

Psicofarmacología de Episodios Depresivos y Profilaxis

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

Departamento de Psiquiatría, CES
Educación Continua, EAFIT

1

Epidemiología de los Trastornos Depresivos

2

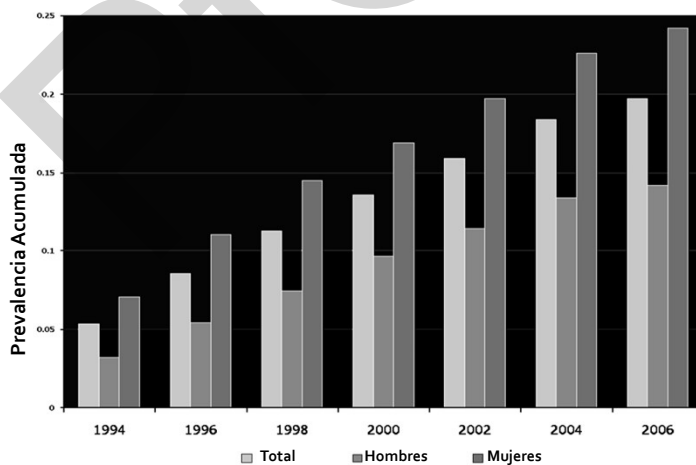
La Prevalencia (%) del TDM en Estudios Transversales/Retropectivos (WMH)

I. Países de Ingresos Altos	Prevalencia en vida	Prevalencia 12 m.	Edad de inicio
Francia	21.0 ± 1.1	5.9 ± 0.6	28.4 (19.3 a 38.9)
Alemania	9.9 ± 0.6	3.0 ± 0.3	27.6 (18.6 a 39.6)
Japón	6.6 ± 0.5	2.2 ± 0.4	30.1 (20.8 a 45.3)
II. Países de Ingresos Medios y Bajos	Prevalencia en vida	Prevalencia 12 m.	Edad de inicio
Brazil	18.4 ± 0.8	10.4 ± 0.6	24.3 (17.2 a 35.8)
Colombia	13.3 ± 0.6	6.2 ± 0.4	23.5 (15.6 a 33.6)
México	8.0 ± 0.5	4.0 ± 0.3	23.5 (16.7 a 34.0)
China	6.5 ± 0.4	3.8 ± 0.3	18.8 (14.9 a 23.4)

Bromet E et I. BMC Medicine 2011;9:90

3

La Prevalencia de TDM a Largo Plazo es Mayor de lo que se Afirmaba



Al menos un EDM durante 12 años:

M = 24.2%
H = 14.2%
Total = 19.7%

Estudio Canadiense longitudinal, National Population Health Survey (NPHS) [1994-2006]

Patten SB. BMC Psychiatry 2009;9:19

4

Etiopatogenia de los Trastornos Depresivos

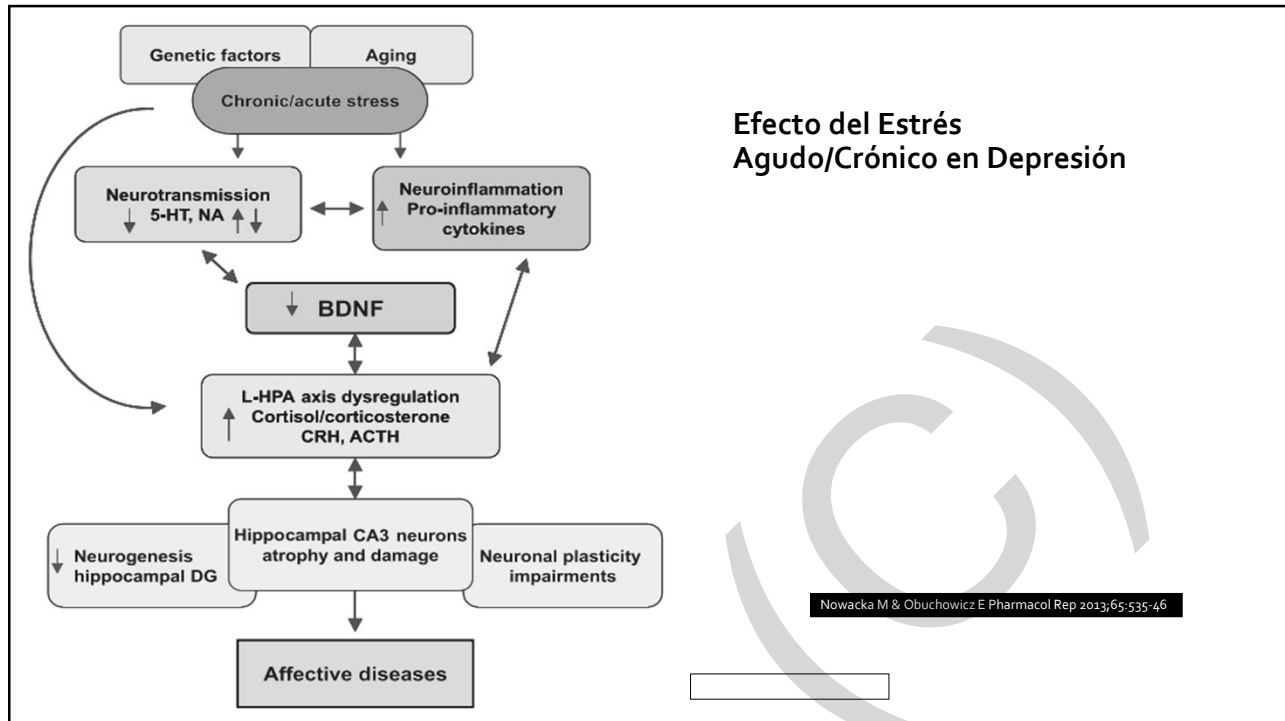
5

Cambio en las Conceptualizaciones del Trastorno Depresivo Mayor

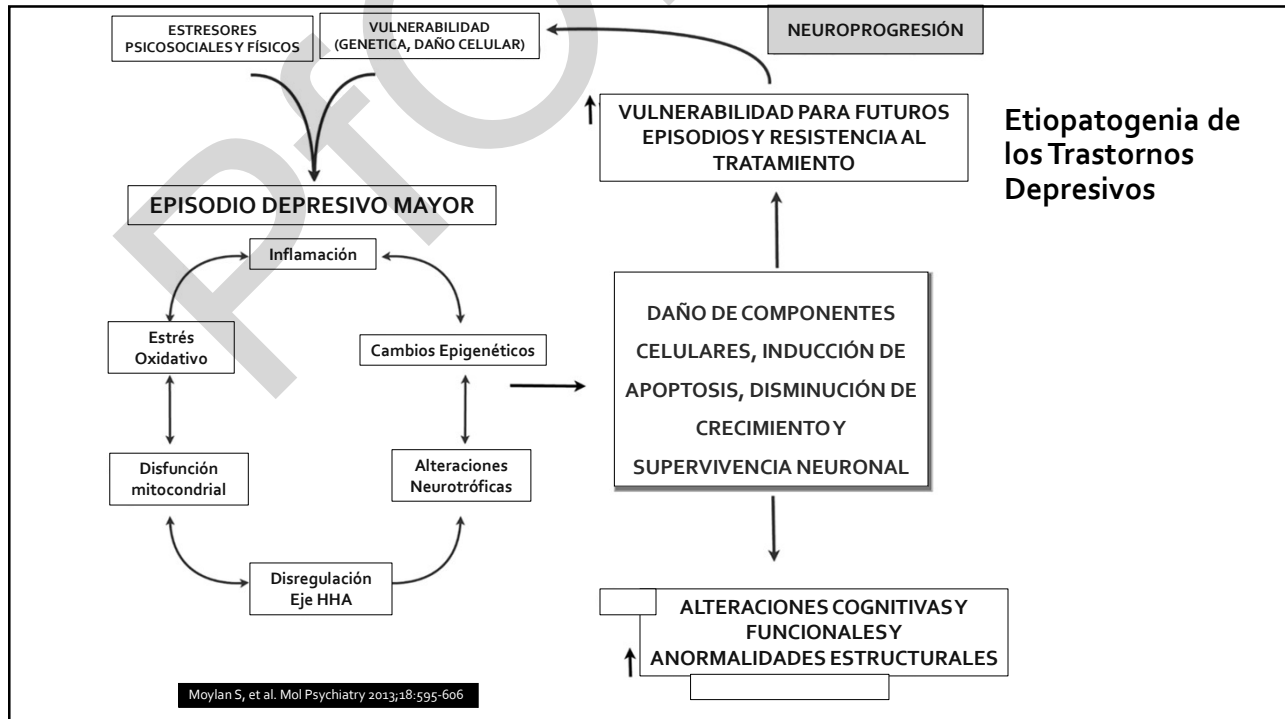
Antes	Ahora
Situacional versus endógena	Interacción: Biología x Entorno ¹
Se esperaban elevadas tasas de respuesta al tratamiento	Trastorno progresivo con peor pronóstico asociado al paso del tiempo ²
Sin patología celular conocida. Se creía en un posible "desequilibrio químico"	Evidencia clara de patología celular ³
Actitud basada en el ensayo-error; prescripción por hábito; tratamientos cortos	Tratamiento agresivo, individualizado y que propende por la remisión sostenida ⁴

1. National Human Genome Research Institute. Available at: www.genome.gov/10000866;
2. Kendler et al. Am J Psychiatry 2000;157:1243-51; 3. Rajkowska et al. CNS Neurol Disord Drug Targets 2007;6:219-33; 4. APA. Am J Psychiatry 2000;157(4, suppl):1-45

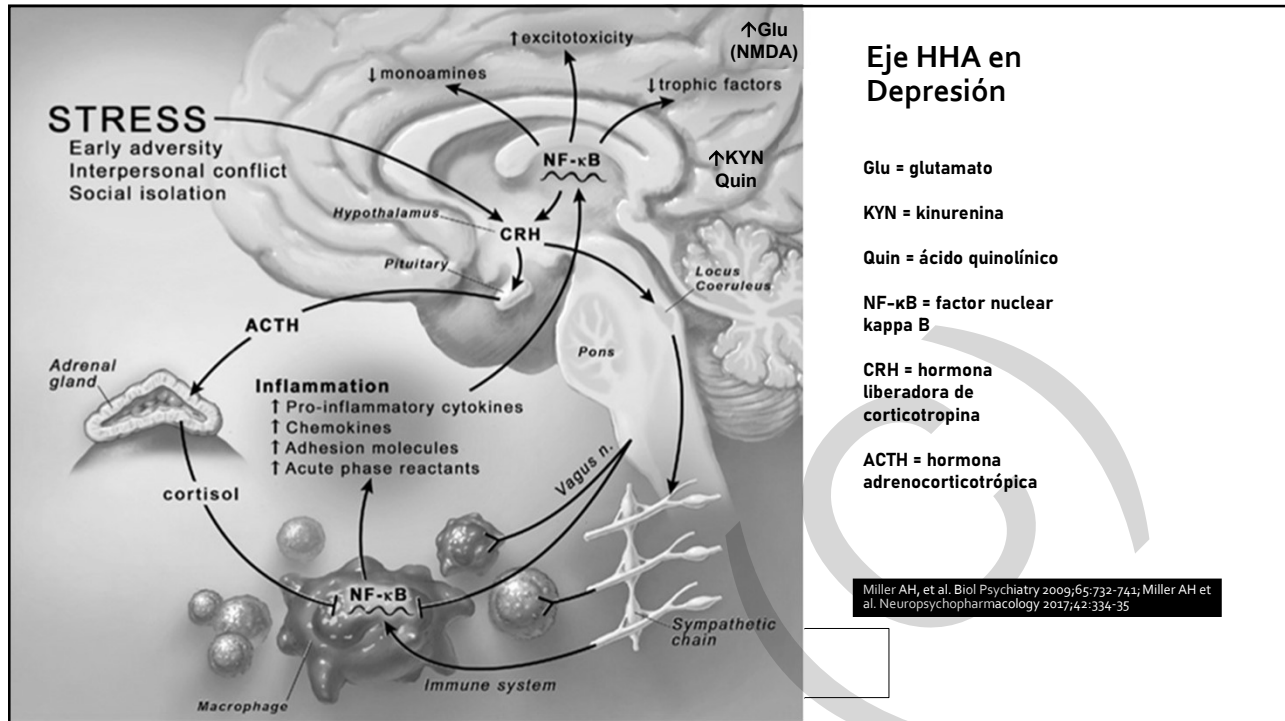
6



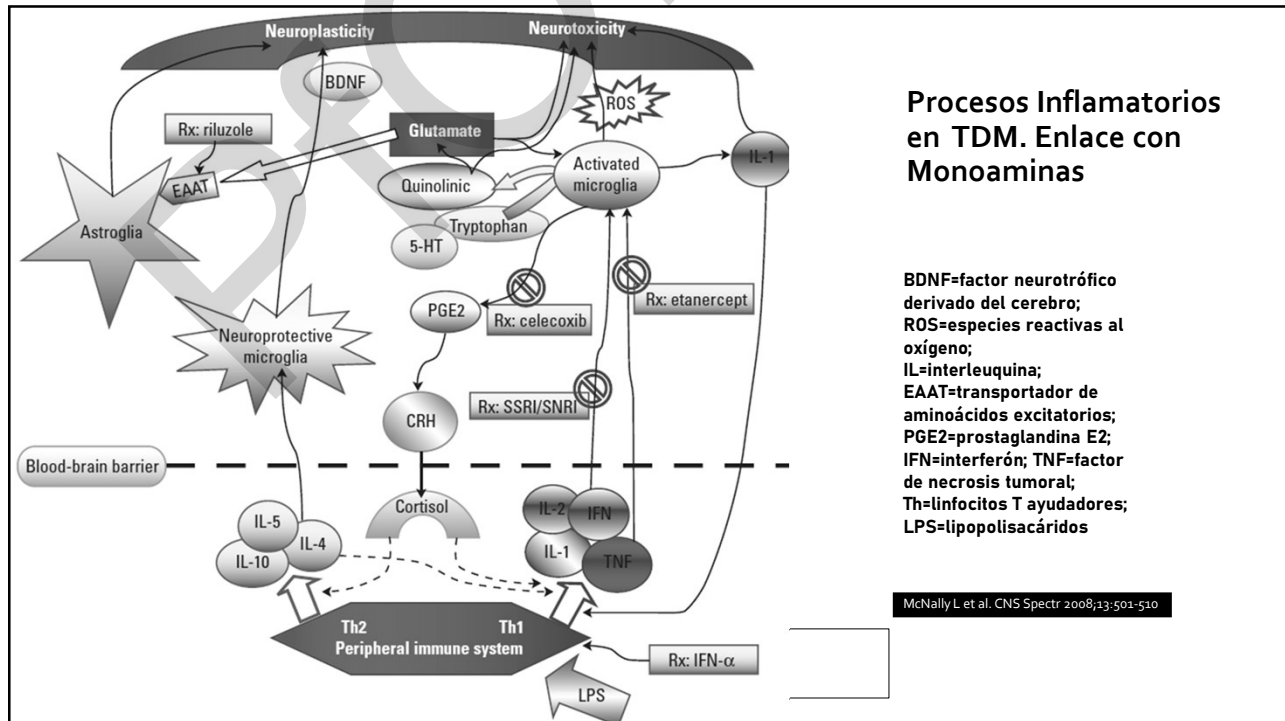
7



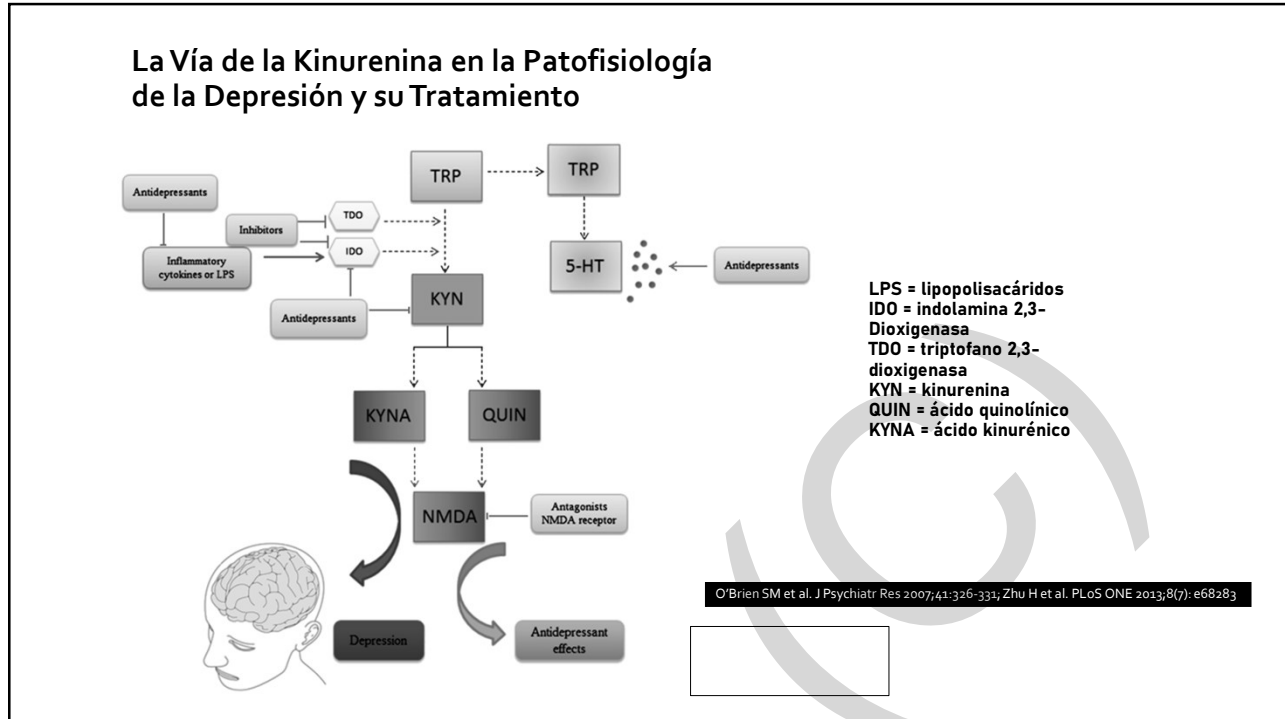
8



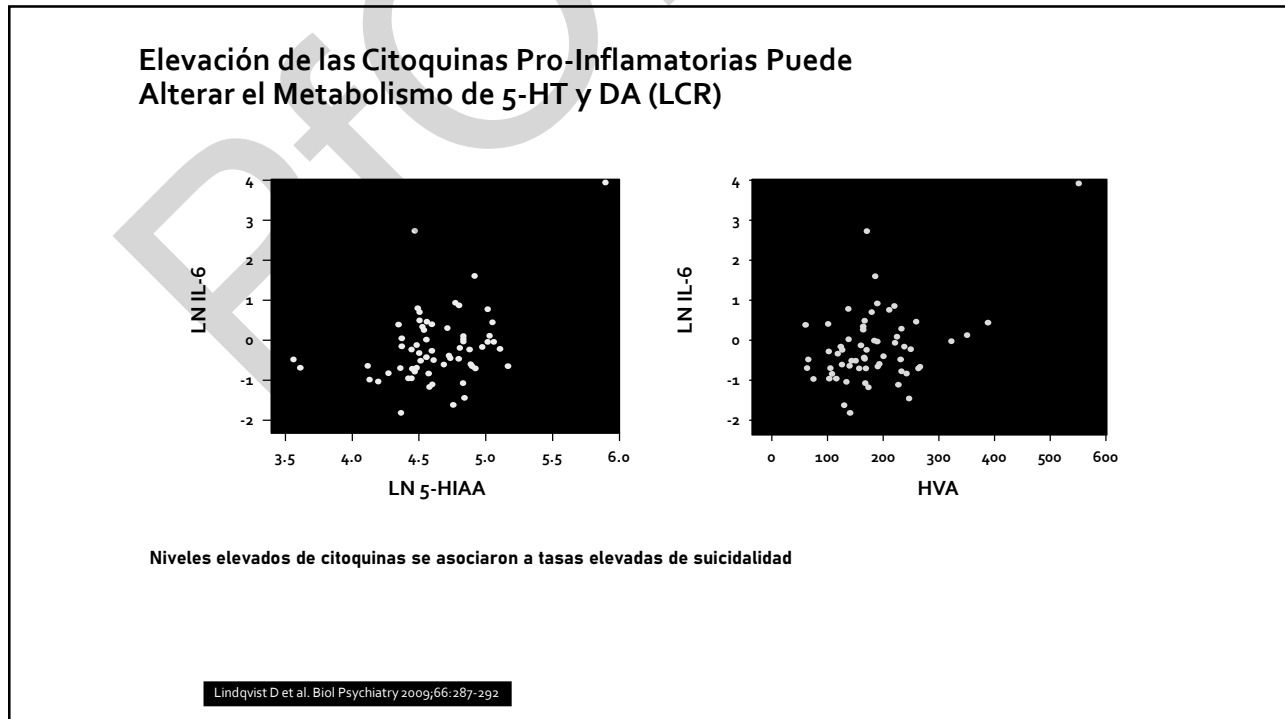
9



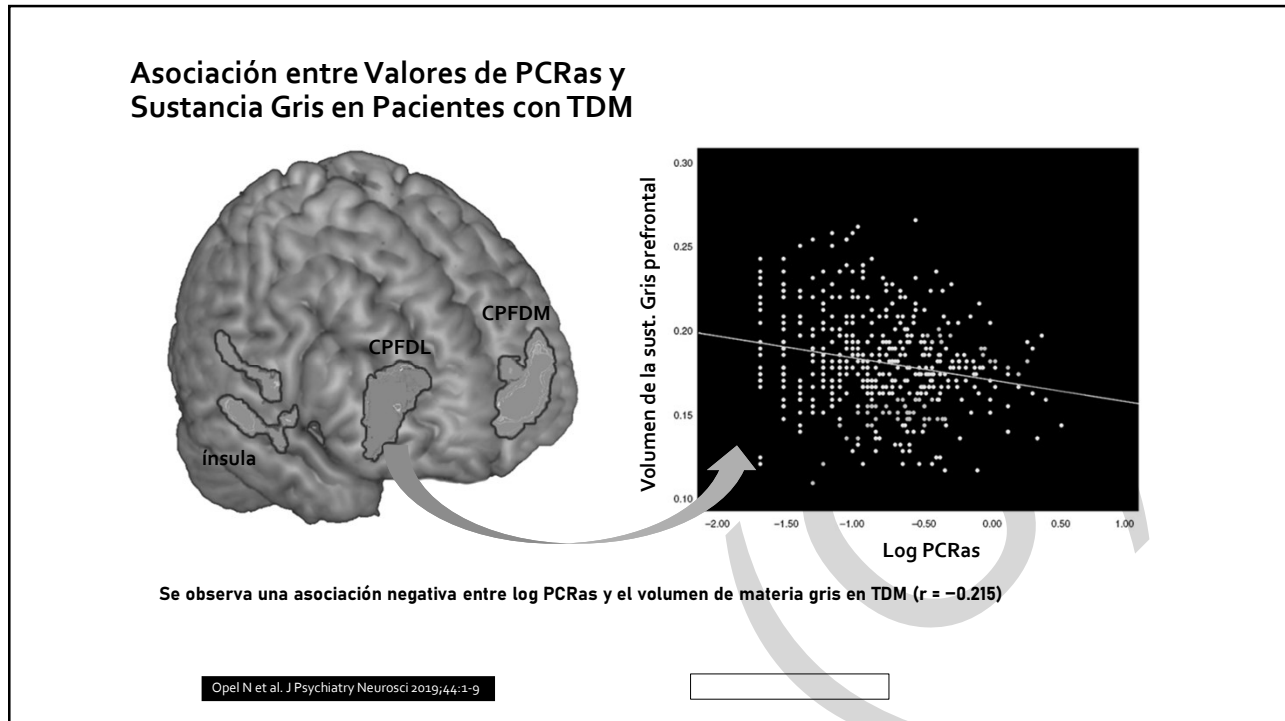
10



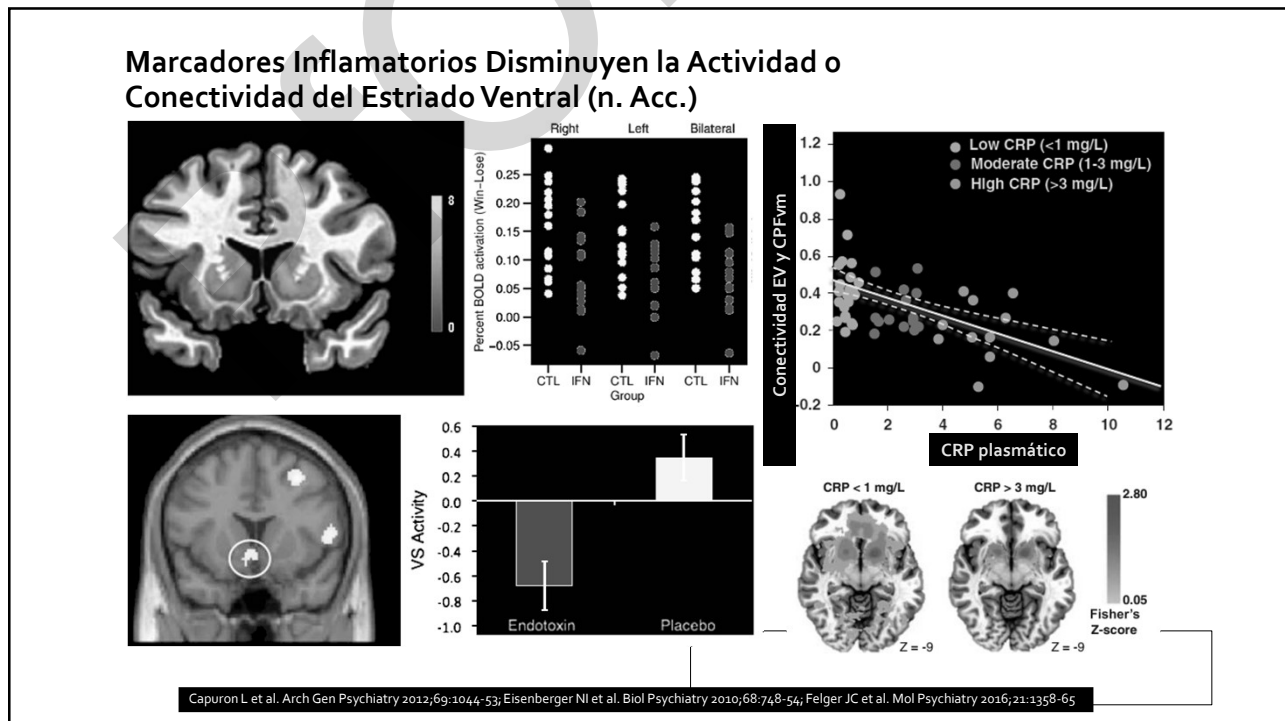
11



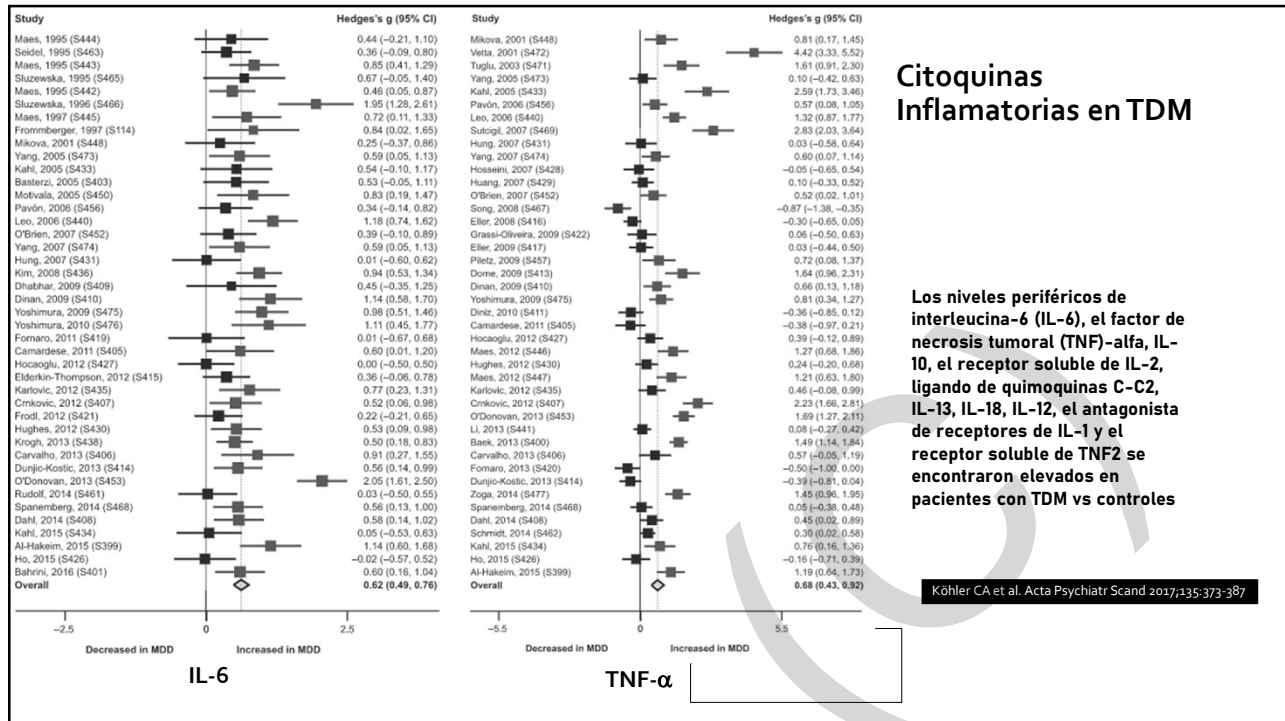
12



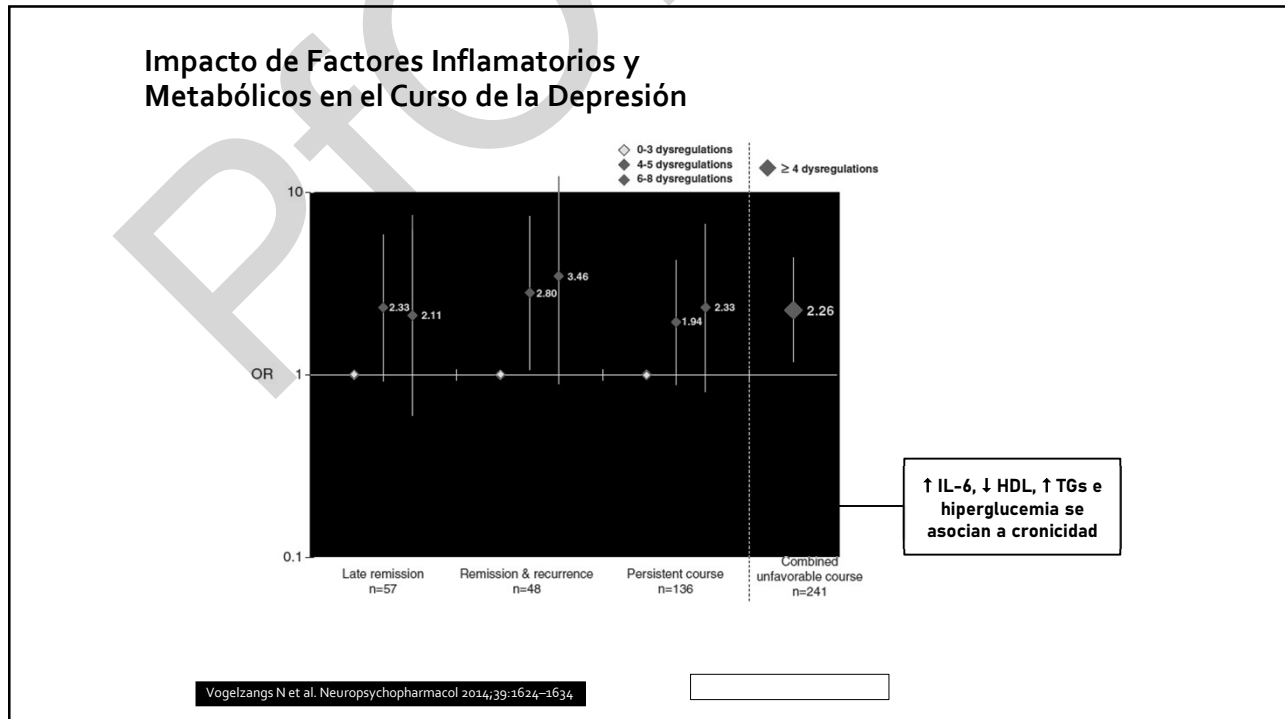
13



14

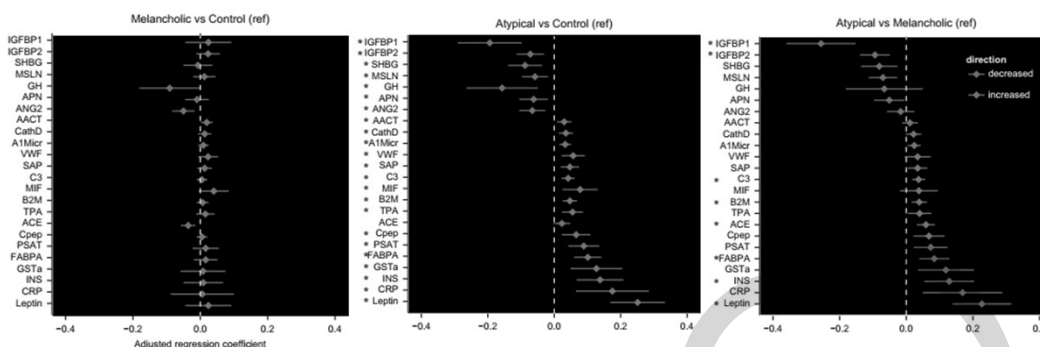


15



16

Perfiles Proteómicos Séricos de Subtipos Depresivos



A1Micr, alfa-1-microglobulina; AACT, alfa-1-antiquimotripsina; ACE, enzima convertidora de angiotensina; ANG2, angiotensina-2; APN, adiponectina; B2M, beta-2-microglobulina; C3, Complemento C3; CathD, Catepsina D; Cpep, péptido C; CRP, proteína C-reactiva; FABPA, proteína de unión a ácidos grasos; GH, hormona de crecimiento humano; GSTa, glutatión S-transferasa alfa; IGFBP1/2, proteína de unión al factor de crecimiento insulínico 1/2; INS, insulina; MIF, factor inhibitorio de la migración de macrófagos; MSLN, mesotelina; PSAT, fosfoserina aminotransferasa; SAP, amiloide sérico P; SHBG, globulina de unión a hormona sexual; TPA, activador del plasminógeno tisular; VWF, factor de von Willebrand

Lamers F et al. *Transl Psychiatry* 2016;6:e851

17

Diferencias en Actividad del Eje HHA, Inflamación y Síndrome Metabólico (Depresión Melancólica vs. Atípica)

Parámetros	Promedio			Cohen's <i>d</i> – A vs M
	Control	Melancólica	Atípica	
Circunferencia abdominal (cm)	87.9	85.5	95.5	0.82 (0.55 a 1.09)
Triglicéridos (mmol/l ⁻¹)	1.08	1.06	1.26	0.35 (0.09 a 0.61)
Colesterol HDL (mmol/l ⁻¹)	1.63	1.63	1.52	-0.28 (-0.54 a -0.02)
Glucemia en ayunas (mmol/l ⁻¹)	5.11	5.13	5.27	0.20 (-0.06 a 0.45)
# de componentes de Sindr. Metab.	1.4	1.3	1.8	0.52 (0.26 a 0.78)
IMC	25.1	23.9	28.8	1.03 (0.75 a 1.30)
PCR (mg/l ⁻¹)	1.18	1.05	1.67	0.39 (0.12 a 0.65)
IL-6 (pg ml/l ⁻¹)	0.75	0.69	1.00	0.40 (0.14 a 0.66)
FNTα (pg ml/l ⁻¹)	0.84	0.77	1.02	0.42 (0.16 a 0.68)
Cortisol (ABC)	18.44	21.57	17.47	-0.59 (-0.93 a -0.24)
Curva de cortisol diurno	0.74	0.90	0.62	-0.61 (-0.94 a -0.26)

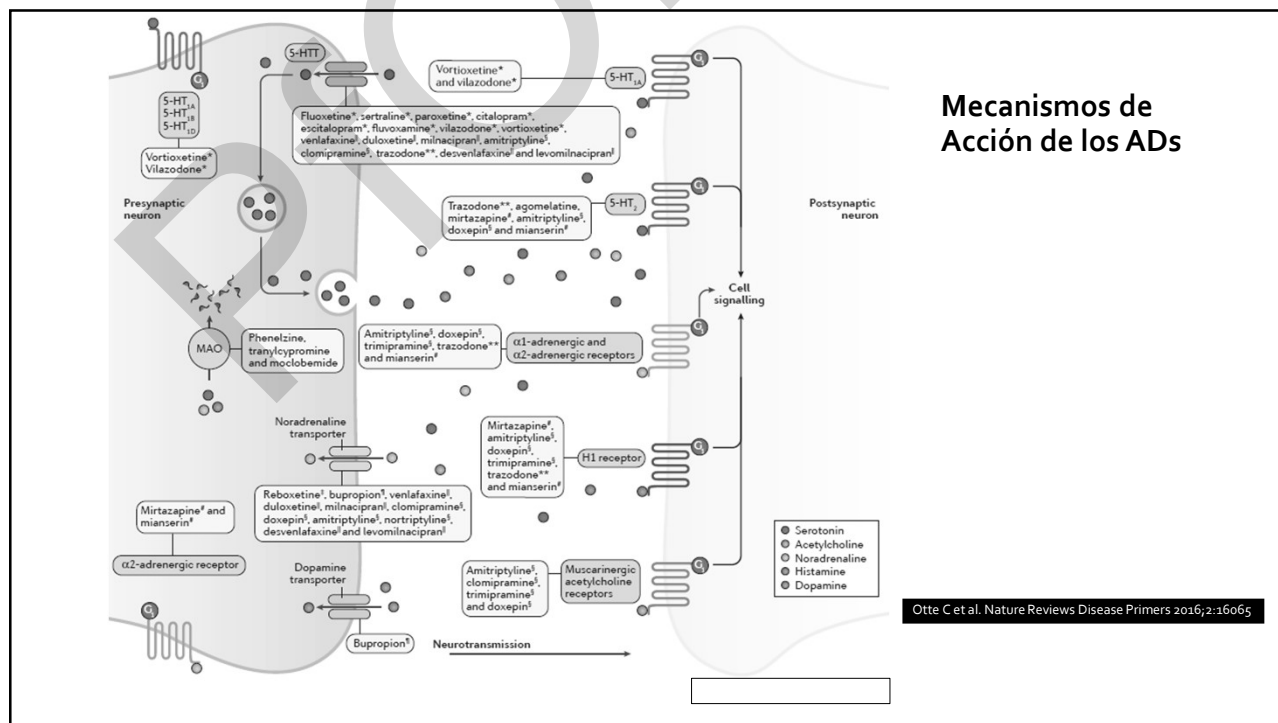
Revisión sistemática (n=48): Se confirma el hipercortisolismo en melancolía y normalidad del eje HHA en la depresión atípica²

Lamers F et al. *Mol Psychiatry* 2013;18:692–699; 2.
Jurgena MF et al. *J Affect Disord* 2018;233:45–57

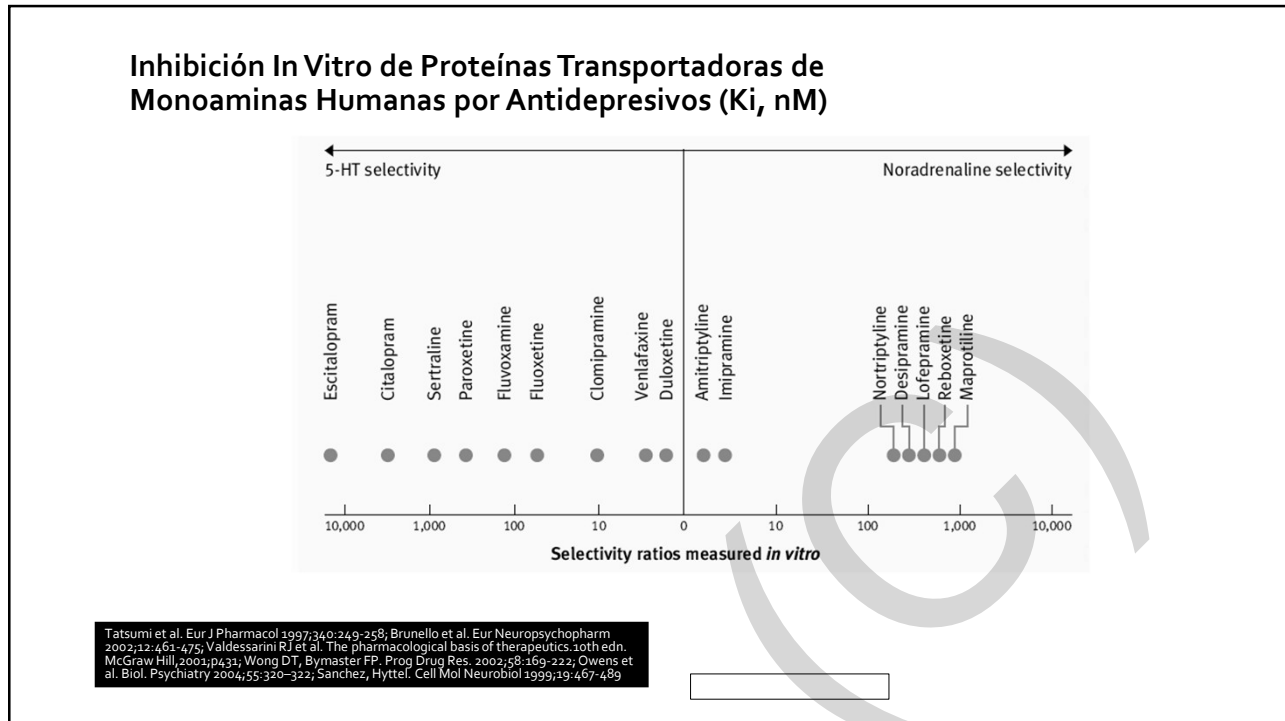
18

Mecanismos de Acción de los Antidepresivos

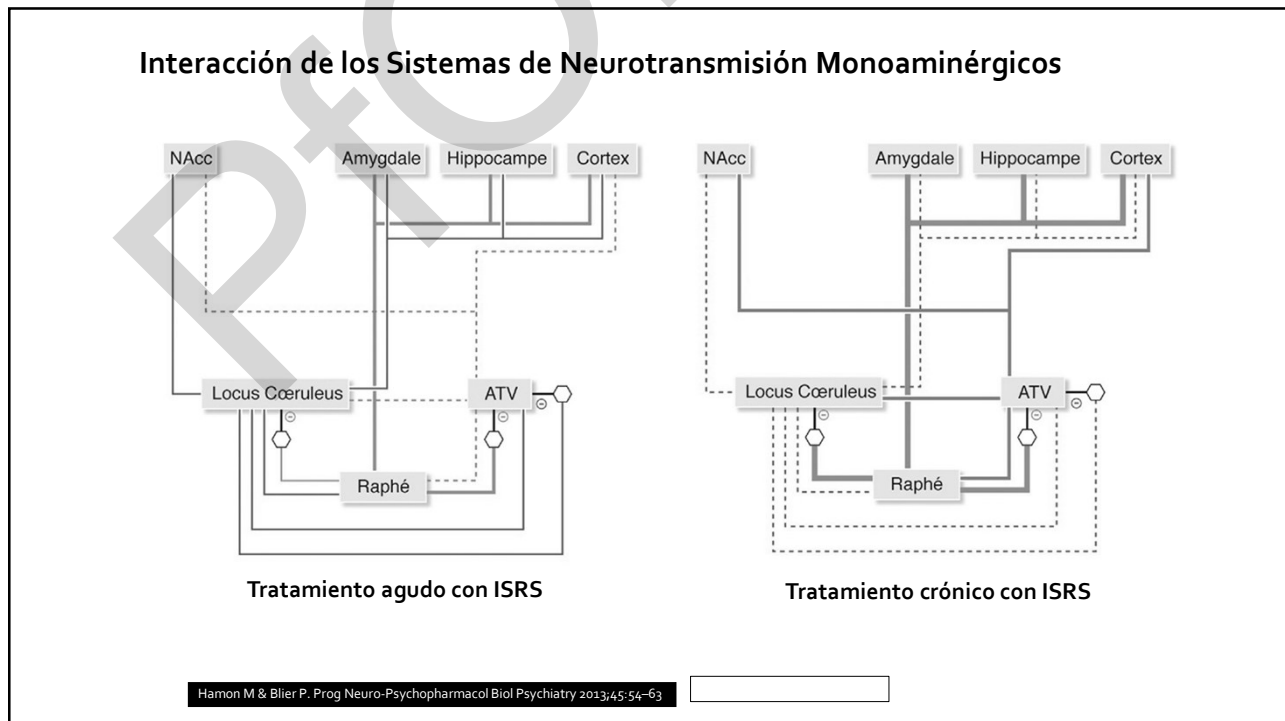
19



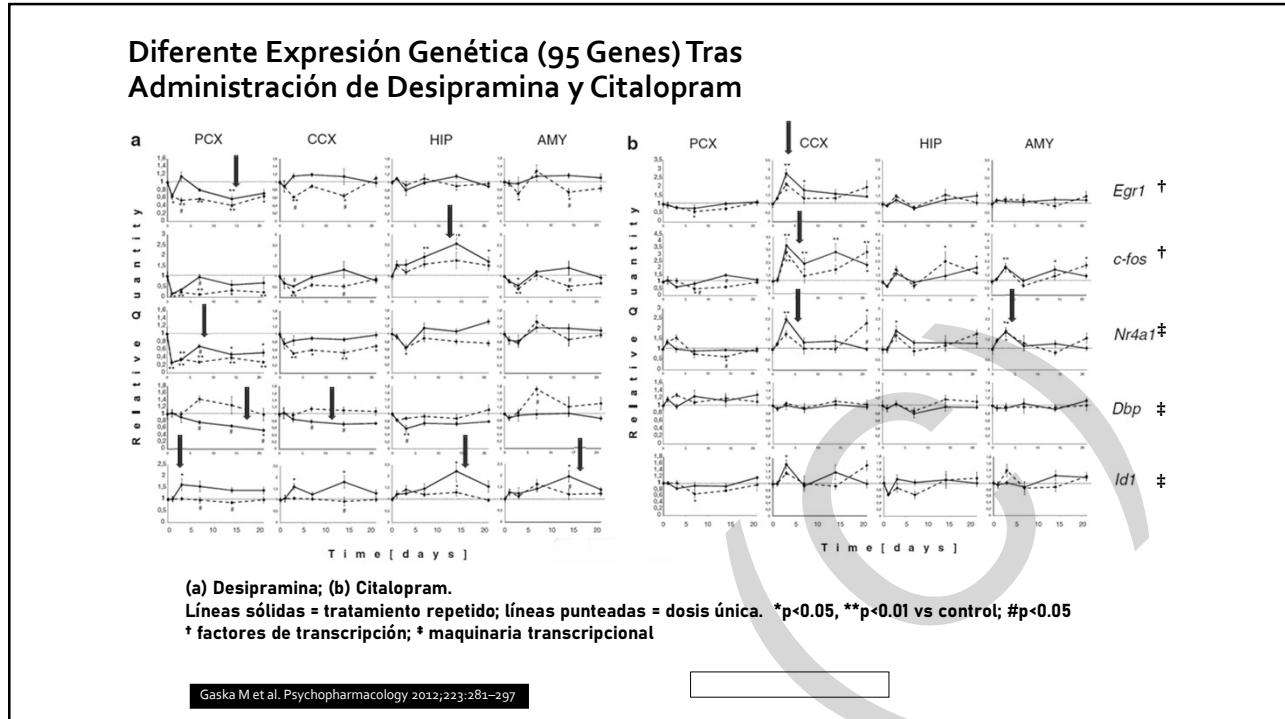
20



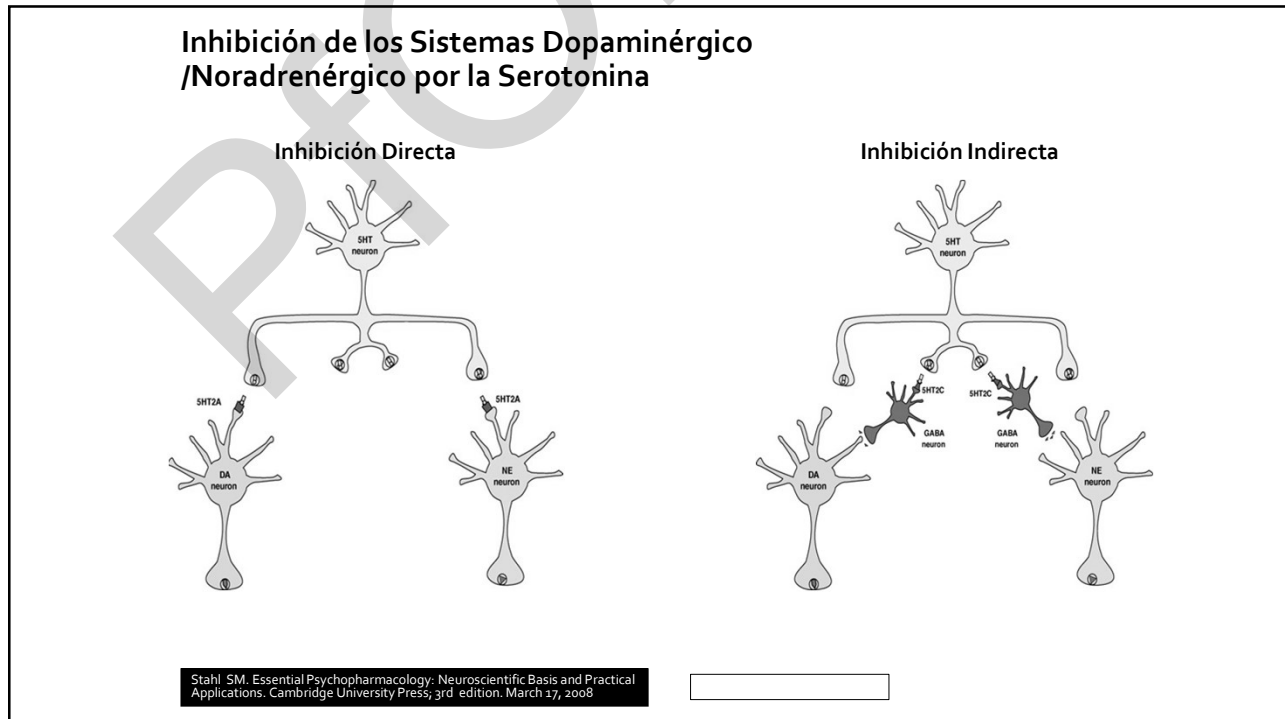
21



22

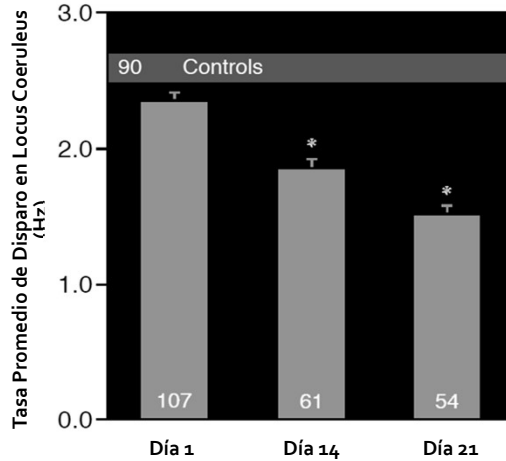


23



24

Tasa de Disparo de Neuronas Noradrenérgicas Tras la Administración de Citalopram a Ratas



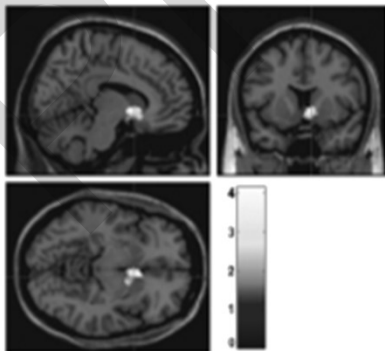
Los números en los histogramas representan el número de neuronas registradas en cada grupo.

*p < .05 vs. controles

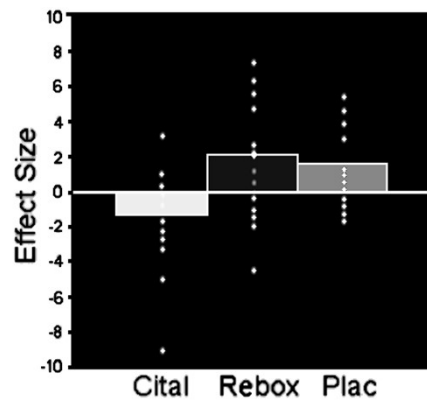
Blier P, Szabo ST. J Clin Psychiatry 2005;66(suppl. 8): 30-40

25

Disminución de Actividad de Circuitos de Recompensa con ISRS

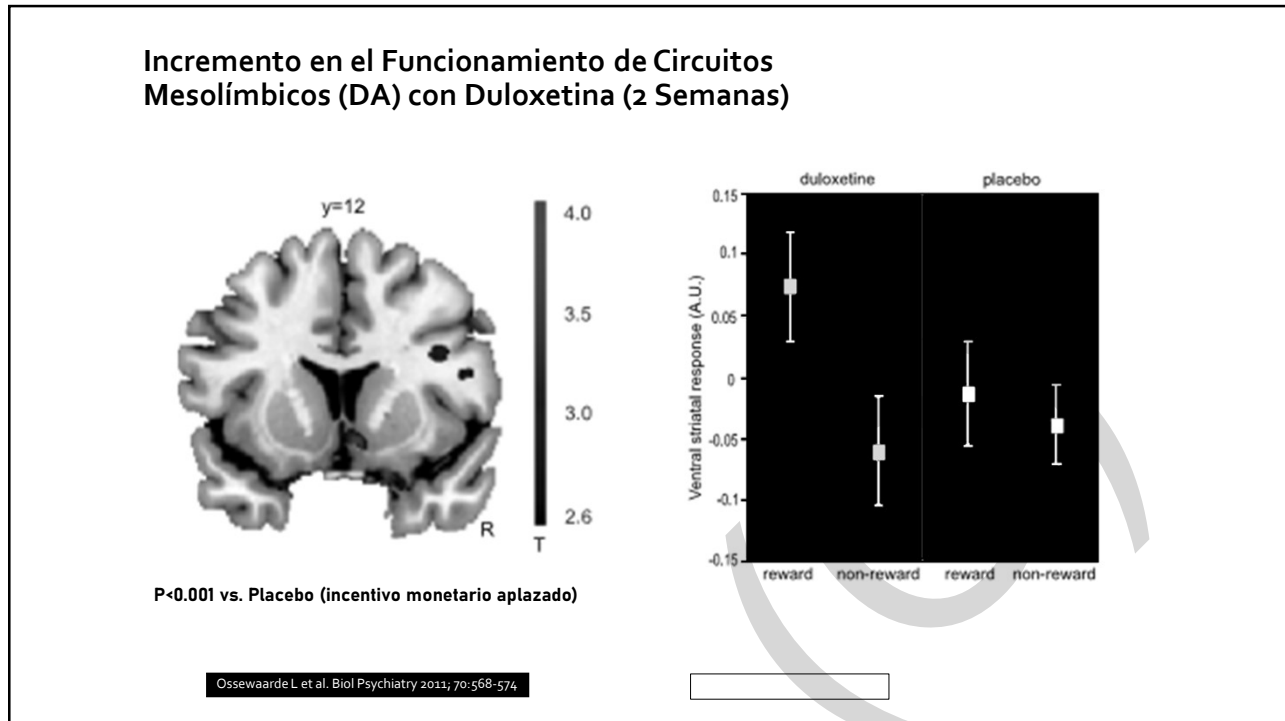


P<0.001 - Citalopram vs. Placebo (estimulo visual: chocolate)

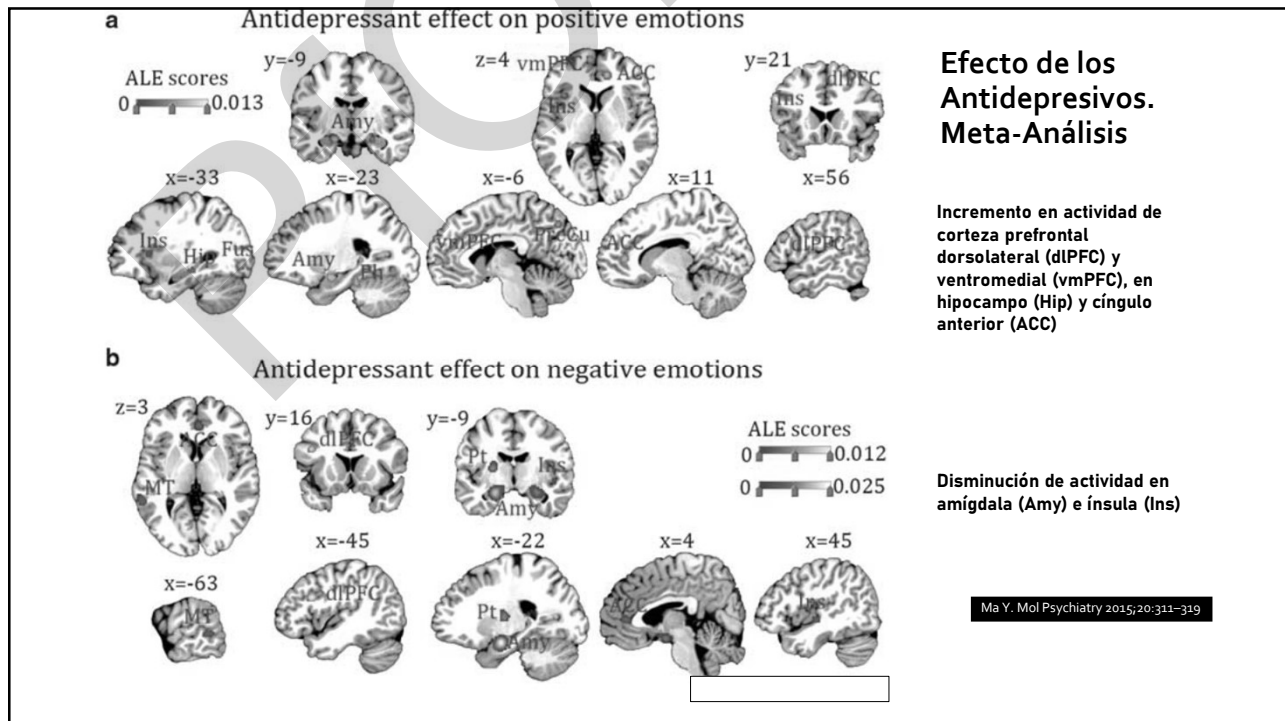


McCabe C et al. Biol Psychiatry 2010;67:439-445

26

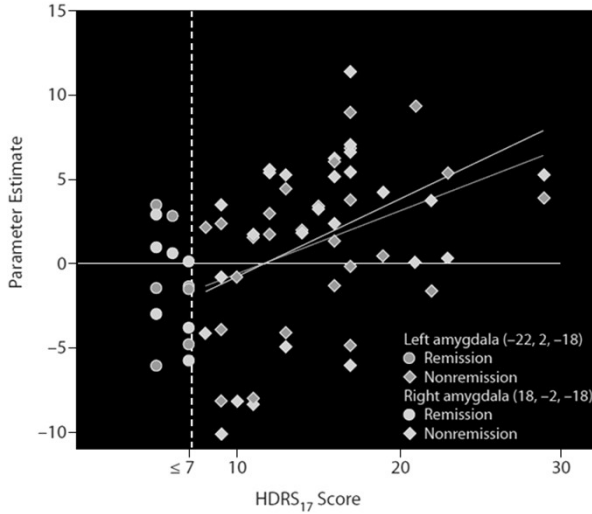


27



28

La Disminución en la Actividad de la Amígdala Está Relacionada con el Logro de la Remisión

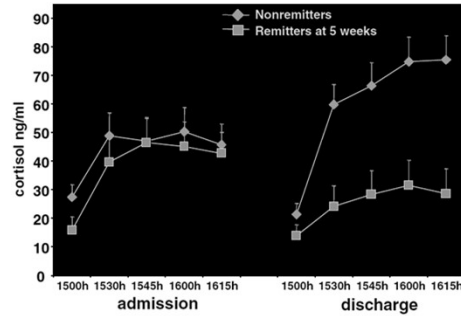
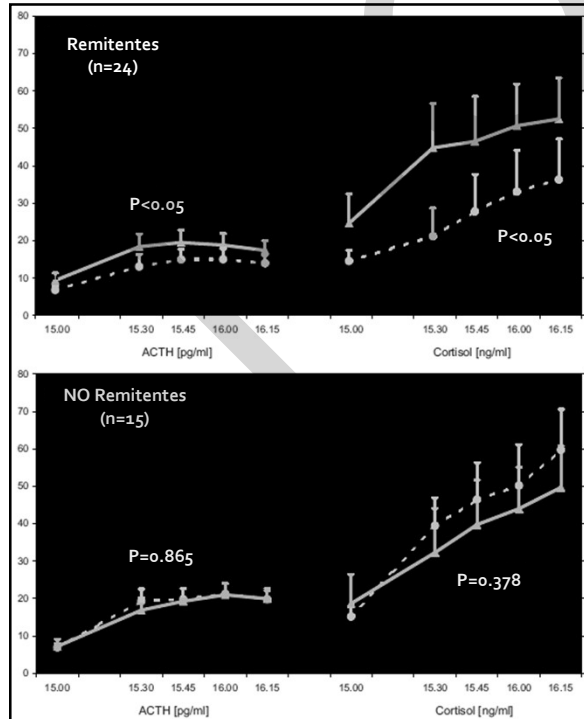


El logro de la remisión disminuye la actividad de la amígdala al mejorar el control fronto-límbico inducido por el aumento de la conectividad entre cíngulo anterior, corteza prefrontal y amígdala

Ruhé HG et al. J Clin Psychiatry 2012;73:451-459

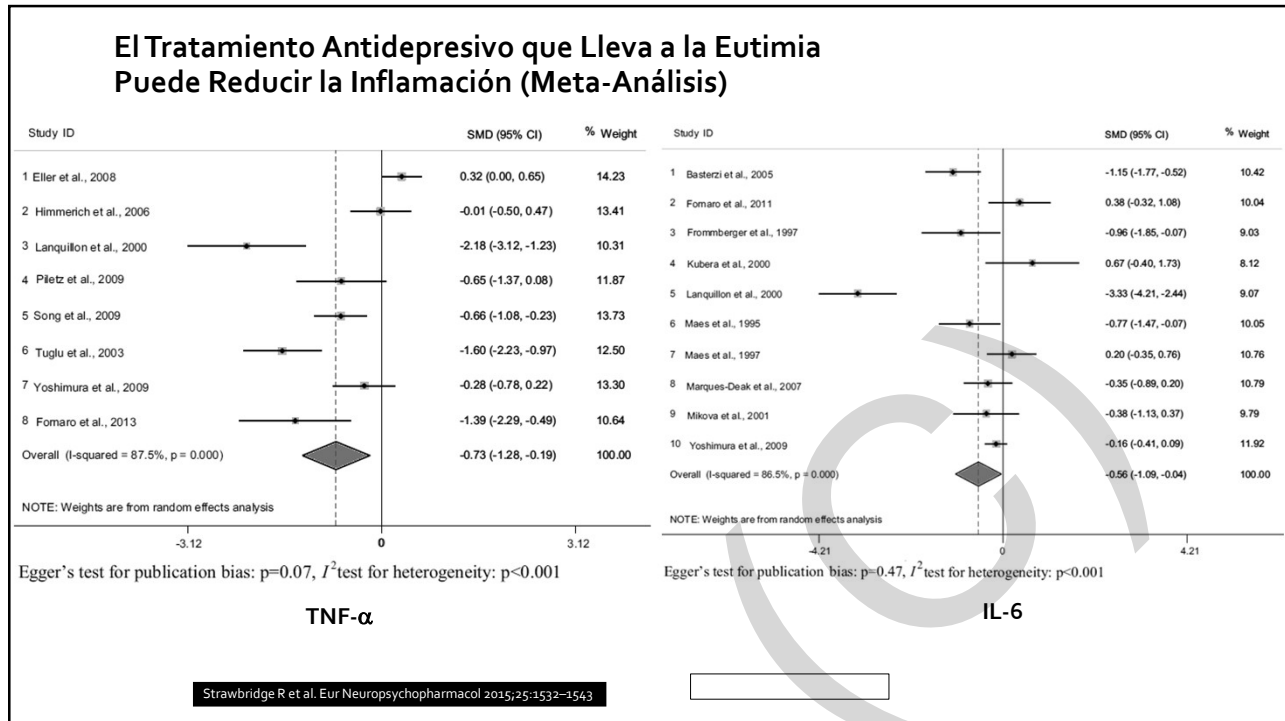
29

La Remisión es Indispensable en el Control de la Hipercolesterolemia en Pacientes con TDM

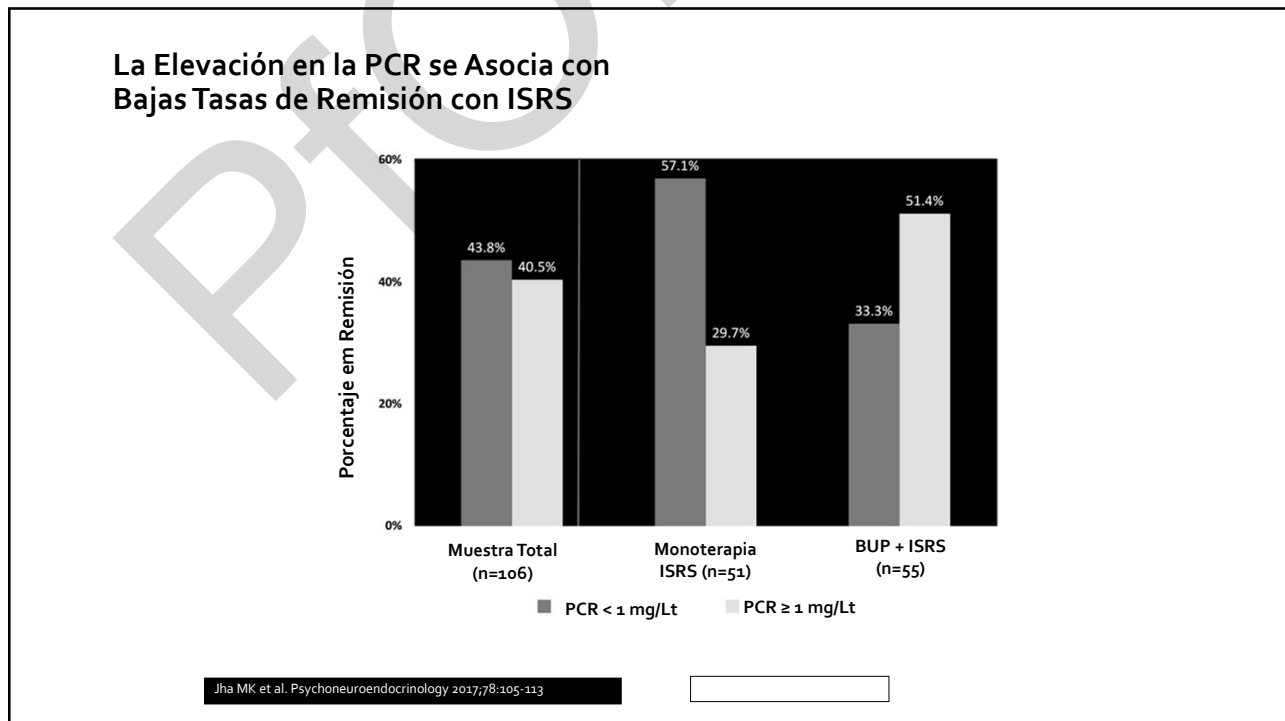


Himmerich H et al. Biol Psychiatry 2006;60:882-888
Hortsmann S & Binder EB. Harv Rev Psychiatry 2011;19:125-143

30

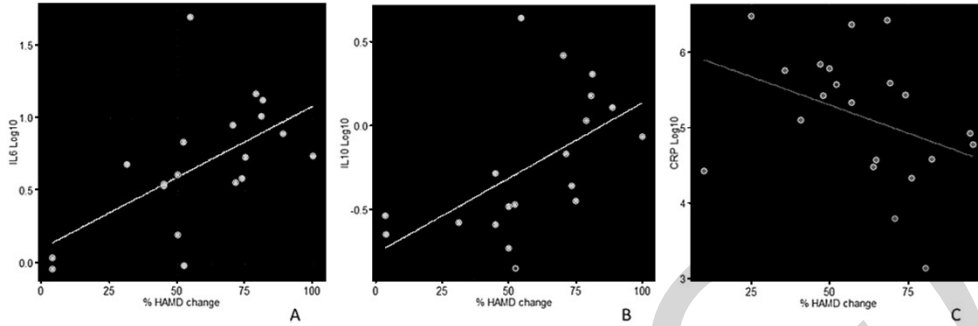


31



32

Biomarcadores de Respuesta en Depresión mayor

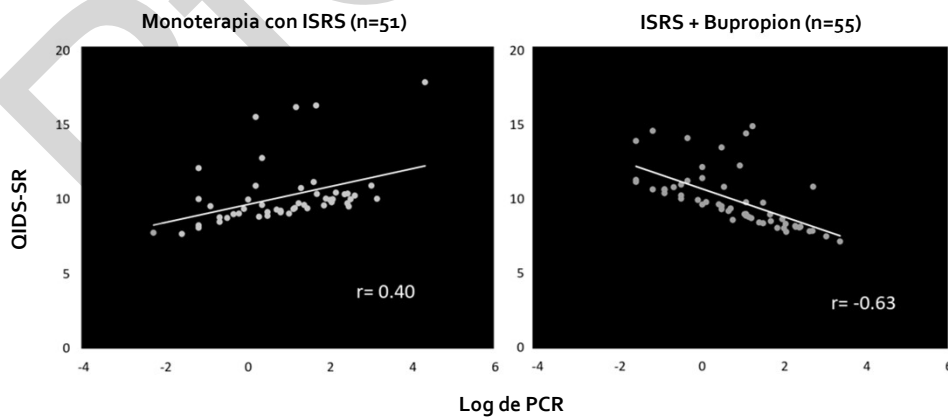


Gráficos de dispersión de los niveles de proteína de referencia (escala logarítmica) frente a los cambios en la puntuación HAMD en la semana 10 para los que reciben paroxetina (a: IL-6; b: IL-10) o venlafaxina (c: PCR)

Carboni L et al. Transl Psychiatry 2019;9:182

33

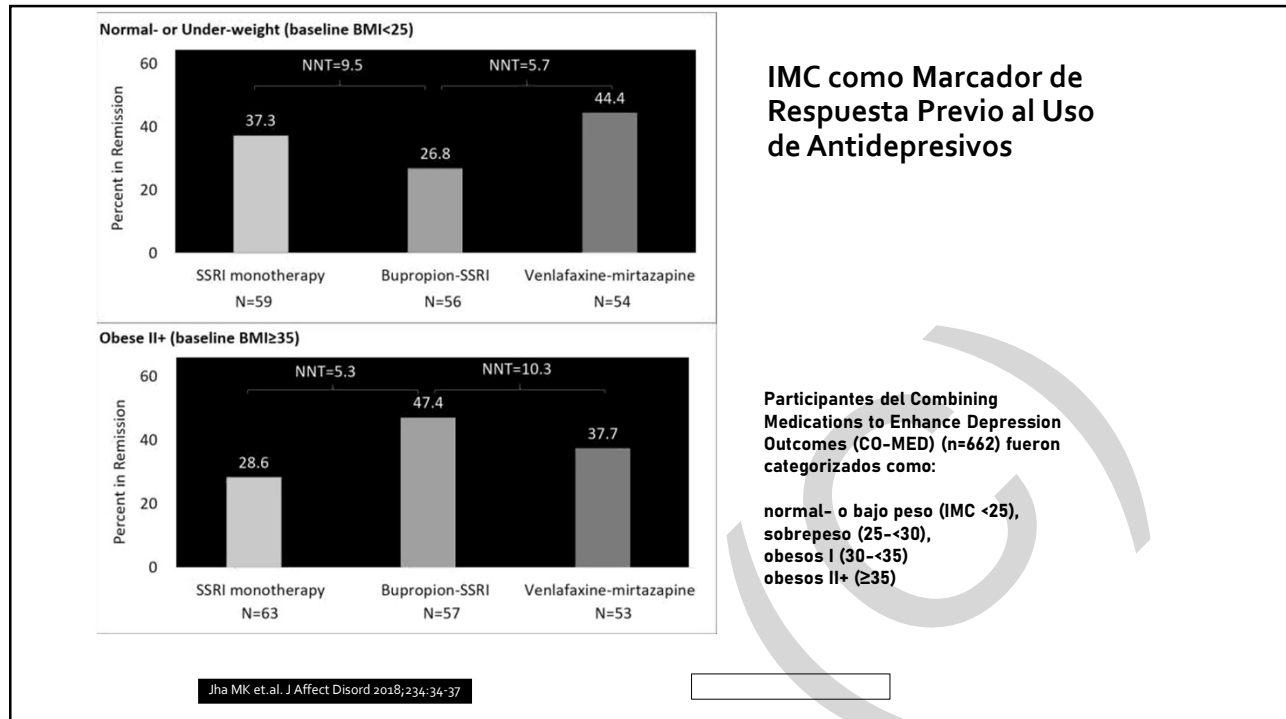
La Elevación en la PCR se Asocia con Pobres Resultados con ISRS



QIDS-SR = Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report
La mayoría de los sujetos (69.8%, 74/106) tienen PCR al inicio mayor de 1 mg/L

Jha MK et al. Psychoneuroendocrinology 2017;78:105-113

34



35

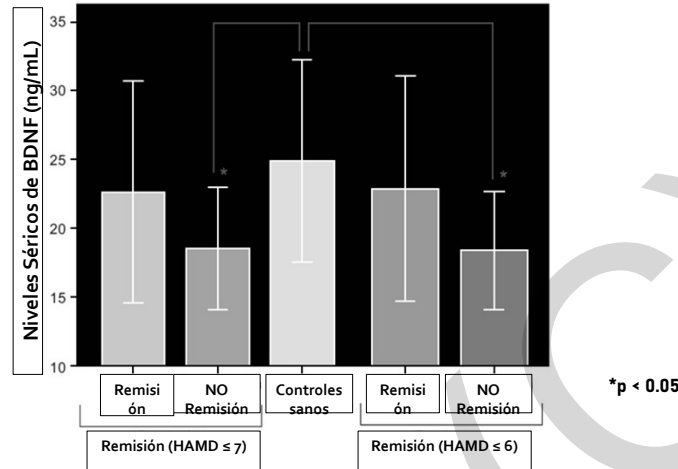
Uso de Anti-Inflamatorios en Depresión Mayor

- Infliximab (antag. de TNF- α) y anticitoquinas (como etanercept) disminuyen síntomas depresivos en pacientes con enfermedades crónicas inflamatorias.¹
- Celecoxib (un inhibidor COX-2) mejora la eficacia de reboxetina² y fluoxetina.³
- Sin embargo, el uso combinado de antidepresivos y AINEs se asocia a mayor riesgo de hemorragia intracraneana en los primeros 30 días de combinación.⁴
- Moduladores inflamatorios como cúrcuma⁵, omega-3⁶ y NAC⁷ pueden potenciar el efecto de los antidepresivos en pacientes con PCRas > 1 ó 3.

1. Kappelmann N et al. Mol Psychiatry 2018;23:325-329; 2. Muller N et al. Mol Psychiatry 2006;11:680-684; 3. Akhondzadeh S et al. Depress Anxiety. 2009;26:607-613; 4. Gertsik L et al. J Clin Psychopharmacol 2012;32:61-64; 5. Lopresti AL et al. J Psychopharmacol 2012;26:1512-1524; 6. Stafford L & Berk M. J Clin Psychiatry 2011;72:1229-1235; 7. Porcu M et al. Psychiatry Res 2018;263:268-274.

36

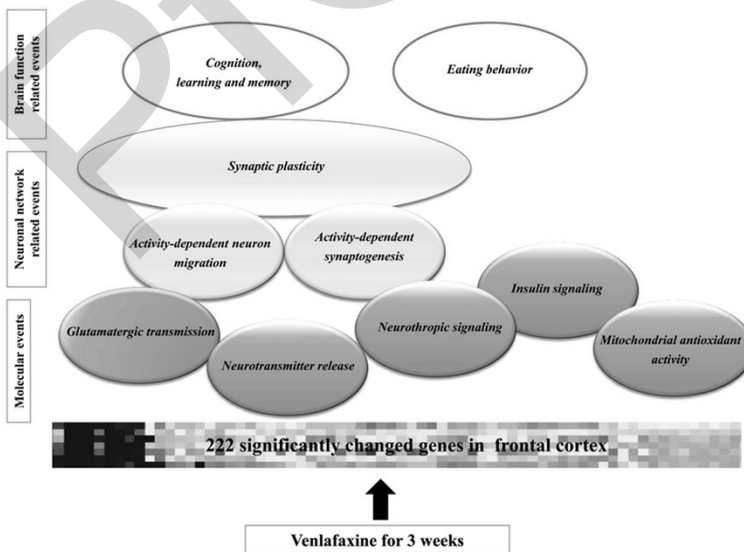
Niveles Bajos de BDNF en Plasma se Asocian con Pobres Tasas de Remisión con Anidepresivos



Lee BH et al. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2014;10:1393-1398

37

Efecto de la Venlafaxina en Neuroplasticidad (Expresión Genética)

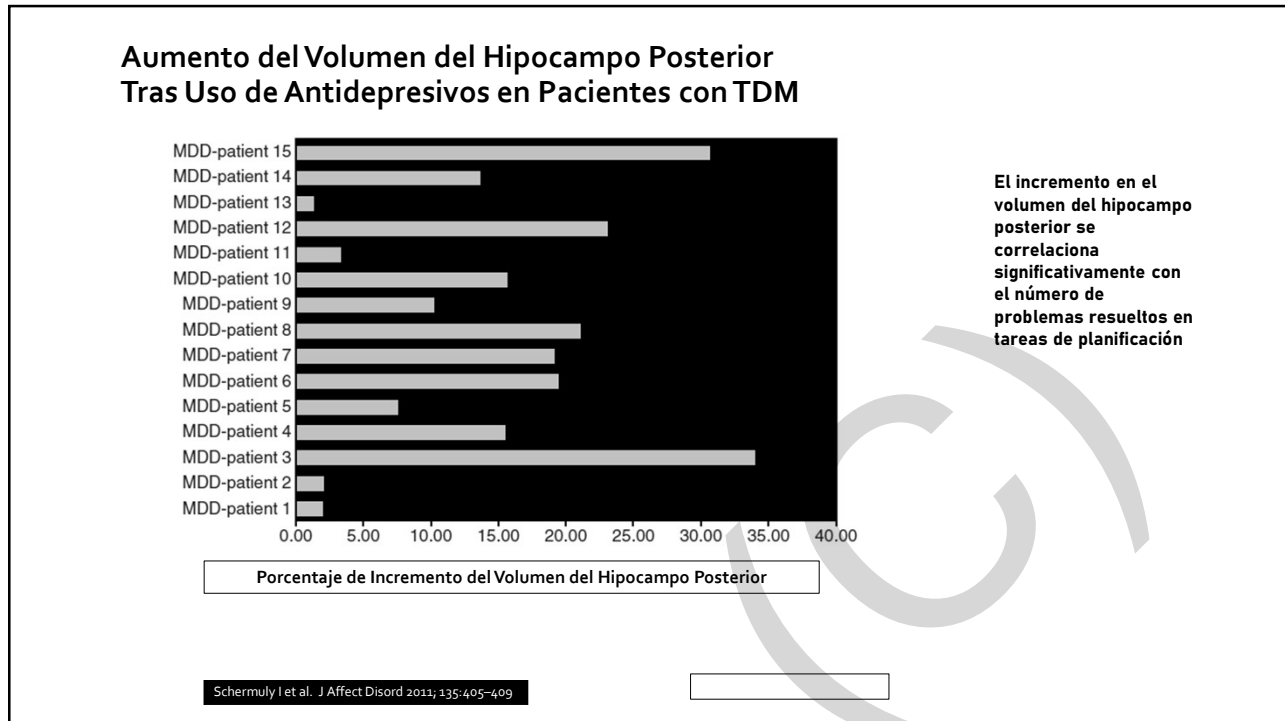


Uso de VLF regula genes involucrados en:

1. Exocitosis vesicular y endocitosis de receptores (proteínas *Kif*, *Myo5a*, *Sv2b*, *Syn2* o *Synj2*)
2. Señalización neurotrófica (*Ntrk2*, *Ntrk3*)
3. Transmisión glutamatérgica (*Gria3*, *Grin2b* y *Grin2a*)
4. Neuroplasticidad (*Camk2g/b*, *Cd47*)
5. Sinaptogénesis (*Epha5a*, *Gad2*)
6. Procesos cognitivos (*C1stn2*)
7. Actividad antioxidante (*Bcl2* y *Prdx1*)

Tamási V et al. *PLoS ONE* 2014;9(11): e113662

38



39

Tratamiento de los Trastornos Depresivos a Corto Plazo

40

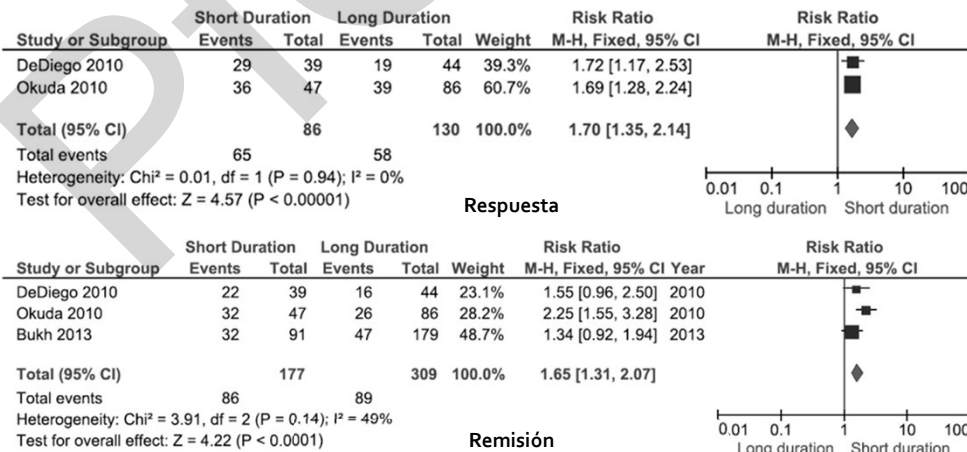
El TDM a Nivel Mundial Sigue Siendo Sub-tratado y Mal Tratado - OMS

	A, % con TDM (12 meses)	B, % de A que dicen necesitar tratamiento	C, % de B que recibieron tratamiento	D, % de C que recibieron tto adecuado	E, % de A que recibieron tto adecuado
I. Países de Ingresos Altos					
Francia	5.6 (0.7)	59.3 (4.5)	79.5 (3.8)	48.7 (7.4)	23.0 (4.9)
España	3.8 (0.3)	74.2 (3.4)	79.5 (4.2)	46.0 (5.1)	27.2 (3.2)
Estados Unidos	6.7 (0.3)	74.0 (1.5)	77.4 (2.6)	46.4 (3.1)	26.6 (1.9)
TOTAL	5.2 (0.1)	64.9 (1.1)	77.9 (1.2)	44.2 (1.6)	22.4 (1.0)
II. Países de Ingresos Medios					
Sao Paulo, Brazil	10.1 (0.7)	56.1 (3.4)	63.8 (2.7)	41.7 (5.4)	14.9 (2.0)
Medellín, Colombia	3.8 (0.4)	51.7 (4.9)	53.5 (7.7)	32.4 (7.3)	9.0 (2.7)
México	3.7 (0.3)	58.3 (3.5)	43.4 (4.5)	25.4 (2.9)	6.4 (1.5)
TOTAL	4.7 (0.2)	52.2 (1.9)	59.6 (1.9)	36.7 (3.5)	11.4 (1.2)
III. Países de Ingresos Bajos					
Colombia	5.3 (0.4)	49.2 (4.7)	41.3 (6.1)	24.6 (9.4)	5.0 (2.4)
Perú	2.7 (0.3)	60.3 (6.1)	50.6 (5.7)	2.8 (2.9)	0.9 (0.9)
TOTAL	3.2 (0.2)	34.6 (2.5)	52.6 (3.4)	20.5 (3.4)	3.7 (1.6)

Thornicroft G, Posada-Villa J, Torres de Galvis Y et al. J Affect Disord 2014;152-154:45-51

41

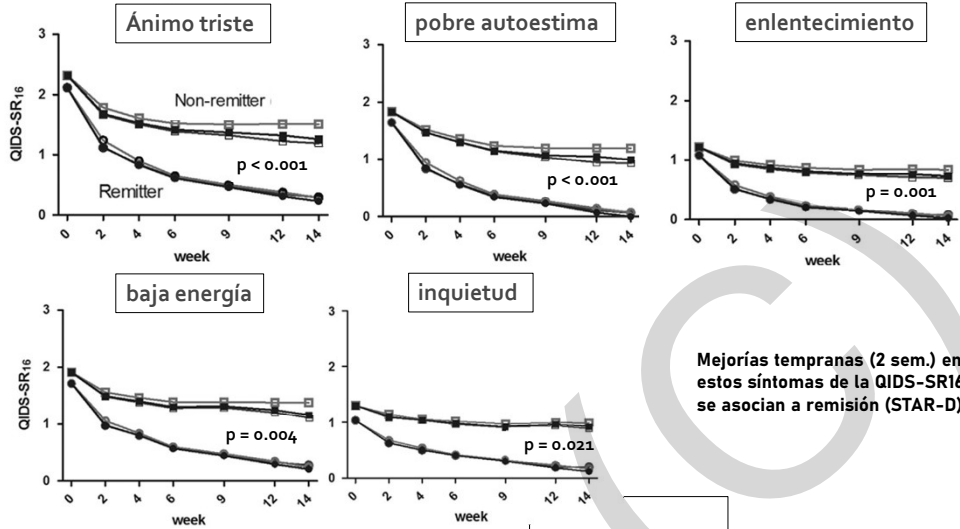
Duración de la Depresión sin Tratar e Impacto en Respuesta y Remisión



Ghio L et al. J Affect Disord 2014;152-154:45-51

42

Inicio de Mejoría Rápido y Predicción de Respuesta a las 14 Semanas en TDM



Sakurai H et al. J Affect Disord 2013;152:506-13

43

La Mejoría Temprana con ISRS Predice el Éxito del Tratamiento a las 6 Semanas en TDM

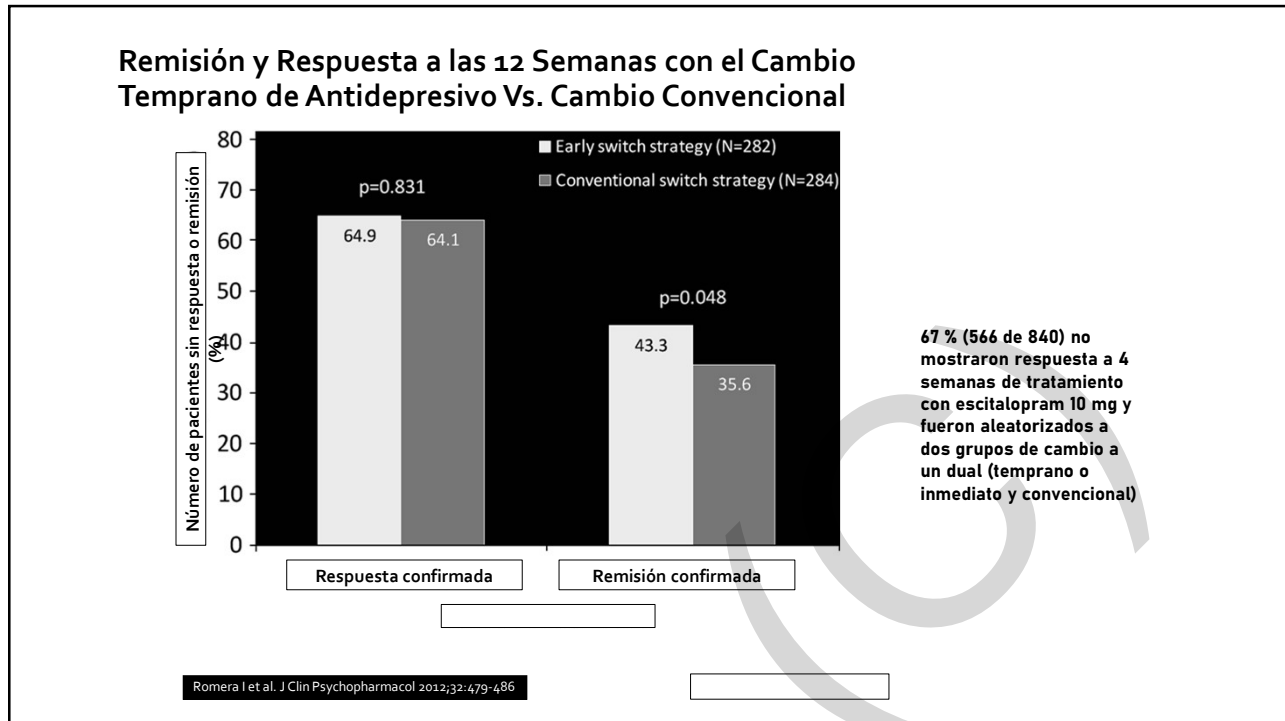
Predictores o modelo predictivo	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	NND	AUC (95% CI)	Precisión
Mejoría ≥ 20% Sem-1	0.89 (0.52-1.00)	0.55 (0.37-0.74)	3.1	0.66 (0.49-0.81)	0.63
Mejoría ≥ 20% Sem-2	0.80 (0.59-0.93)	0.92 (0.64-1.00)	1.6	0.83 (0.67-0.97)	0.84
RC	0.80 (0.56-0.94)	0.72 (0.46-0.90)	1.9	0.76 (0.60-0.89)	0.76
lpBDNF	0.65 (0.41-0.85)	0.56 (0.31-0.78)	4.8	0.60 (0.43-0.76)	0.61
Mejoría ≥ 20% Sem-2 + RC	0.95 (0.76-1.00)	0.71 (0.44-0.90)	1.4	0.92 (0.78-0.98)	0.84

AUC = área bajo la curva de características de operación del receptor;
 BDNF = factor neurotrófico derivado del cerebro; lpBDNF = aumento del nivel de BDNF en plasma en la semana 1;
 NND = número necesario para diagnosticar; VAN = valor predictivo negativo; VPP = valor predictivo positivo;

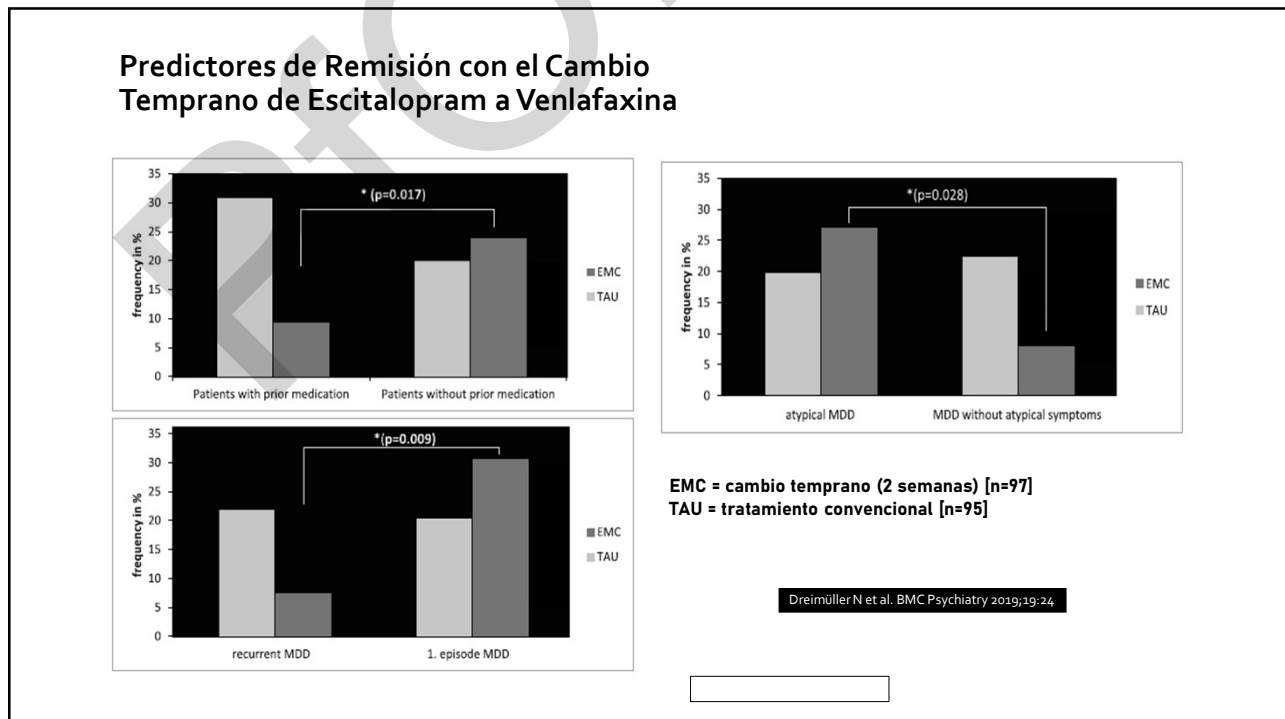
RC = reducción del valor de cordancia en la semana 1 (Cordancia es un método EEG que combina información de la potencia absoluta y relativa de los espectros EEG y tiene una correlación más fuerte con la perfusión cerebral que la estándar).

Bares M et al. J Nerv Ment Dis 2017;205:618-626

44

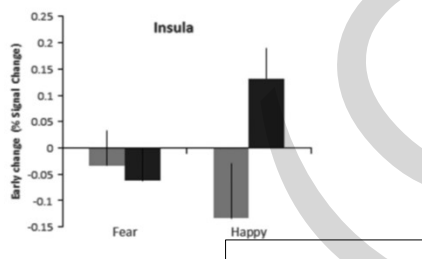
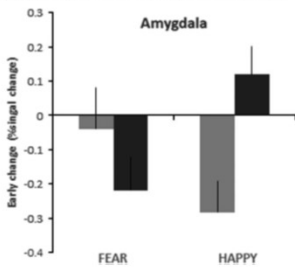
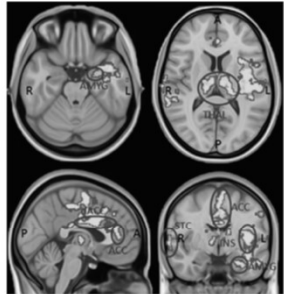


45



46

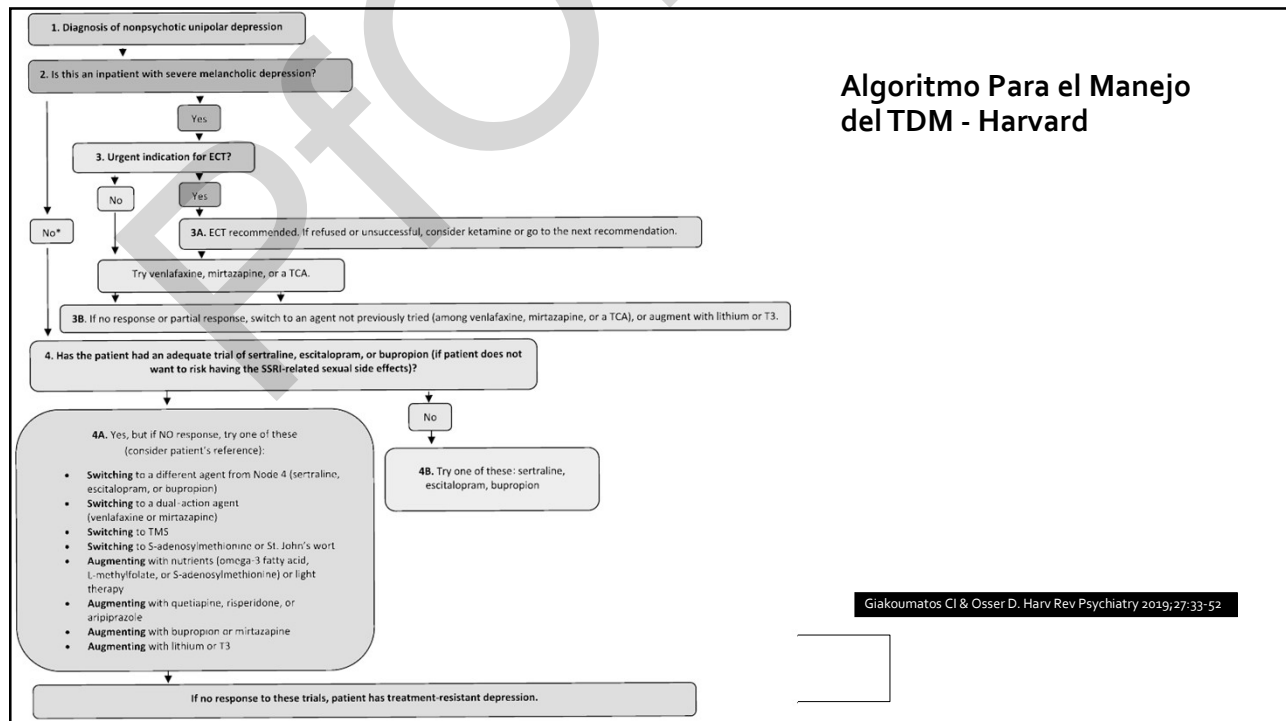
Los Cambios Tempranos (1 Semana) en el Procesamiento de Estímulos Afectivos Negativos y Positivos Predicen la Respuesta a las 6 Semanas



Godlewska BR et al. Transl Psychiatry 2016;6:e957

47

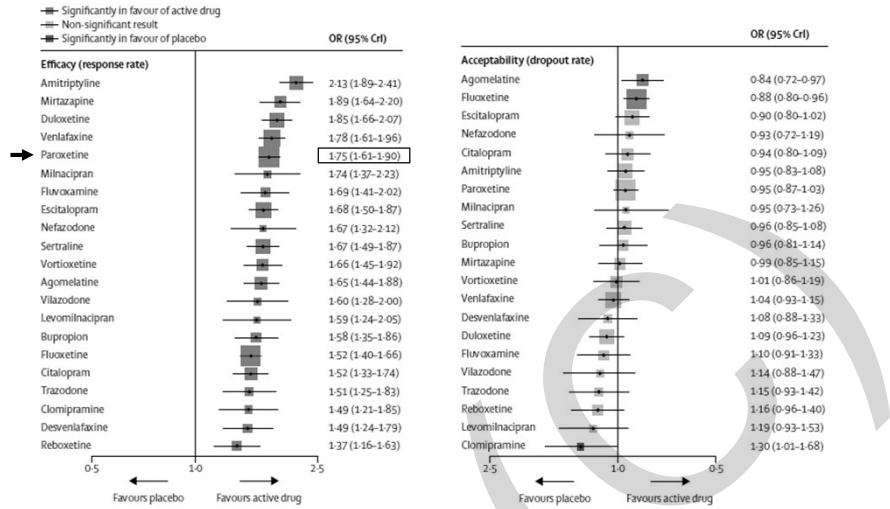
Algoritmo Para el Manejo del TDM - Harvard



Giakoumatos CI & Osser D. Harv Rev Psychiatry 2019;27:33-52

48

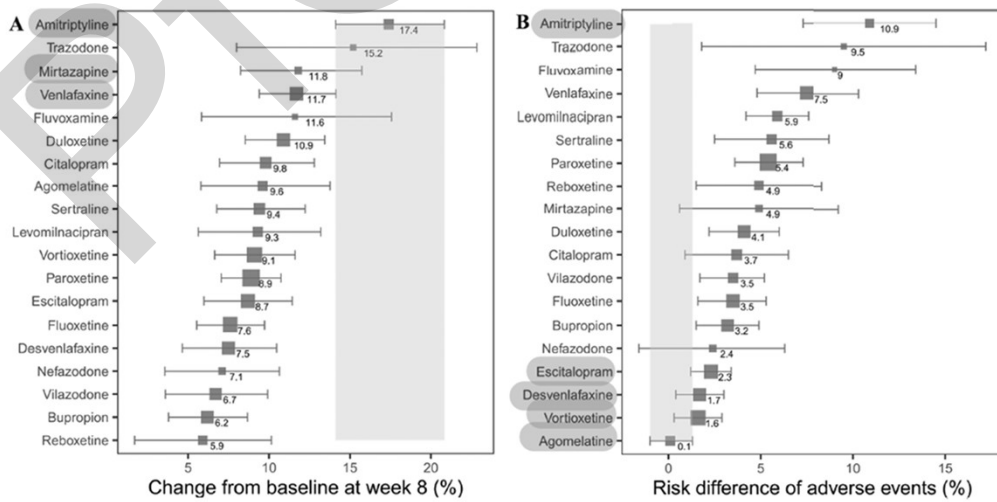
Tasa de Respuesta y Aceptabilidad de los Antidepresivos Vs. Placebo



Cipriani A et al. Lancet 2018;391:1357-1366

49

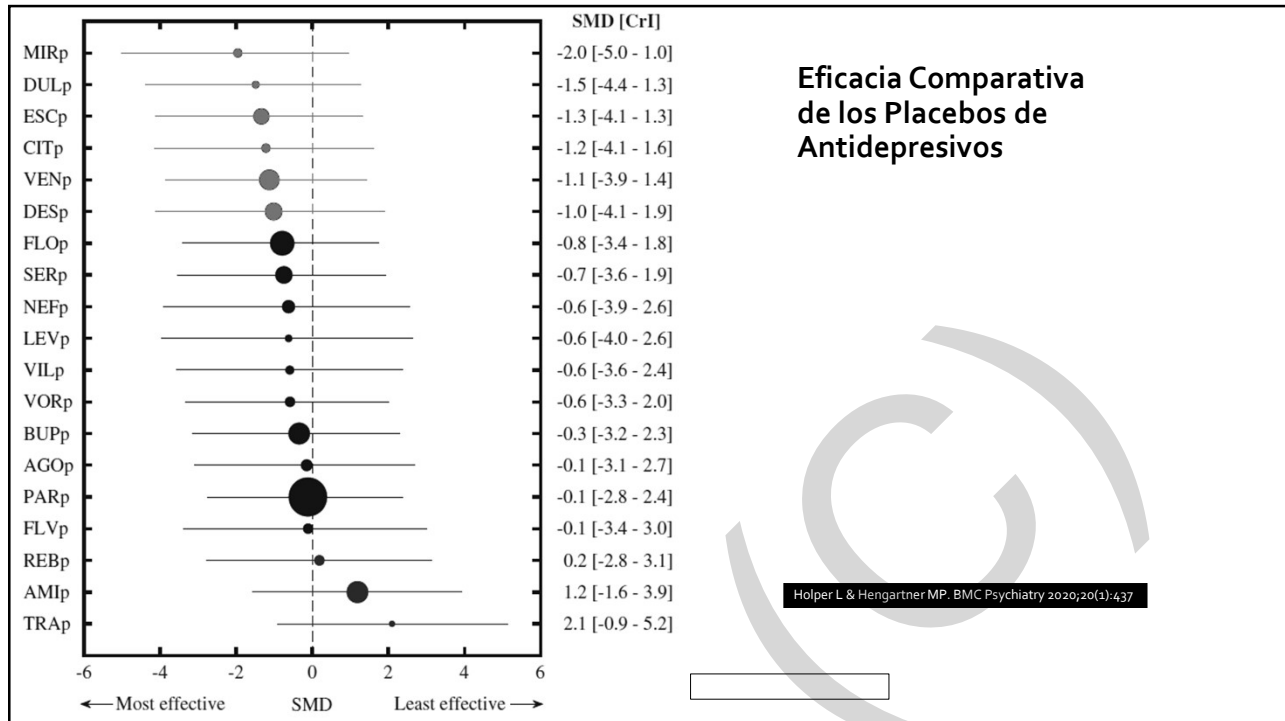
Cambio en el Puntaje Basal a las 8 Semanas y Riesgo de Eventos Adversos con Antidepresivos Vs. Placebo



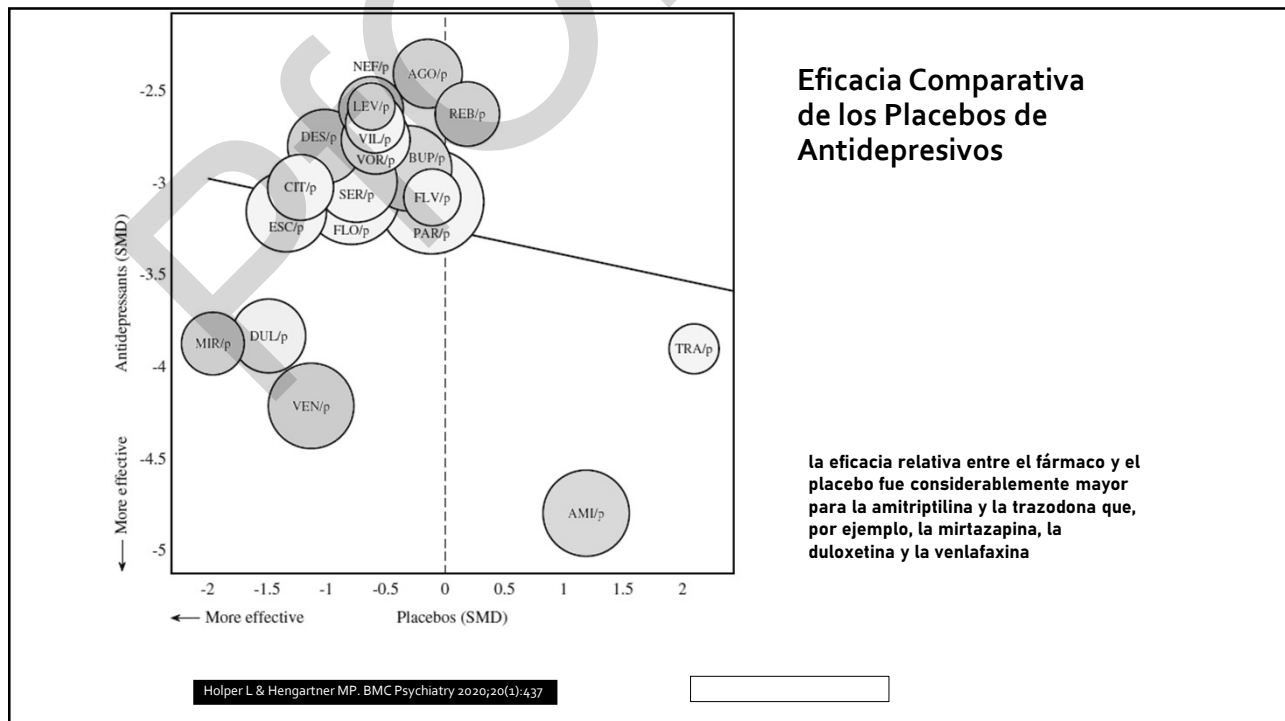
El número de sitios de estudio y el tipo de entorno son factores que afectan la eficacia de los antidepresivos

Cheng Q et al. Int J Neuropsychopharmacol 2020;23:76-87

50

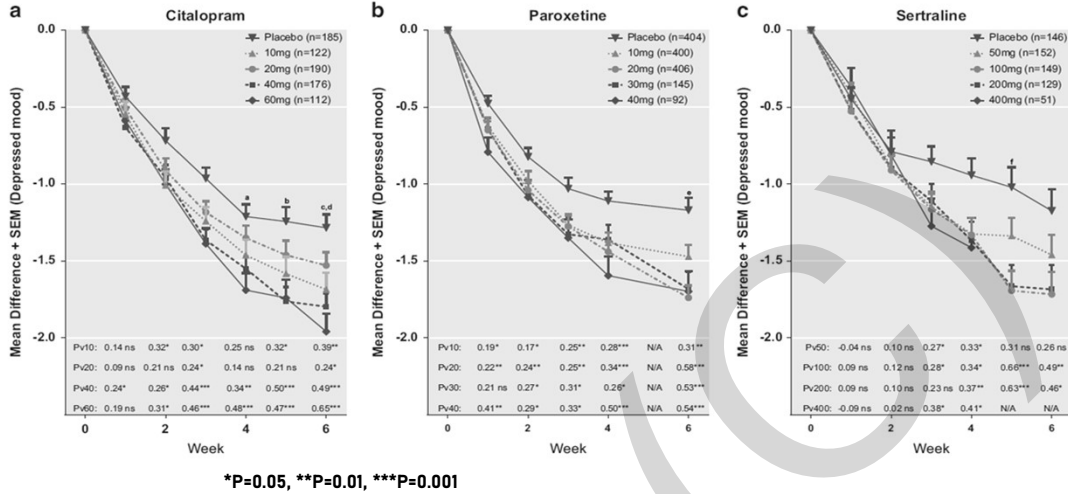


51



52

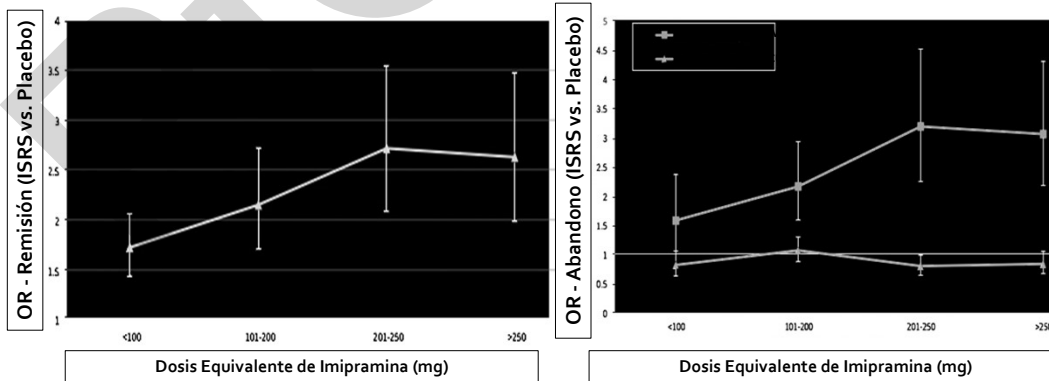
Mega-Análisis: Respuesta Temprana a los ISRS Requieren Dosis Altas en TDM



Hieronimus F et al. Trans Psychiatry 2016;6:e834

53

Meta-Análisis: Dosis Altas de ISRS son Necesarias para Igualar la Eficacia de los ADT



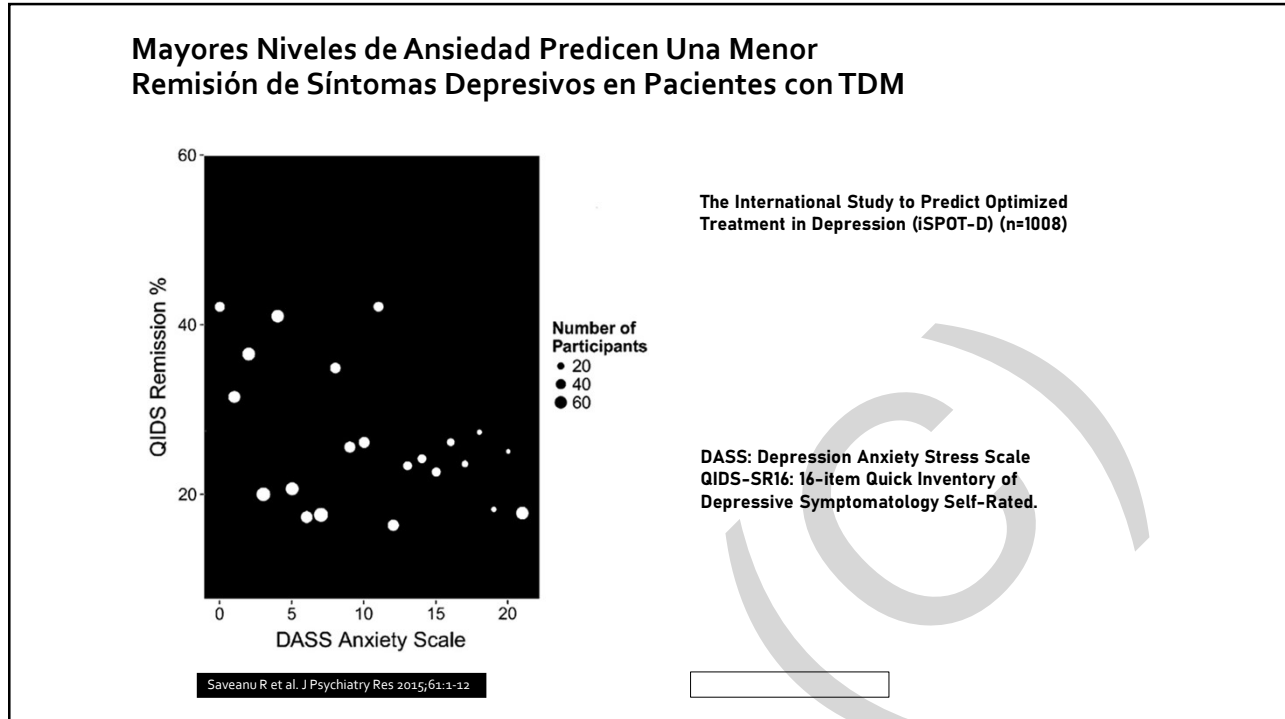
N = 10,039. Interacción dosis x tiempo = 0.0007, IC 95% = 0.0001-0.0013.

250 mg de imipramina = 50 mg de fluoxetina

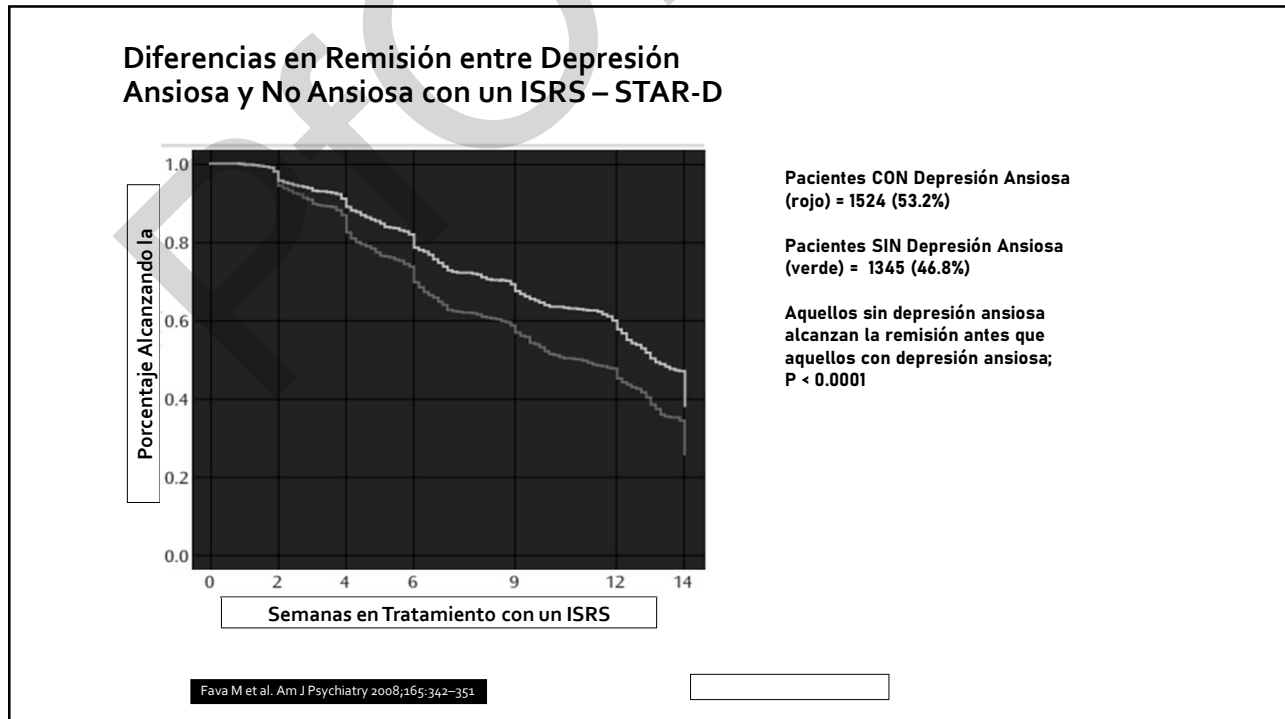
Las dosis más altas de ISRS se asociaron con una mayor probabilidad de abandonos debido a los efectos secundarios (metarregresión: $\beta = 0,00207$, IC del 95% = 0,00071-0,00342)

Jakubowski E et al. Am J Psychiatry 2016;173:174-83

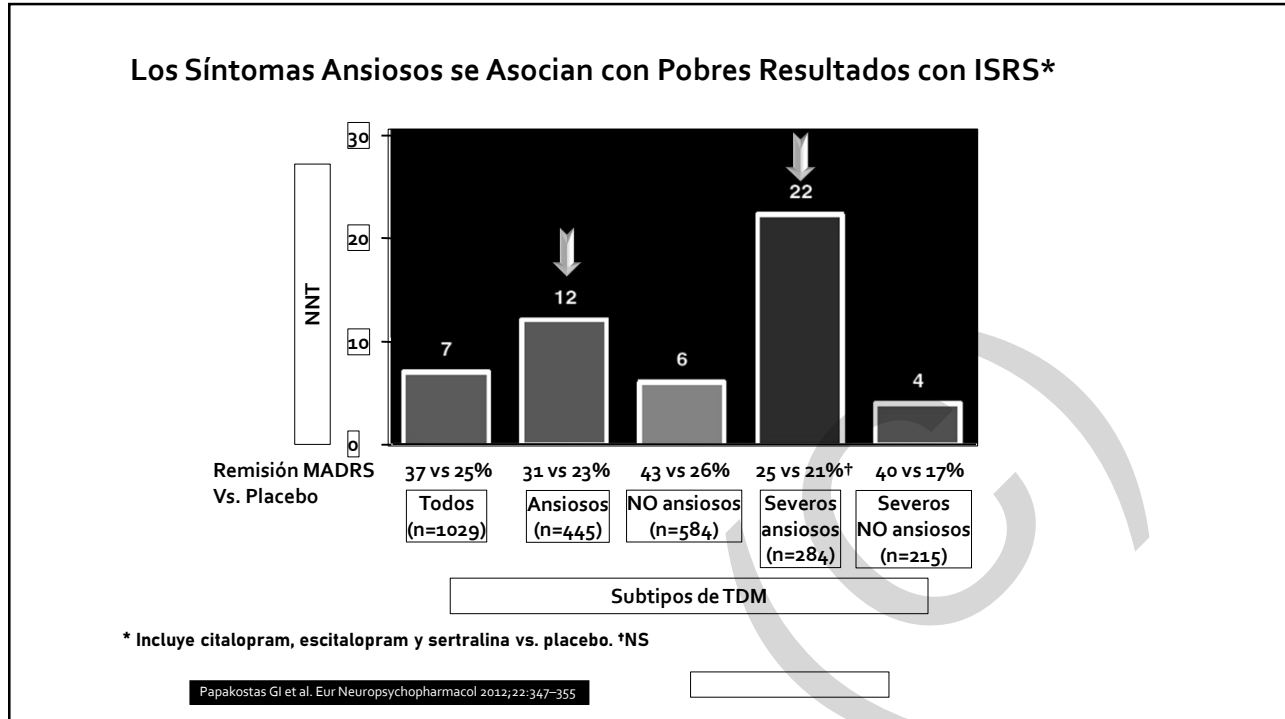
54



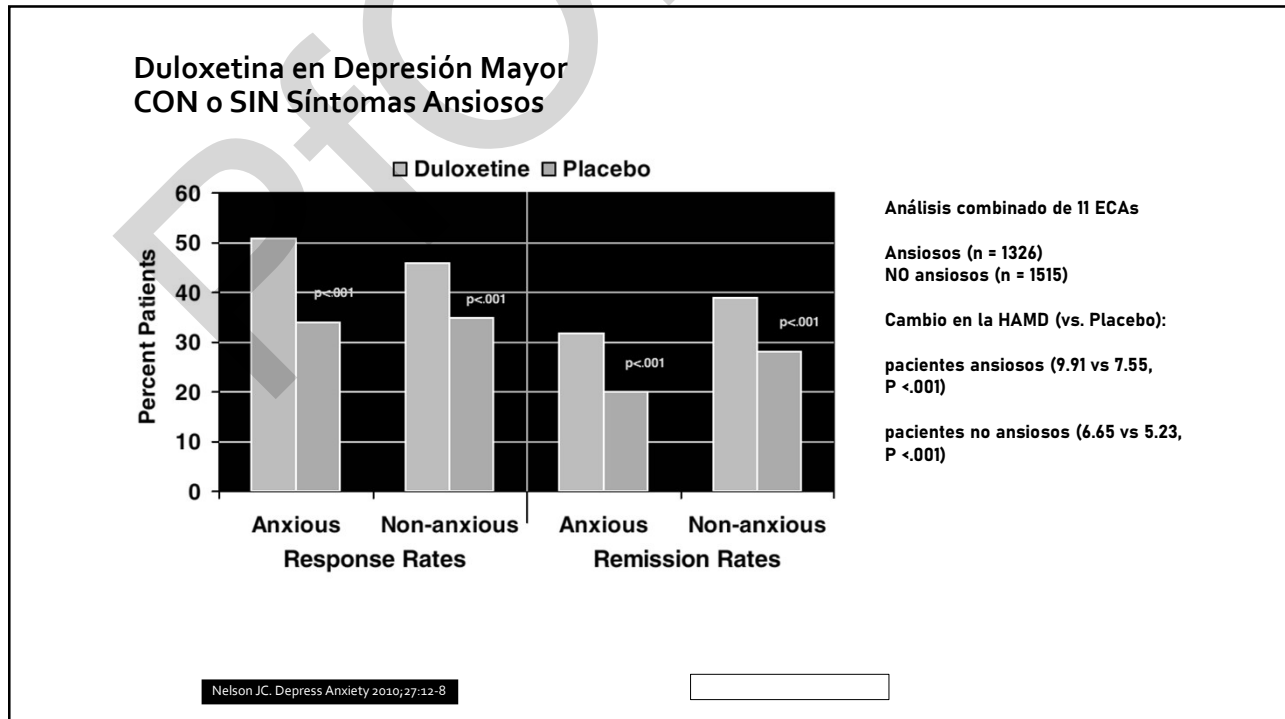
55



56

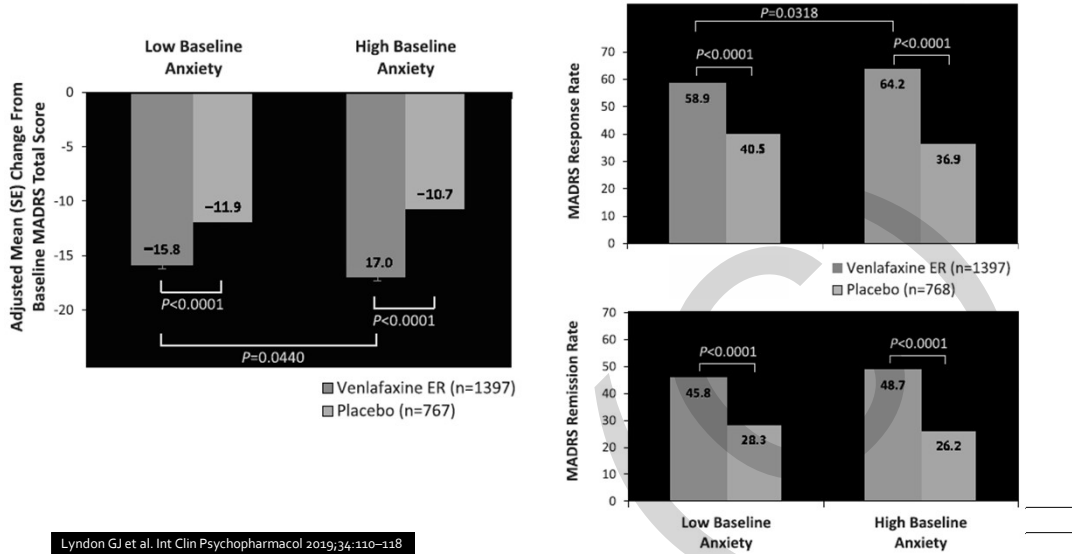


57



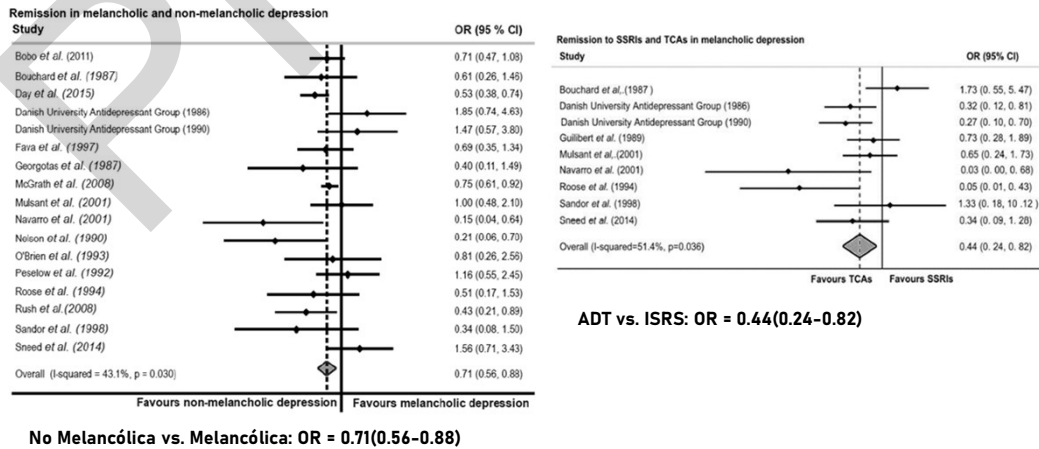
58

Eficacia de la Venlafaxina XR en Depresión Mayor Según la Severidad Basal de los Síntomas Ansiosos



59

Tasas de Remisión en Depresión Melancólica. Meta-Análisis



60

Tratamiento de los Trastornos Depresivos a Largo Plazo

61

Principios del Tratamiento a Largo Plazo del Trastorno Depresivo Mayor

- El curso de la enfermedad es heterogéneo, pero el riesgo de recurrencia aumenta hasta un 80% según el número de episodios.
- El aumento del número de episodios parece estar asociado con
 - el aumento del riesgo de recurrencia con cada nuevo episodio
 - el aumento de la duración de los episodios
 - el aumento de la gravedad sintomática de los episodios
 - un umbral decreciente para el desarrollo de episodios (aparición espontánea)
 - el aumento del riesgo de desarrollar demencia.

Keing LV & Andersen PK. Acta Psychiatr Scand 2017; 135: 51-64

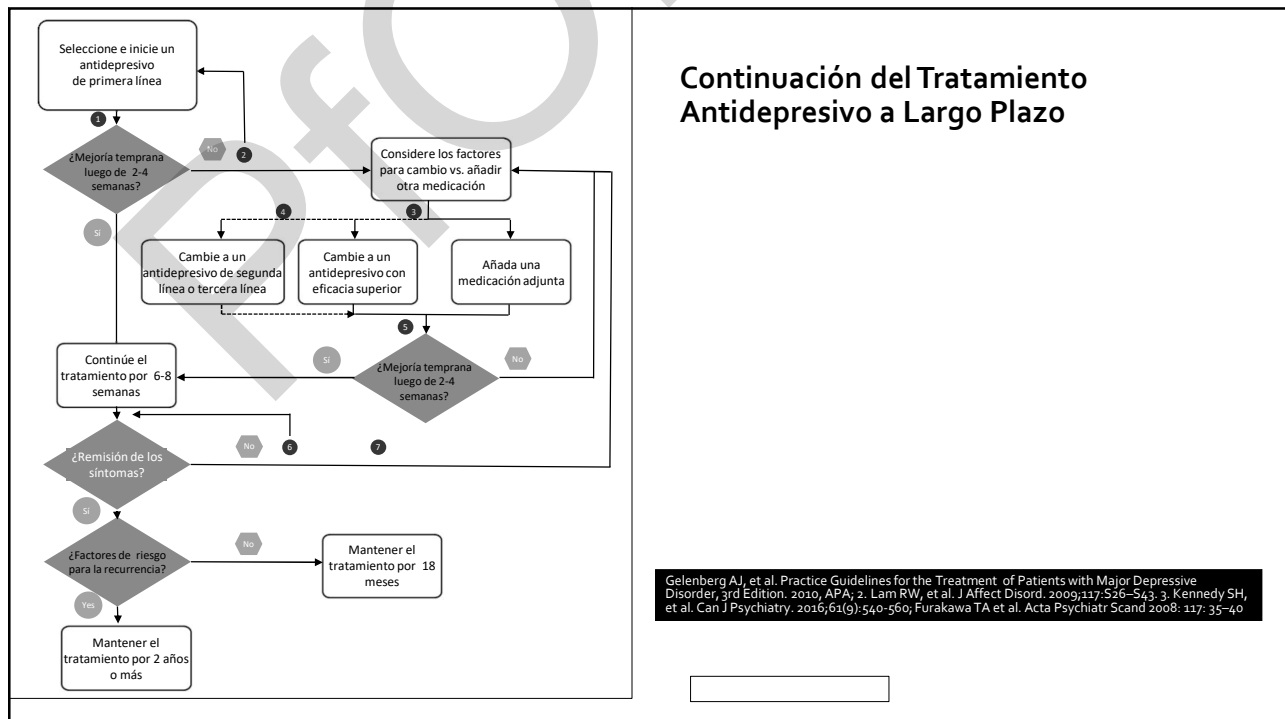
62

Debe Considerarse el Manejo por Tiempo Indefinido en Pacientes con TDM?

- En TDM la recurrencia es la norma más que la excepción
- STAR-D: 74% de los pacientes tiene más de 1 episodio
- La duración de la depresión disminuye la posibilidad de recuperación:
 - 50% se recupera en los primeros 6 meses
 - 16% se recupera después del primer año
 - 1% se recupera luego de 5 años
- La recuperación requiere la corrección de la neuropatología subyacente

Maletic V et al. Int J Clin Pract 2007;61:2030-40

63



64

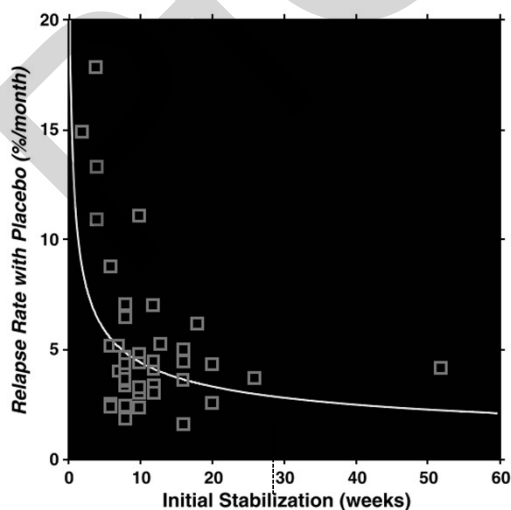
Principios del Tratamiento a Largo Plazo del Trastorno Depresivo Mayor (CANMAT 2016)

- Dosis de mantenimiento
 - deben ser las mismas que permitieron la recuperación.
- Duración del mantenimiento
 - al menos 2 años para los pacientes con depresión recurrente [Nivel 2].
- Tratamiento superior a 2 años o de por vida [Nivel 3 y 4]
 - edad avanzada
 - 3 o más episodios depresivos; cronicidad
 - episodios psicóticos; episodios severos; alto riesgo suicida
 - difícil control de los episodios
 - comorbilidad (psiquiátrica o médica)
 - síntomas residuales (falta de remisión); historia de recurrencias durante la discontinuación del antidepresivo.

Kennedy SH et al. Can J Psychiatry 2016;61:540-560

65

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

66

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

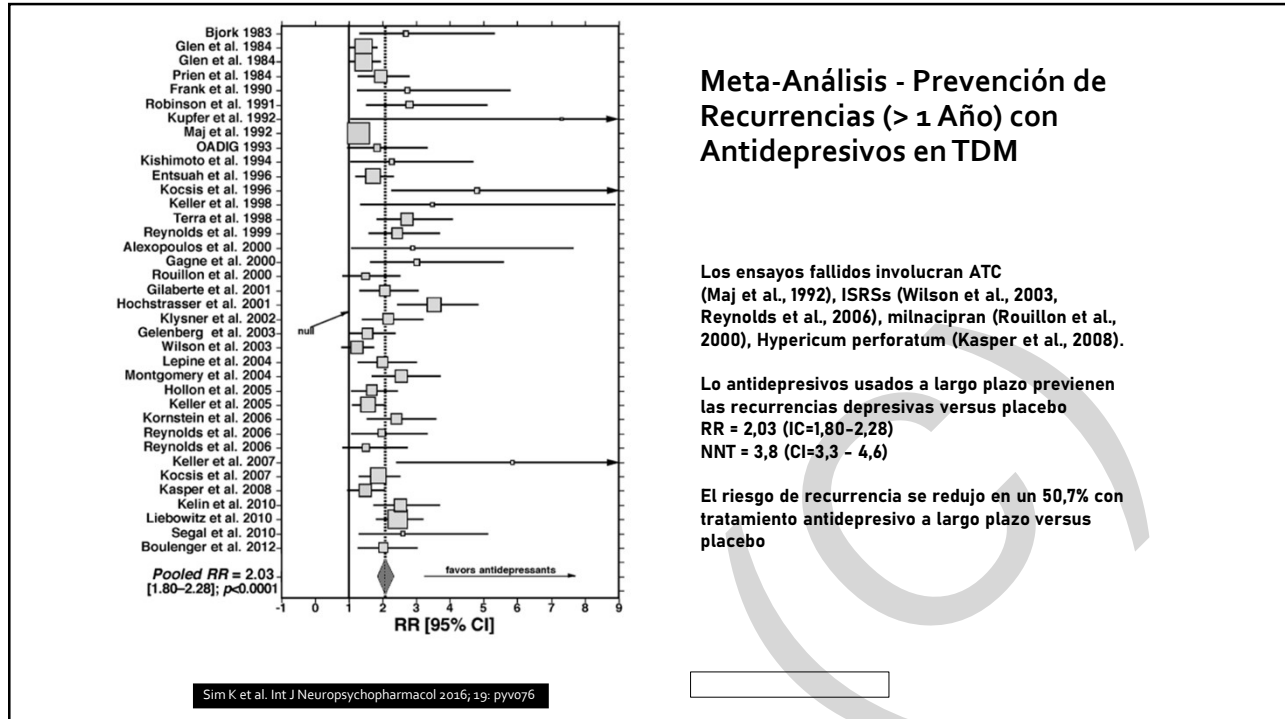
67

Factores Asociados con Fallo para Lograr la Remisión y con Recurrencia Luego de Remisión

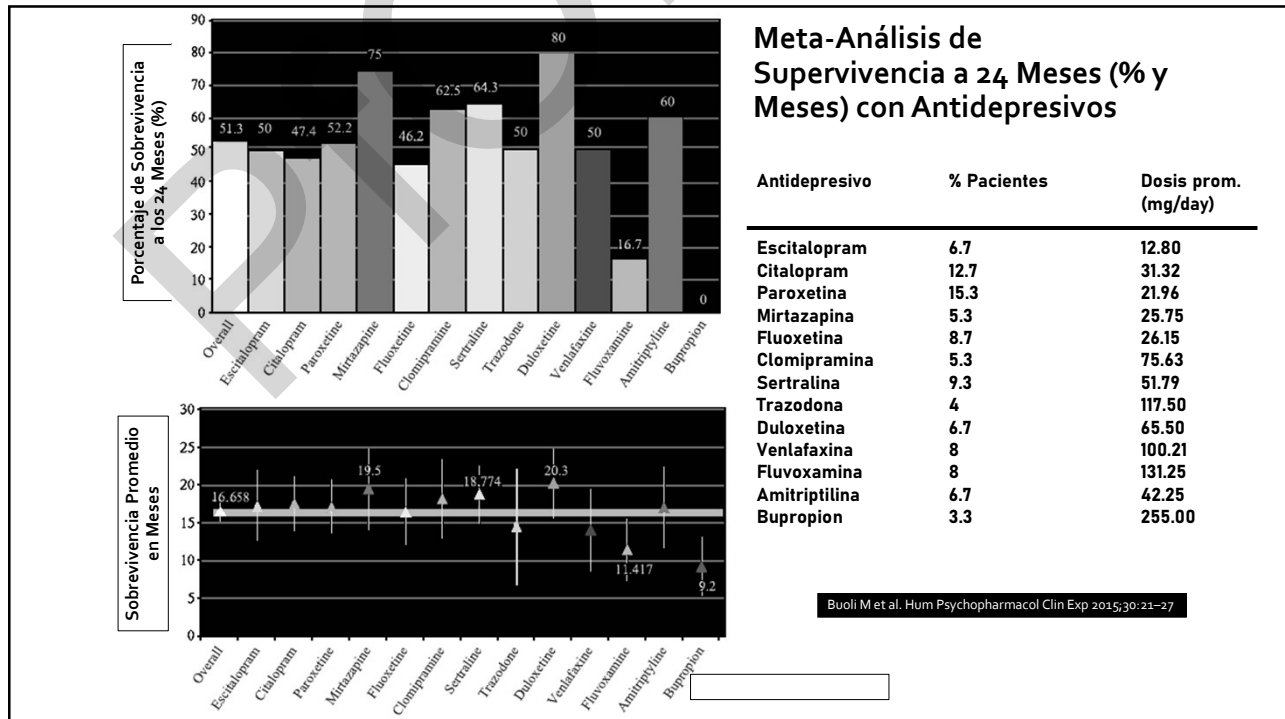
- Factores asociados con menores probabilidades de remisión en el mes 2:
 - índice de masa corporal ≥ 30 kg / m² (OR = 0.51)
 - episodio depresivo > 8 semanas (OR = 0.51)
 - disfunción sexual (OR = 0.62)
 - severidad de la depresión (OR = 0.87) y estar en psicoterapia (OR = 0.51)
- Factores asociados recurrencias en el mes 6:
 - sexo masculino (OR = 2.47) y estar casado o vivir en pareja (OR = 2.73)
 - síntomas cognitivos residuales (OR = 1.12)
 - síntomas depresivos residuales (OR = 1.27)
 - mayor ideación suicida (OR = 1.44)²
 - Mayor severidad de los efectos secundarios (OR = 1.11)²

1. Saragoussi D et al. Neuropsych Dis Treat 2017;13:2151-2165; 2. Akechi T et al. J Affect Disord 2019;250:108-113

68



69



70

Efectividad de los Antidepresivos a Largo Plazo (20 Años de Seguimiento) (n=285)

Puntaje de Intensidad de los Tratamientos Antidepresivos en el Estudio Colaborativo de Depresión del NIMH

Antidepresivo	1	2	3	4
Bupropion	1-149	150-299	300-449	≥450
TECAR (sesiones/sem.)	1	—	2	3
Fluoxetina	1-10	11-20	21-30	>30
Imipramina	1-99	100-199	200-299	≥300
Mirtazapina	1-14	15-29	30-44	≥45
Fenelzina	1-29	30-59	60-74	≥75
Sertralina	1-49	50-100	101-199	≥200
Tranilcipromina	1-19	20-49	50-64	≥65
Trazodona	1-199	200-399	400-599	≥600
Venlafaxina	1-108	109-241	242-374	≥375

Intensidad: 1 = baja; 2 = moderada; 3 y 4 = alta

Leon AC et al. Am J Psychiatry 2003;160:727-733

71

Efectividad de los Antidepresivos en Prevención de Recurrencias (20 Años de Seguimiento) (n=285)

- Los participantes tratados con altas dosis de antidepresivos experimentaron casi la mitad de recurrencias de los que no recibieron tratamiento
 - OR= 0.50; 95% CI: 0.30-0.84; p=0.009
- Por el contrario, los que recibieron dosis moderadas y bajas no exhibieron adecuada protección contra las recurrencias.
 - Moderadas → OR= 0.65; 95% CI: 0.41-1.01; p=0.055
 - Bajas → OR= 0.98; 95% CI: 0.65-1.48; p=0.929

Leon AC. Dialogues Clin Neurosci. 2011;13:191-198

72

Uso de Antidepresivos a Largo Plazo y Riesgo de Comportamiento Suicida (27 Años)

- Número de participantes con TDM: 588
- Los sujetos con mayor severidad fueron tratados más frecuentemente con antidepresivos
 - OR = 1.16; 95% CI, 1.12–1.21; $p < .001$
- Pero, los que mostraban una mejoría en la severidad del TDM recibieron menos antidepresivos
 - OR = 0.74; 95% CI, 0.64–0.85; $p < .001$
- El riesgo de comportamiento suicida o suicidio consumado se redujo en un 20% en los participantes que estaban tomando antidepresivos
 - HR = 0.80; 95% CI, 0.68–0.95; $p = .011$

Leon AC et al. J Clin Psychiatry 2011;72:580–586

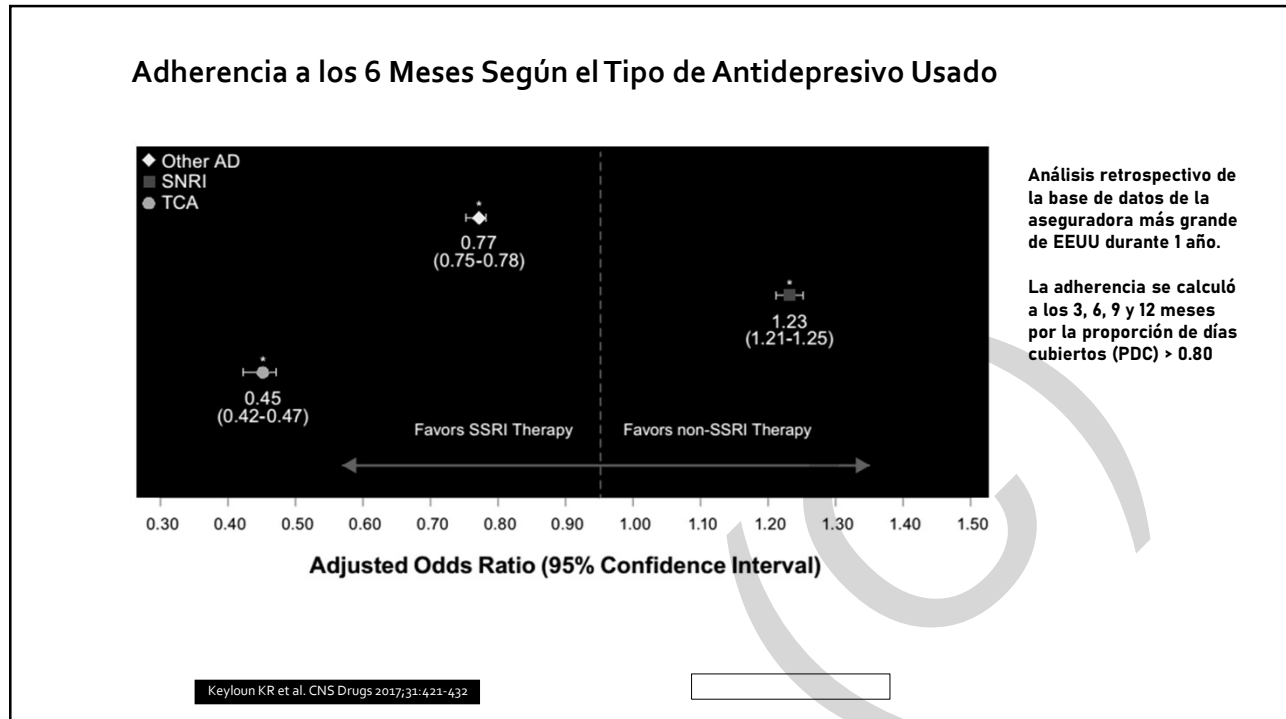
73

Uso de Antidepresivos a Largo Plazo y Covariaciones Clínicas (30 Años)

- Estudio prospectivo de cohorte de 20 a 50 años (7 entrevistas semiestructuradas)
- La tasa media anual de tratamiento fue 39,2%.
- La prevalencia de tratamiento ponderado para cualquier trastorno depresivo fue del 23,4% (15,7% para TDM, 4,3% para trastornos depresivos menores y 3,4% para sujetos no diagnosticados).
- Los pacientes buscaban más tratamiento a medida que envejecían.
- Las mujeres con TDM triplicaron a los hombres en la prevalencia de tratamiento (23,8% vs. 7,4%).
- Predictores de búsqueda de tratamiento:
 - Sufrimiento bajo depresión (OR = 1,36–1,52)
 - El número de síntomas depresivos (OR = 1,47)
 - duración de los episodios (OR = 2.21)

Hengartner MP et al. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2016;266:173–180

74



75

Identificación de la Taquifilaxia

- Inicialmente reconocida con IMAOs. Los pacientes que perdieron su respuesta inicial a un IMAO respondieron mal al tratamiento subsiguiente.
- Mayor frecuencia de taquifilaxia en los ISRS en comparación con duales (14,1% vs. 3,7%).
- Metanálisis de estudios publicados antes de 1993: tasa de taquifilaxia con ADs = 9 a 33% de los pacientes tratados con depresión.
- Diferenciación de otras causas potenciales (pseudotaquifilaxia):
 - No adherencia
 - Empeoramiento creciente del episodio depresivo
 - Factores inespecíficos que contribuyen a respuesta antidepressiva temprana
 - Trastorno bipolar
 - Condiciones médicas comórbidas como un problema de absorción gastrointestinal.

Tarqum SD. Innov Clin Neurosci 2014;11:24-8;
Katz G. Isr J Psychiatry Relat Sci 2011;48:129-35

76

Tratamiento de la Taquifilaxia

- Aumentar la dosis actual de antidepresivos.
- Días de vacaciones con medicamentos o disminución de la dosis actual de antidepresivos: el intervalo mínimo puede necesitar ser de al menos 3 a 4 semanas para restaurar la sensibilidad del receptor.
- Cambio de fármacos antidepresivos.
- Estrategias de aumento / combinación que incluyen la adición de:
 - agonistas dopaminérgicos, antidepresivos tricíclicos
 - buspirona, estabilizadores del estado de ánimo, antipsicóticos,
 - S-adenosilmetionina (SAME) o metilfolato, suplementos tiroideos, estimulantes y pindolol.

Tarqum SD. Innov Clin Neurosci 2014;11:24-8

77

Efectos Adversos de los Antidepresivos

78

Eventos Adversos con Antidepresivos

Eventos Adversos	Evidencia	Hallazgos
Generales	Alta	Similares entre todos los ADs de segunda generación
Nausea	Alta	Duales > ISRS (33% vs. 22%) (Meta-análisis; n = 15)
Peso	Moderada	Mirtazapina > ISRS (0.8 a 3.0 kg luego de 6 a 8 semanas) (7 estudios DC)
Diarrea	Moderada	Sertralina > otros ISRS, bupropión, mirtazapina o venlafaxina (11% vs. 8%) (15 estudios DC)
Somnolencia	Moderada	Trazodona > ISRS, bupropion, mirtazapine o venlafaxina (42% vs. 25%) (6 estudios DC)
Síndrome Descontinuación	Moderada	Paroxetina y venlafaxina > ISRS > fluoxetina (revisión sistemática)
Disfunción Sexual	Moderada	Bupropion < ISRS < paroxetina (>50%) (5 estudios DC)

Suicidalidad, convulsiones (bupropion y ADT), eventos cardiovasculares (venlafaxine y ADT), hepatotoxicidad (agomelatina), síndrome serotoninérgico cuentan con evidencia débil

Gartlehner G et al. Ann Int Med 2008;149:734-759

79

Mecanismo de Acción y Tolerabilidad de las Diferentes Clases de Antidepresivos

Effect	Dual-Action Drugs			Selective Serotonin Reuptake Inhibitors		Tricyclic Antidepressants	
	Duloxetine	Mirtazapine	Venlafaxine	Fluoxetine	Paroxetine	Clomipramine	Imipramine
Mechanism of action							
5-HT enhancement	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NE enhancement	✓	✓	✓	✓	✓
α-2 antagonism	...	✓
α-1 antagonism	...	✓	✓	✓
Histamine ₁ antagonism	...	✓	✓	✓
Muscarinic antagonism	...	✓	✓	✓
Tolerability							
Discontinuations due to adverse events	14.6%	16%	11%–19%	12%	20%	21%	33%
Weight gain	0.3%	12%	N/A	< 1%	N/A	9%	N/A
Abnormal ejaculation	0.7%	< 1%	12%–17%	< 1%	7%–13%	< 1%	N/A
Impotence	0.4%	< 1%	6%	2%	2%–6%	4%	N/A
Sustained hypertension	✓	✓	...
Orthostatic intolerance	✓	✓	✓
QT prolongation	✓	✓	✓
Overdose threat	✓	✓	✓	✓	✓

³Adapted with permission from Tran et al.¹⁰ All percentages are approximations. Abbreviations: 5-HT = serotonin, N/A = not applicable, NE = norepinephrine. Symbols: ✓ = present, ... = absent.

Tran et al. J Clin Psychopharmacol 2003;23:78-86

80

Tolerabilidad de los Antidepresivos

Generic name (in alphabetical order)	Anti-cholinergic	Nausea/gastro intestinal	Sedation	Insomnia/ agitation	Sexual dysfunction	Orthostatic hypotension	Weight gain	Specific adverse effects	Lethality in overdose
Agomelatine	-	+	-	-	-	-	-	Risk of increase of liver enzymes	Low
Amitriptyline	+++	-	+++	-	+	+++	+++	ECG changes lower seizure threshold	High
Bupropion	+	+	-	+	-	-	-	lower seizure threshold	Low
Clomipramine	+++	+	+	+	++	++	++	ECG changes lower seizure threshold	Moderate
Doxepin	+++	-	+++	-	++	+++	++	ECG changes	High
Duloxetine	-	++	-	++	+	-	-		Low
Escitalopram	-	++	-	++	++	-	-		Low
Fluoxetine	-	++	-	++	+	-	-	Inhibitory effects on CYP2D6	Low
Fluvoxamine	+	+++	-	+	+	-	-		Low
Imipramine	++	-	+	++	+	++	++	ECG changes lower seizure threshold	High
Milnacipran	-	++	-	++	++	-	-		Low
Mirtazapine	-	-	++	-	-	+	++		Low
Moclobemide	+	+	-	+	-	-	-		Low
Paroxetine	+	++	-	++	++	-	+	Inhibitory effects on CYP2D6	Low
Phenelzine	+	+	+	++	++	++	+	Hypertensive crisis risk of serotonin syndrome	High
Sertraline	-	++	-	++	++	-	-		Low
Tranlycypromine	-	+	-	++	+	++	-	Hypertensive crisis risk of serotonin syndrome	High
Trazodone	-	+	++	-	++	+	+	Priapism (rare)	Low
Venlafaxine	-	++	-	++	++	-	-	Hypertension (IR)	Low
Viloxazine	-	+	-	++	-	-	-		Low
Vortioxetine	-	++	-	++	+	-	-		Low

Bauer M et al. Int J Psychiatry Clin Pract 2017;3:1-11

81

Toxicidad Relativa con Antidepresivos

	Both genders	
	Rate ratio (95% CI)	Relative toxicity index ^a
TCA's		
Amitriptyline	8.6 (7.8-9.5)	1.0
Clomipramine	12.5 (8.9-17.0)	1.4
Dosulepin	23.3 (21.4-25.2)	2.7
Doxepin	22.5 (14.1-34.0)	2.6
Imipramine	12.8 (8.3-18.9)	1.5
Nortriptyline	11.0 (3.6-25.5)	1.3
Trimipramine	14.2 (7.8-24.3)	1.7
All seven TCAs	13.8 (13.0-14.7)	1.6
SNRI: Venlafaxine	2.5 (2.0-3.1)	0.29
NaSSA: Mirtazapine	1.9 (1.1-2.9)	0.22
SSRIs		
Citalopram	1.1 (0.8-1.4)	0.12
Fluoxetine	0.3 (0.2-0.5)	0.03
Fluvoxamine	0	0
Paroxetine	0.3 (0.1-0.5)	0.03
Sertraline	0.4 (0.2-0.5)	0.05
All five SSRIs	0.5 (0.4-0.7)	0.06

^aindex of toxicity relative to amitriptyline.

Hawton K et al. Br J Psychiatry 2010;196: 354-358

82

¡Gracias!



PfOL.info
@psychopharmacol

PfOL