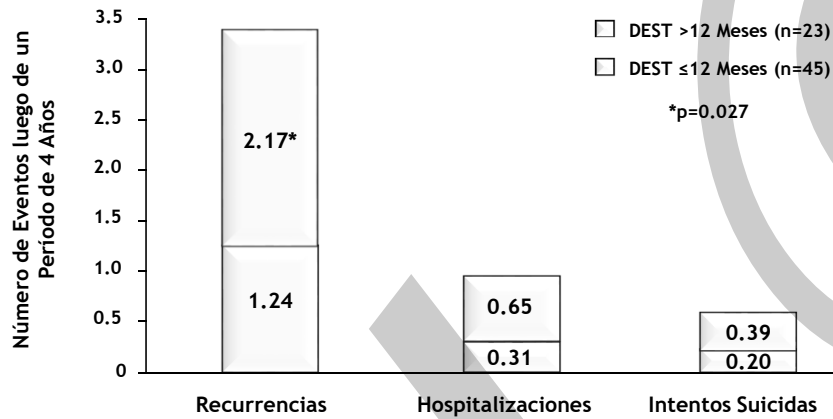


## Aplazar el Inicio del Tratamiento Puede Tener Consecuencias en Pacientes con TDM

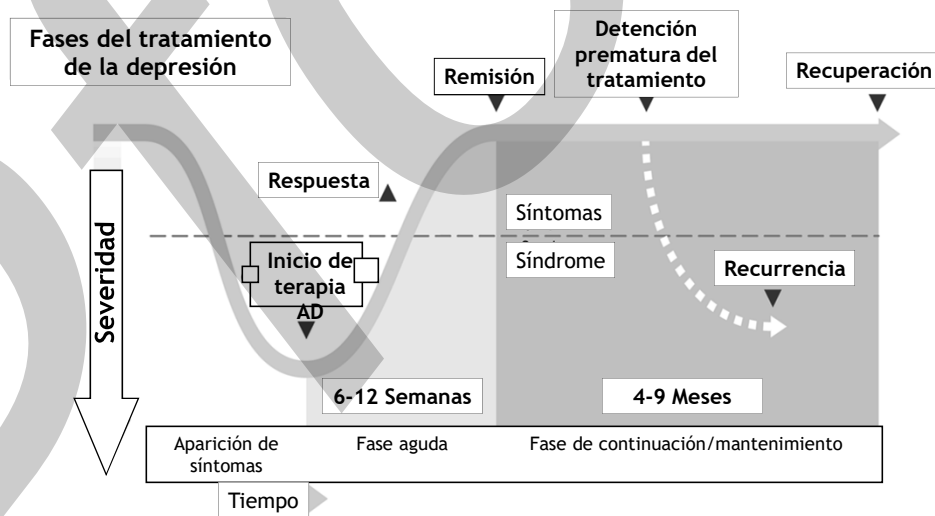


DEST=Duración de la enfermedad sin tratar: intervalo entre el inicio del primer episodio y la administración de un antidepresivo

Altamura et al. Int J Clin Pract 2007;61(10):1697-700.

PFOL©2016

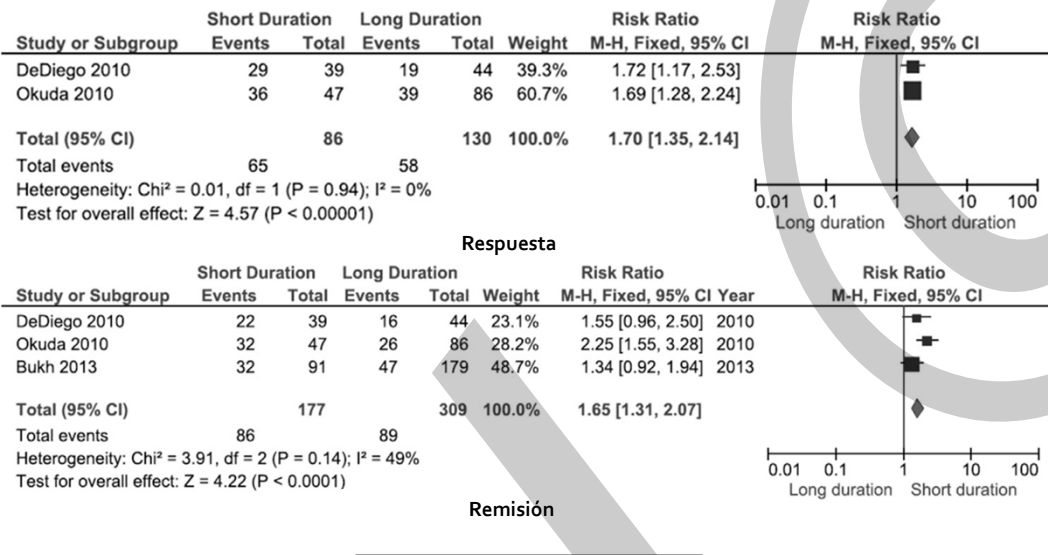
## Las Tres Fases Del Tratamiento Antidepresivo



Adaptado de: Kupfer DJ. J Clin Psychiatry. 1991;52(suppl):28-34.

PFOL©2016

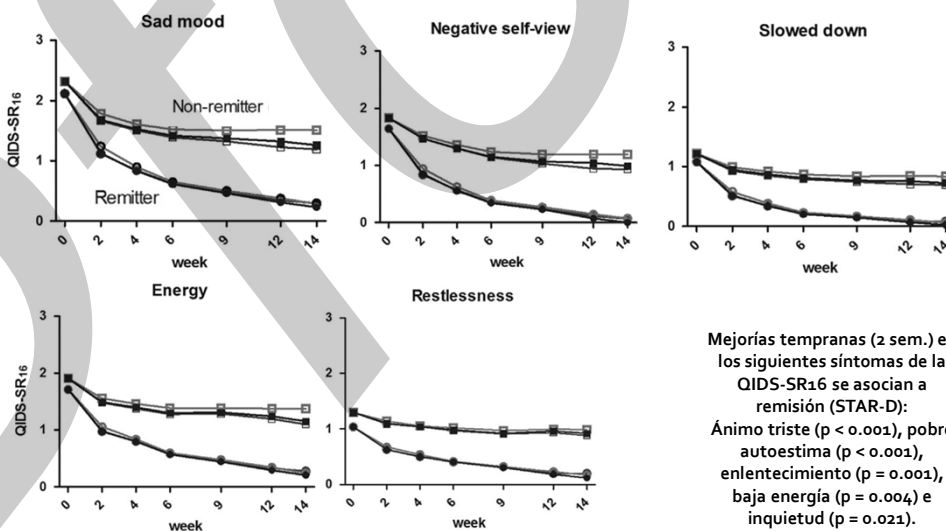
## Duración de la Depresión sin Tratar e Impacto en Respuesta y Remisión



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

PROL©2016

## Inicio de Mejoría Rápido con y Predicción de Respuesta a las 8 Semanas en TDM



Sakurai H et al. J Affect Disord 2013;151:506-13

PROL©2016

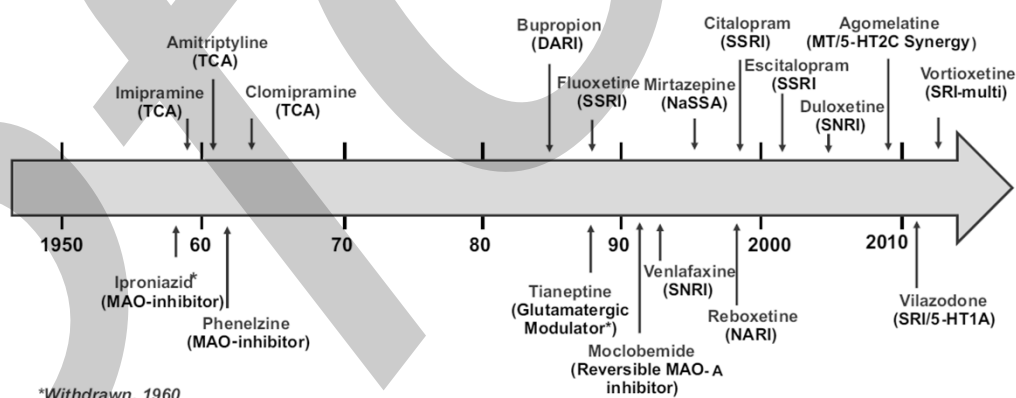
## Objetivos del Tratamiento de los Trastornos Depresivos Unipolares

- Objetivo primordial → Remisión y nivel de funcionalidad premórbido (NBEM 1a)
- Remisión = HAM-D  $\leq 7$  y/o ausencia de síntomas depresivos (NBEM 1a)
- Definición alterna de remisión: Regresar al nivel previo de funcionamiento psicosocial (NBEM 2a)
- Mantener remisión a largo plazo (NBEM 1a)

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

PFOL©2016

## Evolución de los Antidepresivos



Millan MJ et al. Neuropsychopharmacology 2015;25:599-656

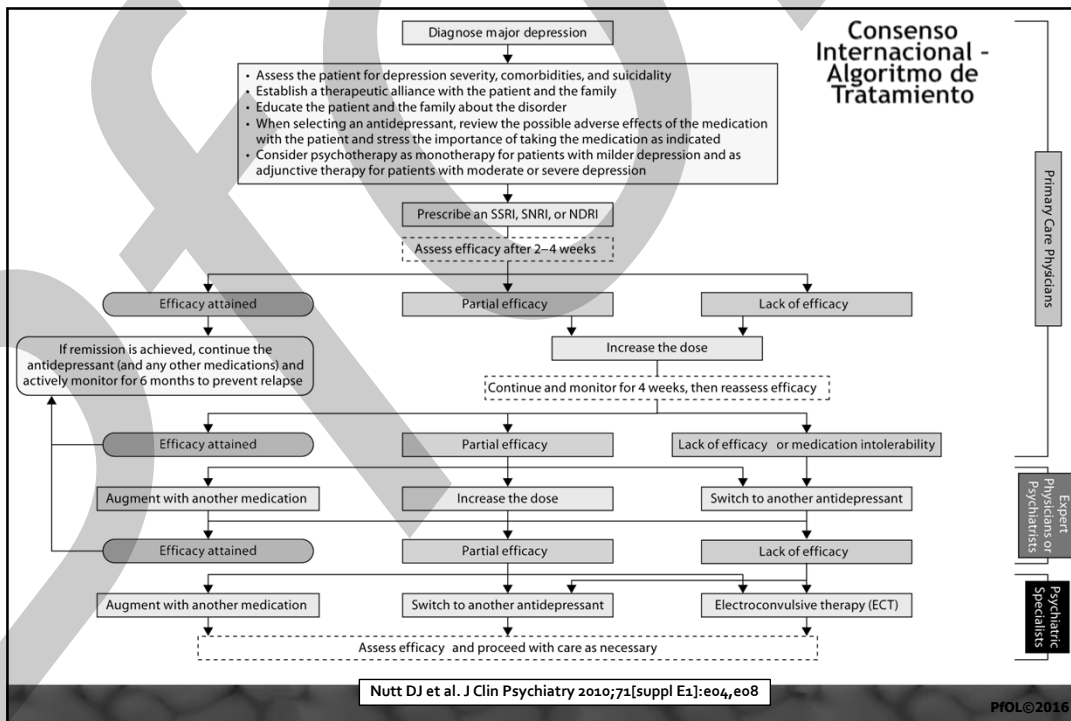
PFOL©2016

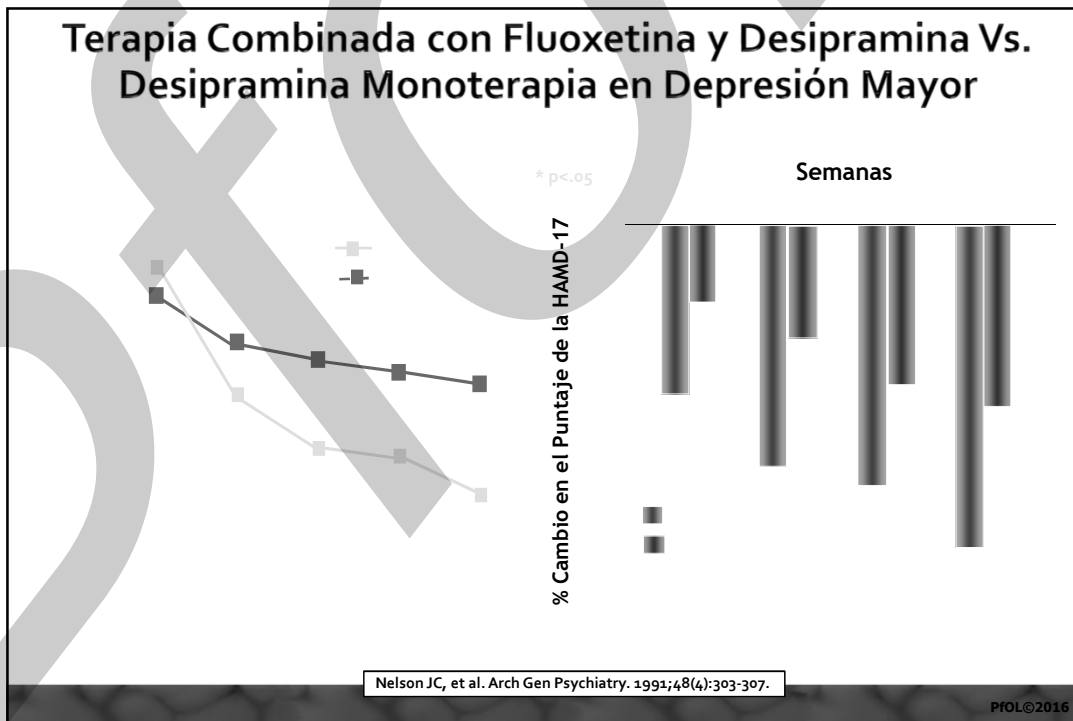
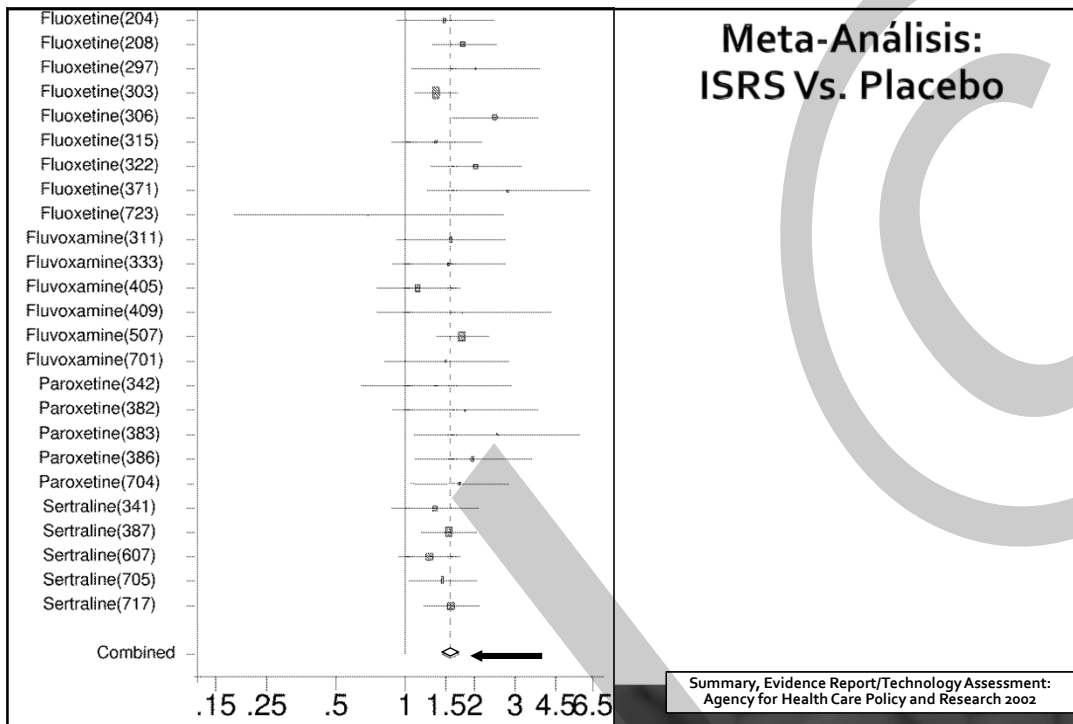
## Rango de Dosis Terapéuticas de los Antidepresivos

Antidepresivo	Rango de dosis diaria (mg)
Escitalopram (Lexapro)	10-20
Fluoxetina (Prozac)	20-40
Fluvoxamina (Luvox)	100-300
Paroxetina (Seroxat)	20-50
Sertralina (Zolof)	50/100-200
Amitriptilina (Tryptanol)	75/150-300
Imipramina (Tofranil)	75/150-300
Agomelatina (Valdoxán)	25-50
Venlafaxina (Effexor XR)	150-375
Duloxetina (Cymbalta)	60-120
Mirtazapina (Remeron Soltab)	15/30-60
Bupropion (Wellbutrin XL)	300-450
Clorimipramina (Anafranil)	75/150-300
Vortioxetina (Brintelix)	10-30

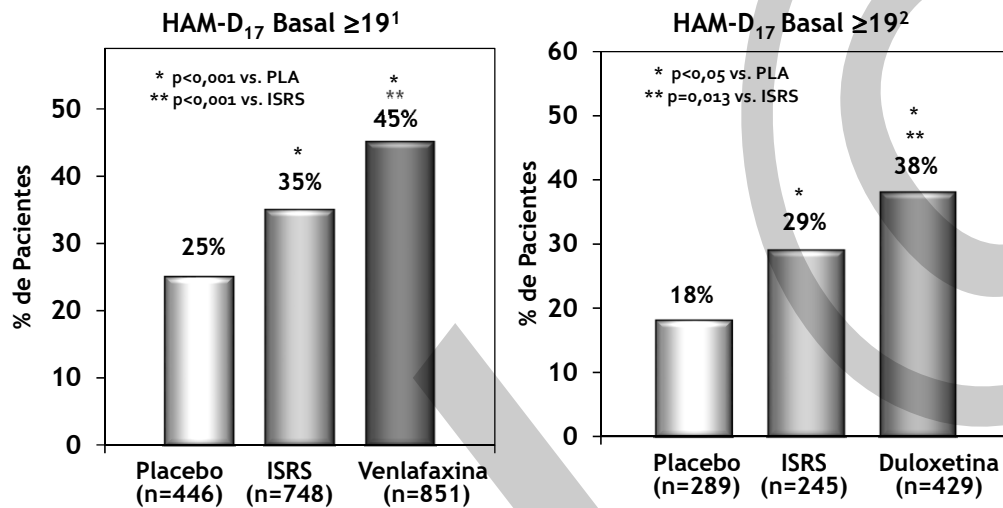
Adaptado de: Kaplan & Sadock. Textbook of Psychiatry 10th ed.

PFOL©2016





## Tasas de Remisión para los IRSN vs. ISRS



1.Thase ME, et al. Br J Psychiatry. 2001;178:234-241; 2.Thase ME, et al. J Clin Psychopharmacol. 2007 Dec;27(6):672-676

PROL©2016

## Meta-Análisis con Antidepresivos – Eficacia a Corto y Mediano Plazo [Diferencia Promedio Estandarizada (SMD)]

Tiempo	Todos los estudios vs. Placebo	ADT vs. Placebo*	Duales vs. Placebo*	ISRS vs. Placebo*
8 semanas	0.27 (0.24 - 0.30) N=32,322 (91 estudios) I <sup>2</sup> =37%	0.50 (0.37 - 0.63) N= 1,761 (10 comparaciones) I <sup>2</sup> = 41%	0.30 (0.26 - 0.34) N= 13,132 (35 comparaciones) I <sup>2</sup> = 21%	0.22 (0.17 - 0.27) N= 11,040 (44 comparaciones) I <sup>2</sup> = 29%
12 semanas	0.34 (0.25 - 0.43) N=5,737 (21 estudios) I <sup>2</sup> =54%	0.66 (0.37 - 0.95) N= 254 (4 comparaciones) I <sup>2</sup> = 0%	0.38 (0.25 - 0.51) N= 2,143 (6 comparaciones) I <sup>2</sup> = 49%	0.27 (0.15 - 0.39) N= 2,903 (11 comparaciones) I <sup>2</sup> = 49%
16 semanas	0.24 (0.09 - 0.40) N=905 (4 estudios) I <sup>2</sup> =17%	El número de pacientes es muy bajo para hacer cálculos más allá de las 12 semanas		
20 semanas	0.31 (0.12 - 0.51) N=708 (3 estudios) I <sup>2</sup> =18%			
24 semanas	0.34 (0.18 - 0.50) N=686 (2 estudios) I <sup>2</sup> =0%			

\* Ajuste por tiempo de publicación (8 sem): SMD = 0.32 [0.22 - 0.43], 0.25 [0.22 - 0.28], 0.12 [0.08 - 0.17]

\* Ajuste por tiempo de publicación (12 sem): SMD = 0.57 [0.31 - 0.83], 0.34 [0.23 - 0.44], 0.20 [0.07 - 0.32]

Henssler J et al. J Clin Psychiatry 2017; In press

PROL©2016

## Tasas de Remisión Duales Vs ISRS. Multi-Meta-Análisis (n=22)

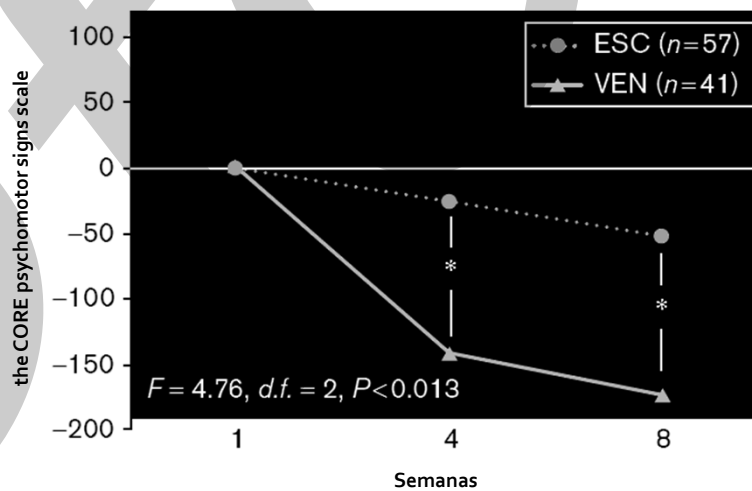
Medicamento y referencia	# Pacientes o ECAs	OR
VENLAFAXINA - De Silva and Hanwella (2012)	31 ECAs	1.14 (95% CI 1.02-1.27)
DULOXETINA - Thase et al (2007)	1294 pacientes	1.09 (95% CI 0.86-1.38)
MILNACIPRAN - Nagawa et al.(2009)	6 ECAs	0.98 (95% CI 0.73-1.32)
DUALES VS. ISRS - Machado and Einarson (2010)	15 ECAs	1.27 (95% CI 1.06-1.52)

**CONCLUSIONES:** La evidencia más consistente sobre la superioridad de los duales sobre ISRS se observa en los pacientes más severos. Los NNTs para remisión en depresión moderada a severa es de 9-14.

Bradley AJ & Lenox-Smith AJ. J Psychopharmacol 2013;27:740-758

PFOL©2016

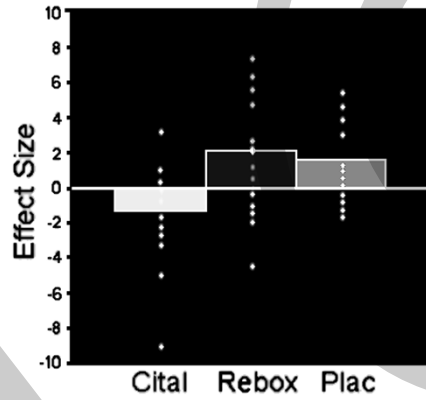
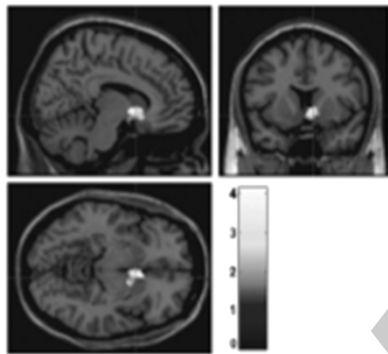
## Venlafaxina es Superior a Escitalopram en Pacientes Deprimidos con Retardo Psicomotor



Singh AB et al. Int Clin Psychopharmacol 2013;28:121-126

PFOL©2016

## Disminución de Actividad de Circuitos de Recompensa con ISRS

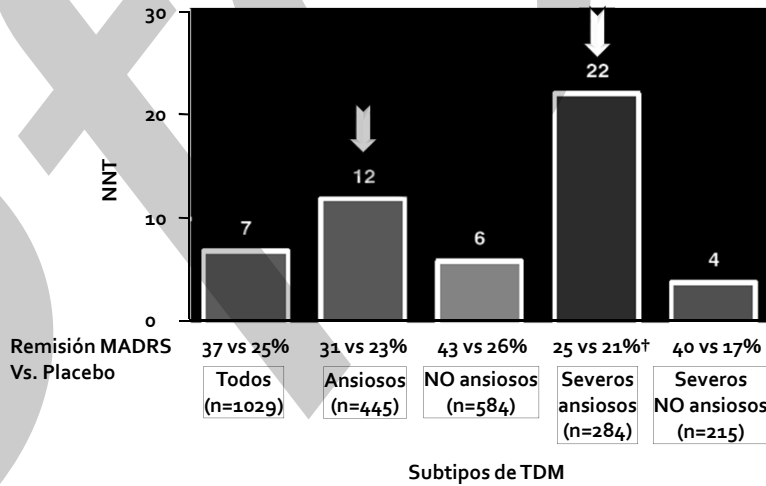


$P < 0.001$  - Citalopram vs. Placebo (estimulo visual: chocolate)

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

PFOL©2016

## Los Síntomas Ansiosos se Asocian con Pobres Resultados con ISRS\*



\* Incluye citalopram, escitalopram y sertralina vs. placebo. †NS

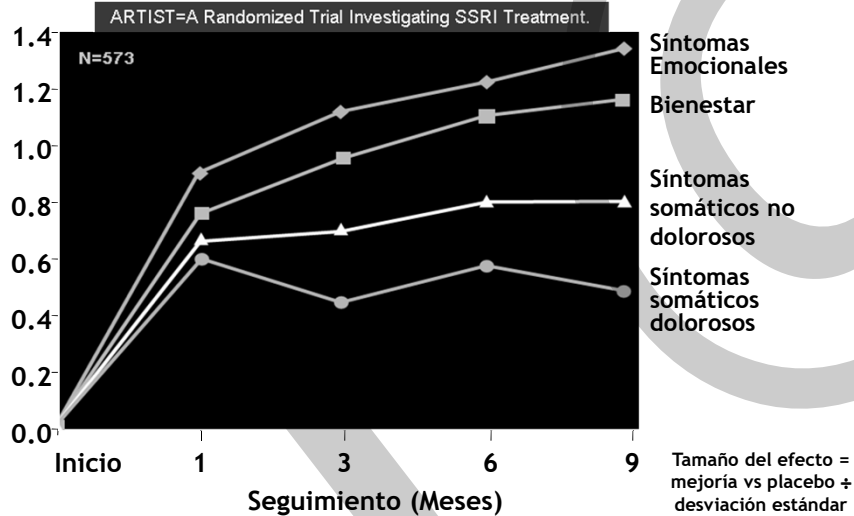
Papakostas GI et al. Eur Neuropsychopharmacol 2012;22:347-355

PFOL©2016

## Los Síntomas Físicos No Emocionales Tienden a Mejorar Menos con los ISRS

**Estudio naturalístico con 573 pacientes deprimidos de atención primaria (ARTIST).**

**El Patient Health Questionnaire (PHQ-15) se compone de 9 puntos de síntomas somáticos no dolorosos y 5 puntos de síntomas somáticos dolorosos**



Greco T, et al. J Gen Intern Med. 2004;19(8):813-818

PFOL©2016

## Interacciones Género-Edad-Remplazo Hormonal y Remisión con Antidepresivos

Subgroup	Women			Men		
	PBO <sup>a</sup>	SSRI	VEN	PBO	SSRI	VEN
<50 years	26% (54/211)	36% (127/350)	44% (172/394)	28% (35/123)	36% (72/200)	45% (106/233)
≥50 years	17% (11/65)	28% (37/131)	48% (78/161)	21% (10/47)	35% (24/68)	41% (26/63)
HRT -	16% (7/45)	27% (28/105)	50% (63/127)	NA <sup>b</sup>	NA	NA
HRT +	20% (4/20)	35% (9/26)	44% (15/34)	NA	NA	NA

NS indicates no significant difference between SSRI and VEN groups within each subgroup.

**Meta-análisis de 8 estudios clínicos doble-ciego controlados.**

PBO, placebo; SSRI, Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina; VEN, venlafaxina; HRT, Terapia de Reemplazo Hormonal; NA, no aplicable

En Mujeres, la pobre respuesta a ISRS en el grupo de mayor edad ( $p < .04$ ) es compensada con la adición de la terapia de reemplazo hormonal

Thase ME et al. Journal Of Women's Health 2005;14:609-616

PFOL©2016

## 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;61:2030-2040

PFOL©2016

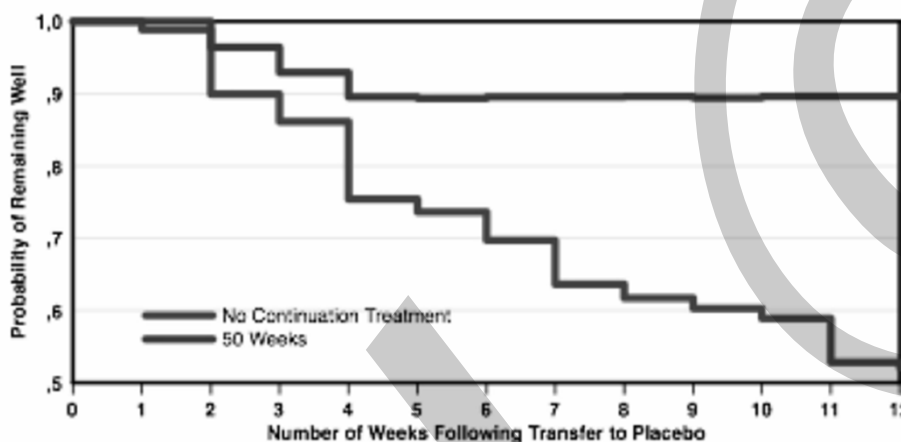
## Principios del Tratamiento a Largo Plazo del Trastorno Depresivo Mayor

- 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
  - edad avanzada
  - 3 o más episodios depresivos; cronicidad
  - episodios psicóticos; episodios severos
  - difícil control de los episodios
  - comorbilidad (psiquiátrica o médica)
  - síntomas residuales (falta de remisión); historia de recurrencias durante la discontinuación del antidepresivo.

Lam RW et al. J Affect Disord 2009;117:S26-S43

PFOL©2016

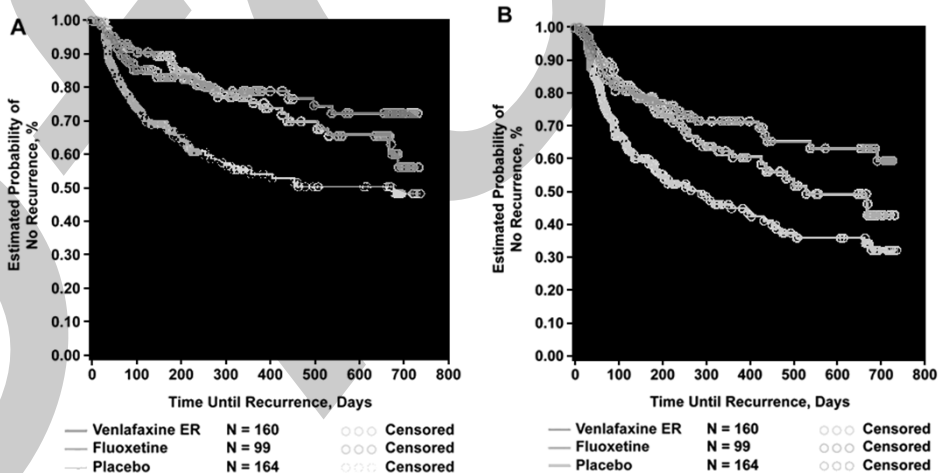
## Duración de la Fase de Mantenimiento del Tratamiento Antidepresivo



Reimherr et al. Am J Psychiatry 1998;155:1247-1253

PFOL©2016

## Probabilidad de NO Recurrencia con Venlafaxina XR vs. Placebo y Fluoxetina (PREVENT) – Kaplan Maier

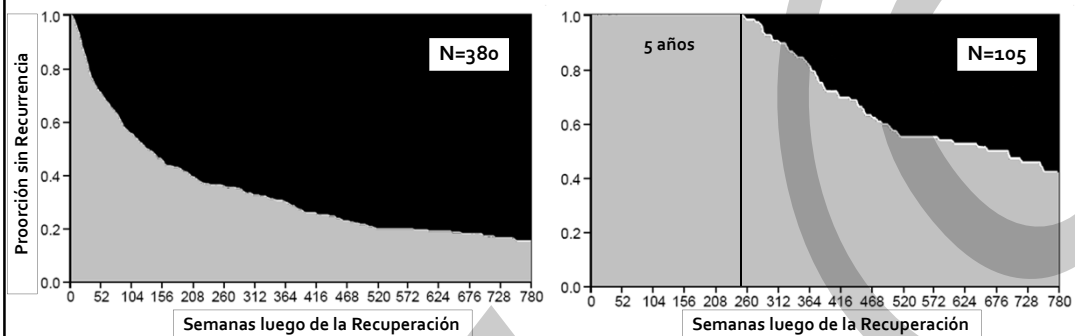


A) Definición primaria: HAM-D17 > 12, ↓ HAM-D17 de ≤50% y criterios DSM-IV para TDM  
 B) Definición secundaria: al menos 1 visita con HAM-D17 > 12 y ↓ HAM-D17 ≤50%

Thase ME et al. J Psychiatry Res 2011;45:412-20

PFOL©2016

## Recurrencia Luego de la Recuperación Tras 15 Años de Seguimiento (n=380)



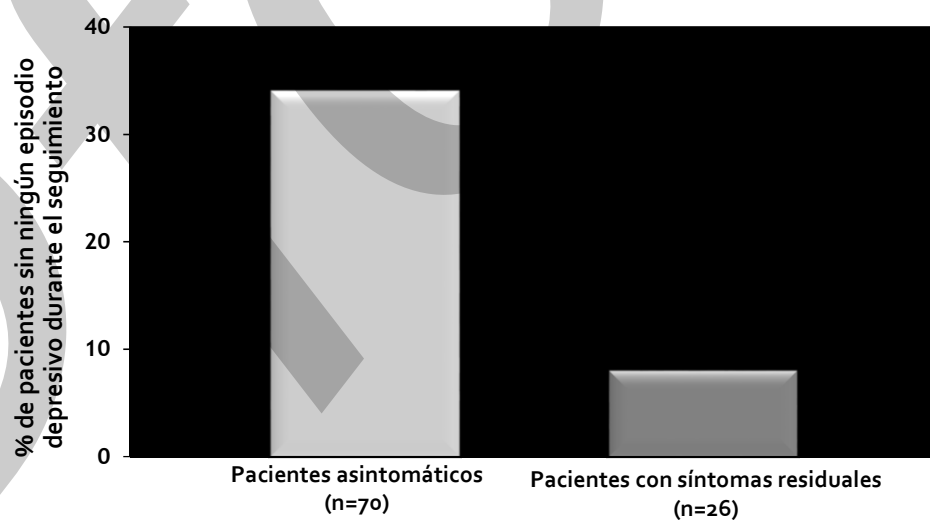
Sexo femenino, duración del episodio antes del tratamiento, mayor número de episodios previos y estado civil soltero, son **predictores significativos de recurrencias**.

Ninguno de esos predictores persiste en sujetos recuperados y mantenidos estables por al menos 5 años

Mueller TI et al. Am J Psychiatry 1999; 156:1000-1006

PFOL©2016

## Síntomas Residuales y Tasa de Recurrencias a 10 Años



Judd LL et al. Am J Psychiatry 2000;157(9):1501-1504

PFOL©2016

## Estudio Multicéntrico de 10 Años de Seguimiento en Pacientes con TDM

- 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

PFOL©2016

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

- Los sujetos tratados con altas dosis de antidepresivos tuvieron al menos 2 veces más probabilidades de recuperarse que los que no recibieron tratamiento
  - OR=1.86, 95% CI=1.27-2.72; p=0.002
- En contraste, ni los que recibieron bajas dosis de antidepresivos ni los que recibieron dosis moderadas exhibieron probabilidades mayores de recuperación
  - Bajas → OR=0.86, 95% CI=0.55-1.23; p<0.35
  - Moderadas → OR=1.13, 95% CI=0.79-1.63; p<0.51
- A pesar de una mayor severidad en la enfermedad, aquellos que recibieron dosis altas de antidepresivos tuvieron más posibilidades de recuperarse.

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

PFOL©2016

## 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

PFOL©2016

## 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(5):580–586

PFOL©2016

## La Educación del Paciente Influye Positivamente en el Cumplimiento

### Adherencia temprana entre pacientes que reciben educación sobre su condición y aquellos que no la reciben

Tópico discutido por el Médico	% Adherente		P- value
	Reciben Educación	No Reciben Educación	
Tomar el medicamento diariamente	75.2	54.8	.026
Qué hacer cuándo se tienen preguntas	76.3	57.9	.017
MD preguntó acerca del uso previo de medicamentos	75.3	56.4	.019
El medicamento toma 2 a 4 semanas para actuar	83.9	59.7	.004
No suspenda el medicamento sin consultar al MD	83.1	56.6	.001
Realizar actividades placenteras	81.7	60.9	.007
Continuar la medicación incluso si se siente bien	79.0	63.7	.050

Lin EH, et al. Med Care. 1995;33(1):67-74.

PROL©2016

## 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 <sub>1</sub> 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	✓	✓	✓	✓	✓	...	...

Adapted with permission from Tran et al.<sup>10</sup> 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

PROL©2016

## Eventos Adversos con Antidepresivos

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

Suicidalidad, convulsiones (bupropión), eventos cardiovasculares (venlafaxina), hepatotoxicidad (nefazodona), síndrome serotoninérgico cuentan con evidencia débil

Gartlehner G et al. Ann Int Med 2008; 149:734-750

PROL©2016

## Toxicidad Relativa con Antidepresivos

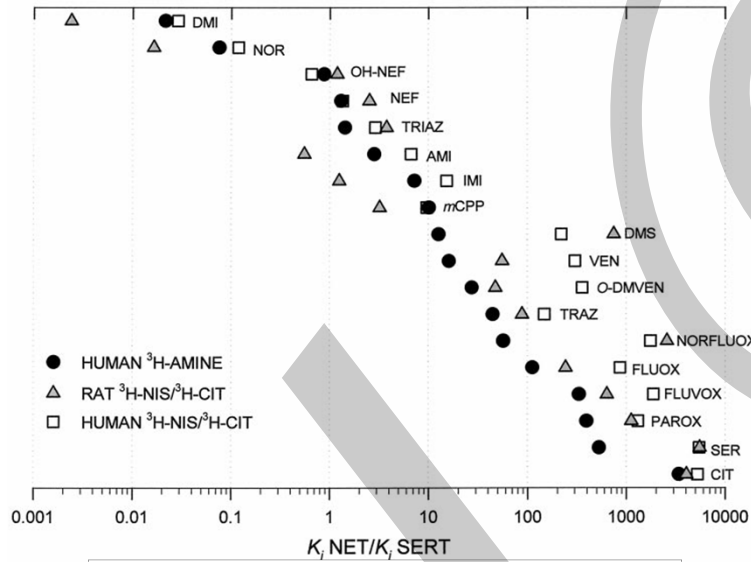
	Both genders	
	Rate ratio (95% CI)	Relative toxicity index <sup>a</sup>
<b>TCAs</b>		
Amitriptyline	8.6 (7.8-9.5)	1.0
Clomipramine	12.5 (8.9-17.0)	1.4
Dosulepin	23.3 (21.4-25.2)	2.7
Doxepin	22.5 (14.1-34.0)	2.6
Imipramine	12.8 (8.3-18.9)	1.5
Nortriptyline	11.0 (3.6-25.5)	1.3
Trimipramine	14.2 (7.8-24.3)	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
<b>SSRIs</b>		
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

<sup>a</sup>index of toxicity relative to amitriptyline.

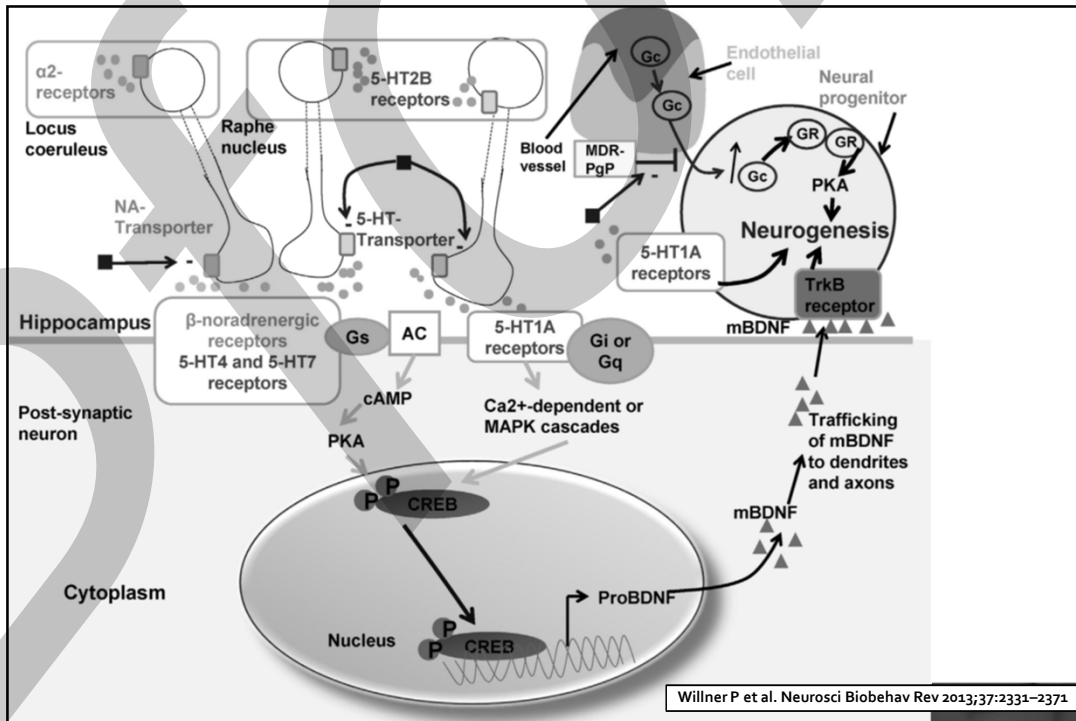
Hawton K et al. Br J Psychiatry 2010;196: 354-358

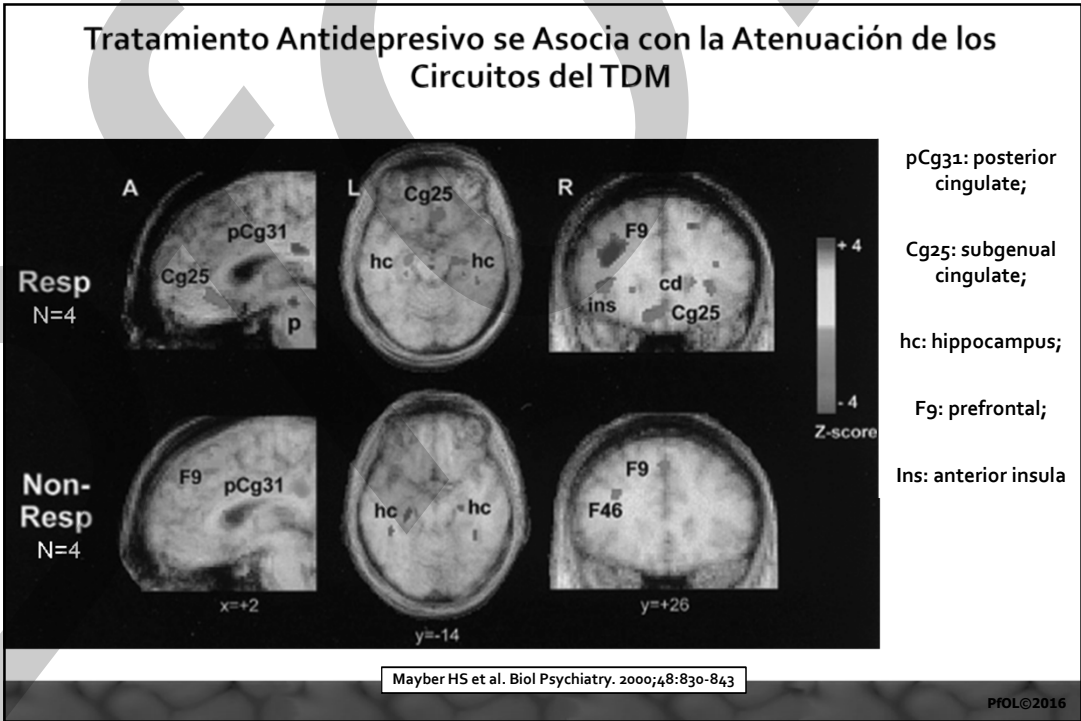
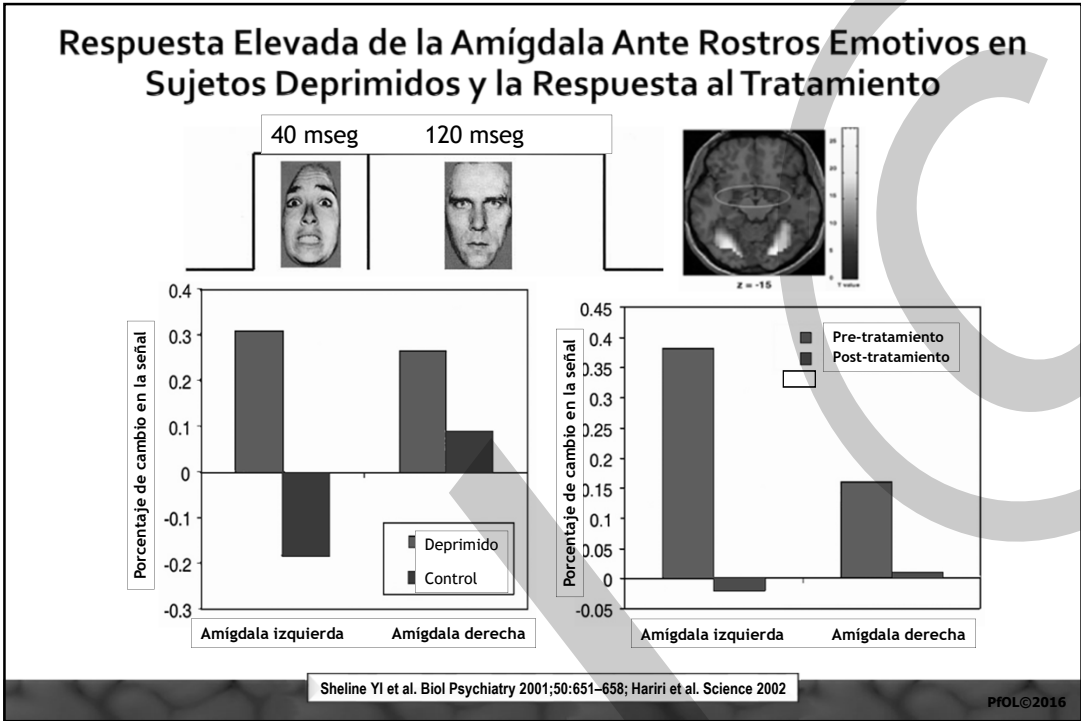
PROL©2016

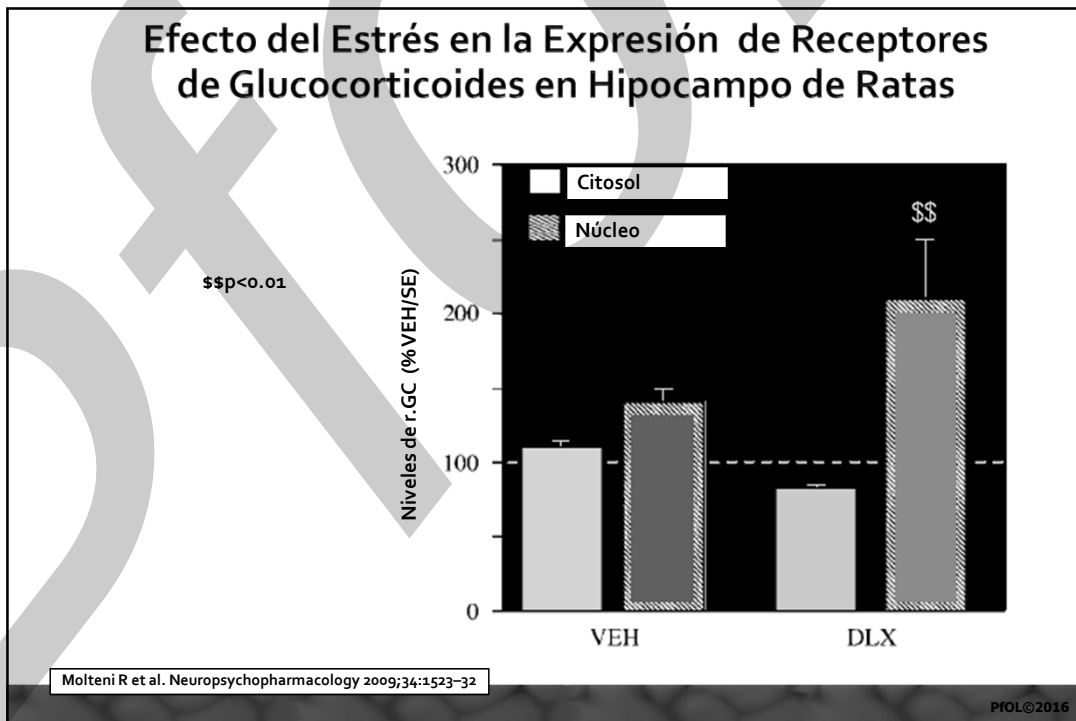
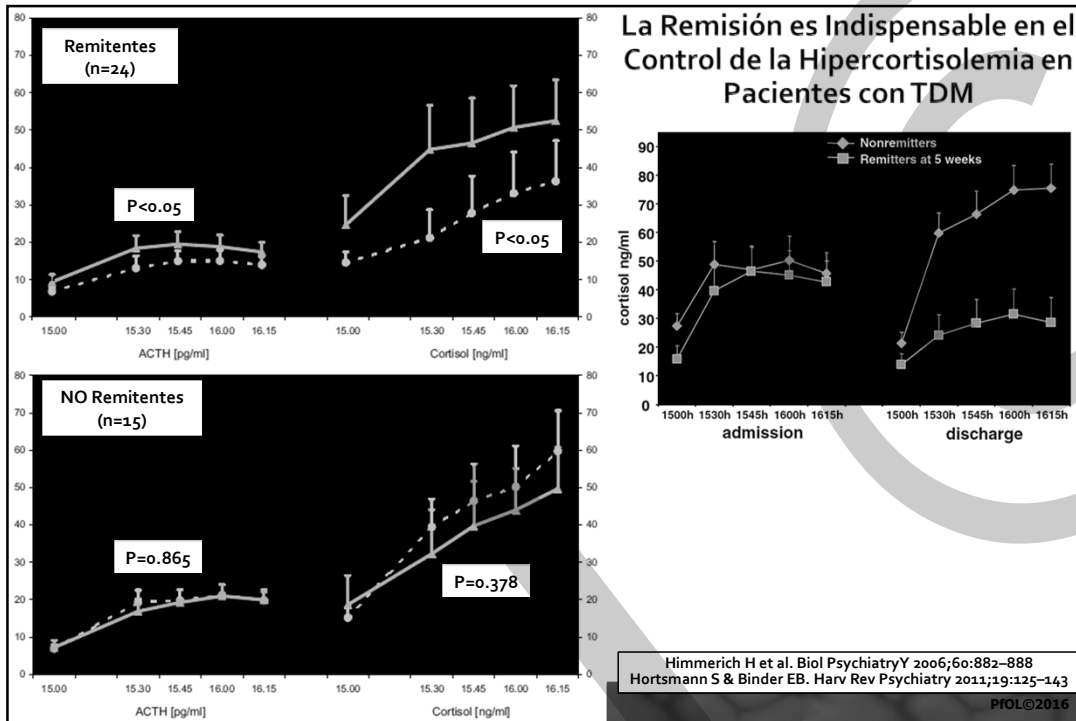
## Relative selectivities for the antidepressants and metabolites for the SERT and NET



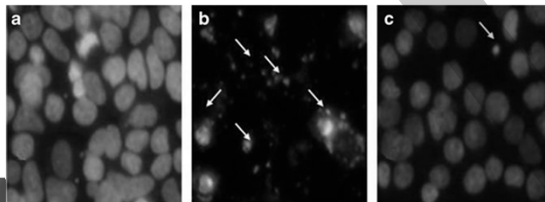
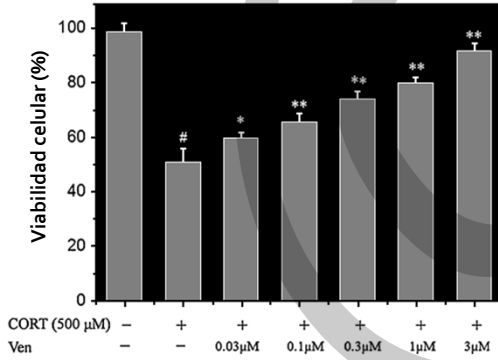
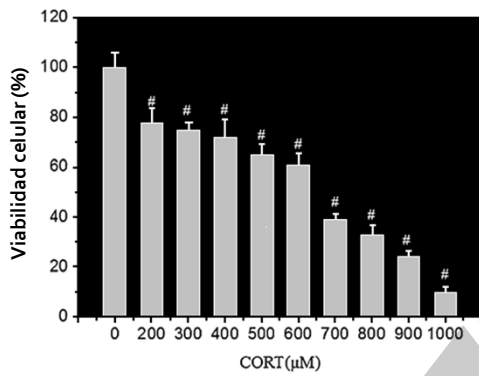
PROL©2016







## Venlafaxina Incrementa la Supervivencia Celular Tras Insulto por Cortisol



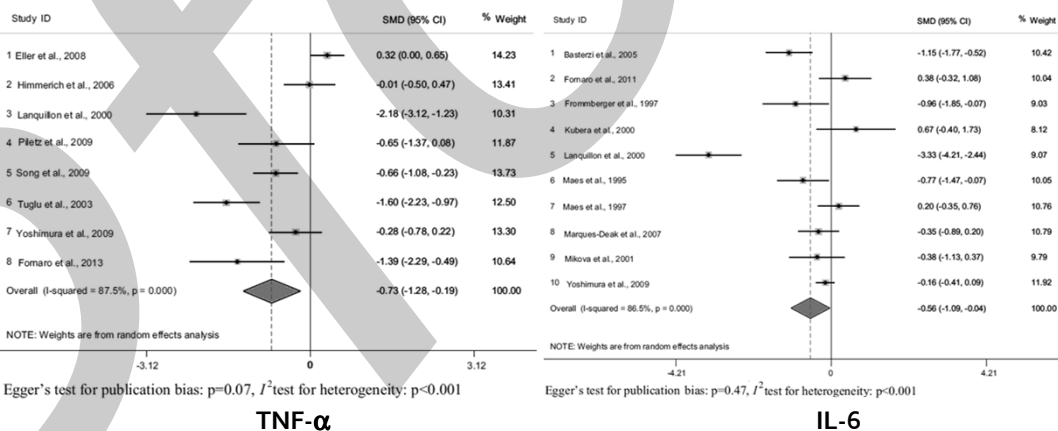
#p < 0.05 versus control; \*p < 0.05 versus corticosterona, \*\*p < 0.01 versus corticosterona

a. Control; b. CORT; c. CORT + VNF

Wang H et al. Psychopharmacology 2013;228:129-144

PFOL©2016

## El Tratamiento Antidepresivo que Lleva a la Eutimia Puede Reducir la Inflamación (Meta-Análisis)



NOTE: Weights are from random effects analysis

Egger's test for publication bias: p=0.07, I<sup>2</sup> test for heterogeneity: p<0.001

TNF-α

NOTE: Weights are from random effects analysis

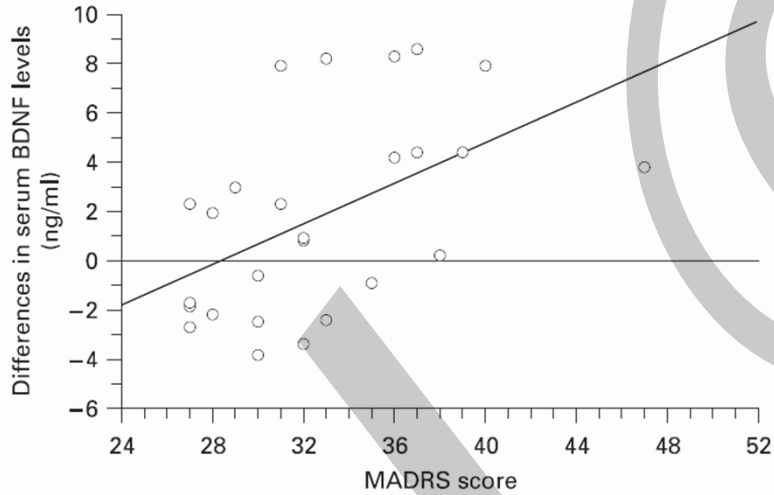
Egger's test for publication bias: p=0.47, I<sup>2</sup> test for heterogeneity: p<0.001

IL-6

Strawbridge R et al. Eur Neuropsychopharmacol 2015;25:1532-1543

PFOL©2016

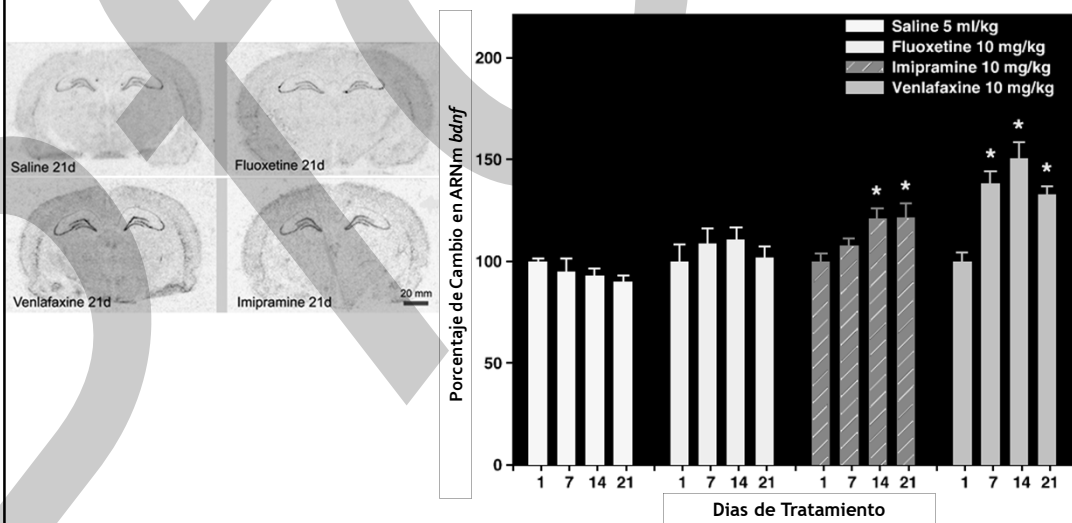
### Correlación Entre Puntajes de la MADRS Antes de Tratamiento y las Diferencias en los Niveles Séricos de BDNF Durante el Tratamiento



Gervasoni N et al. Neuropsychobiology 2005;51:234-238

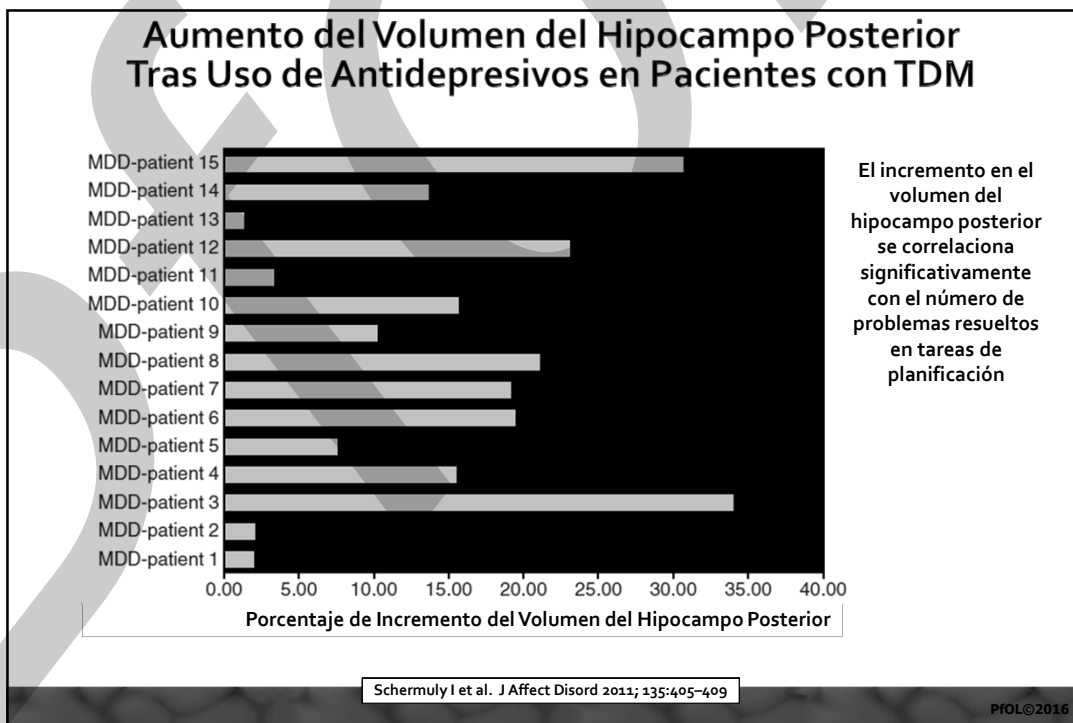
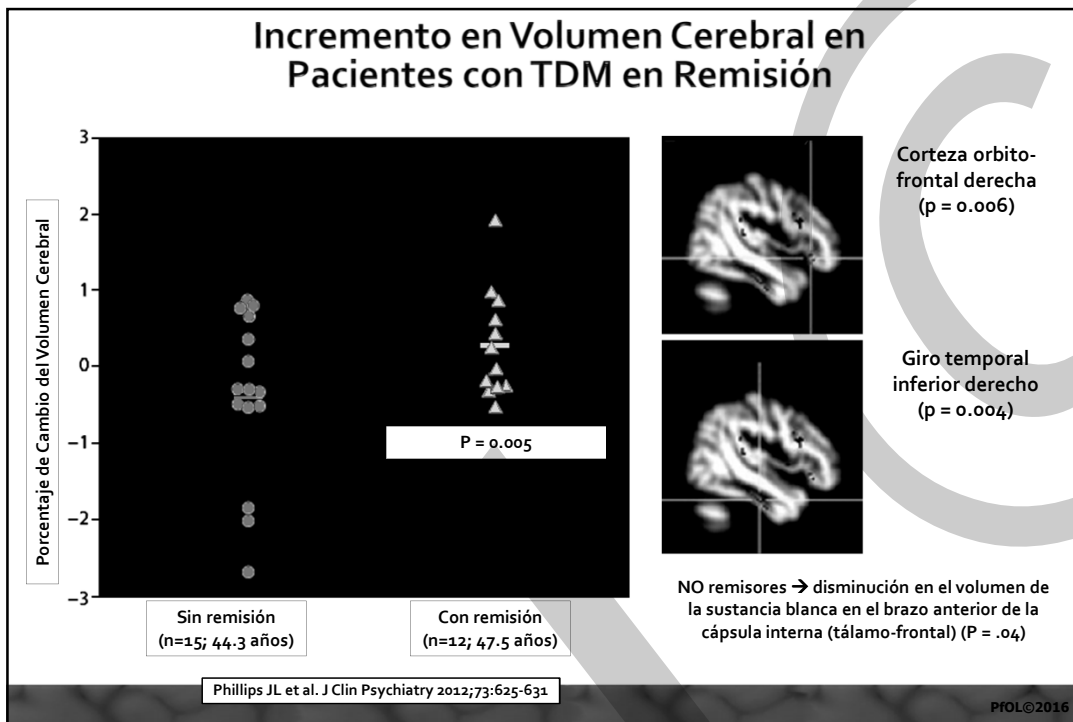
PFOL©2016

### Expresión de ARNm de *bdnf* en Hipocampo (Zona Granular) de Ratas. Duales Vs. ISRS

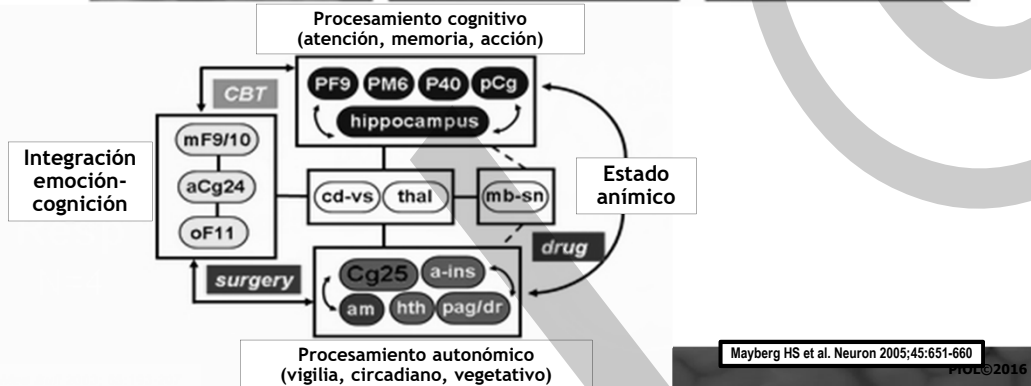
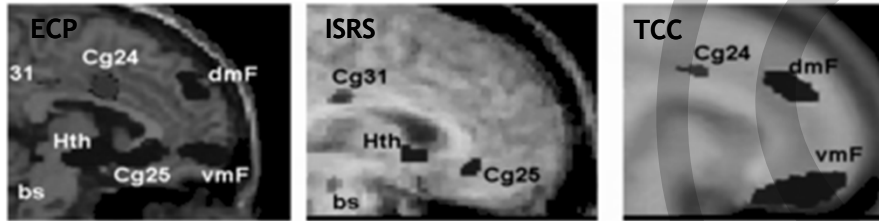


Larsen MH et al. Eur J Pharmacol 2008;578: 114-122

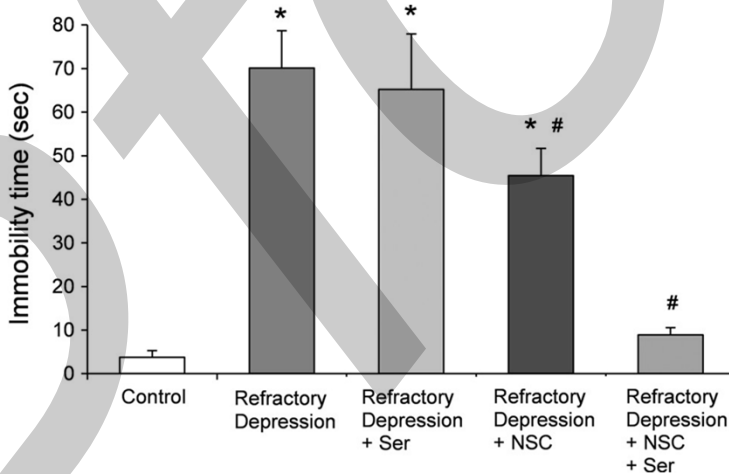
PFOL©2016



## Estimulación Cerebral Profunda (ECP): Impacto Más Amplio que ISRS o TCC por Separado



## Terapia con Células Madre en Depresión Refractaria



El modelo de depresión refractaria en ratas muestra un mayor tiempo de inmovilidad (\* $P < 0.05$ ).

El tratamiento con células madre (NSCs) + sertraline (ser) acorta el tiempo de inmovilidad a diferencia de SER sola (\* $P < 0.05$  vs. control, # $P < 0.05$  vs. depression refractaria)

Kigawa Y et al. J Neural Transm 2014;121:1221-1232

PROCS2016