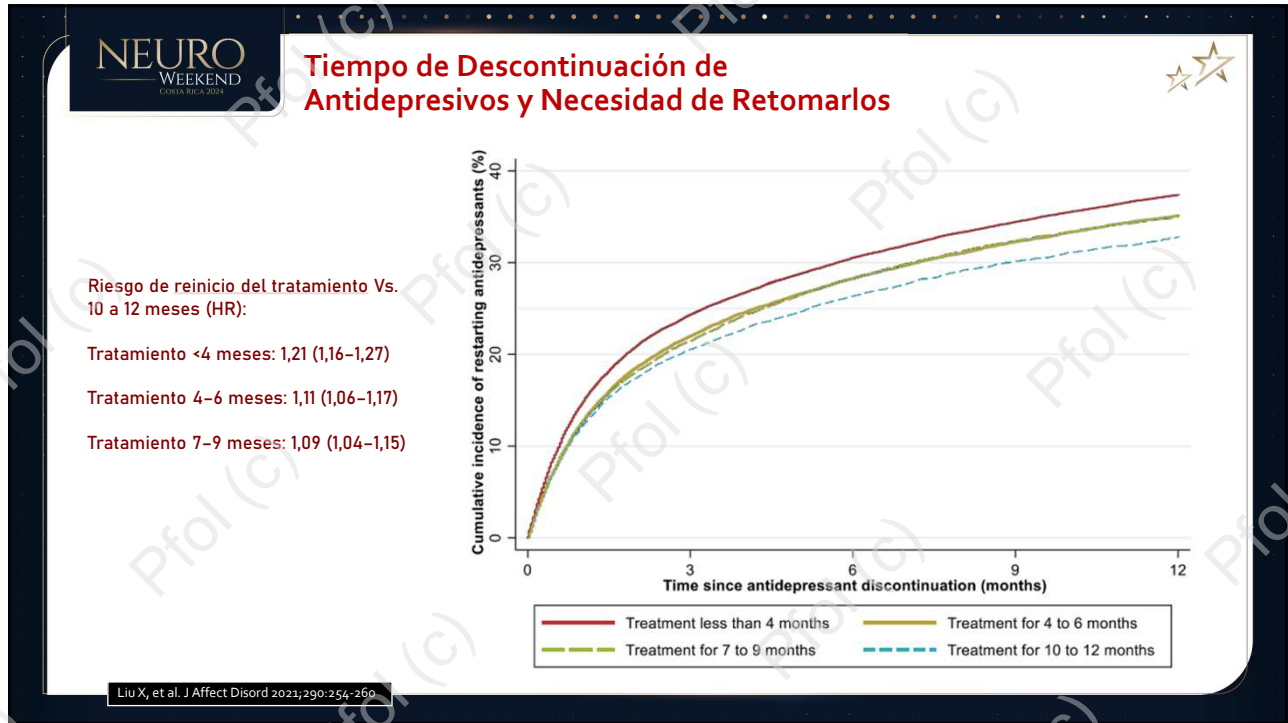
La tasa de recaída fue menor en el grupo de antidepresivos que en el grupo de placebo (OR = 0,38; 0,33–0,43; 20,9% vs. 39,7%).

La diferencia en la tasa de recaída fue mayor para ADT (25,3%; OR = 0,30; 0,17–0,50) e ISRS (21,8%; OR = 0,33; 0,28–0,38).

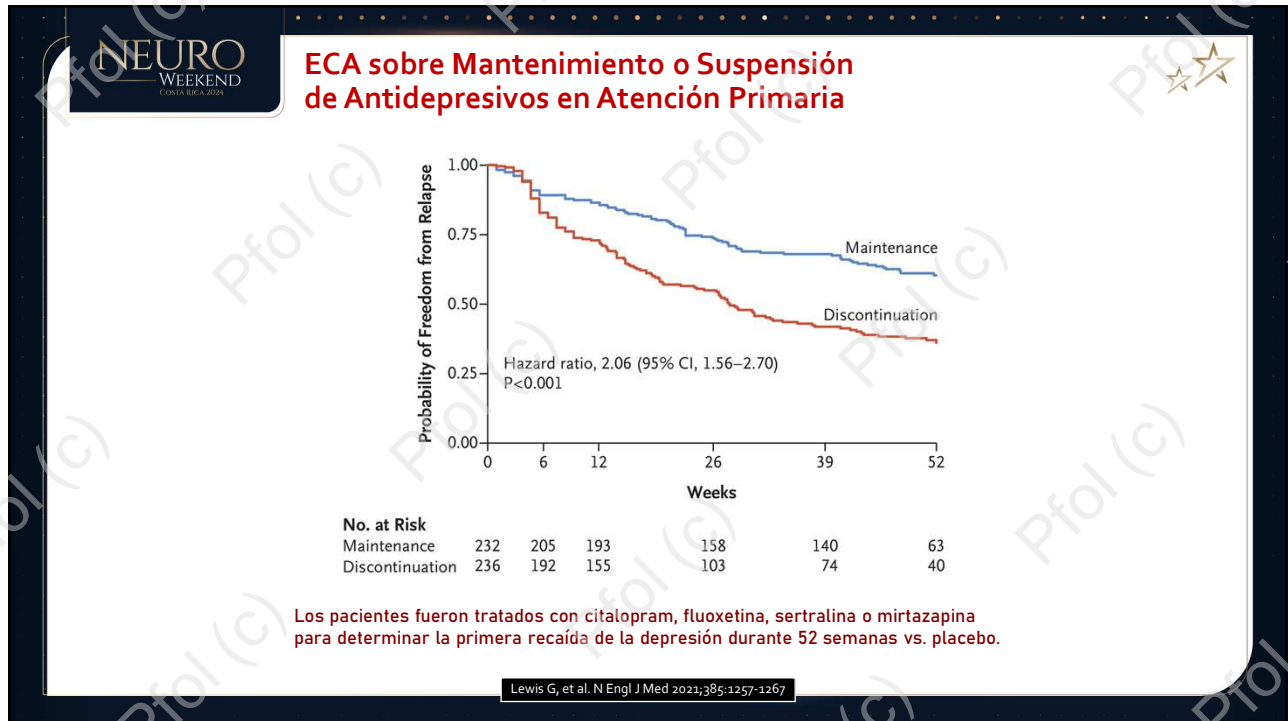
La tasa de recaída fue similar en un período de mantenimiento de 6 meses (OR = 0,41; 0,35–0,48; 19,6% vs. 37,6%) hasta más de 1 año (OR = 0,35; 0,29–0,41; 19,9% vs. 39,8%).

Kato M, et al. Mol Psychiatry 2021;26:118-133

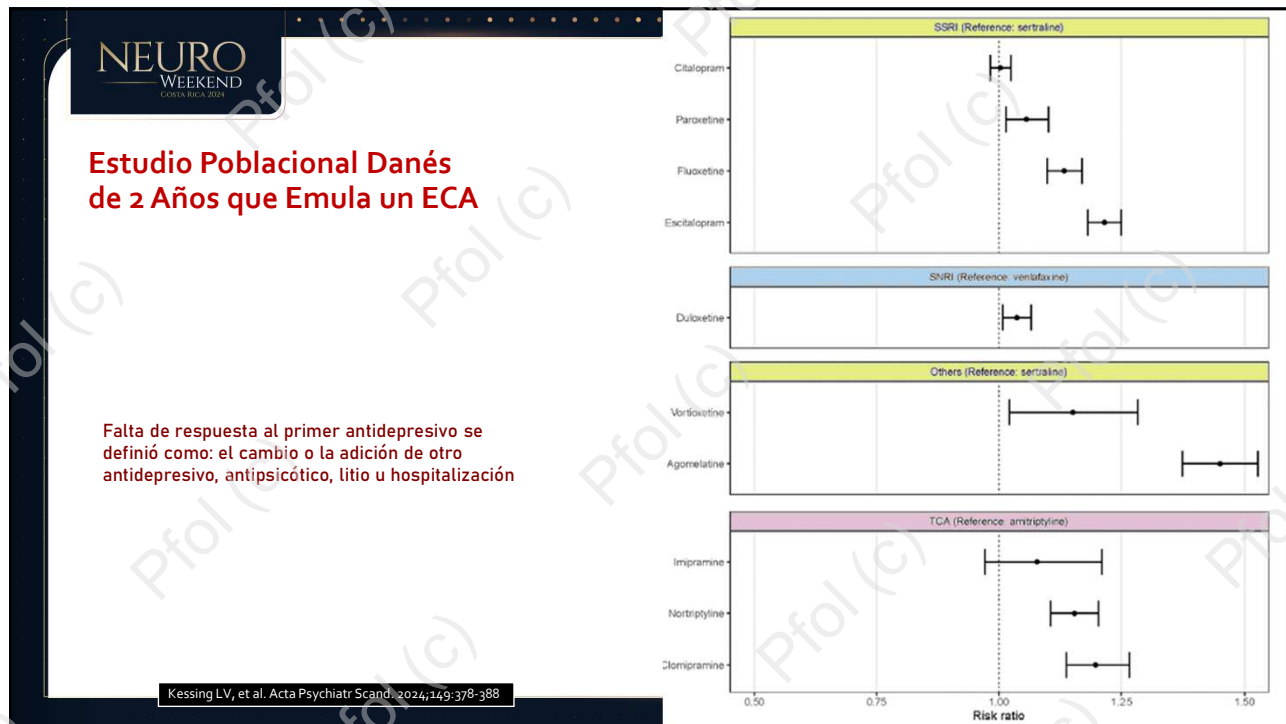
42



43



44



45


NEURO WEEKEND
COSTA RICA 2024

¿Por Cuánto Tiempo Entonces se Deben Prescribir los Antidepresivos? Estudio Multicéntrico de 10 Años

- Recuperación lograda luego de remisión a los 2 meses:
 - Se requiere continuación por 1½ año para reducir el umbral de recurrencia del 50% al 25%.
- Recuperación lograda luego de remisión a los 4-6 meses:
 - Se requiere continuación por 3-4 años para reducir el umbral de recurrencia del 50% al 25%.
- Recuperación lograda luego de remisión a los 12 meses:
 - Alta probabilidad de cronicidad.

Furakawa TA et al. Acta Psychiatr Scand 2008; 117: 35-40

46



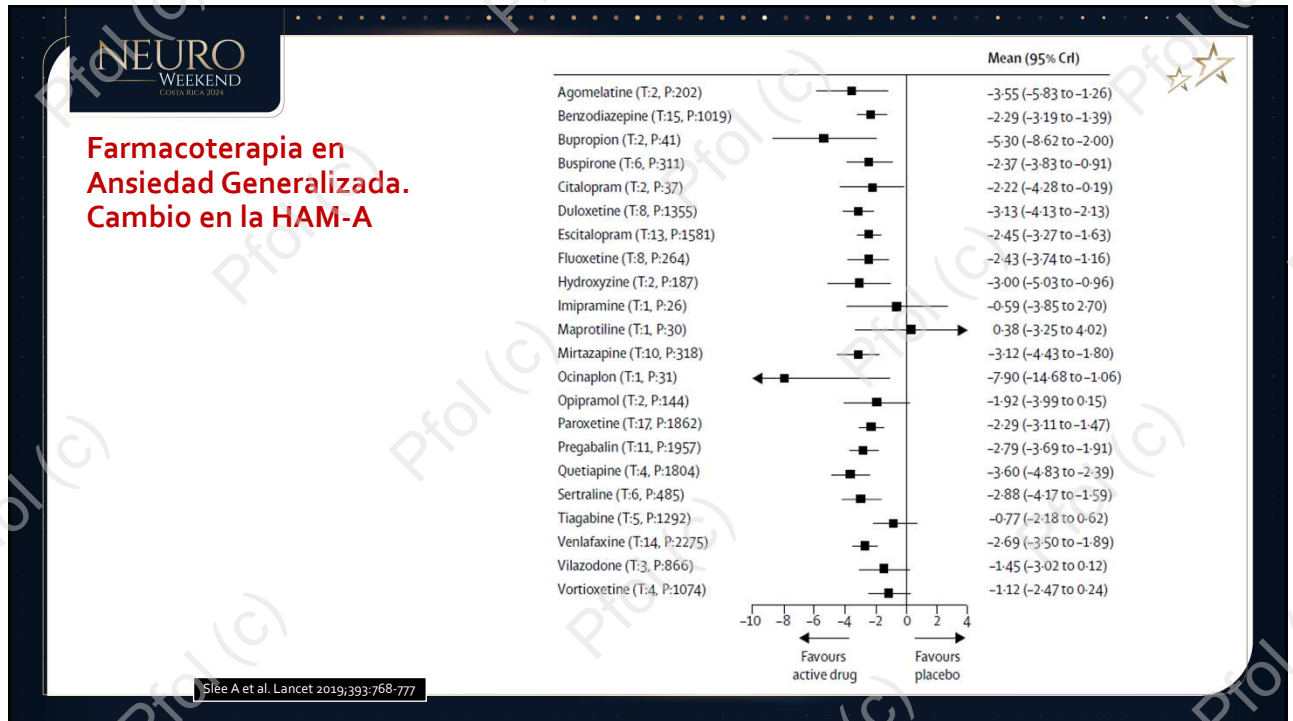
Tratamientos Actuales para los Trastornos de Ansiedad

Garakani A et al. Front Psychiatry 2020;11:595584

Medication class	Mechanism of action	FDA approvals for anxiety disorder	Off-label uses	Therapeutic dose ranges (mg/day)
SSRIs:				
Fluoxetine	Selective 5-HT reuptake inhibitor (20)	PD	GAD, SAD	20-60
Sertraline		PD, SAD	GAD	50-200
Citalopram		None	GAD, PD, SAD	20-40
Escitalopram		GAD	PD, SAD	10-20
Paroxetine		PD, SAD, GAD	None	20-60
Paroxetine ER		PD, SAD	GAD	27-75
Fluvoxamine	None	GAD, PD, SAD	100-300	
SNRIs:				
Duloxetine	5-HT, NE (and DA) reuptake inhibitor (17)	GAD	PD, SAD	30-60
Venlafaxine (XR)		PD, SAD	GAD	75-300
Desvenlafaxine	None	GAD, PD, SAD	50-100	
TCAs:				
Clomipramine	NE and 5-HT reuptake inhibitor (20)	None	GAD, PD, SAD	100-250
Imipramine		None	GAD, PD, SAD	100-300
Desipramine		None	GAD, PD, SAD	100-200
Nortriptyline		None	GAD, PD, SAD	50-150
MAOIs:				
Phenelzine	MAO inhibitor (21)	None	GAD, PD, SAD	30-90
Mixed antidepressants:				
Mirtazapine	5-HT ₂ , 5-HT ₃ , α ₂ , H ₁ antagonist (27)	None	Anxiety, GAD, PD, SAD	15-45
GABAergic drugs:				
Pregabalin	Unclear, may modulate Ca channels (51)	None	GAD, SAD	150-600
Gabapentin		None	GAD, SAD, PD	600-2,400
Benzodiazepines:				
Clonazepam	GABA-A agonist (44)	PD	Anxiety, GAD, PD, SAD	1-2
Alprazolam		Anxiety, PD	GAD, PD, SAD	1-4
Lorazepam		Anxiety	GAD, PD, SAD	2-6
Chlordiazepoxide		Anxiety	GAD, PD, SAD	20-100
Oxazepam		Anxiety	GAD, PD, SAD	30-60
Antipsychotics:				
Trifluoperazine	D ₂ antagonist (94)	Anxiety	GAD, PD, SAD	2-8
Clomazine	D ₂ , 5-HT ₂ , H ₁ antagonist (65)	None	Anxiety, GAD	5-15
Quetiapine	D ₂ , 5-HT ₂ , H ₁ antagonist (65)	None	Anxiety, GAD	50-300
Beta-blockers:				
Propranolol	β-1, β-2 antagonist (77)	None	Anxiety, PD, SAD	60-120
Antihistamines:				
Hydroxyzine	H ₁ antagonist (76)	Anxiety	GAD, PD, SAD	25-100
Other anxiolytics:				
Buprione	5-HT _{1A} partial agonist (22)	Anxiety	GAD	15-60

Key: 5-HT, Serotonin; AGP, Agoraphobia; DA, Dopamine; D₂, dopamine-2 receptor; ER, XR, Extended Release; FDA, Food and Drug Administration; GAD, Generalized Anxiety Disorder; GABA, Gamma Aminobutyric Acid; H₁, Histamine 1 receptor; MAOI, Monoamine Oxidase Inhibitors; NE, Norepinephrine; PD, Panic Disorder; SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; SMI, Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor; SAD, Social Anxiety Disorder; TCA, Tricyclic Antidepressants.

47




48



49



50



Recurrencia Después de la Interrupción de los Antidepresivos en Trastornos de Ansiedad

La interrupción del antidepresivo resultó en un menor tiempo para recaída que con la continuación de los antidepresivos tras 24 a 56 semanas (HR=3,63; 2,58-5,10; I² = 0%)

Prevalencia de recurrencias con ADs = 16.4%; 12.6% - 20.1; I² = 18.0%
Prevalencia de recurrencias en PLA = 36.4%; 30.8% - 42.1%; I² = 27.6%

Batelaan NM et al. BMJ 2017; 358:j3927

Meta-analysis/subgroup analysis	No of studies	Odds ratio (95% CI)*	Q	I2
Relapse	28	3.11 (2.48 to 3.89)	29.37	8.07
Anxiety DSM-IV:	28	3.03 (2.44 to 3.78)	30.24	10.73
Generalised anxiety disorder	6	4.20 (2.42 to 7.28)	6.26	20.11
Obsessive-compulsive disorder	7	2.43 (1.74 to 3.38)	2.32	0
Panic disorder	6	2.88 (1.37 to 6.03)	5.47	8.59
Post-traumatic stress disorder	4	2.45 (0.86 to 6.97)	3.21	6.50
Social phobia	5	3.19 (1.02 to 9.95)	8.61	53.56
Anxiety DSM-5:	17	3.55 (2.53 to 4.98)	19.92	19.67
Generalised anxiety disorder	6	4.21 (2.40 to 7.37)	5.45	8.19
Panic disorder	6	2.92 (1.37 to 6.22)	5.10	1.96
Social phobia	5	3.17 (0.97 to 10.40)	8.12	50.74
Antidepressant:	28	3.33 (2.65 to 4.17)	29.14	7.34
SSRI	21	2.86 (2.17 to 3.78)	20.73	3.54
SNRI	3	5.03 (1.31 to 19.40)	2.19	8.62
Other	4	2.92 (1.03 to 8.23)	3.20	6.14
Discontinuation:	28	3.05 (2.44 to 3.81)	32.16	16.03
Abrupt	11	2.52 (1.80 to 3.52)	8.60	0
Taper	17	3.61 (2.60 to 5.02)	20.69	22.66
Concurrent psychotherapy allowed:	28	3.17 (2.54 to 3.95)	32.44	16.78
No	15	2.64 (2.06 to 3.37)	9.69	0
Yes	13	3.86 (2.49 to 5.98)	19.45	38.30
Comorbidity mostly excluded:	28	3.11 (2.45 to 3.93)	29.87	9.62
No	10	2.82 (1.74 to 4.57)	8.21	0
Yes	18	3.20 (2.37 to 4.32)	21.42	20.63

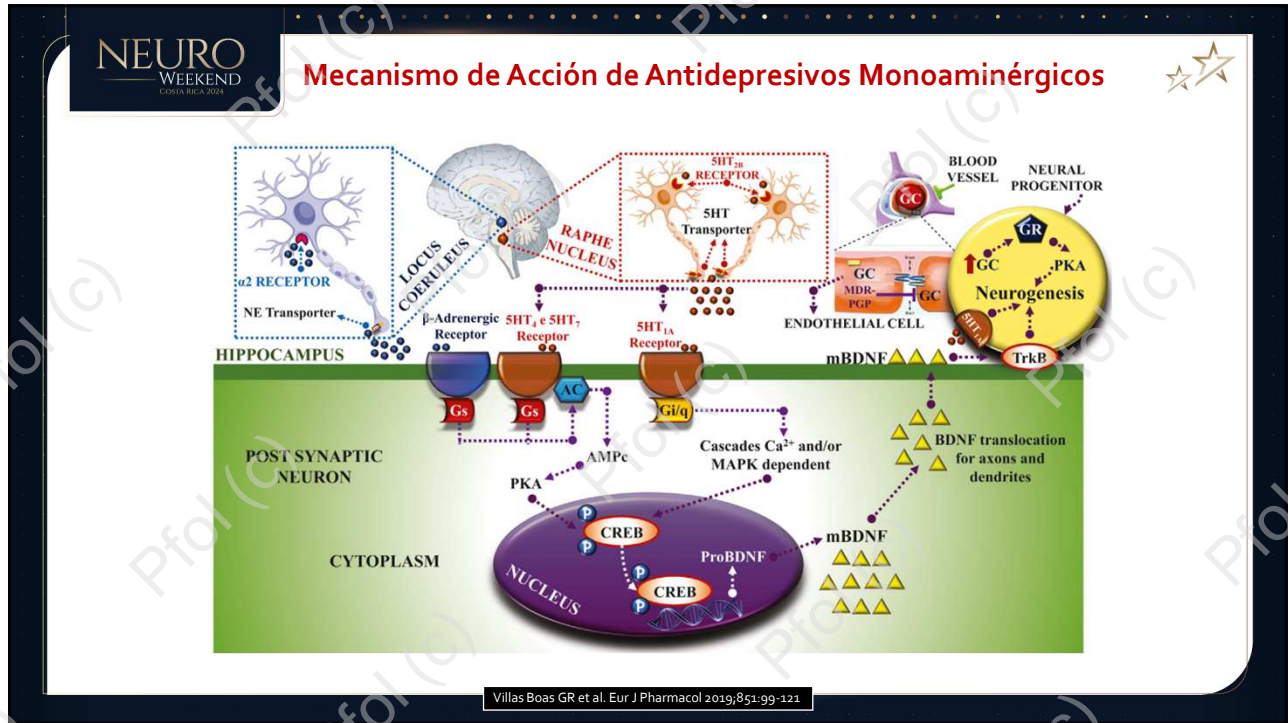
53



PRÓXIMOS ESTRENOS:

☆ LOS NUEVOS ANTIDEPRESIVOS ☆

54




55



56



Agentes Psicotrópicos Aprobados por la FDA en 2019



Approval date	Brand name	Active ingredient	Mechanism of action	Indication	Adverse effects
June 21, 2019	Vyleesi	Bremelanotide	Nonselective melanocortin receptor agonist	Hypoactive Sexual Desire Disorder in Premenopausal Women	Nausea (40%), Flushing (20%), Skin hyperpigmentation (1-38%), Headache (11%)
March 19, 2019	Zulresso	Brexanolone	Allosteric modulator of GABA-A receptors	Postpartum Depression	Drowsiness (21%), Sedation (21%), Presyncope (13%)
March 20, 2019	Sunosi	Solriamfetol	Dopamine norepinephrine reuptake inhibitor	Excessive Sleepiness in Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea	Headache (16%), Nausea (7%), Anxiety (5%), Insomnia (5%)
August 14, 2019	Wakix	Pitolisant	H3 receptor antagonist/inverse agonist	Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy, Cataplexy	Headache (18%), Insomnia (6%), Nausea (6%), Anxiety (5%)
December 20, 2019	Caplyta	Lumateperone	5-HT2A receptor antagonist SSRI D2 receptor antagonist D1 receptor partial agonist	Schizophrenia Bipolar Depression	Somnolence/Sedation (24%), Headache (14%), Nausea (8%)
December 20, 2019	Dayvigo	Lemborexant	Dual Orexin Receptor Antagonist	Insomnia	Drowsiness (8%), Fatigue (8%), nightmares (2%)

Gilberto S, et al. Cureus 2024; 16(3): e56561

57




Agentes Psicotrópicos Aprobados por la FDA en 2021




Approval date	Brand name	Active ingredient	Mechanism of action	Indications	Adverse effects
3/2/2021	Azstarys	Serdexmethylphenidate and Dexmethylphenidate	CNS Stimulant NDRI	Attention Deficit Hyperactivity Disorder	Decreased Appetite, Insomnia, Headache, Upper Abdominal Pain, Upper Respiratory Tract Infection, Mood Swings, Irritability, Cough, Vomiting, Dry Mouth, Rhinorrhea
February 4, 2021	Qelbree	Viloxazine	SNRI	Attention Deficit Hyperactivity Disorder	Tachycardia (28%), Increased Diastolic Blood Pressure [19%], Drowsiness (12%), Headache (12%)
May 28, 2021	Lybalvi	Olanzapine and samidorphan	D2 receptor antagonist 5-HT2 receptor antagonist μ-opioid receptor antagonist	Schizophrenia (adults) Bipolar I Disorder (adults)	Weight Gain (19%), Increased Prolactin (males: 33%, females: 41%), Increased Triglycerides (14%)

Gilberto S, et al. Cureus 2024; 16(3): e56561

58




Agentes Psicotrópicos Aprobados por la FDA en 2022



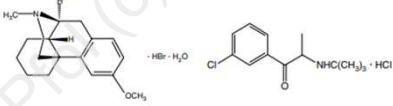
Approval date	Brand name	Active ingredient	Mechanism of action	Indication	Adverse effects
January 7, 2022	Quviviq	Daridorexant	Dual orexin receptor antagonist	Insomnia	Drowsiness (6%), Impaired Ability to Operate a Vehicle, Headache (6%), Fatigue (6%)
August 23, 2022	Auvelity	Dextromethorphan and bupropion	NMDA receptor antagonist NDRI	Major Depressive Disorder (adults)	Dizziness (15%), Nausea (13%), Diarrhea (7%), Xerostomia (6%)

Gilberto S, et al. Cureus 2024; 16(3): e56561

59



Dextrometorfano + Bupropión en TDM



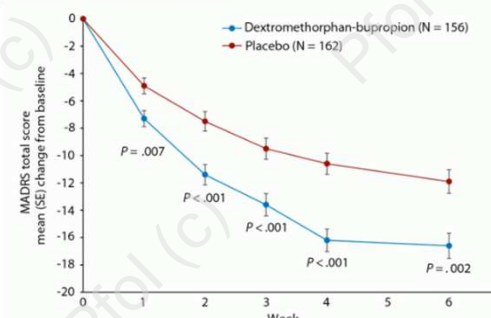
Dextrometorfano:
 antagonista del receptor NMDA;
 agonista del receptor sigma-1;
 inhibidor de recaptura de 5-HT;
 Inhibidor de recaptura de NA;
 antagonista de los receptores nicotínicos

Uso concomitante de dextrometorfano y bupropión (potente inhibidor de CYP2D6) → aumento concentraciones plasmáticas de dextrometorfano.

EAs: Mareos, dolor de cabeza, diarrea, somnolencia, sequedad de boca, disfunción sexual, hiperhidrosis.

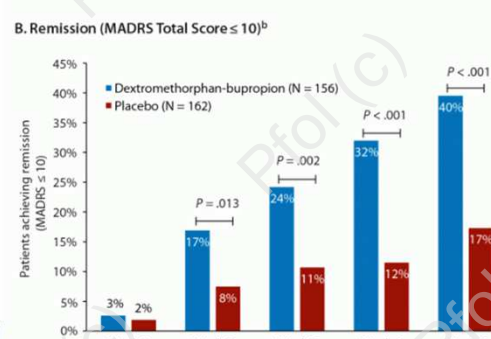
Iosifescu DV, et al. J Clin Psychiatry 2022;83(4):21m14345

A. MADRS Total Scores Over Time^a




Week	Dextromethorphan-bupropion (N=156)	Placebo (N=162)
0	0	0
1	-7.5	-4.5
2	-11.5	-7.5
3	-14.5	-9.5
4	-16.5	-10.5
6	-17.5	-11.5

B. Remission (MADRS Total Score ≤ 10)^b



Week	Dextromethorphan-bupropion (N=156)	Placebo (N=162)
Week 1	3%	2%
Week 2	17%	8%
Week 3	24%	11%
Week 4	32%	12%
Week 6	40%	17%

60



La Eficacia de Zuranolona para el Tratamiento de la Depresión





Table 4 Mean difference OR standardized mean difference of the efficacy outcomes

Variables	Duration	Doses	Effect estimates			No. of participants		Heterogeneity	
			MD/SMD	95% CI	P	Zuranolone	Placebo	I ²	P
HAMD-17	15 days	20-mg	-0.18	[-0.45, 0.08]	0.18	233	223	49	0.16
		30-mg	-0.44	[-0.63, -0.24]	< 0.0001	424	414	49	0.1
		50-mg	-0.18	[-0.31, -0.05]	0.008	437	466	0	0.4
	Total		-0.3	[-0.43, -0.17]	< 0.00001	1098	1103	53	0.03
	42–45 days	20-mg	-0.12	[-0.47, 0.022]	0.48	215	209	66	0.08
		30-mg	-0.26	[-0.45, -0.08]	0.004	401	396	38	0.17
		50-mg	-0.06	[-0.19, 0.08]	0.42	417	409	0	0.49
Total		-0.16	[-0.28, -0.04]	0.008	1033	1014	42	0.09	


Tasa de respuesta Zuranolone vs. placebo: RR = 1.25; 1.14-1.36; I² = 49% * 30 mg: RR = 1.24; 1.08-1.43; I² = 9%
Tasa de remisión Zuranolona vs. Placebo: RR = 1.41; 1.21-1.63; I² = 48% * 30 mg: RR = 1.82; 1.44-2.31; I² = 6%

Fayoud AM, et al. Psychopharmacology (Berl) 202. Epub ahead of print

61



Esmetadona (REL-1017)



Antagonista del receptor NMDA. Evaluado como antitusivo y sustituto de la metadona.

Se ha observado un efecto antidepressivo en modelos animales.

Mecanismo glutamatérgico similar a la ketamina.

Estudios de Fase I y II muestran efecto antidepressivo en el día 4 que persiste por 2 semanas y se asocia a mejoría cognitiva, funcionamiento social, ansiedad, agitación, ira, irritabilidad y calidad del sueño.

EAs: náuseas y somnolencia sólo con dosis altas.

Coefficients, SE of Coefficients, 95% CI, and P Value for Change From Baseline, Based on 2 Mixed Models^a

	Coefficient	Standard error	95% CI	P
Model 1: Akaike information criterion = 760.99; intercept of random effect (subject) = 39.62				
Intercept	30.991	2.486	25.992 to 35.990	<.001
Day 7 (I0 as reference)	-16.711	1.699	-20.101 to -13.320	<.001
Day 14 (I0 as reference)	-17.366	1.795	-20.945 to 13.786	<.001
TfO index (%)	0.162	0.055	0.029 to 0.295	.018
Number of previous MDEs	-0.267	0.297	-0.858 to 0.335	.375
Esmethadone 50 mg (25 mg as reference)	0.171	2.190	-4.277 to 4.619	.938
Model 2: Akaike information criterion = 760.99; intercept of random effect (subject) = 35.49				
Intercept	31.739	2.485	26.74 to 36.73	<.001
Day 7 (I0 as reference)	-16.71	1.698	-20.098 to -13.322	<.001
Day 14 (I0 as reference)	-17.39	1.795	-20.970 to 13.812	<.001
TfO, y	0.269	0.125	0.015 to 0.523	.038
Number of previous MDEs	-0.291	0.323	-0.945 to 0.362	.372
Esmethadone 50 mg (25 mg as reference)	0.456	2.223	-4.059 to 4.969	.839

^aModel 1 included TfO index, time, esmethadone dose, and number of previous MDEs as fixed effects and individuals as random effect. Model 2 included TfO, time, esmethadone dose, and number of previous MDEs as fixed effects and individuals as random effect. Subjects who received esmethadone (n = 40) were included in the analysis. The models were estimated through restricted maximum likelihood. Abbreviations: MDE = major depressive episode, TfO = time from onset.

El criterio de información de Akaike (AIC) es un estimador del error de predicción y, por tanto, de la calidad relativa de los modelos estadísticos para un conjunto de datos determinado.

Serretti A. Clin Psychopharmacol Neurosci 2024;22:201-210; Guidetti C, et al. J Clin Psychiatry 2024;85(2):22m14735

62

NEURO WEEKEND
COSTA RICA 2024

Otras Sustancias con Potencial Efecto Antidepresivo

- **Ayahuasca:** mezcla de plantas.
 - Agonista de la serotonina y del receptor sigma-1 e IMAO reversible y posible efecto anti-inflamatorio.
 - Rápido efecto antidepresivo desde el día 1 (d = 1,49 en el día 6 de tratamiento). Tasa de remisión = 36% después de 7 días.
 - Tolerabilidad subóptima (náuseas y vómitos >50% los sujetos).
 - También eficaz en ideación suicida a partir de 1 hora después de la administración.
 - Estudios adicionales son necesarios para definir perfil óptimo riesgo-beneficio.
- **Anticuerpos monoclonales:**
 - anticuerpos dirigidos a la IL-6
 - Los resultados generales fueron positivos.
 - No hay evidencia clara de una implementación fácil en el entorno clínico
 - Interleucinas inmunomoduladoras (IL-2 SC) mostró resultados prometedores en DRT.

Serretti A. Clin Psychopharmacol Neurosci 2024;22:201-210

63

NEURO WEEKEND
COSTA RICA 2024

Otras Sustancias con Potencial Efecto Antidepresivo

- **Toxina botulínica A:**
 - Un ECA reportó un TE (d) = 1,8 después de 6 semanas de una sola administración [80], con tasa respuesta del 47,1% versus sólo el 9,2% con placebo.
 - Estudio crossover confirmó la magnitud del efecto con beneficios hasta 24 semanas después de la inyección a pesar de que los efectos cosméticos desaparecieron después de 12-16 semanas.
 - Igual eficacia a sertralina hasta 200 mg/día, con aparición del efecto fue más rápida y mejor tolerabilidad.
- **Microbiota:**
 - Un metaanálisis (n = 8.000) mostró un efecto antidepresivo significativo especialmente con altas dosis de probióticos y durante al menos 8 semanas.
 - Todavía no se conoce qué composición exacta debe administrarse, dado el alto número y complejidad de las especies de bacterias presentes en el intestino.

Serretti A. Clin Psychopharmacol Neurosci 2024;22:201-210

64

NEURO WEEKEND
COSTA RICA 2024

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

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

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

Miriam Corral Spence/Nature Publishing Group

65

NEURO WEEKEND
COSTA RICA 2024

Mecanismos Celulares que Subyacen a la Ketamina y los Psicodélicos Serotoninérgicos

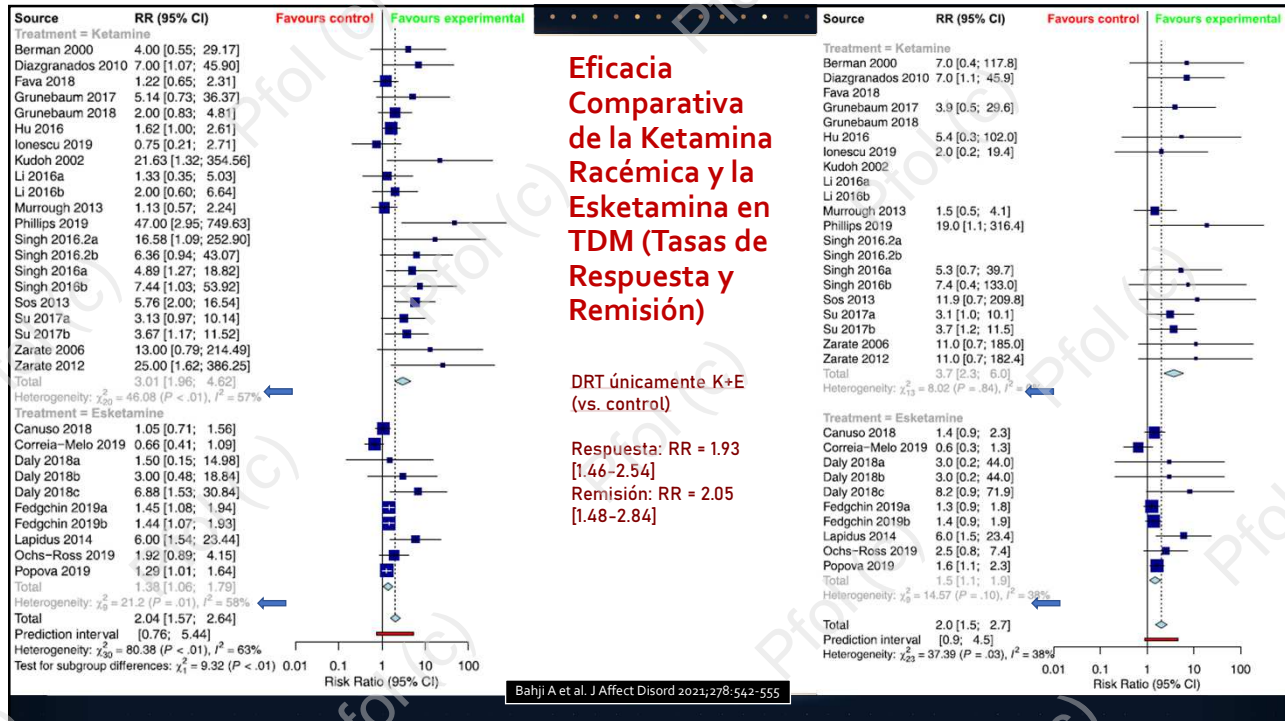
(2R, 6R)-HNK: (2R, 6R) - hidroxinorquetamina; eEF2: factor de elongamiento eucariota 2; PSD95: proteína de densidad postsináptica 95;

Induction of neuroplasticity

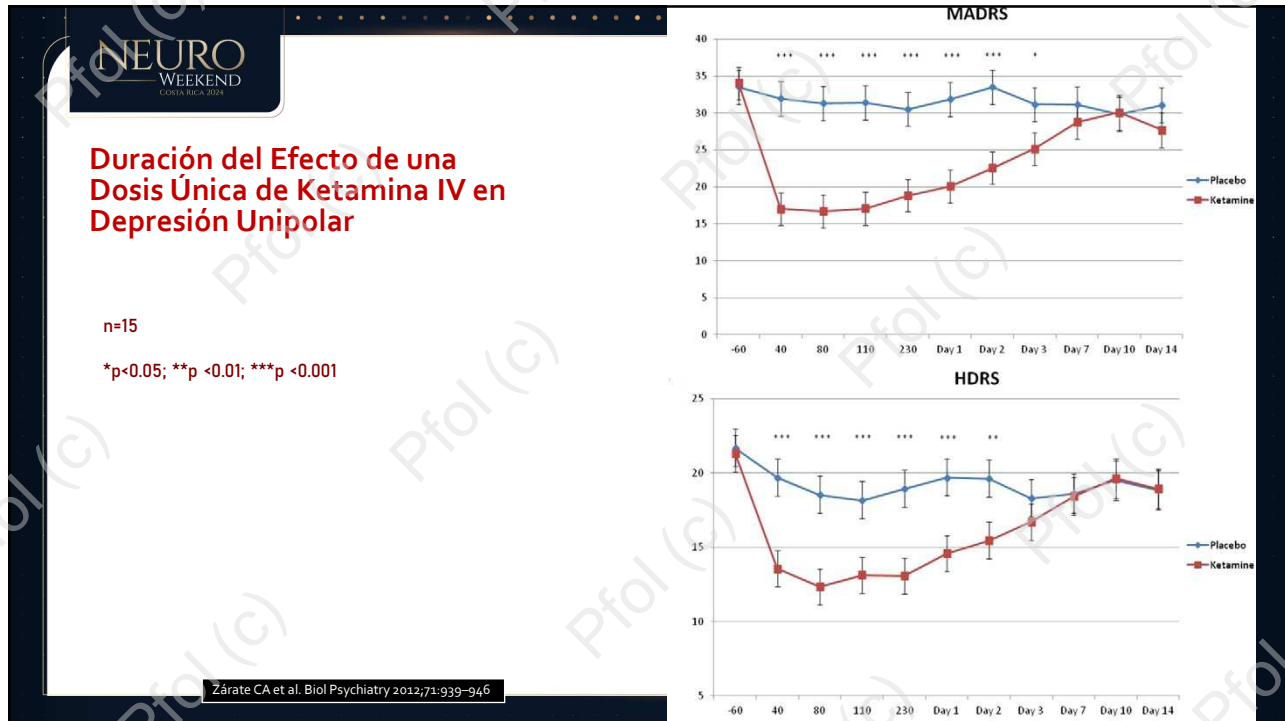
Spine growth, neurite growth, synaptogenesis

Fogaça MV & Duman RS. Front Cell Neurosci 2019;13:87


66




67



68



Inicio de Acción de la Ketamina IV en Pacientes con TDM




Outcome	Random effects model	I ²
4-12 h		
Suicidalidad	SMD = -0.7045 [-1.2148; -0.1942]	82.9
24 h		
Response	RR = 2.6011 [1.8599; 3.6378]	61.0
Remission	RR = 3.2823 [2.0966; 5.1385]	8.7
Score	SMD = -1.0636 [-1.3926; -0.7346]	89.3
Suicidalidad	SMD = -0.6876 [-1.1461; -0.2291]	81.2
48 h		
Response	RR = 1.4124 [1.0217; 1.9524]	57.2
Score	SMD = -1.0474 [-1.5189; -0.5759]	79.5
72 h		
Response	RR = 2.1836 [1.4397; 3.3120]	68.5
Remission	RR = 2.3576 [1.1980; 4.6396]	51.0
Score	SMD = -0.8763 [-1.2076; -0.5450]	75.4
Suicidalidad	SMD = -0.9243 [-1.5804; -0.2683]	79.9
One week		
Response	RR = 1.8660 [1.3805; 2.5220]	56.5
Remission	RR = 2.5868 [1.2728; 5.2574]	50.2
Score	SMD = -1.0179 [-1.3615; -0.6743]	89.6
Suicidalidad	SMD = -0.4287 [-0.8202; -0.0373]	67.6


Outcome	Random effects model	I ²
Two weeks		
Response	RR = 1.5796 [1.1926; 2.0921]	50.2
Remission	RR = 7.5979 [2.8489; 20.2632]	0.0
Score	SMD = -0.6418 [-0.9020; -0.3817]	75.8
Suicidalidad	SMD = -0.2506 [-0.5182; 0.0170]	0.0
Three weeks		
Response	RR = 5.4566 [2.7713; 10.7437]	70.2
Remission	RR = 4.9525 [1.0471; 23.4241]	10.2
Score	SMD = -0.2618 [-0.3908; -0.1328]	0.0
Four weeks		
Response	RR = 1.3891 [1.1655; 1.6557]	27.8
Remission	RR = 1.5309 [1.2056; 1.9438]	25.2
Score	SMD = -0.3037 [-0.4346; -0.1728]	0.0
Suicidalidad	SMD = -0.1602 [-0.4472; 0.1268]	0.0

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

69



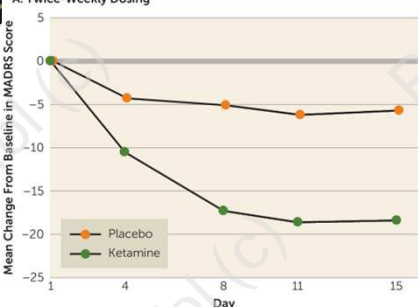
Administración Repetida de Ketamina IV



N=68

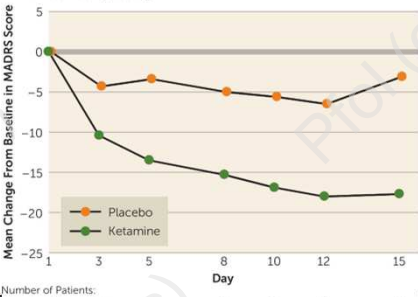
En general, ambos regímenes fueron bien tolerados. Dolor de cabeza, ansiedad, disociación, náuseas y mareos fueron los eventos adversos más comunes (≥20%). Los síntomas disociativos se produjeron de forma transitoria y se atenuaron con la administración repetida.

A. Twice-Weekly Dosing



Day	Placebo	Ketamine
1	0	0
4	-2	-10
8	-4	-17
11	-5	-18
15	-5	-18

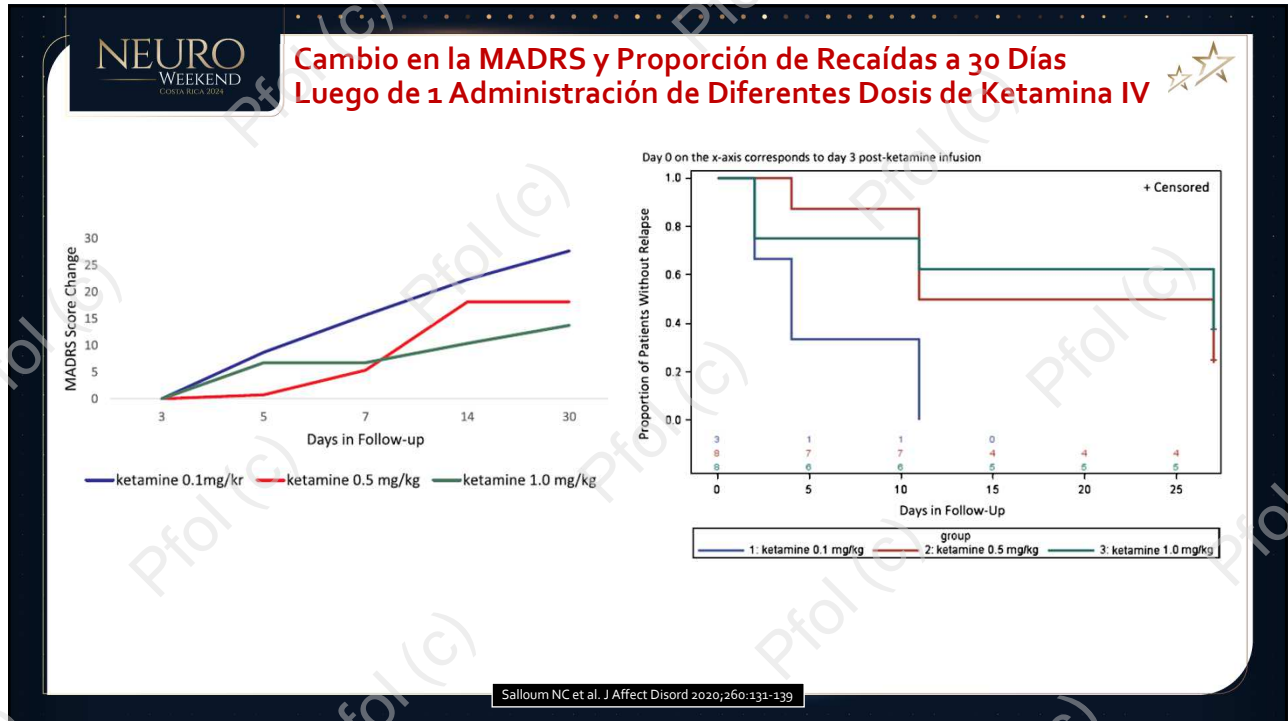
B. Thrice-Weekly Dosing



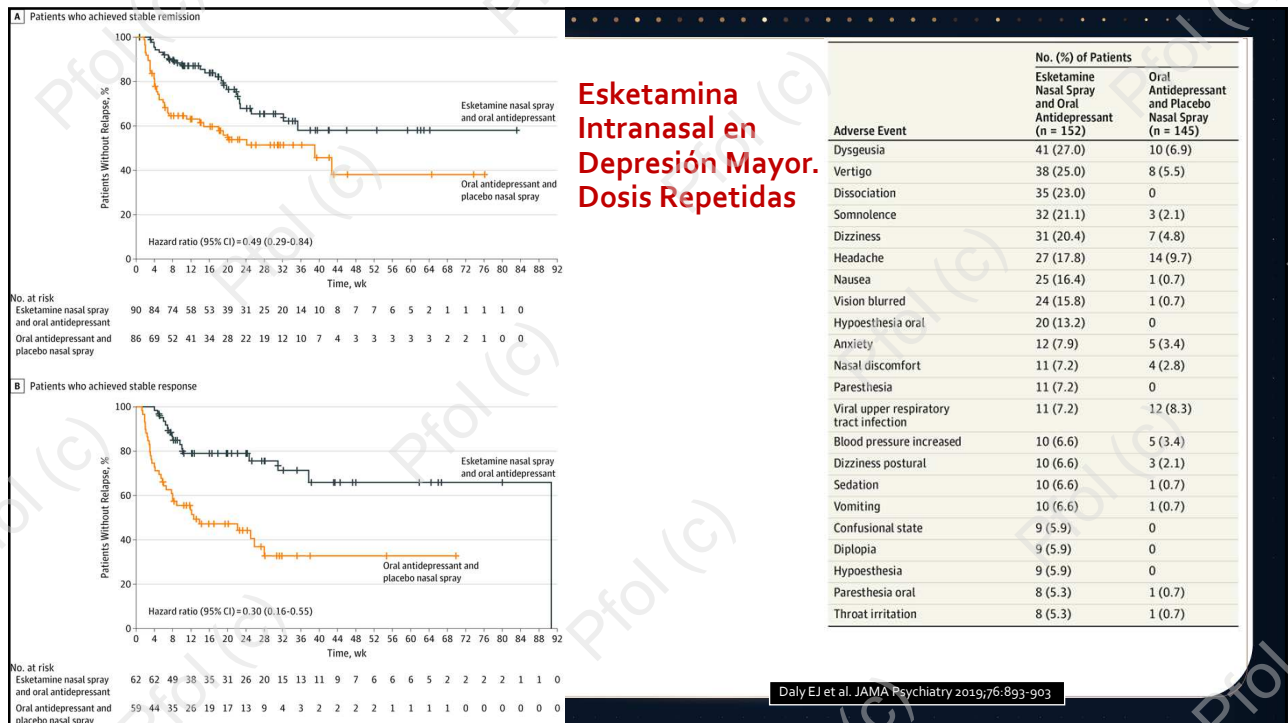
Day	Placebo	Ketamine
1	0	0
3	-2	-10
5	-3	-13
8	-4	-16
10	-5	-17
12	-5	-17
15	-3	-17

Singh JB et al. Am J Psychiatry 2016;173(8):816-26

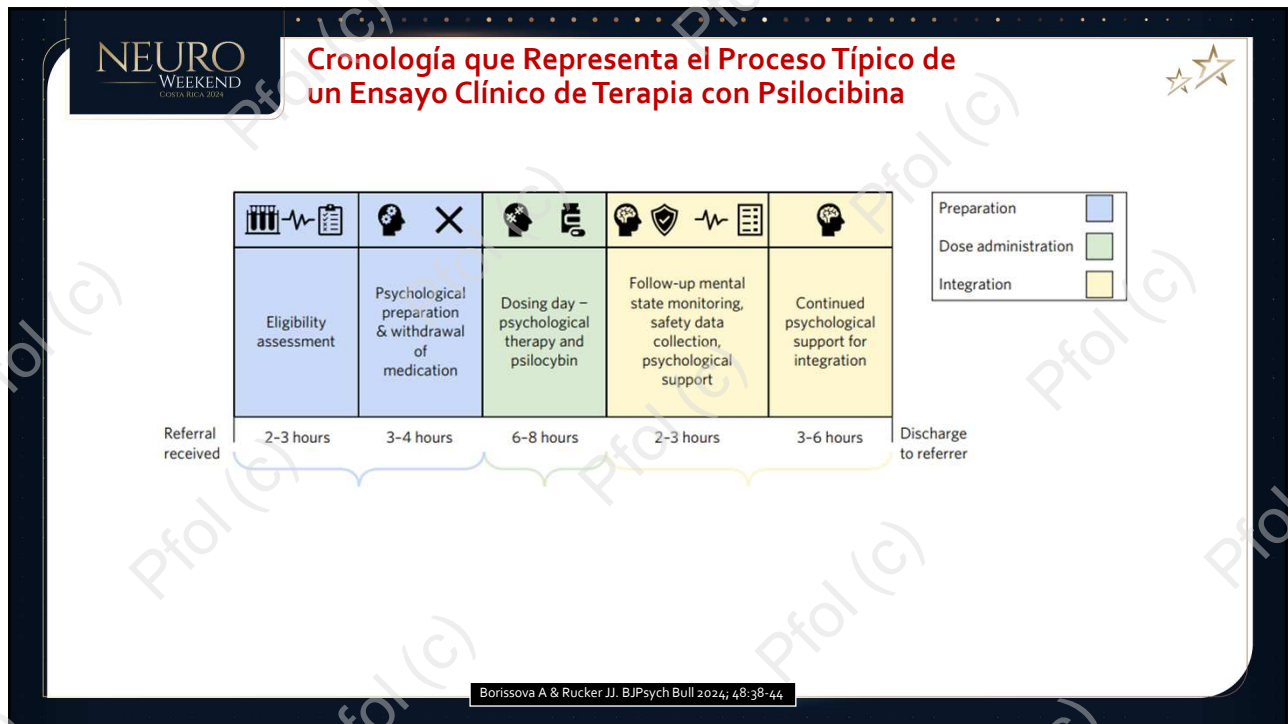
70



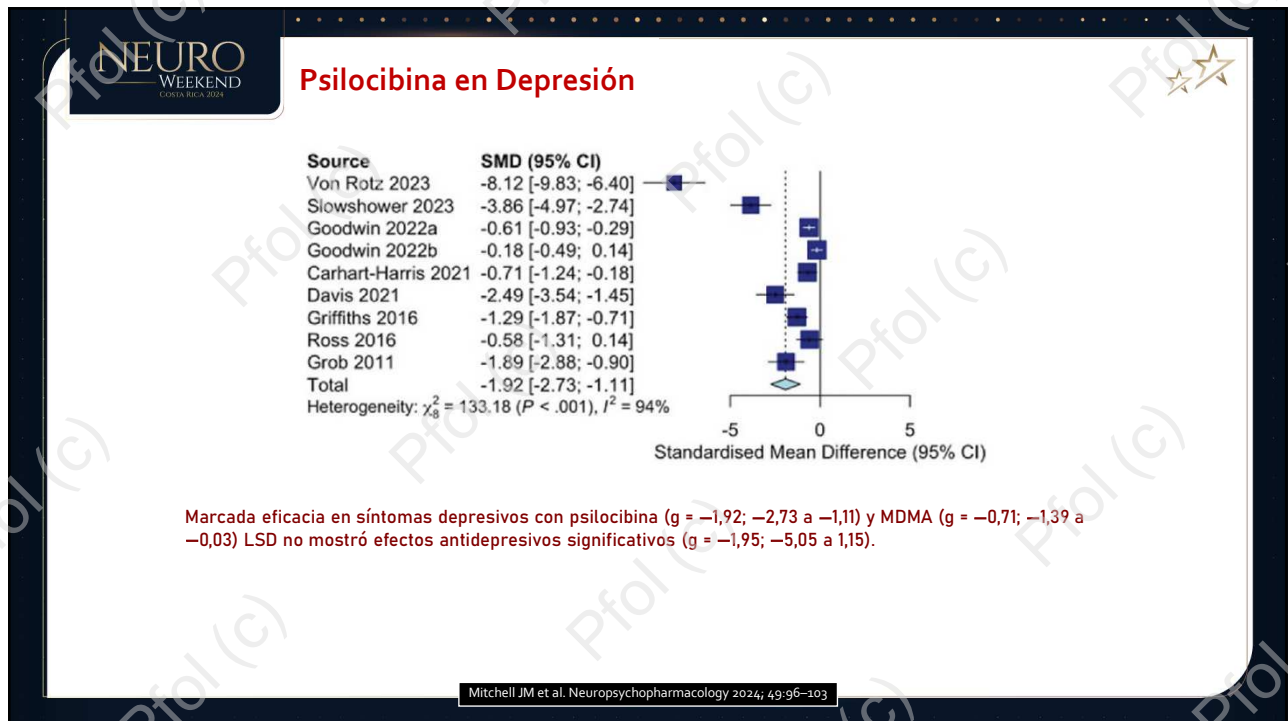
71



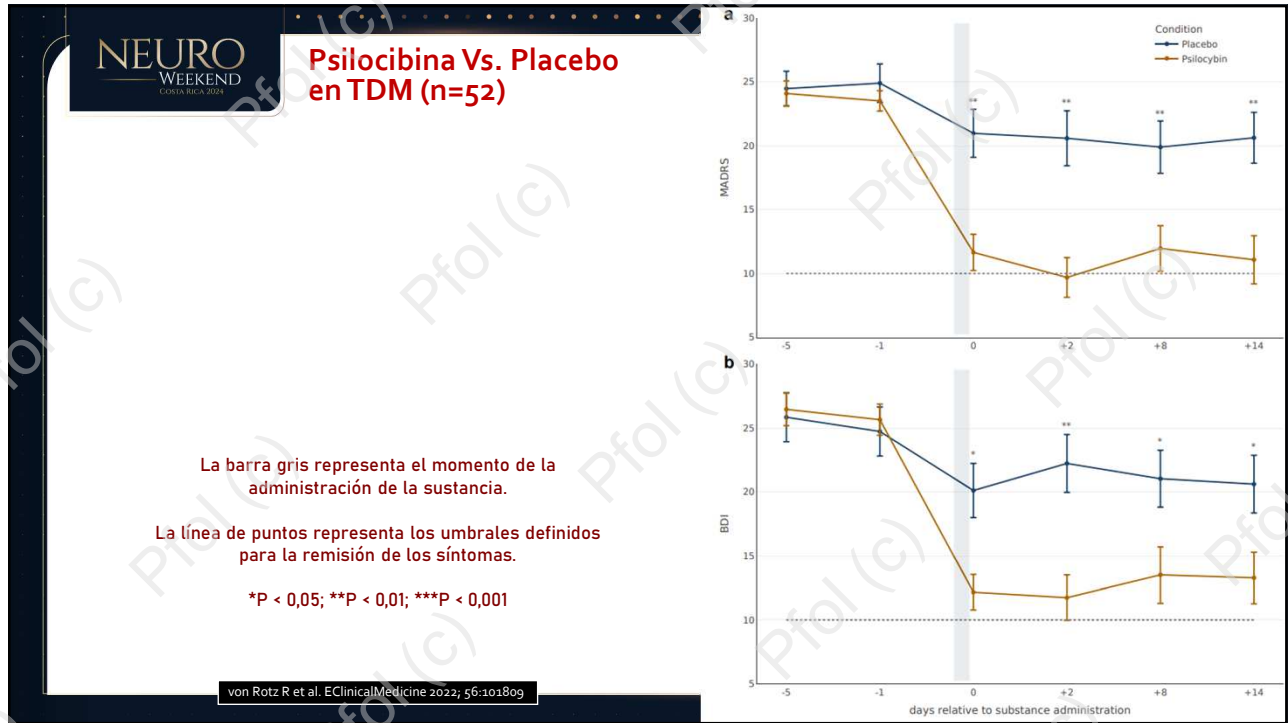
72



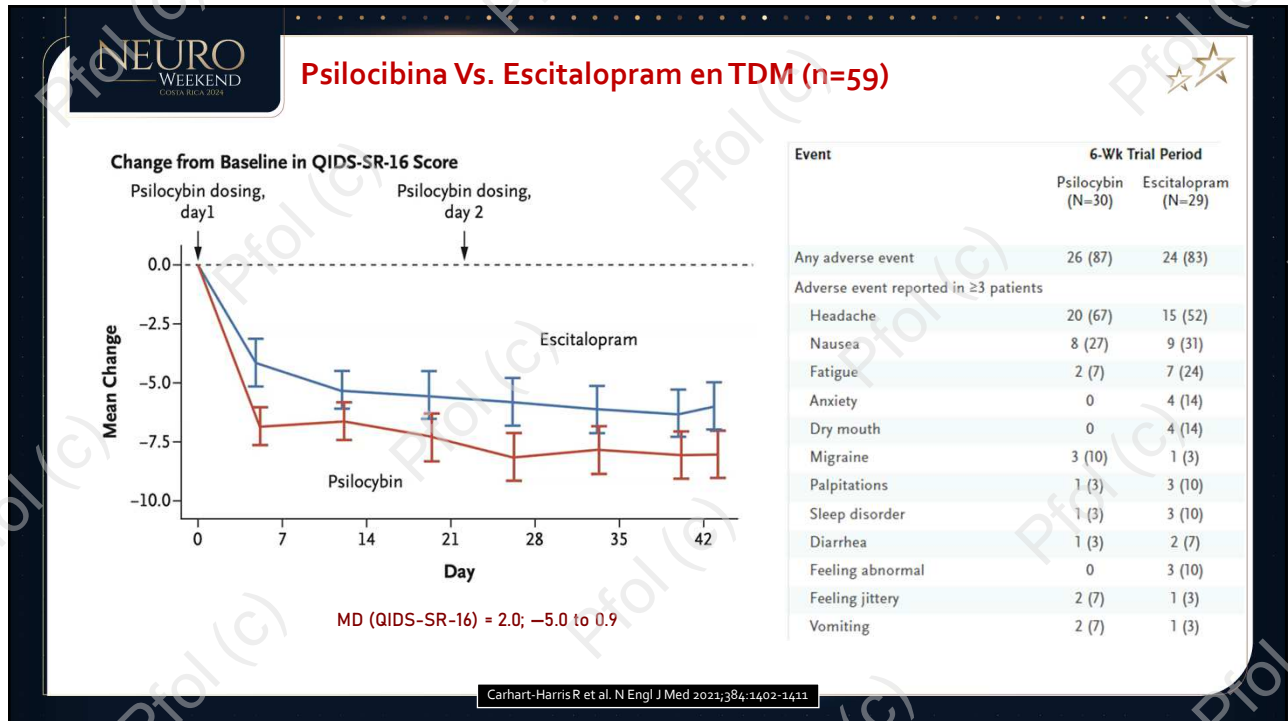
73




74



75



76




Potenciales Agentes Terapéuticos para Trastornos de Ansiedad (1)

Medication Class	Mechanism of action	FDA approvals	Past RCTs in anxiety	Ongoing/future trials in anxiety
Serotonergic agents:				
Gepirone ER	5-HT _{1A} partial agonist (102)	None	None	GAD (103)
Tandospirone	5-HT _{1A} partial agonist (104)	None	None	GAD (NCT01614041)
PRX-00023	5-HT _{1A} partial agonist (106)	None	None	None
TGFK08AA	5-HT _{1A} partial agonist (89)	None	None	GAD (89)
TGW00AA	5-HT _{1A} partial agonist (107)	None	None	GAD, SAD (107)
AVN-101	5-HT _{2B} receptor antagonist (109)	None	None	Anxiety Disorders (109)
Psilocybin	5-HT _{2A} , 5-HT _{1A} , 5-HT _{2C} agonist (118)	None	"Life-threatening anxiety" (118)	Cancer-related anxiety (NCT00957359)
Lysergic diethylamide (LSD)	Unclear, modulates multiple 5-HT receptors (119)	None	None	"Life threatening anxiety" (NCT03153579)
Glutamate:				
LY354740	mGluR2-3 agonist (121)	None	PD (121)	None
LY544344	mGluR2-3 agonist (122)	None	GAD (122)	None
JNJ40411813 (ADX-71149)	mGluR2 (+) allosteric modulator (123)	None	Anxious depression (123)	None
Ketamine	NMDA receptor antagonist (124)	MDD	SAD (137)	None
Memantine	NMDA receptor antagonist (169)	Alzheimer's dementia	GAD (169)	None
Nitrous Oxide (N ₂ O)	NMDA receptor antagonist (170)	Inhaled anesthetic	None	None
Riluzole	Inhibits glutamate release (143)	Amyotrophic lateral sclerosis	GAD (143-145)	None
Troriluzole (BHV-4157)	Reduces synaptic glutamate (NCT03829241)	None	GAD (NCT03829241)	None
D-cycloserine (DCS)	NMDA partial agonist (148)	Tuberculosis	PD, SAD and specific phobias (153-167)	None

Garakani A et al. Front Psychiatry 2020;11:595594

77




Potenciales Agentes Terapéuticos para Trastornos de Ansiedad (2)

Medication Class	Mechanism of action	FDA approvals	Past RCTs in anxiety	Ongoing/future trials in anxiety
GABAergic medications:				
AZD7325	GABA-A alpha-2-3 modulator (NCT00808249)	None	GAD (NCT00808249)	None
PF-06372865	GABA-A (+) allosteric modulator (176)	None	GAD (176)	None
BNC-210	α7 nicotinic Ach (-) allosteric modulator, GABA modulator (177)	None	GAD (177)	None
SAGE-17	GABA-A (+) allosteric modulator (180)	None	None	GAD (179)
Neuropeptides:				
Oxytocin	Unclear	Labor induction	SP (184) SAD (188)	Anxiety + depression (NCT03568069)
LY686017	Neurokinin-1 antagonist (194)	None	SAD (194)	None
L-759274	Neurokinin-1 antagonist (195)	None	GAD (195)	None
Neuropeptide Y	Y1 agonist (197)	None	PTSD (199)	None
SSR149415	V1b antagonist (202)	None	MDD + GAD (202)	None
SRX246	V1a antagonist (203)	None	None	Experimental anxiety (NCT02922166)
Pexacerfont (BMS-562086)	CRF-1 antagonist (210)	None	GAD (210)	None
Verucerfont (GSK561679)	CRF-1 antagonist (NCT00555139)	None	GAD (NCT00555139)	None
Emicerfont (GW876008)	CRF-1 antagonist (NCT00555139)	None	GAD (NCT00555139)	None
Suvorexant	Orexin 1,2 antagonist (216)	Primary Insomnia	PD (NCT02593682)	None

Garakani A et al. Front Psychiatry 2020;11:595594

78




Potenciales Agentes Terapéuticos para Trastornos de Ansiedad (3)


Medication Class	Mechanism of action	FDA approvals	Past RCTs in anxiety	Ongoing/future trials in anxiety
Neurosteroids:				
Mifepristone (RU486)	Progesterone inhibitor (220)	Early pregnancy termination	PTSD, GAD, PD or anxiety NOS (220)	None
PH94B	Binds to nasal chemosensory receptors to trigger neural circuits (221)	None	SAD (221, 222)	Adjustment disorder with anxiety symptoms (NCT04404192)
Cannabinoids:				
Cannabidiol (CBD)	CB1 (-) allosteric modulator, CB2 antagonist-inverse agonist, 5HT _{1A} agonist (223)	None	SAD (26, 225, 227)	PD, GAD, SAD agoraphobia (NCT03549819)
Delta-9-tetrahydrocannabinol	CB1, CB2 partial agonist (229)	None	None	None
Dronabinol	CB1 agonist (229)	Chemo-related nausea/vomiting	None	None
Nabilone	CB1, CB2 agonist (229)	Chemo-related nausea/vomiting	GAD, "anxiety neuroses" (237, 238)	None
Natural remedies:				
Kava	Unclear, activity on Na, Ca channels or GABA-A receptor (244)	None	GAD (247)	None
Galphimime-B (G-B)	Unclear, inhibition of DA neurons in ventral tegmental area (250)	None	GAD (250)	Anxiety (NCT03702803)
Chamomile	Unclear, modulates GABA receptors (251)	None	GAD (251)	None
Lavender	Inhibition of voltage-gated Ca channels (249)	None	GAD (248, 249)	Dental anxiety (NCT04285385)
Saffron	Unclear, inhibiting 5-HT reuptake in synapses (252)	None	Anxiety symptoms (252)	Pre-operative anxiety (NCT03445130)
				GAD (NCT02800733)

Garakani A et al. Front Psychiatry 2020;11:595584

79



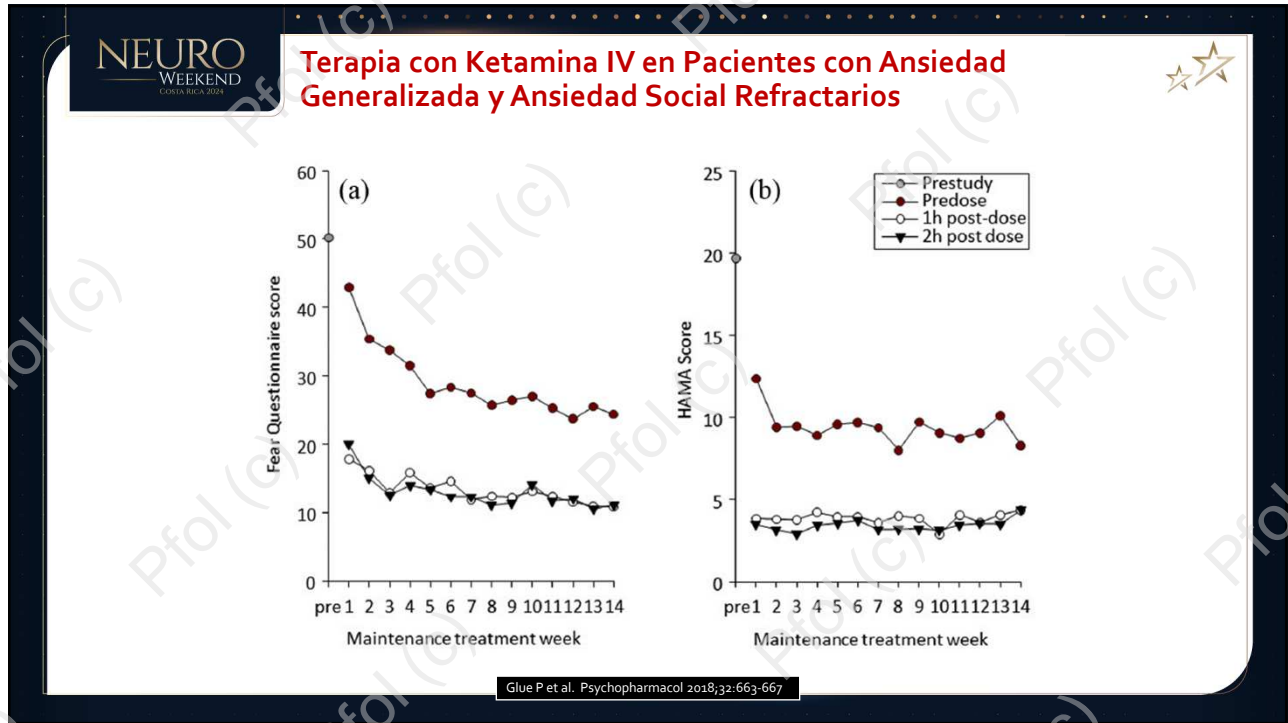
Agentes Terapéuticos Aprobados con Potencial para Trastornos de Ansiedad



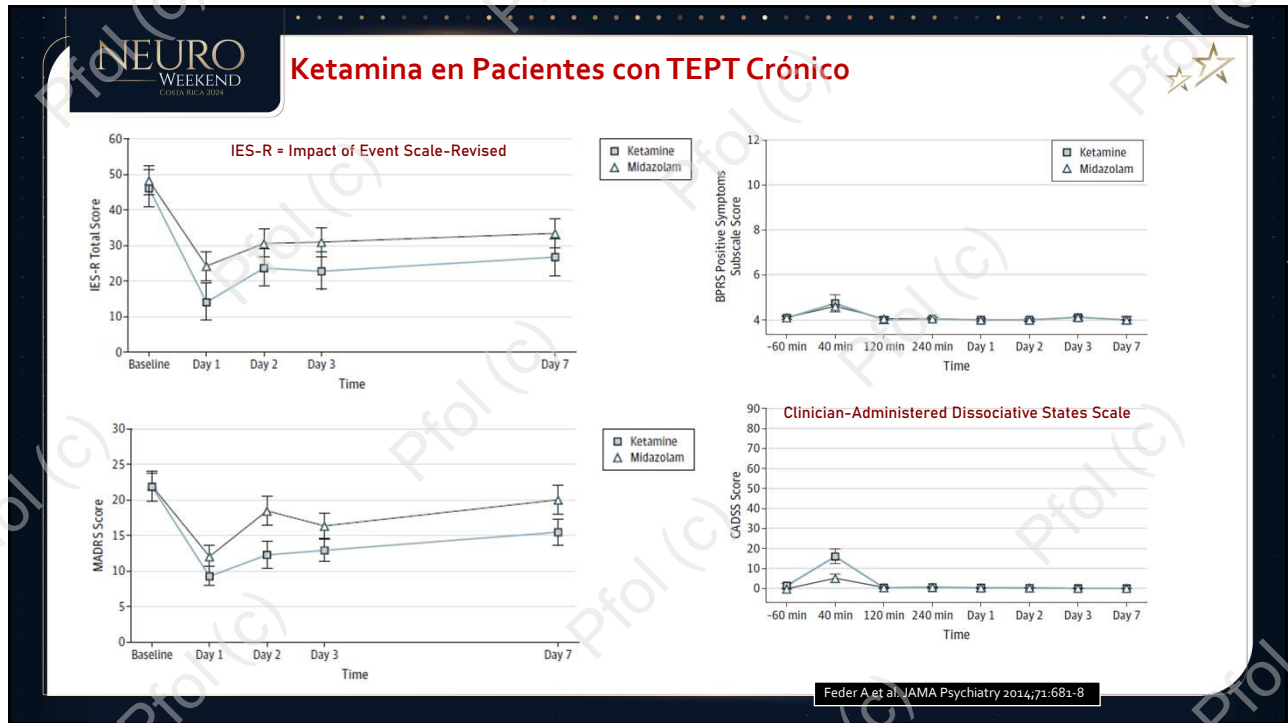
Drug	FDA indications	Anxiety disorder	Dose range, mg/d
Ketamine	Induction and maintenance of anesthesia	Social anxiety disorder, GAD	Ascending doses of 0.25, 0.5, 1.0 mg/kg at weekly intervals
Memantine	Moderate-severe dementia of the Alzheimer's type	GAD	10–20 BID
D-Cycloserine	Tuberculosis, urinary tract infection	Social anxiety disorder, Acrophobia	50 before exposure therapy
N-Acetylcysteine	Acetaminophen toxicity; mucolytic agent for inflammatory pulmonary conditions	GAD; Social anxiety disorder	1200–3000 BID
Riluzole	Amyotrophic lateral sclerosis	GAD	100–200
Pregabalin	Diabetic neuropathic pain, Post-herpetic neuralgia, epilepsy	GAD, Social anxiety disorder	150–600 BID
Gabapentin	Epilepsy, Post-herpetic neuralgia	Social anxiety disorder	900–3600 TID
Levetiracetam	Epilepsy	Social anxiety disorder	1000–3000 BID
Tiagabine	Epilepsy	GAD	16–32 BID
Topiramate	Epilepsy, migraine	Social anxiety disorder	25–400
Valproic acid	Mania, epilepsy, Migraine	Social anxiety Disorder	750–2500 TID

Garakani A et al. Front Psychiatry 2020;11:595584

80



81



82