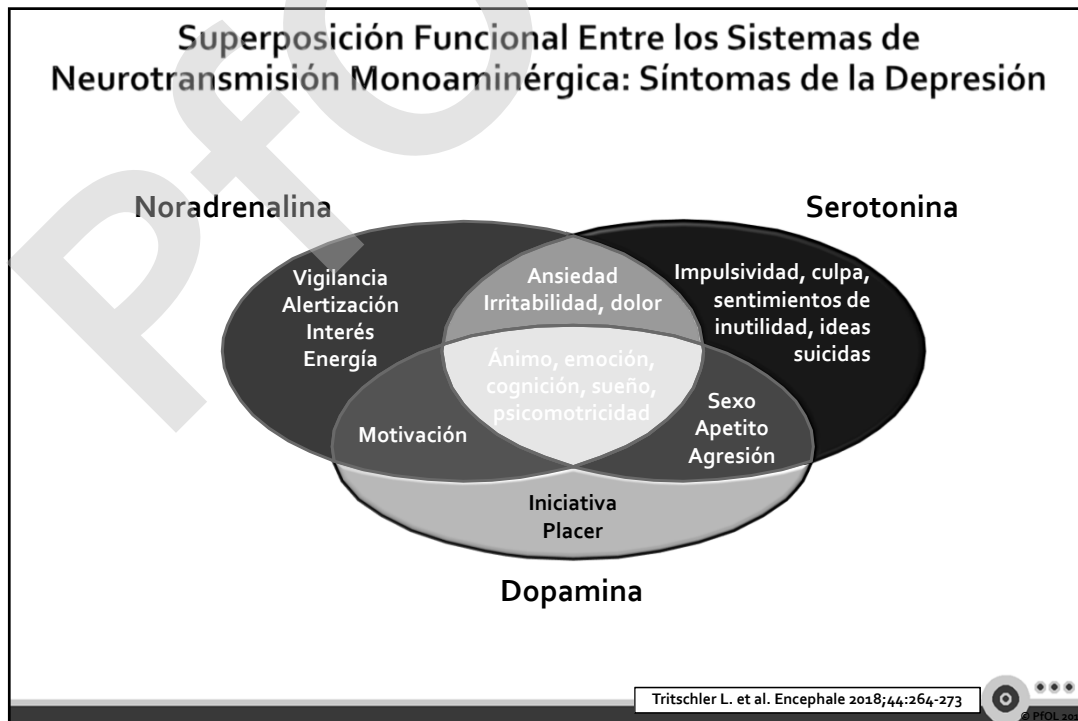
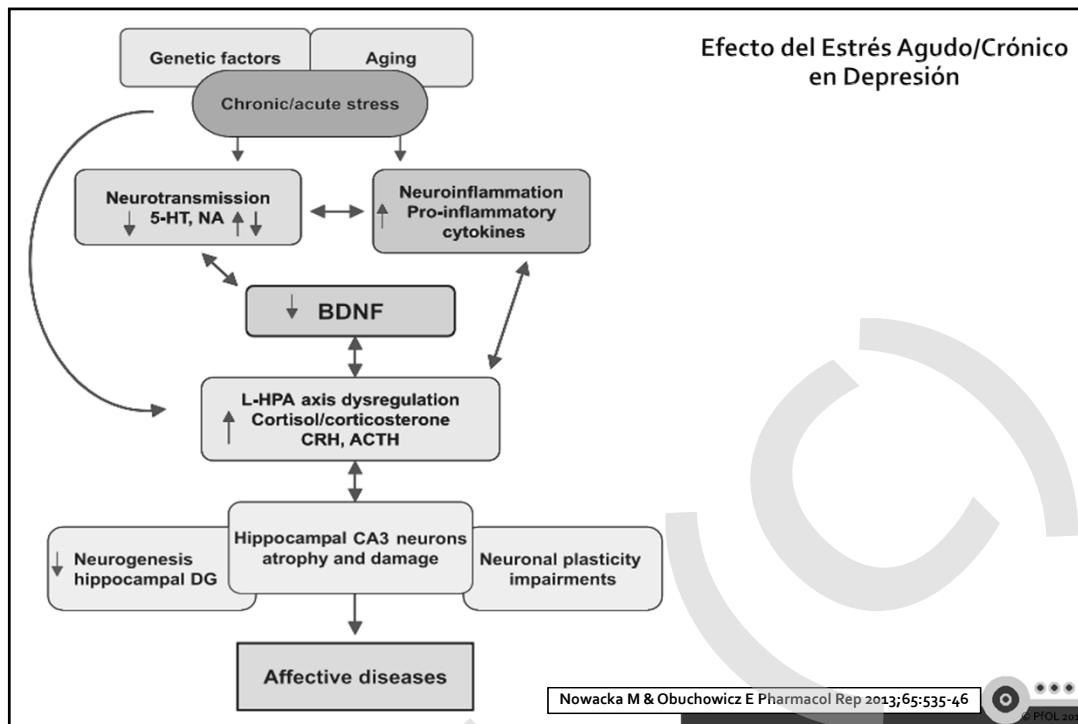


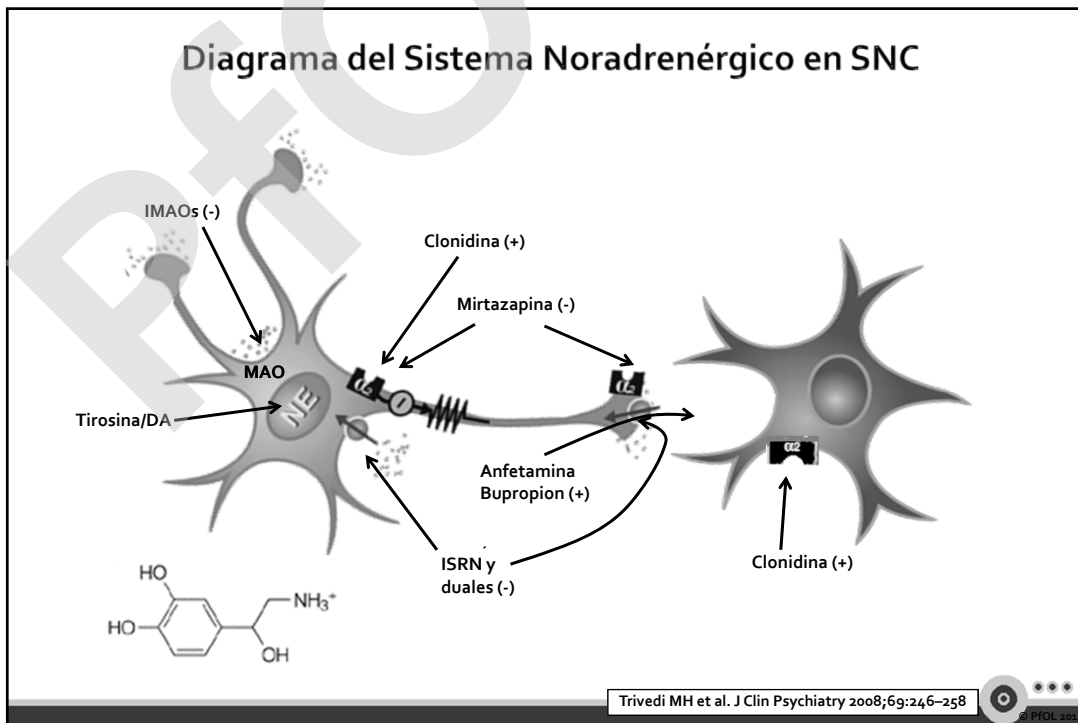
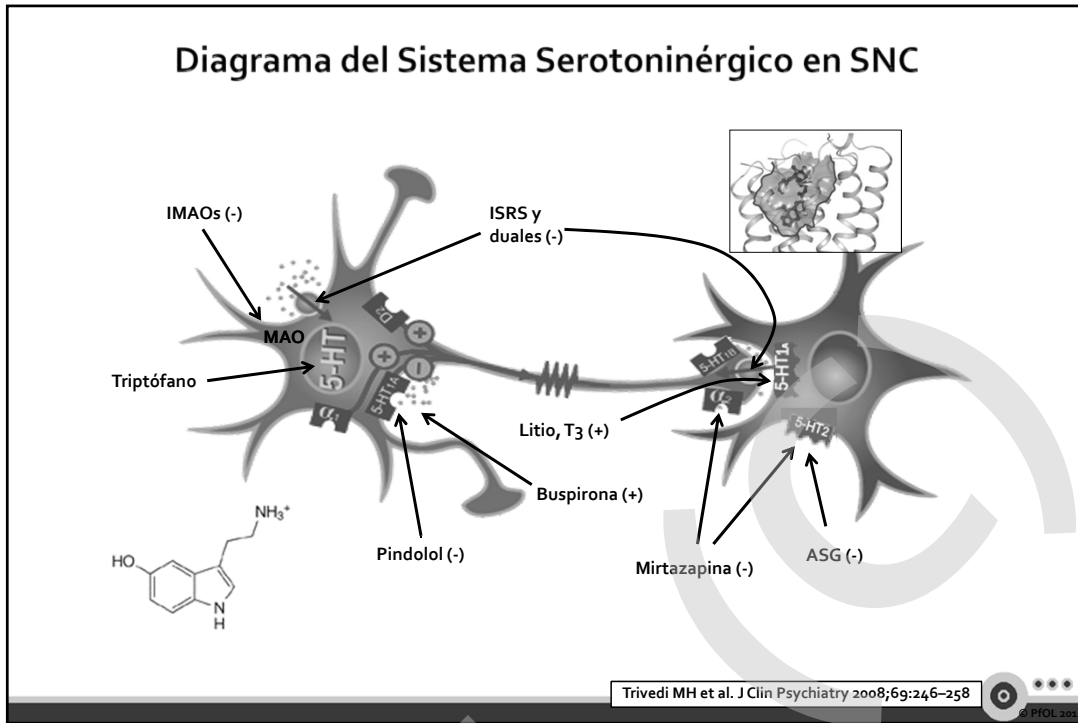
**DEPRESIÓN MAYOR.
PATRONES DE
RESPUESTA A LOS
ANTIDEPRESIVOS
PRESENCIA DE
SÍNTOMAS
ANSIOSOS,
SOMATIZACIÓN E
INFLAMACIÓN**

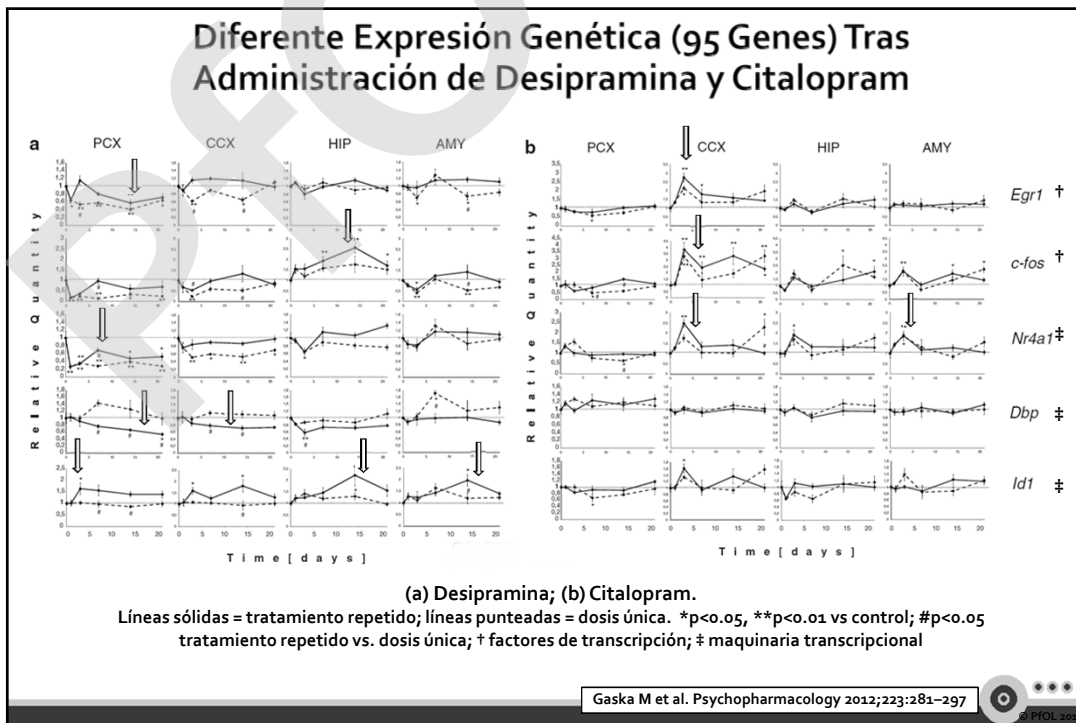
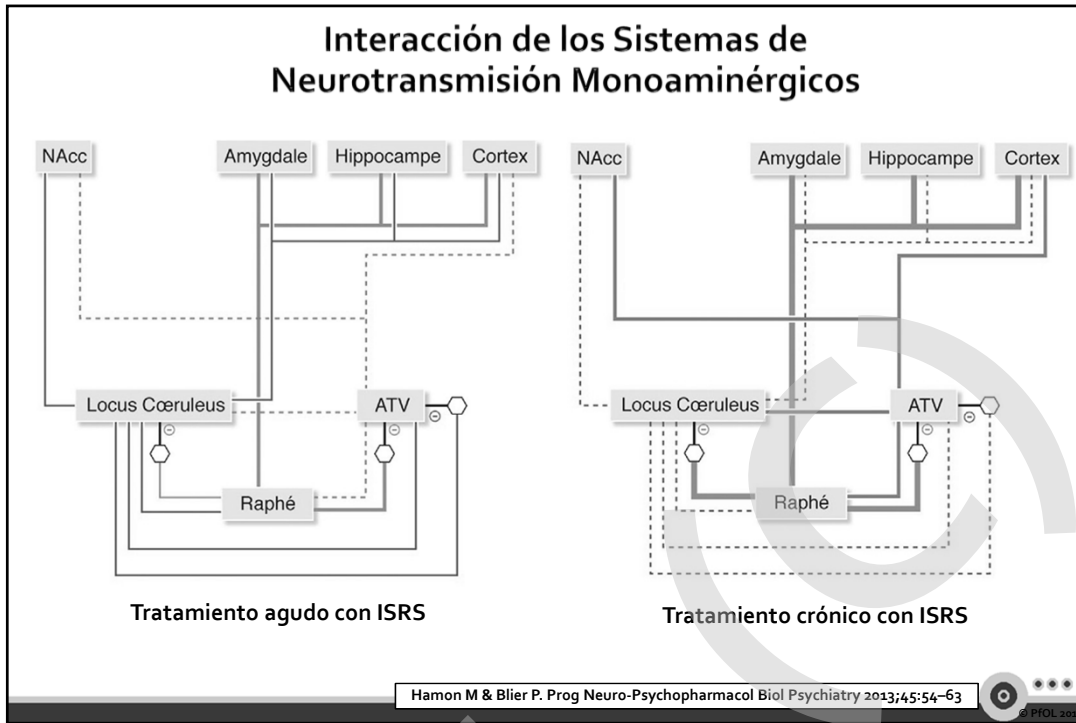
Jorge M Tamayo, M.D., B.Sc.(Pharm.)
Dpto. Psiquiatría, Universidad CES, Medellín, Colombia
Dpto. Psicología, U.P.B., Medellín, Colombia
Dpto. Psicología, Universidad EAFIT. Medellín

**Monoaminas en Depresión
Mayor y Ansiedad
Generalizada**









Modulación Glutamatérgica y GABAérgica por Serotonina y BDNF en Amígdala

DRN → 5-HT (+) → GABA (+) → Glutamatergic Principal Neuron (-)

BDNF → Glutamatergic Inputs (-) → Glutamatergic Principal Neuron (-)

BLA (Basolateral Amygdala)

5-HT_{2R} (excitatory), GABA_AR (inhibitory)

Reduced BLA Output

El efecto del BDNF en receptores de serotonina es dependiente del contexto. Los efectos en r.5-HT_{2A} en neuronas glutamatérgicas de la amígdala basolateral son opuestos a los observados en hipocampo

DRN = núcleo del rafe dorsal; BLA = amígdala basolateral

D'Souza DC et al. *Biol Psychiatry* 2005;59:128-137; Daftary SS et al. *Neuroscience* 2012;224:125-134

Los Antidepresivos con Acción Noradrenérgica Disminuyen la Descarga de NA en Estado Fásico

State	Phasic state (>5 Hz)	Tonic state (<5 Hz)
Quiet walking	~3.5	~1.5
Drowsy	~1.5	~1.0
Sleeping	~0.5	~0.5
Dreaming (REM)	~0.5	~0.5
Active waking	~5.0	~1.5
Panici	~10.0	~1.5

SSRI, NRI, SNRI, MAOI

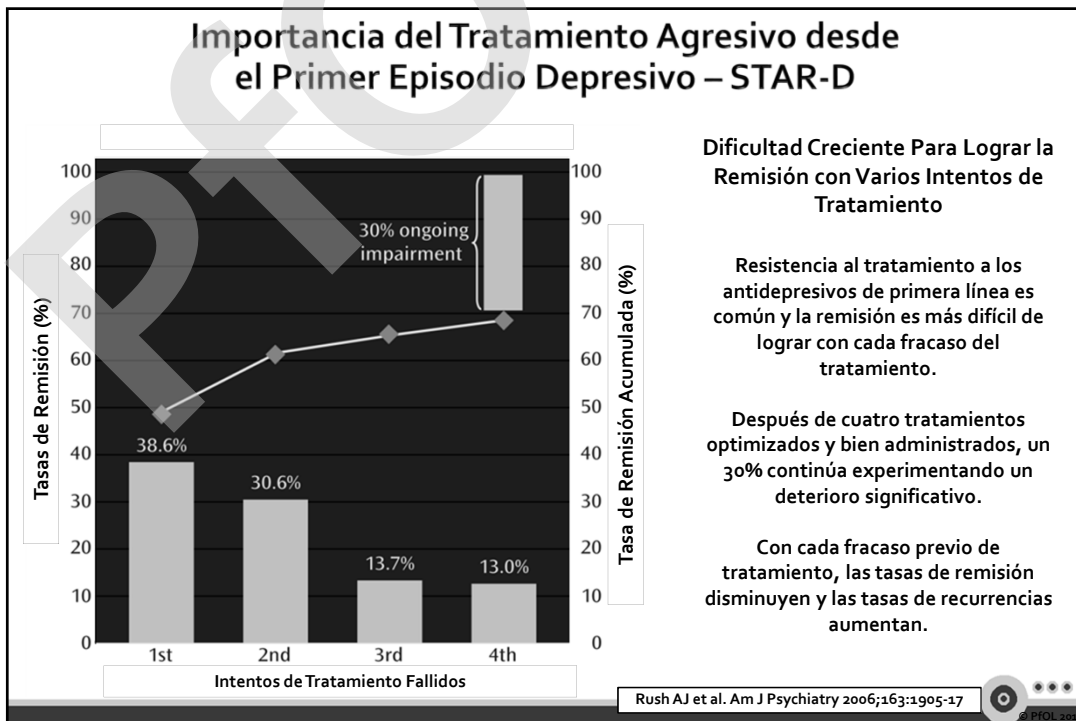
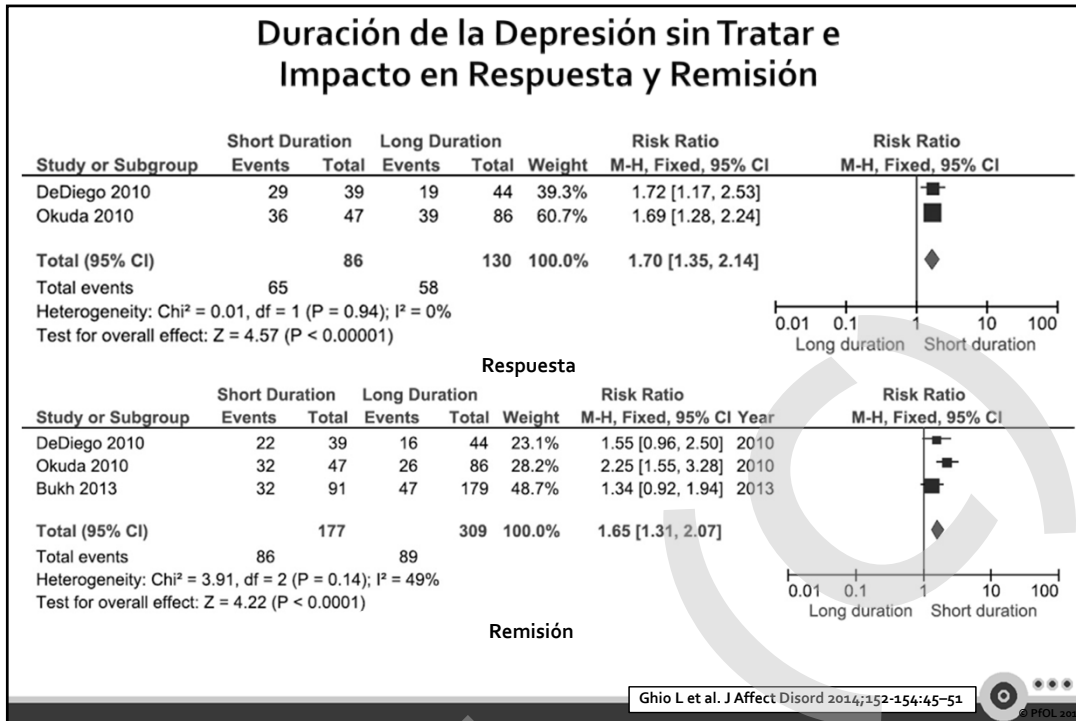
Montoya A et al. *Neuropsych Dis Treat* 2016;12:541-557

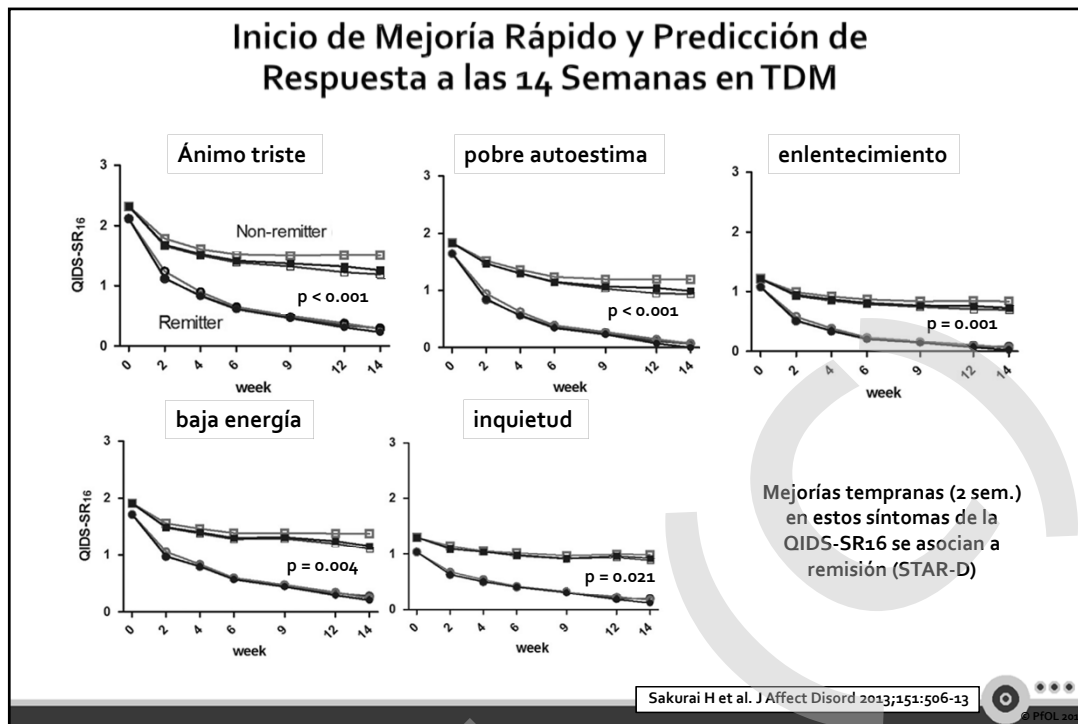
Farmacoterapia del Trastorno Depresivo Mayor

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)
Japón	2.4 (0.3)	50.4 (7.7)	80.1 (1.9)	54.9 (2.8)	22.2 (5.0)
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 (0.2)	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



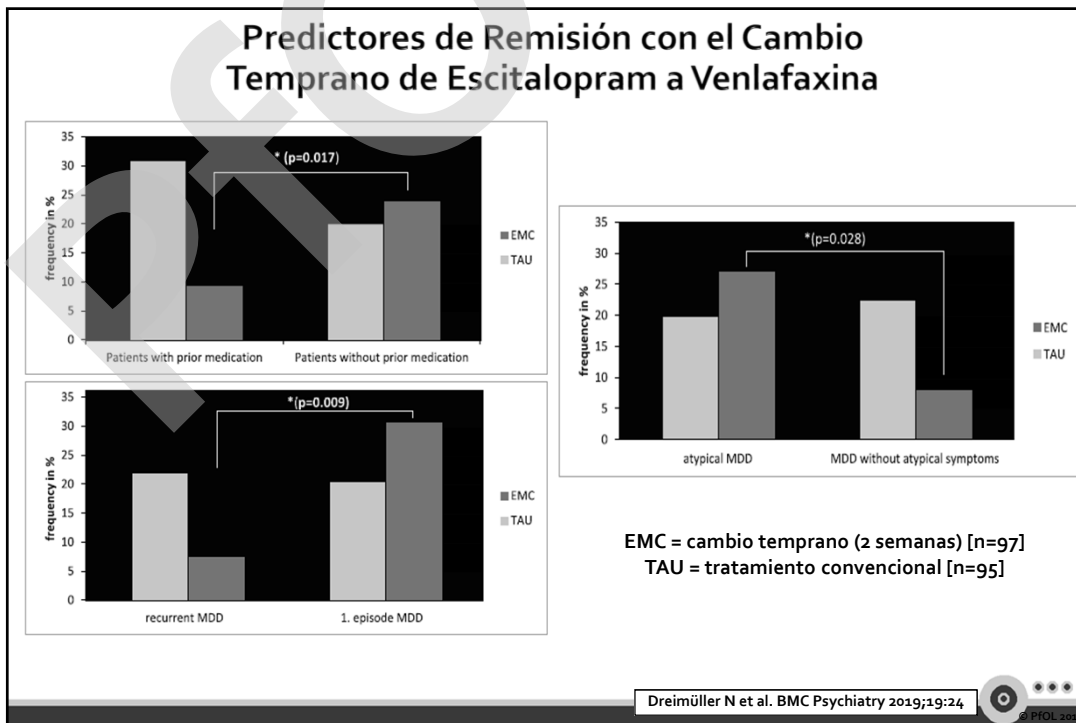
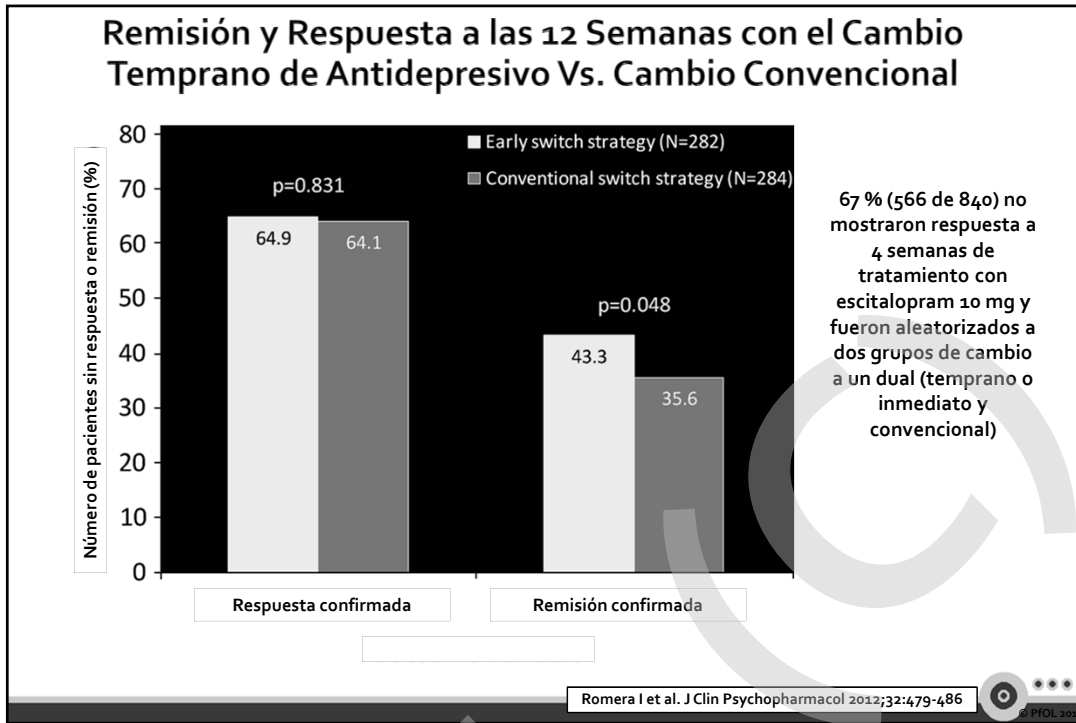


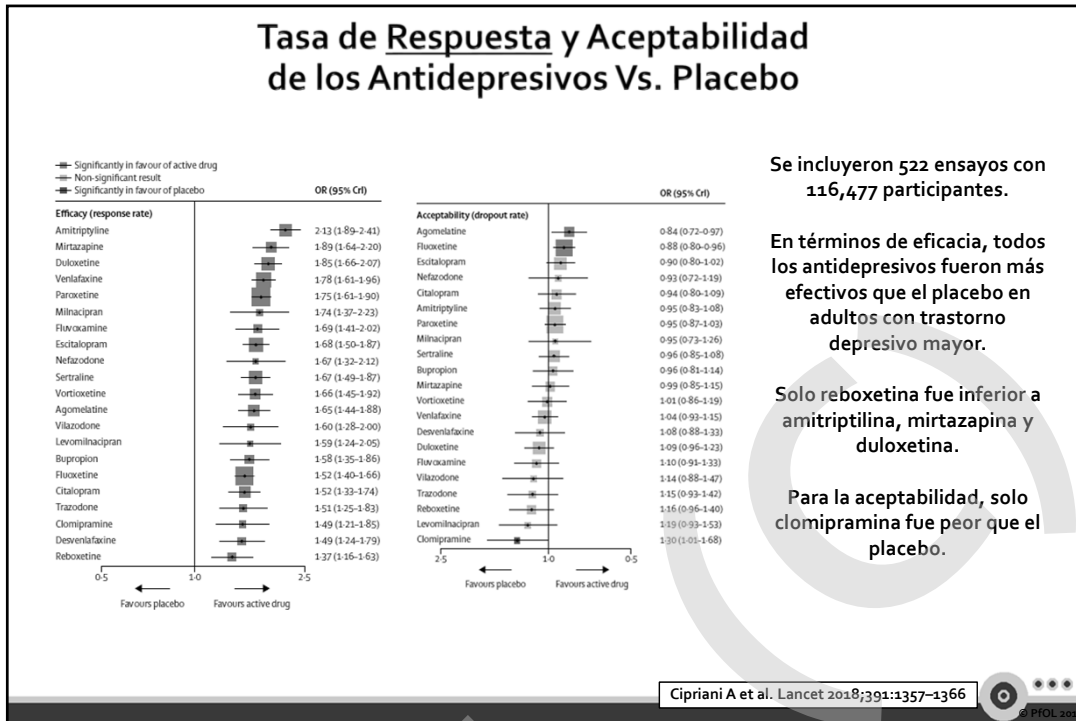
La Mejoría Temprana con ISRS Predice el Éxito del Tratamiento a las 6 Semanas

Predictores o modelo predictivo	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	NND	AUC (95% CI)	Precisión
RM \geq 20% W1	0.89 (0.52–1.00)	0.55 (0.37–0.74)	3.1	0.66 (0.49–0.81)	0.63
RM \geq 20% W2	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
IpBDNF	0.65 (0.41–0.85)	0.56 (0.31–0.78)	4.8	0.60 (0.43–0.76)	0.61
RM \geq 20% W2 + 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; IpBDNF = aumento del nivel de BDNF en plasma en la semana 1;
 NND = número necesario para diagnosticar; VAN = valor predictivo negativo; VPP = valor predictivo positivo;
 RM \geq 20% W1 = \geq 20% de reducción en la puntuación de MADRS en la semana 1; RM \geq 20% W2 = reducción \geq 20% en el puntaje de MADRS en la semana 2;
 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





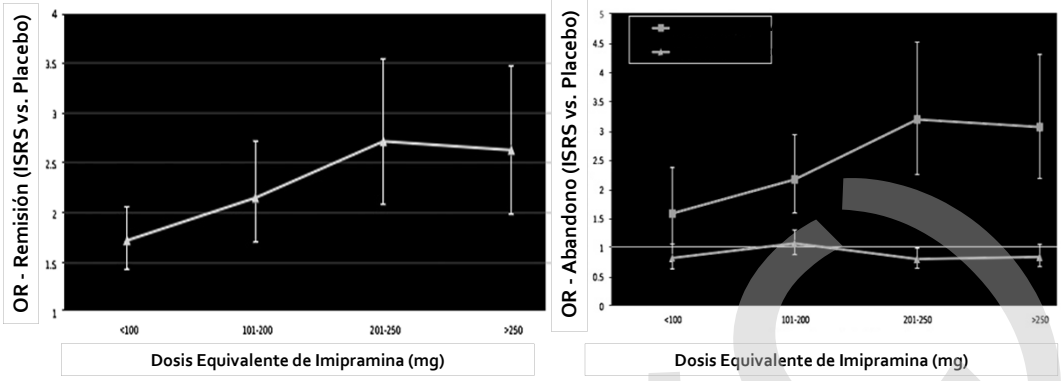
Meta-Análisis con Antidepresivos – Eficacia a Corto y Mediano Plazo [Diferencia Promedio Estandarizada (SMD)]

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 ² = 37%	0.50 (0.37 - 0.63) N= 1,761 (10 comparaciones) I ² = 41%	0.30 (0.26 - 0.34) N= 13,132 (35 comparaciones) I ² = 21%	0.22 (0.17 - 0.27) N= 11,040 (44 comparaciones) I ² = 29%
12 semanas	0.34 (0.25 - 0.43) N=5,737 (21 estudios) I ² = 54%	0.66 (0.37 - 0.95) N= 254 (4 comparaciones) I ² = 0%	0.38 (0.25 - 0.51) N= 2,143 (6 comparaciones) I ² = 49%	0.27 (0.15 - 0.39) N= 2,903 (11 comparaciones) I ² = 49%
16 semanas	0.24 (0.09 - 0.40) N=905 (4 estudios) I ² = 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 ² = 18%			
24 semanas	0.34 (0.18 - 0.50) N=686 (2 estudios) I ² = 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]

Citation: Henssler J et al. J Clin Psychiatry 2018;79(1). pii: 15r10545

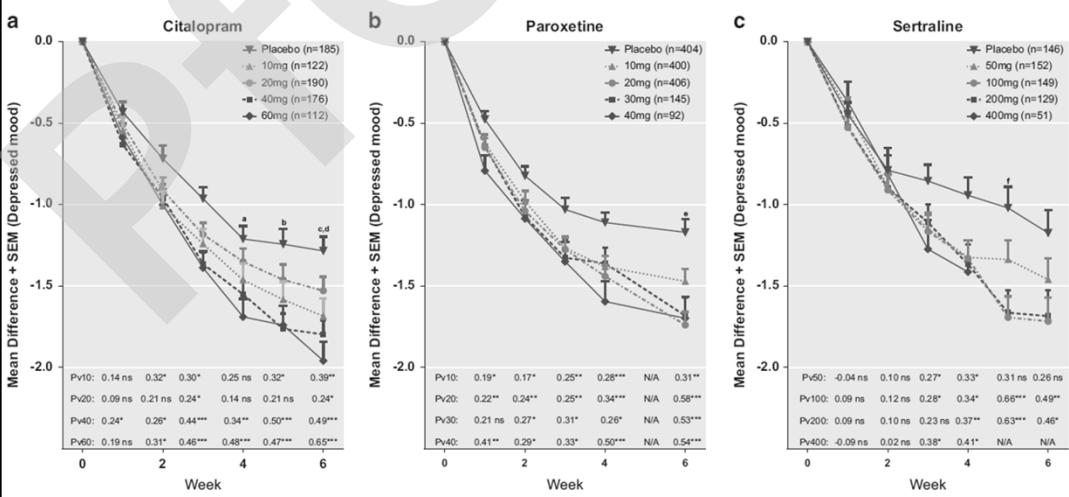
Meta-Análisis: Dosis Altas de ISRS son Necesarias para Igualar la Eficacia de los ADT



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)

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

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



*P=0.05, **P=0.01, ***P=0.001

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

Farmacoterapia del Trastorno Depresivo Mayor Asociado a Síntomas Ansiosos y/o Físicos No Emocionales

Coexistencia de Síntomas Depresivos y Ansiosos

- Aproximadamente el 85% de los pacientes con depresión tienen ansiedad y el 90% de los pacientes con trastorno de ansiedad tienen depresión.¹
- Los pacientes con depresión y ansiedad suelen tener más:²
 - ◆ características melancólicas
 - ◆ edad avanzada
 - ◆ severidad de la depresión y resistencia al tratamiento
 - ◆ riesgo de suicidio
 - ◆ dolor
 - ◆ discapacidad funcional.

1. Tiller JWG. MJA Open 2012;1 (Suppl 4):28-32 ; 2. Lin C-H et al. PsychiatryRes 2014;220:855-860

Depresión y Dolor: Conclusiones del STAR-D

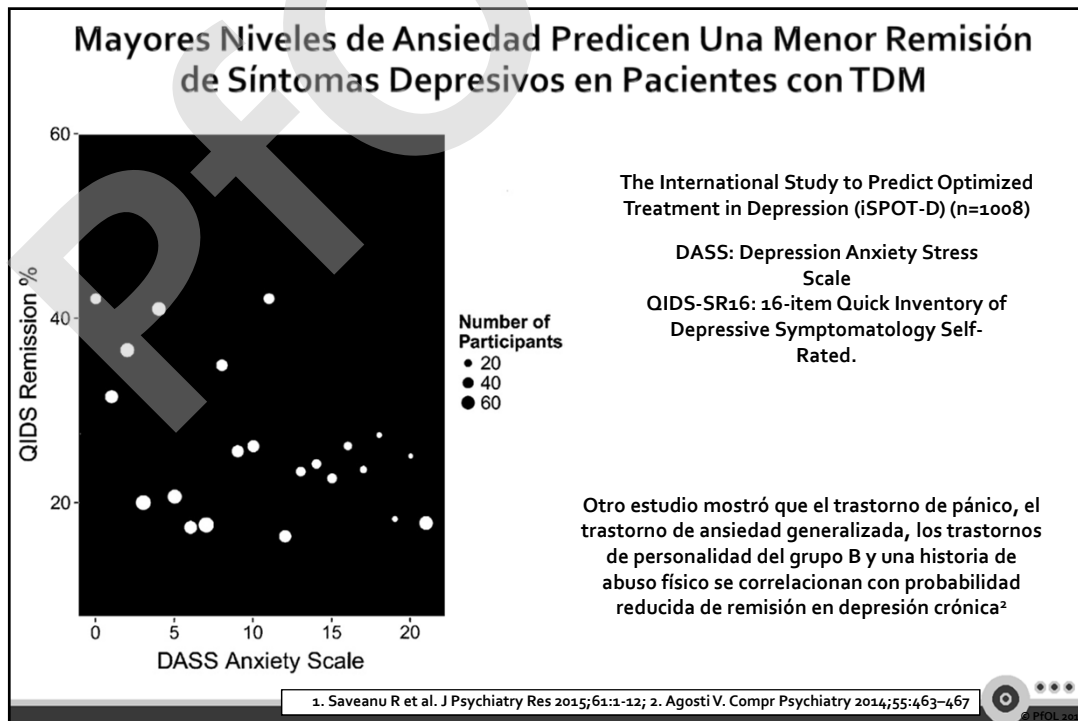
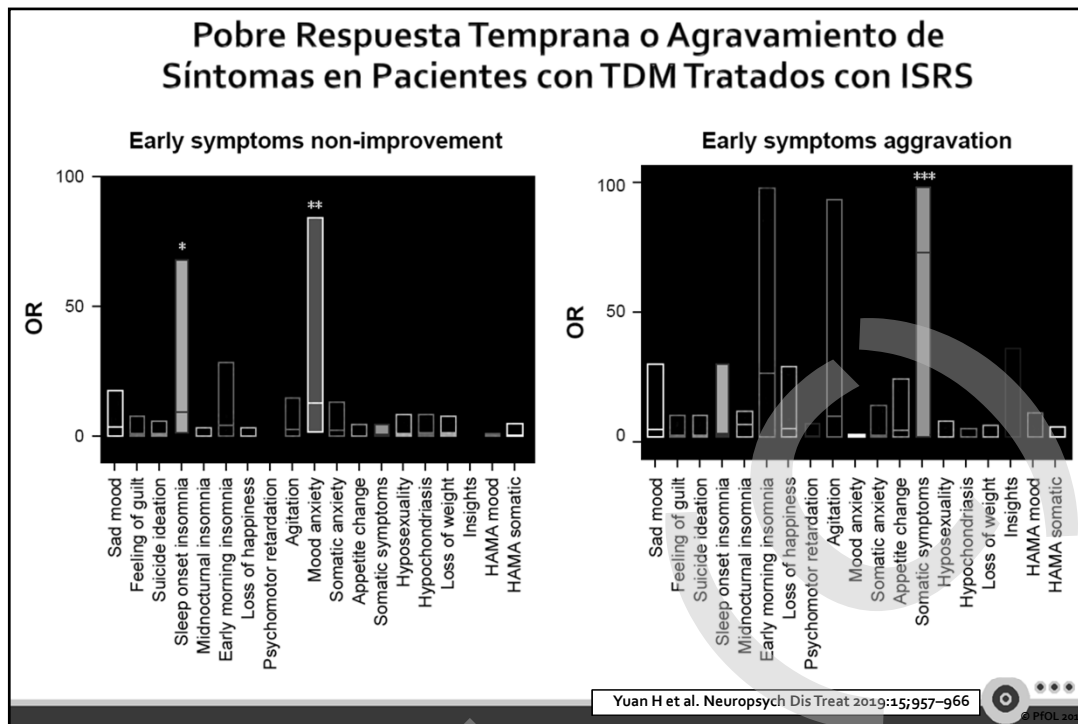
- Luego de hacer ajustes por género, severidad de la depresión y comorbilidades, los pacientes con menores niveles educativos, pobre calidad de vida y ansiedad generalizada comórbida reportaron mayores quejas de dolor ¹
- La probabilidad de presentar síntomas dolorosos fueron 2.5 veces más elevadas en aquellos pacientes con ansiedad ¹
- Del total de participantes, un 80% reportaron presencia de síntomas dolorosos. La presencia de estos síntomas se asoció significativamente con bajas tasas de remisión y mayor tiempo para alcanzar la remisión ²

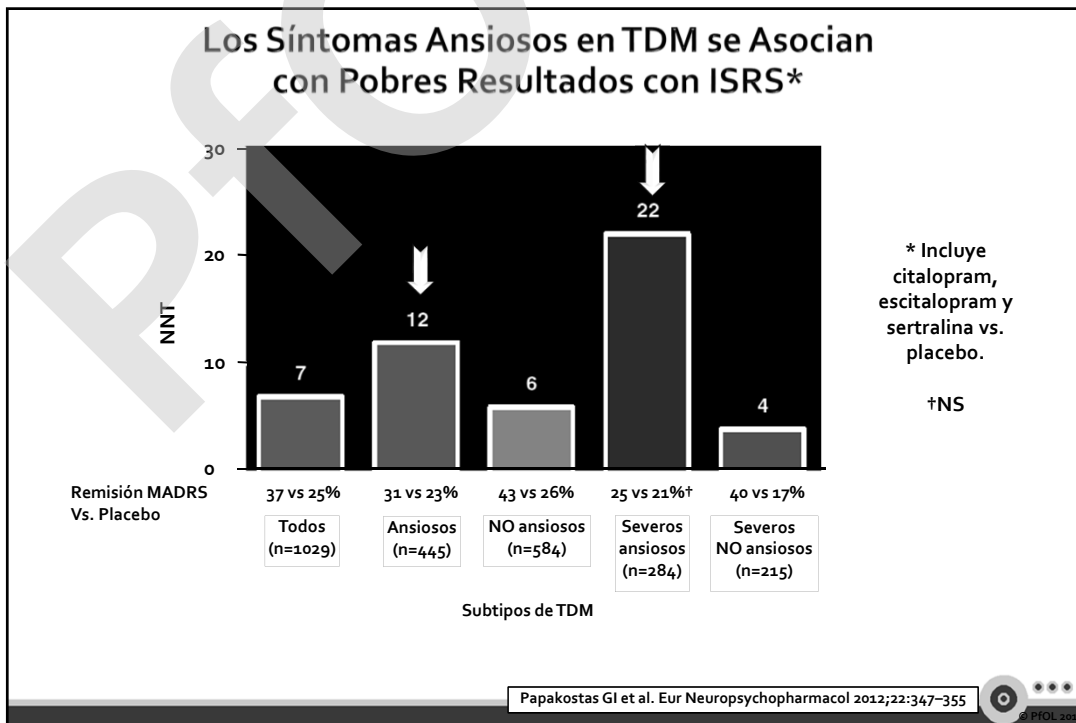
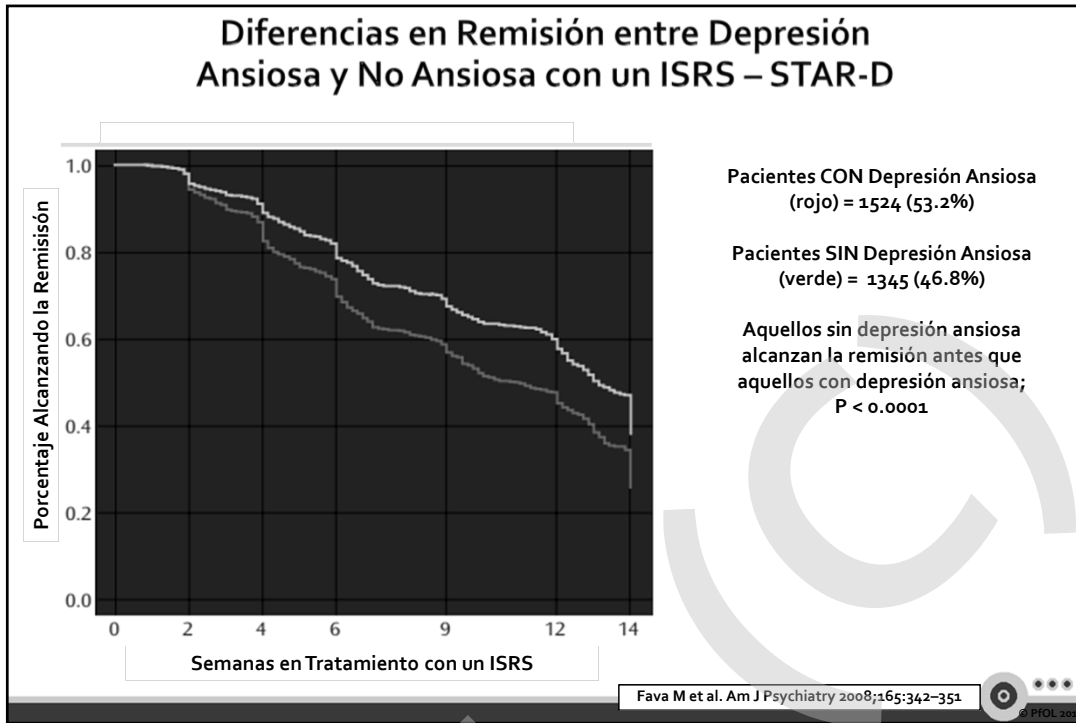
1. Husain MM et al. J Psychosom Res 2007;63:113–122; 2. Leuchter AF et al. Psychol Med 2010;40:239–251

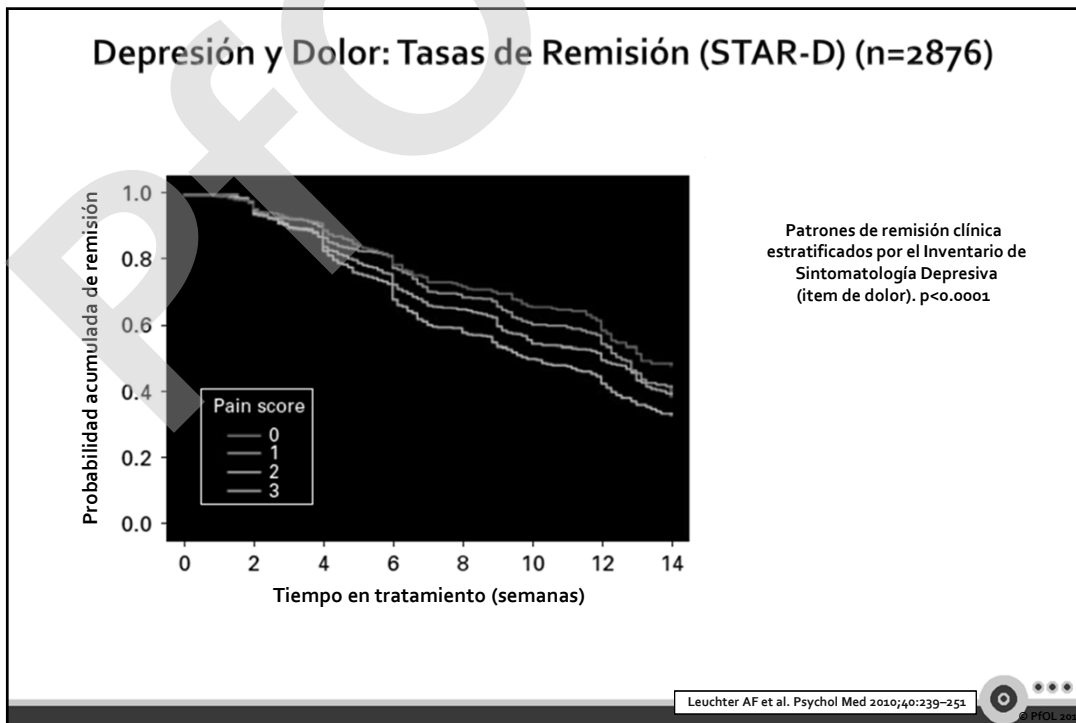
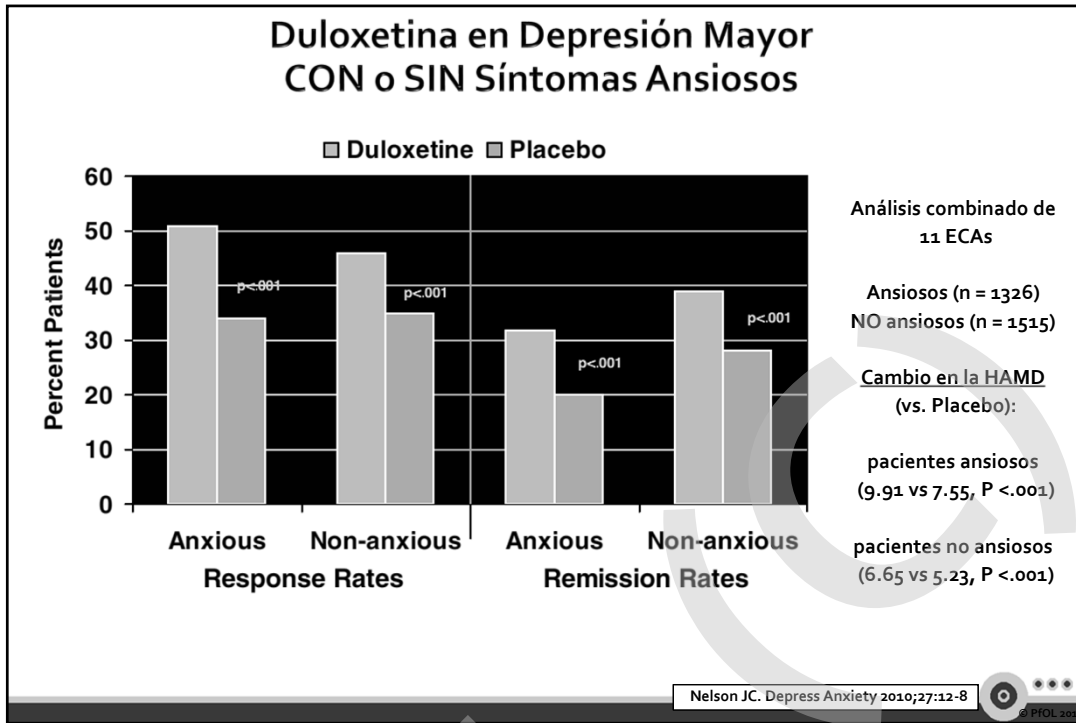
Neurobiología de la Coexistencia de Síntomas Depresivos, Ansiosos y Somáticos

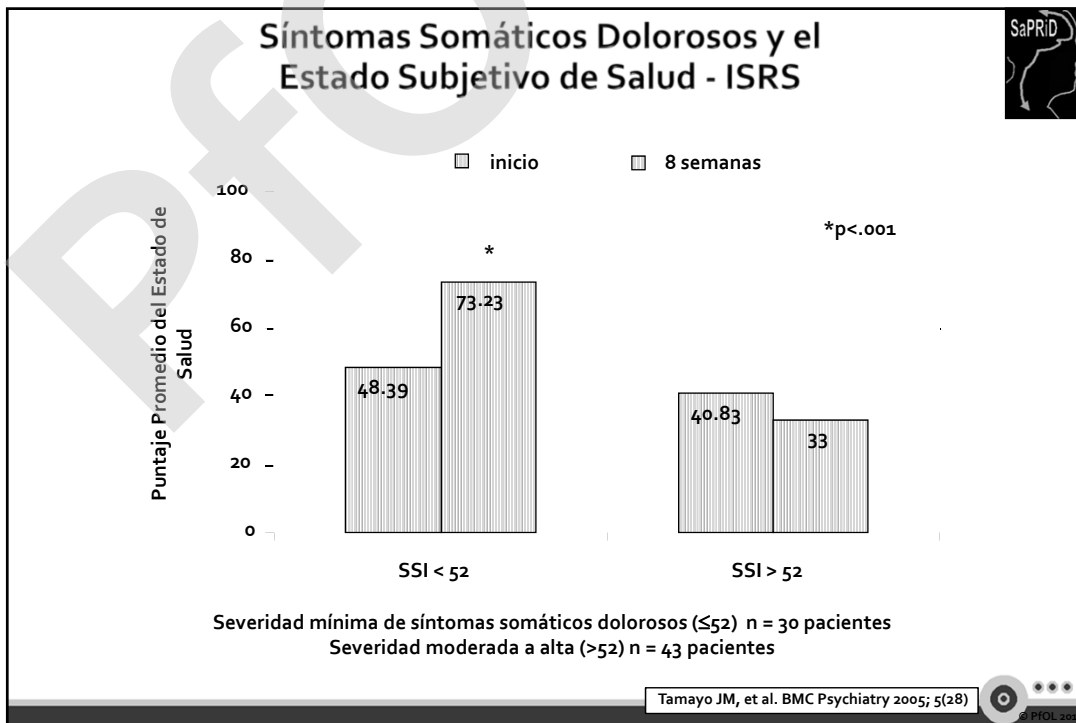
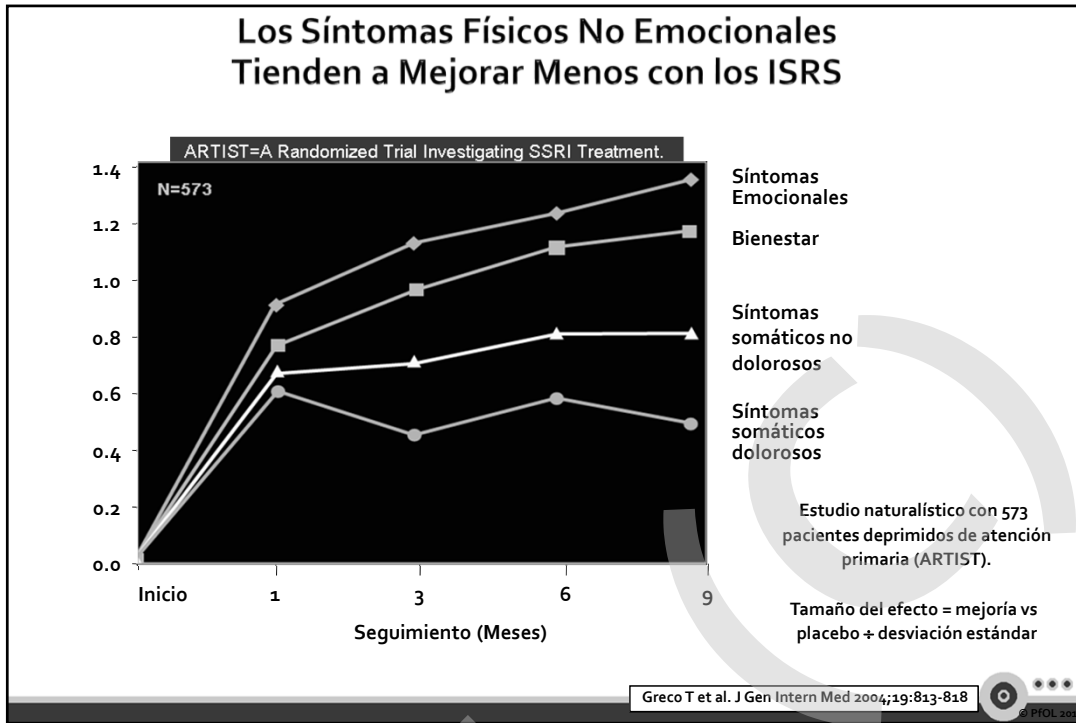
- La coexistencia de depresión, ansiedad y síntomas somáticos puede ser explicada considerando una vía neurobiológica común que involucra a la amígdala, el hipocampo y el núcleo accumbens, así como estructuras prefrontales.¹
- Los neurotransmisores, como glutamato, sustancia P, serotonina, noradrenalina, dopamina, el BDNF y el GABA, están alterados en dolor crónico, ansiedad y depresión.²
- Tanto la depresión atípica como la ansiedad se asocian a elevación de citoquinas proinflamatorias y cambios metabólicos.³

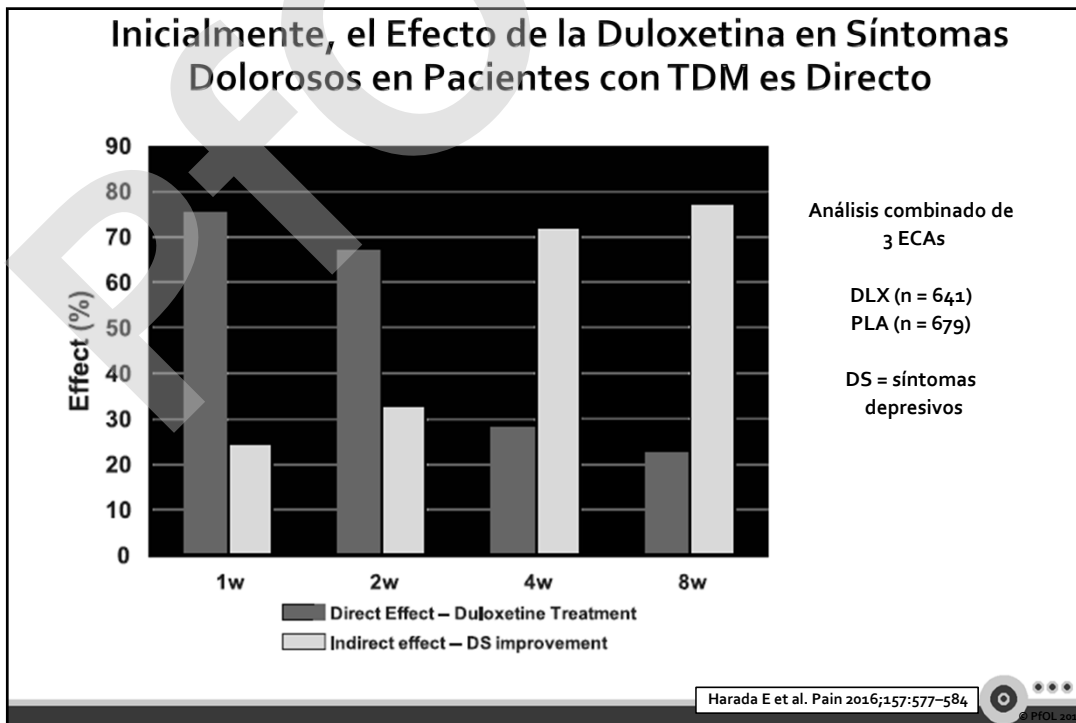
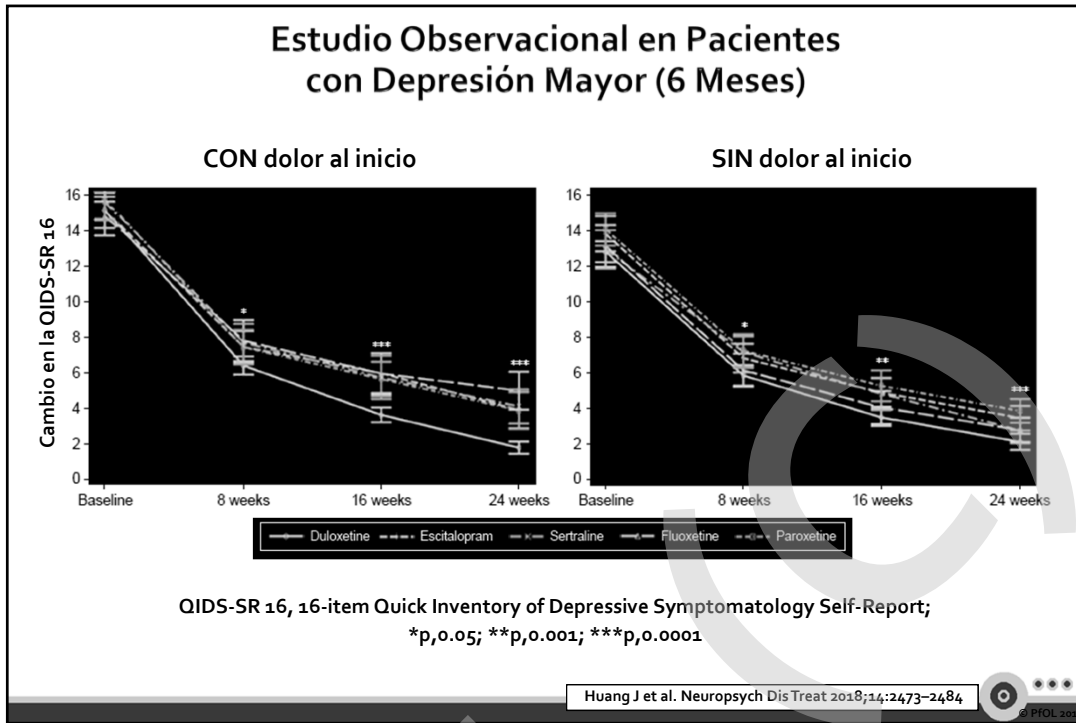
1. Rijavec N & Novak Grubic V. Psychiatr Dan 2012; 24:346–352; 2. Goldenberg DL. Am J Med 2010;123:675-82; 3. Gelman L et al. BMC Psychiatry 2019;19(1):104





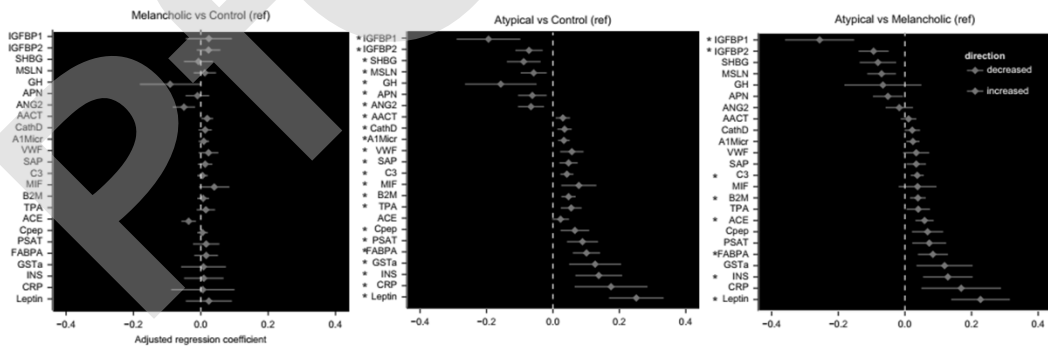




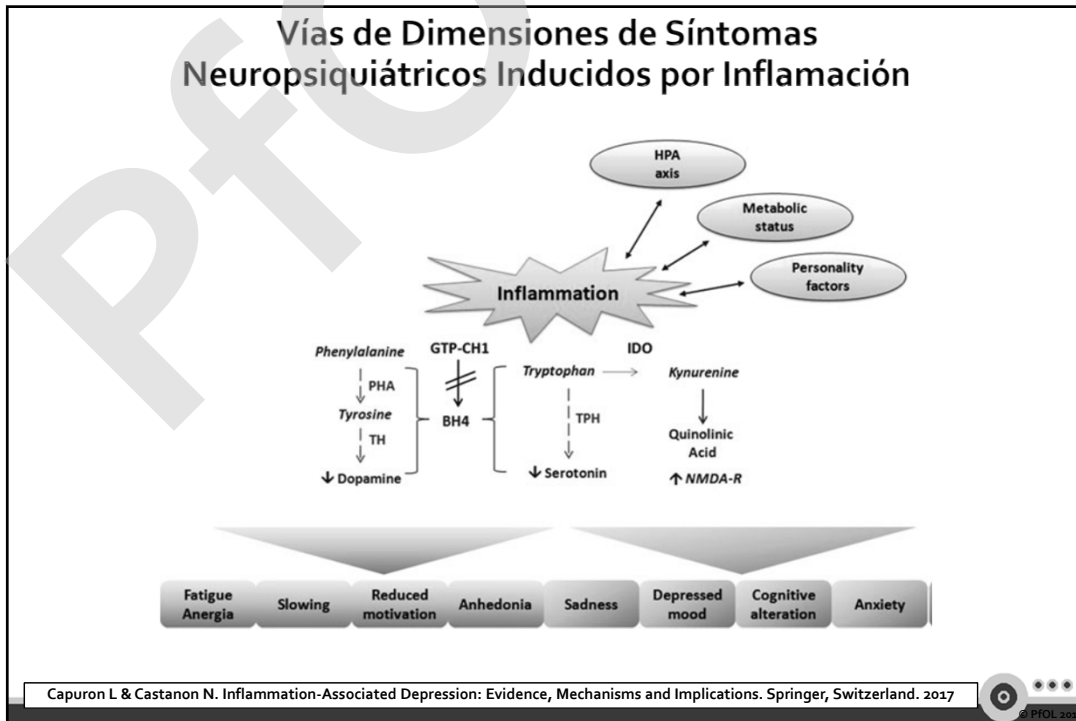
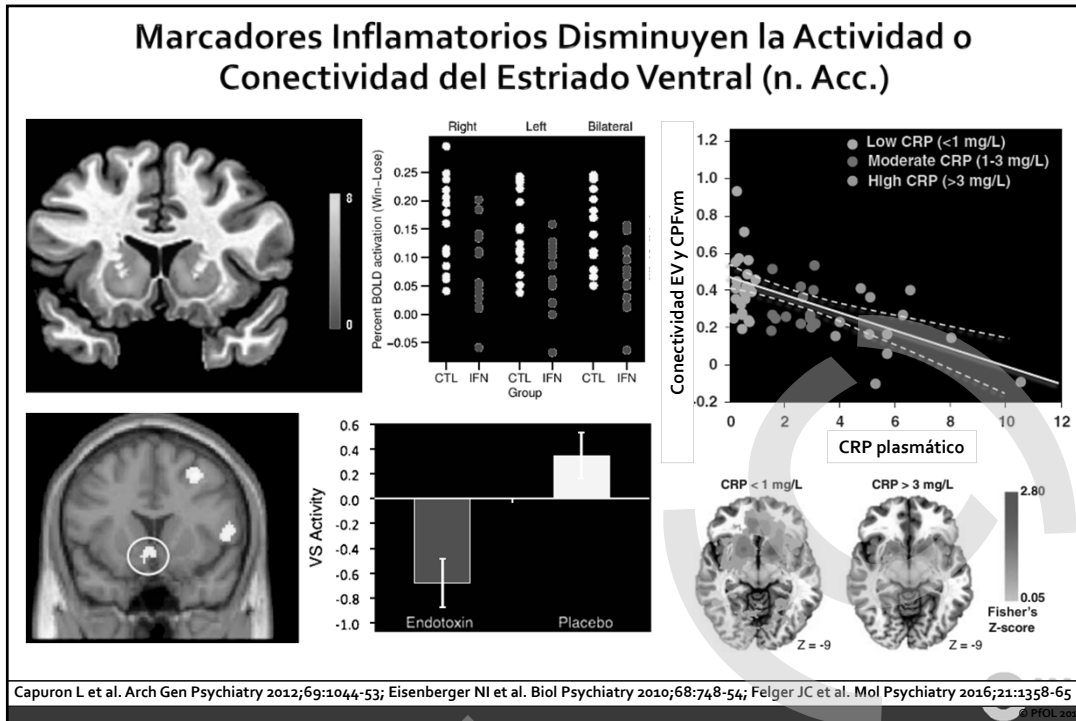


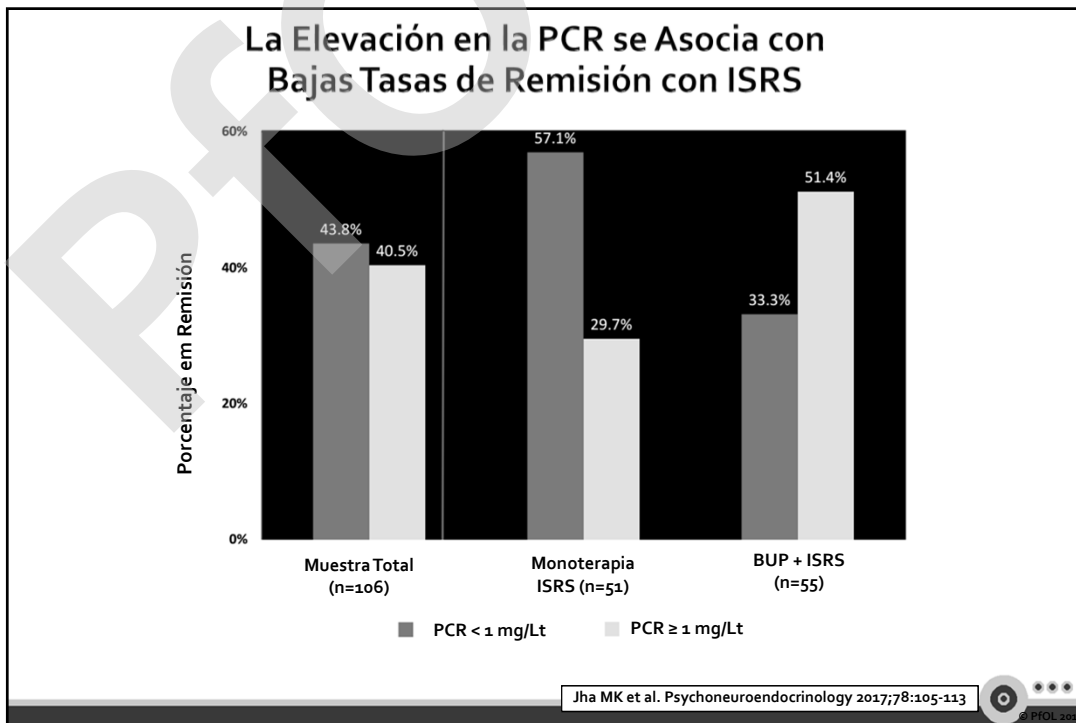
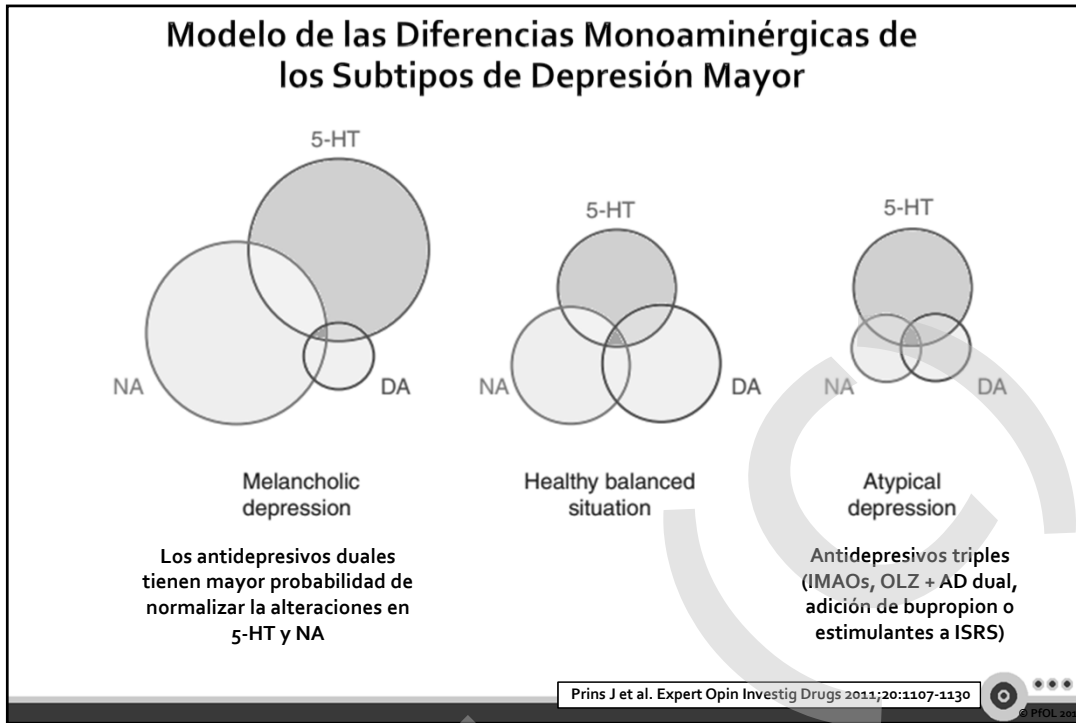
Farmacoterapia de los Subtipos Depresivos

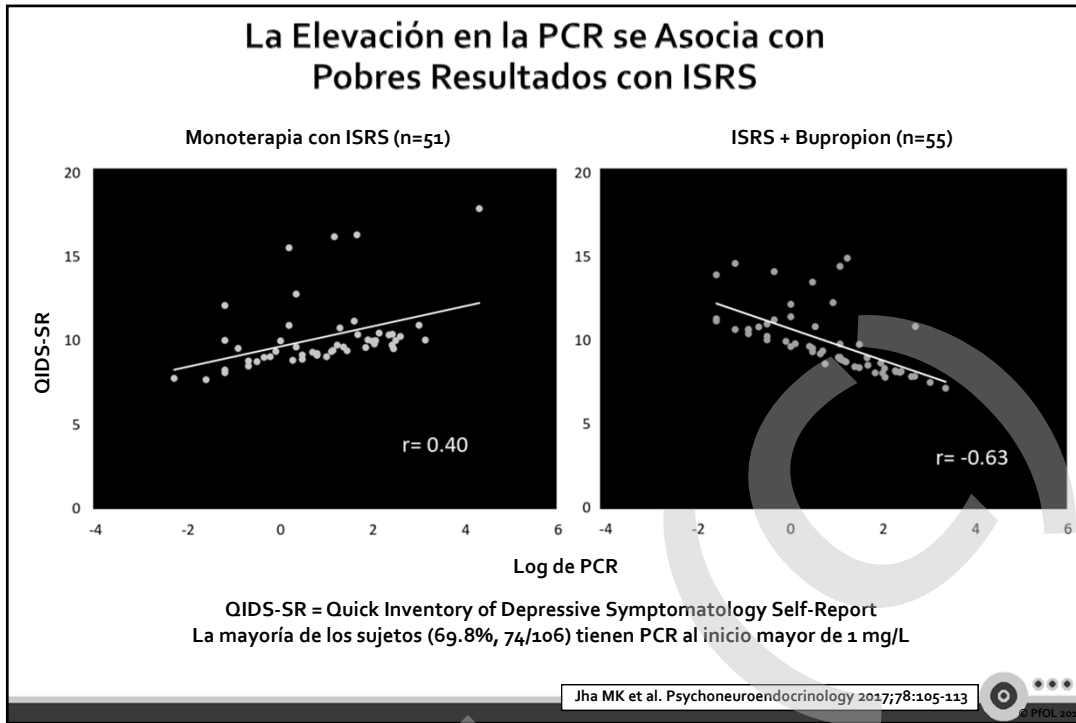
Perfiles Proteómicos Séricos de Subtipos Depresivos



A₁Micr, alfa-1-microglobulina; AACT, alfa-1-antiquimotripsina; ACE, enzima convertidora de angiotensina; ANG₂, angiopoyetina-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





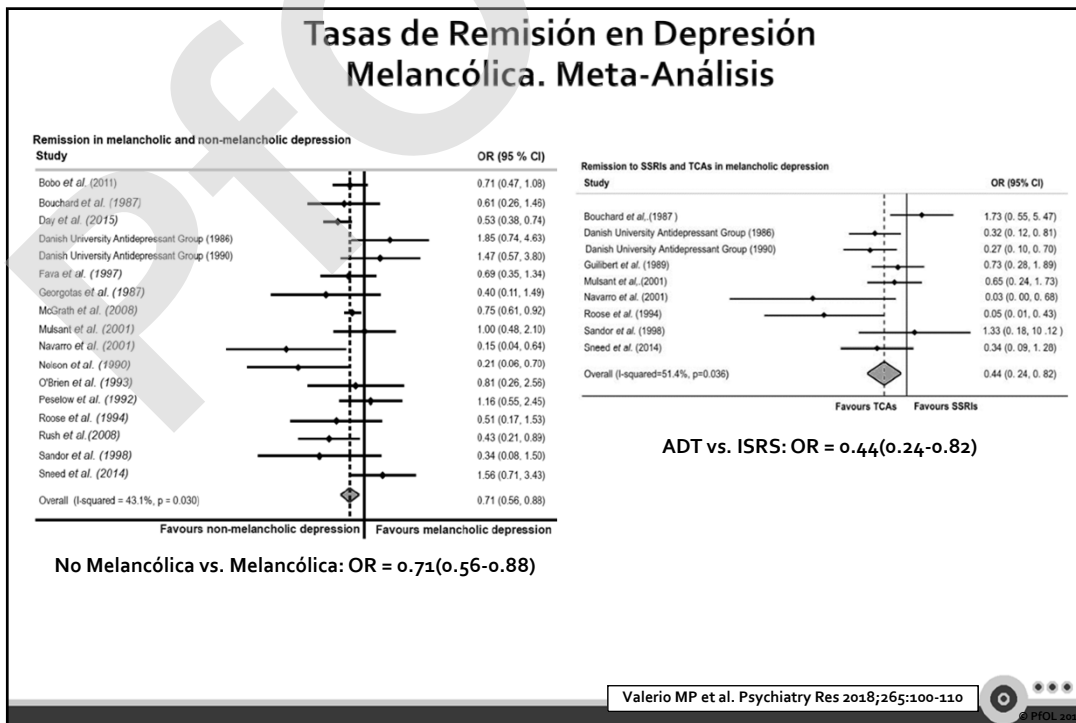
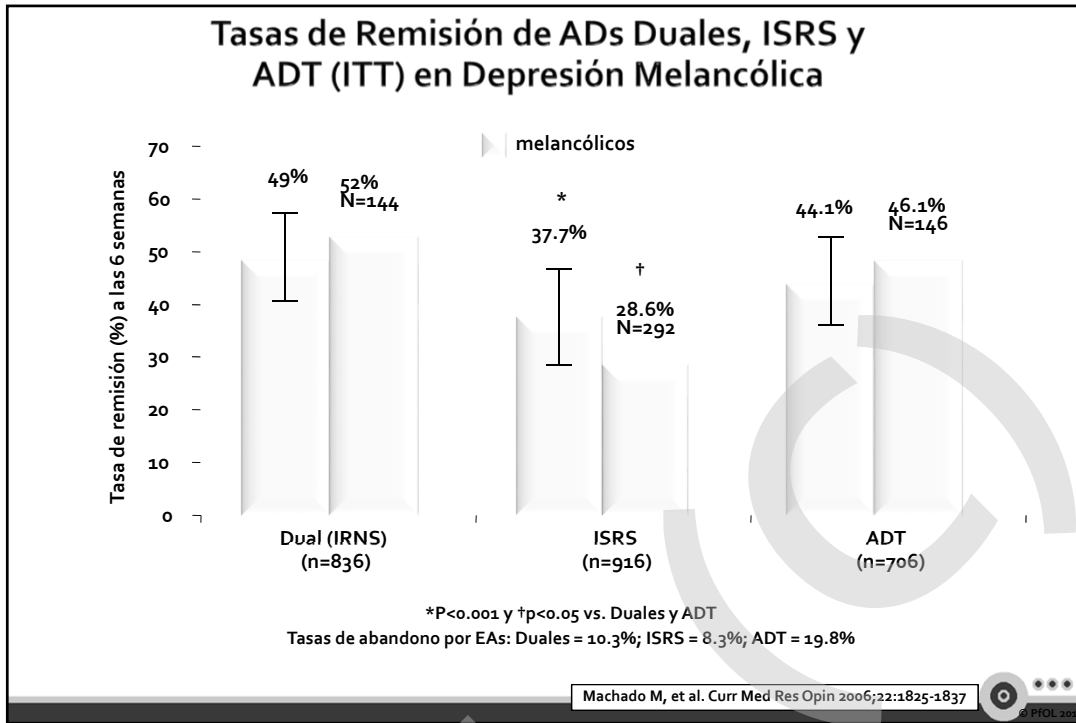


Efecto Anti-Inflamatorio de la Adición de Olanzapina a Venlafaxina

Tratamiento	Dosis	IL-1 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
Normal (sin estrés)	-	84.67	102.22
Control (con estrés)	10 mL/ kg	154.76 #	217.78 ##
Venlafaxina	2 mg/kg	162.27	223.25
Venlafaxina	4 mg/kg	124.32*	177.23*
Olanzapina	0.3 mg/kg	156.35	173.67*
Olanzapina	1 mg/kg	148.52	164.67*
Venlafaxina + Olanzapina	2 mg/kg + 0.3 mg/kg	149.17	176.24*
Venlafaxina + Olanzapina	4 mg/kg + 0.3 mg/kg	114.87*	128.26**

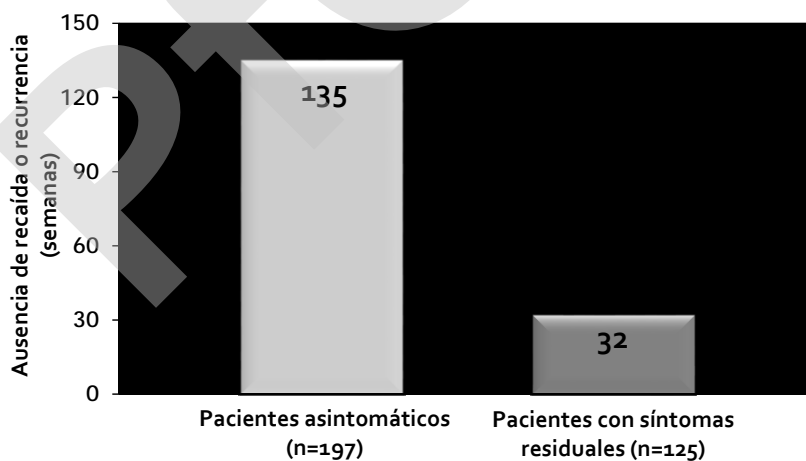
#p<0.05, ##p<0.01, comparado con animales no estresados.
 *p<0.05, **p<0.01, comparado con animals estresados (nado forzado)

Thomas J et al. Psychiatry Res 2017;258:444-448



El Riesgo de los Síntomas Residuales

Síntomas Residuales y Tasa de Recurrencias a 12 Años



La presencia de SDR se asoció con un EDM posterior más largo y severo y se tradujo en una mayor disfunción psicosocial y una mayor carga de enfermedad depresiva durante los siguientes 10 o 20 años

La recuperación asintomática del EDM fue el predictor más fuerte de supervivencia por encima de los otros 18 predictores, solos o combinados

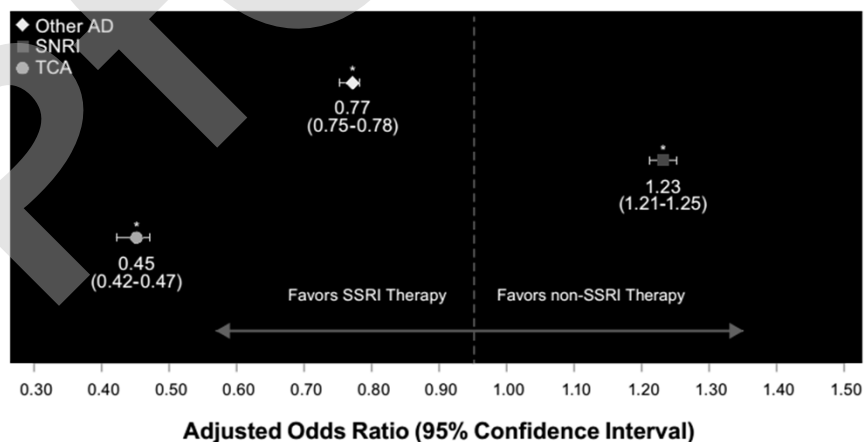
Judd LL et al. J Clin Psychiatry 2016;77:1065-73

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 por unidad adicional de puntuación del Déficit Percibido-5)
 - síntomas depresivos residuales (OR = 1.27 por unidad adicional del puntaje del Patient Health Questionnaire-9)
 - 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

Adherencia a los 6 Meses Según el Tipo de Antidepresivo Usado



Análisis retrospectivo de la base de datos de la aseguradora más grande de EEUU durante 1 año.
Adherencia se calculó a los 3, 6, 9 y 12 meses por la proporción >80% de días cubiertos

Keyloun KR et al. CNS Drugs 2017;31:421-432