

# Nuevos Avances en el Manejo Terapéutico de la Depresión

Jorge M Tamayo, MD, BMSS

## Áreas Cerebrales Involucradas en la Regulación del Estado de Ánimo

### A. Corteza Prefrontal Ventromedial (VMPFC)<sup>1</sup>

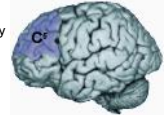
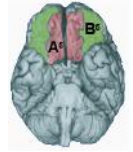
- ◆ Modula el dolor, agresión y los comportamientos alimentarios y sexuales<sup>2</sup>
- ◆ Regula las respuestas neuroendocrinas y autonómicas

### B. Corteza Prefrontal Orbitolateral (LOPFC)<sup>3</sup>

- ◆ Su actividad se incrementa en depresión, TOC, TEPT y trastorno de pánico
- ◆ Corrige e inhibe las respuestas emocionales maladaptativas y perseverantes

### C. Corteza Prefrontal Dorsolateral (DLPFC)<sup>4</sup>

- ◆ Control cognoscitivo, resolución de tareas complejas y memoria de trabajo
- ◆ Hipoactiva en depresión



1. Ongur D, Price JL. *Cereb Cortex* 2000;10:206-219; 2. Swanson LW, In: Bjorklund A, Hokfelt T, eds, *Handbook of Chemical Neuroanatomy*; 1987;1:124; 3. Drevets WC. *Annu Rev Med* 1996;49:341-361; 4. MacDonald AW III et al. *Science* 2000;200:1835-1838

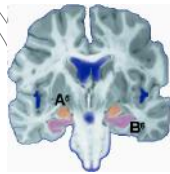
## Áreas Cerebrales Involucradas en la Regulación del Estado de Ánimo (2)

### A. Amígdala: regula la respuesta cortical y neuroendocrina a estímulos sorpresivos y ambiguos<sup>1</sup>

- ◆ Función en el aprendizaje y la memoria emocional. Su activación se correlaciona con la magnitud de la depresión<sup>2</sup>
- ◆ Implicada en la tendencia a rumiar memorias negativas<sup>3</sup>

### B. Hipocampo: memoria y aprendizaje episódicos y contextuales<sup>3,4</sup>

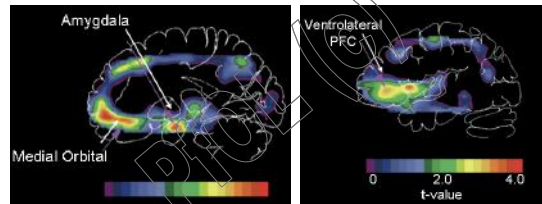
- ◆ Rico en receptores de corticoesteroides<sup>5</sup>
- ◆ Regulación del eje HHA
- ◆ Su disfunción es responsable de respuestas emocionales inapropiadas



1. Davidson RJ. *Psychophysiology* 2003;40:655-665; 2. Drevets WC. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:240-249; 3. Saure LR et al. In: Gazzaniga MD ed. *The New Cognitive Neurosciences*; 2000:765-779; 4. Fanselow MS. *Behav Brain Res* 2000;110:73-81; 5. Reul JM, De Kloet ER. *J Steroid Biochem* 1988;24:269-272

## Anormalidades en el Flujo Cerebral Regional en Pacientes con Depresión Mayor

### Comparación de pacientes con TDM con antecedentes familiares (n=13) y controles sanos (n=33)

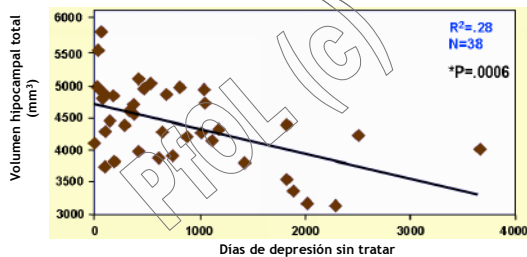


Los pacientes con TDM exhiben un incremento en el flujo sanguíneo de la amígdala y las cortezas orbitolateral medial izquierda, orbitolateral y ventrolateral

Drevets WC et al. *J Neurosci* 1997;17:3628-3641

## Correlación entre el Volumen Hipocampal y el Tiempo de la Depresión sin Tratar

### Pacientes femeninas con depresión recurrente en remisión

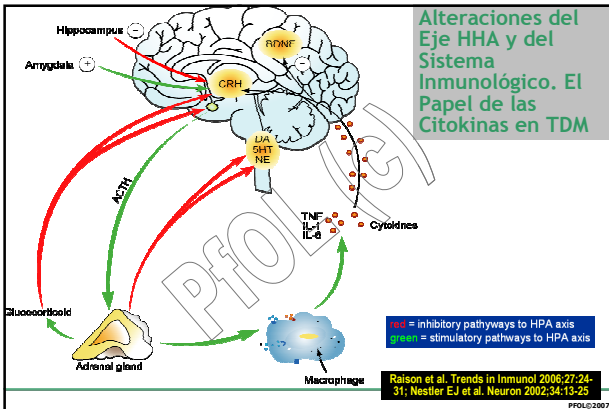


Sheline YI et al. *Am J Psychiatry* 2003;160:1516-1518

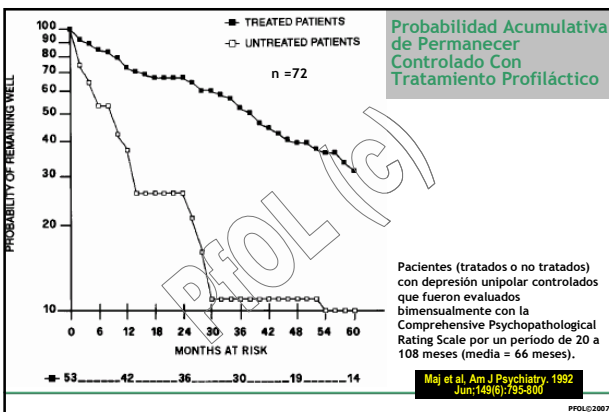
**La Disfunción Hipocámpal Contribuye con la Disregulación Neuroendocrina en el TDM**

rCRF, (acoplados con prot. Gs) median comportamientos ansiosos. Antagonistas de rCRF como Antalarmina o R121919 exhiben respuestas ansiolíticas y antidepresivas.

Nestler EJ, et al. *Neuron* 2002;34:13-25



- ### Fases del Tratamiento de la Depresión Mayor: Evolución
- **Fase aguda del tratamiento (1-12 semanas)**
    - ◆ Respuesta parcial o no respuesta
    - ◆ Respuesta (reducción  $\geq 50\%$  del puntaje basal de la HAMD, p.ej.)
    - ◆ Remisión (puntaje final de la HAMD  $\leq 7$  o de la MADRS  $\leq 10$ )
  - **Tratamiento de continuación (13-38 semanas)**
    - ◆ Recuperación
    - ◆ Prevención de recaídas
  - **Tratamiento de mantenimiento (usual/ indefinido)**
    - ◆ Mantenimiento de la recuperación
    - ◆ Prevención de recurrencias

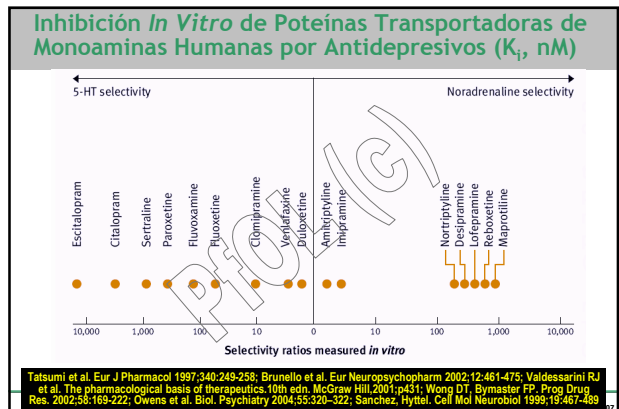


- ### Redefiniendo Eficacia en Psicofarmacología: Más allá de la Respuesta, la Remisión de Síntomas
- **Respuesta al tratamiento antidepresivo**
    - ◆ 50% de reducción en síntomas basado en la escala de Hamilton (HAMD-17)<sup>1,2</sup>
  - **Remisión**
    - ◆ Reducción en la HAMD-17 a  $\leq 7$  independientemente del puntaje inicial<sup>3</sup>
  - **Consecuencias por Ausencia de Remisión<sup>4,5</sup>**
    - ◆ Riesgo 3 veces mayor de recurrencias
    - ◆ Permanencia de la disfunción laboral y social
    - ◆ Uso elevado de servicios médicos
- References:  
 1. Ballenger. J Clin Psychiatry 1999;60(suppl 22):29-34; 2. Nierenberg et al. J Clin Psychiatry 1999;60(suppl 22):7-11; 3. Fawcett et al. J Clin Psychiatry. 1997;58 (suppl 6):32-38; 4. Thase ME. J Clin Psychiatry. 1999;60(suppl 22):3-6; 5. Hirschfeld RM, et al. JAMA. 1997;277(4):533-540.

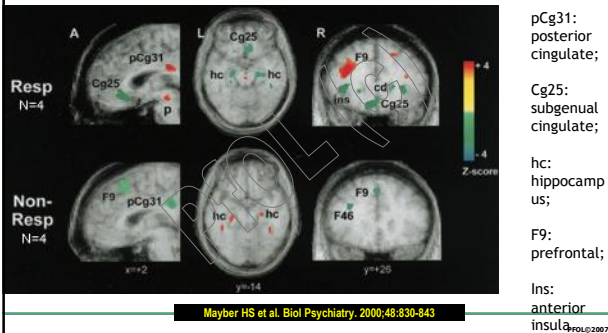
### Evolución de los Antidepresivos

1950s	1960s	1970s	1980s	1990s	2000s
Fenelzina	Imipramina	Maprotilina	Fluoxetina	Nefazodona	Escitalopram
Tranilcipromina	Clomipramina	Amoxapina	Sertralina	Mirtazapina	Duloxetina
Isocarboxazida	Nortriptilina		Paroxetina	Venlafaxina	Desmetilvenlafaxina
	Amitriptilina		Fluvoxamina	Milnacipram	
	Desipramina		Citalopram	Reboxetina	
			Bupropión	Tianeptina	

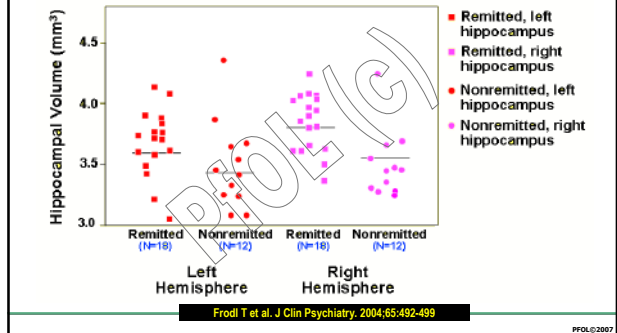
Adaptado de: "Through the Hourglass: Antidepressants and their Mechanisms" by Gen L. Stimmel, Pharm.D. BCCP, Psychiatric Times, 2002



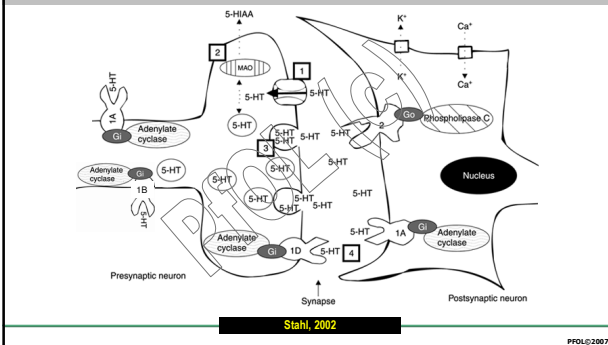
## Tratamiento Antidepresivo se Asocia con la Atenuación de los Circuitos del TDM



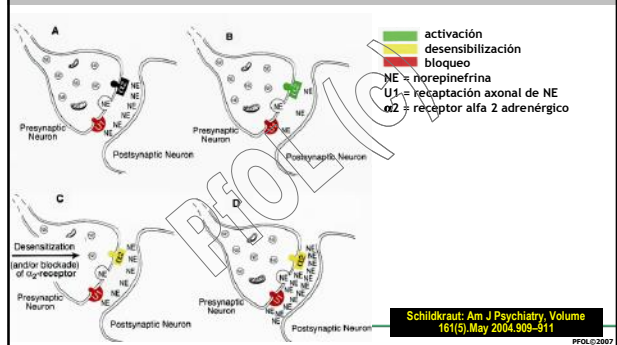
## Diferencia Estructural en el Hipocampo de Pacientes con TDM con o sin Remisión



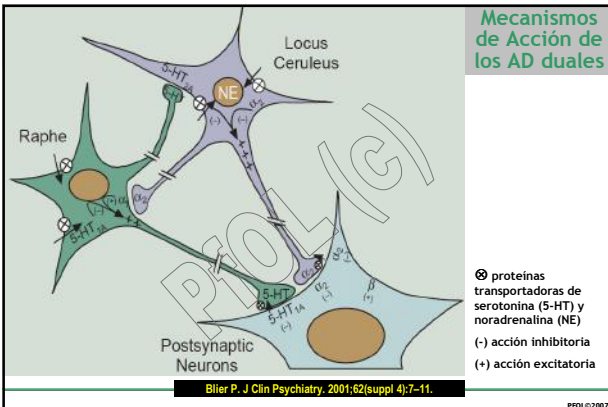
## Mecanismo de Acción de los Antidepresivos Serotoninérgicos



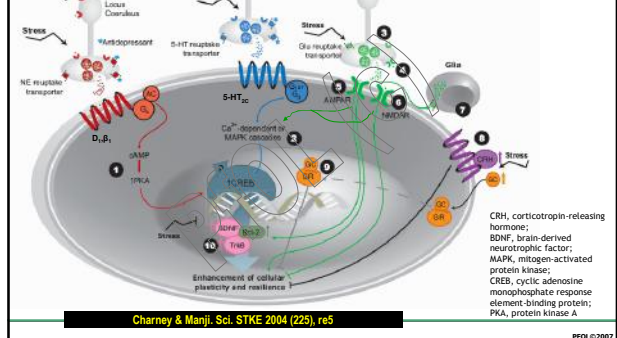
## Administración Prolongada de AD Noradrenérgicos

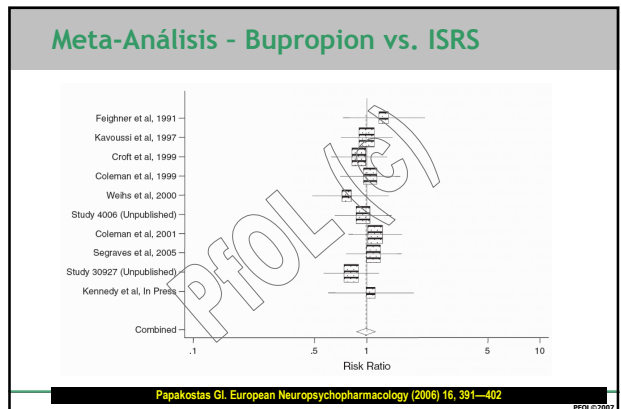
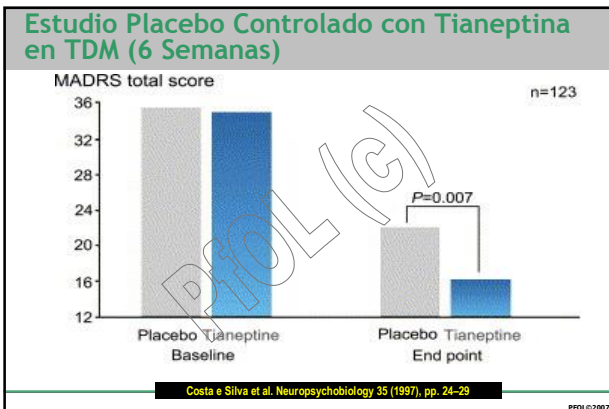
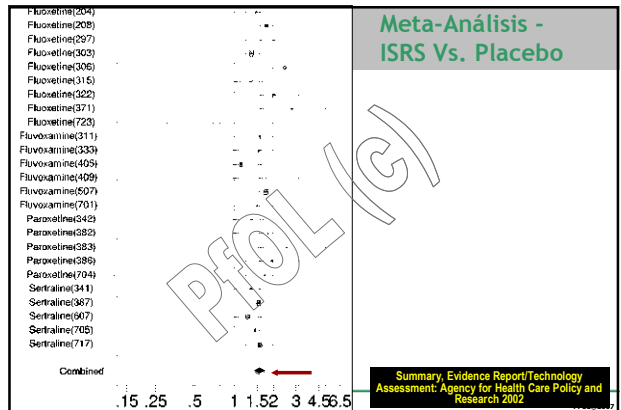
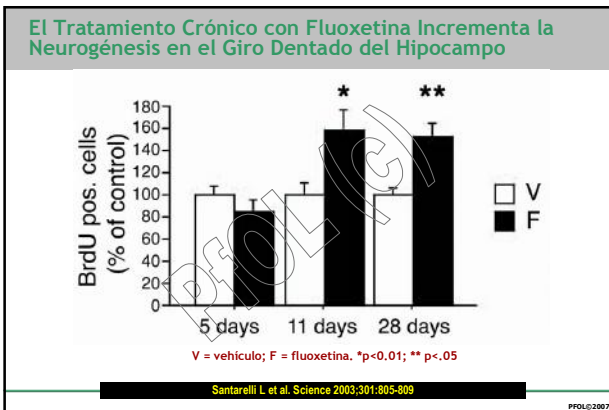
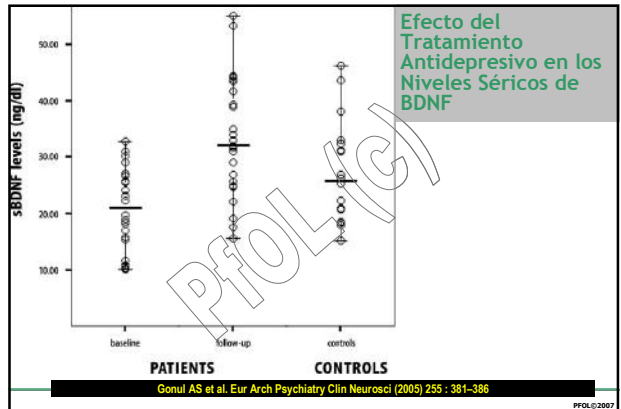
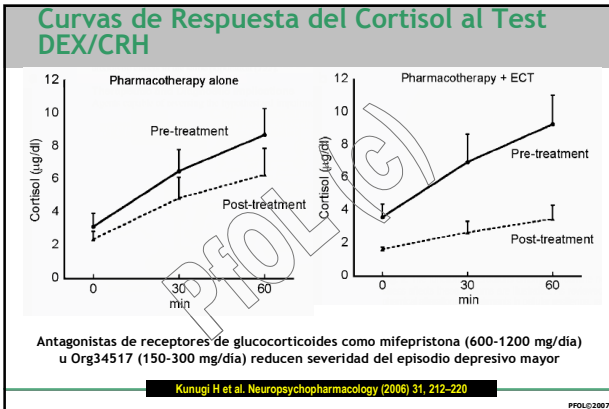


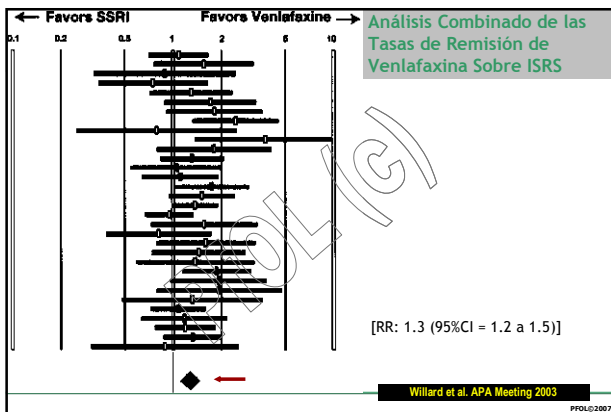
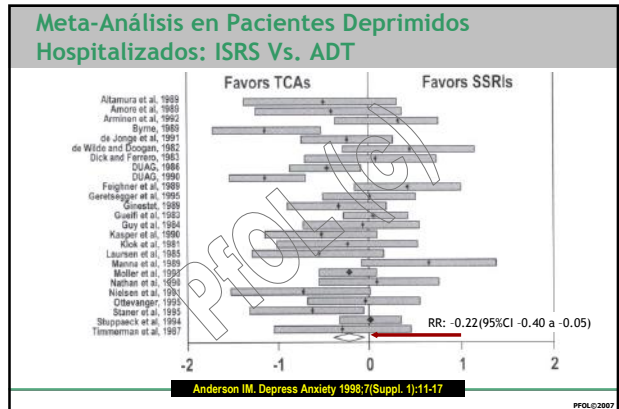
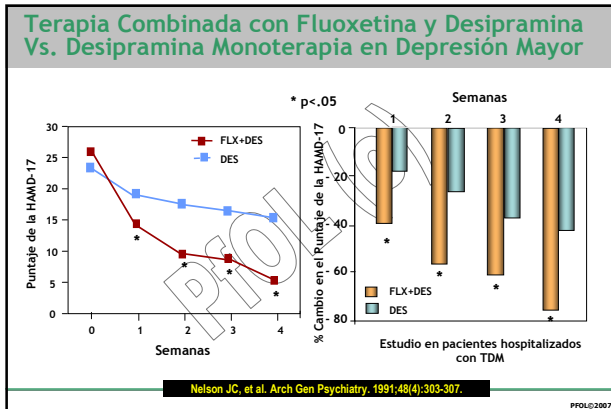
## Mecanismos de Acción de los AD duales



## Función de los Estimulos Neuromodulatorios en la Plasticidad Cortical







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

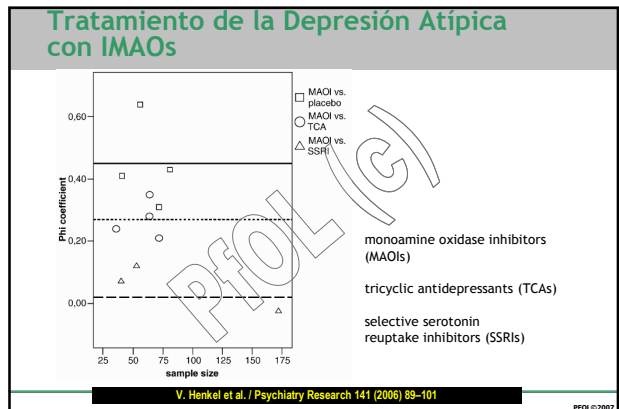
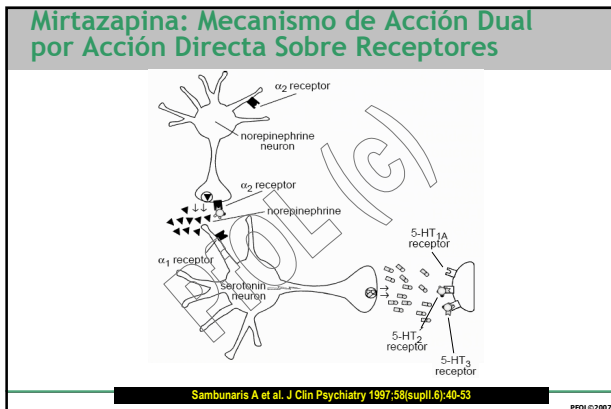
Subgroup	Women			Men		
	PBO <sup>a</sup>	SSRI	VEN	PBO	SSRI	VEN
<50 years	26% (54/211)	36% (127/350)	44% (172/394)	28% (35/123)	36% (72/200)	45% (106/233)
≥50 years	17% (11/65)	28% (37/131)	48% (78/161)	21% (10/47)	35% (24/68)	41% (26/63)
HRT -	16% (7/45)	27% (28/105)	50% (63/127)	NA <sup>b</sup>	NA	NA
HRT +	20% (4/20)	38% (9/26)	44% (15/34)	NA	NA	NA

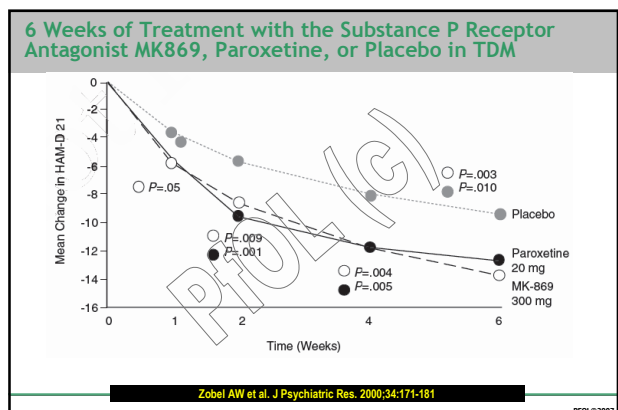
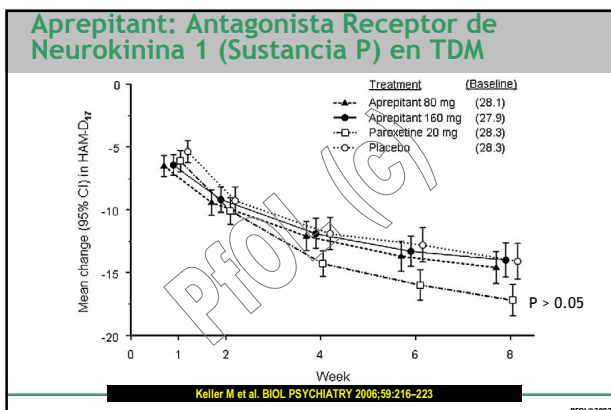
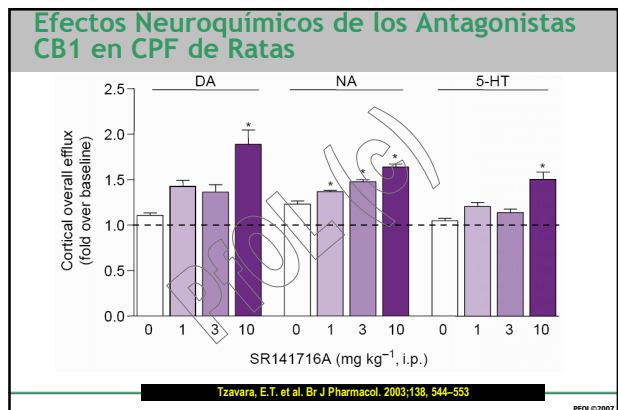
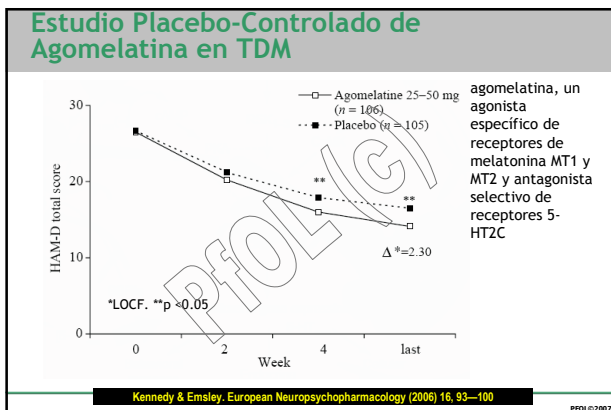
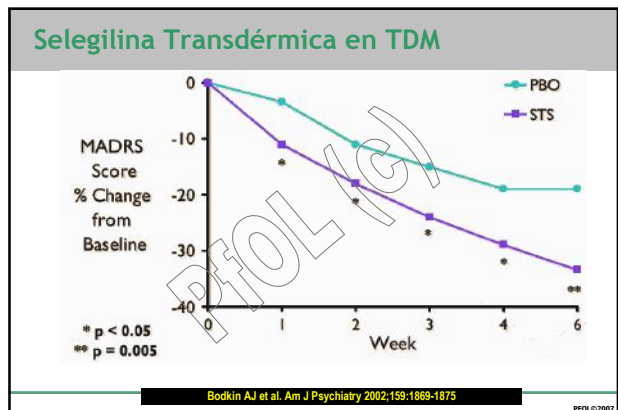
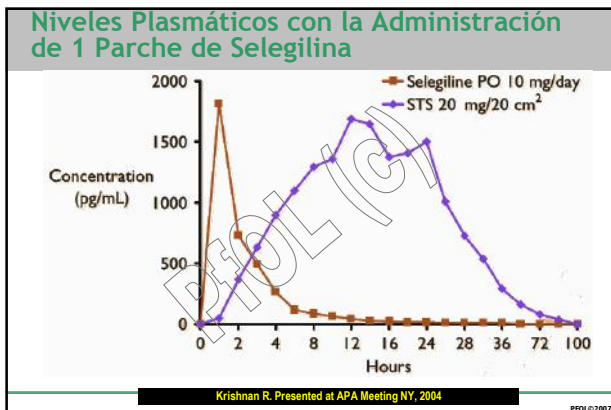
Meta-análisis de 8 estudios clínicos doble ciego controlados.

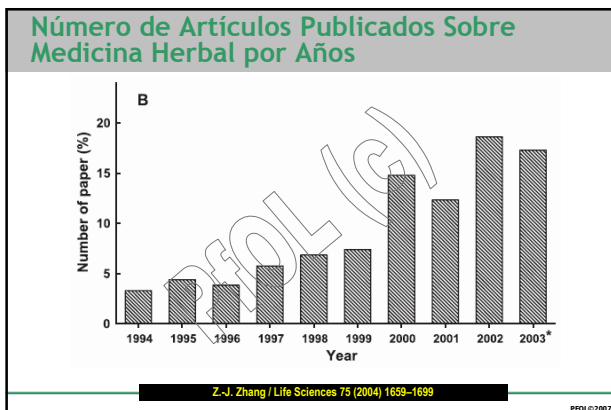
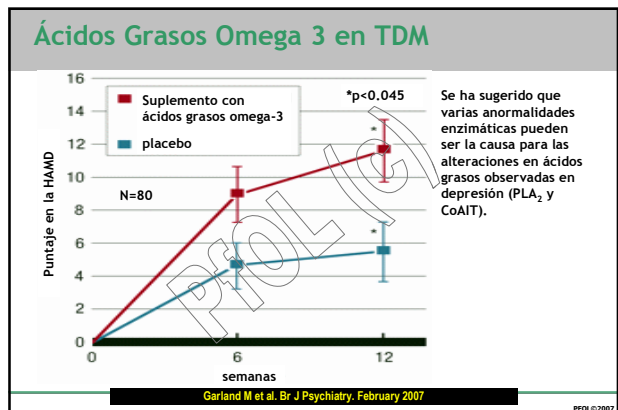
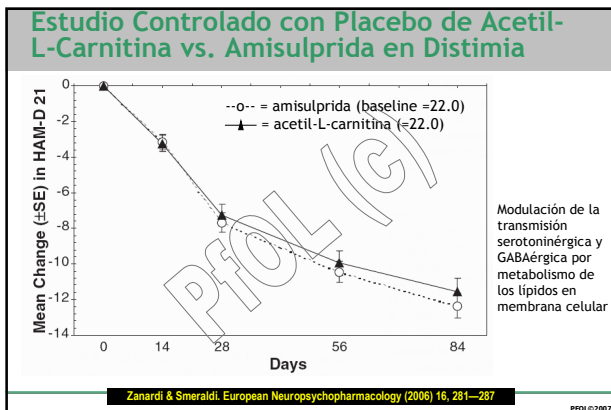
PBO, placebo; SSRI, Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina; VEN, venlafaxina; HRT, Terapia de Reemplazo Hormonal; NA, no aplicable

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



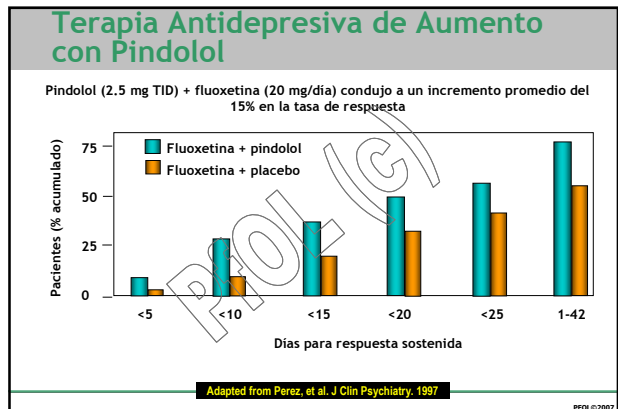
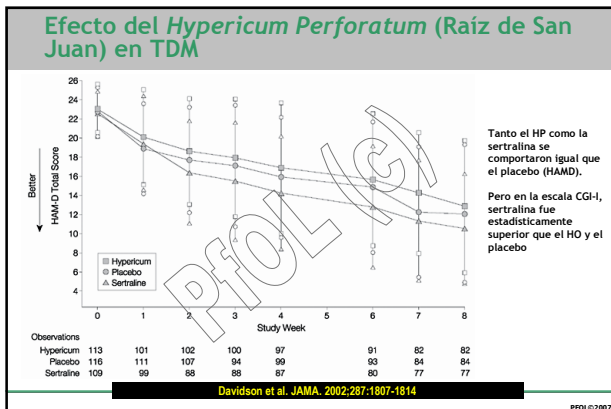




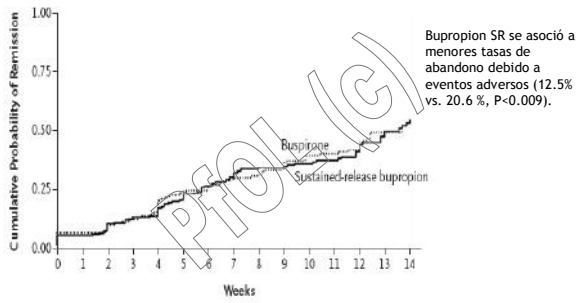
### Medicinas Herbrales con Posible Acción Antidepresiva

Nombre científico	Parte usada	Posibles comp. activos	Posible MOA
<i>Acorus tatarinowii</i>	Raíz	Fenilpropanos	Antioxidante, NA, DA
<i>Apocynum venetum</i>	Hojas	Flavonoides	Inhib. MAO-A
<i>Areca catechu</i>	Fruta	Arecaidina	
<i>Bacopa monniera</i>	Tallo/hojas	Bacoída A	Antioxidante
<i>Cissampelos sympodialis</i>	Hojas	Warifiteína	Antioxidante
<i>Curcuma longa</i>	Raíz		Inhib. MAO-A
<i>Hypericum perforatum</i>	Tallo/hojas	Flavonoides	Inhib. Recap. 5-HT, DA, NE
Raíz de san Juan		Hiperforina	Inhib. MAO-A y MAO-B
		Rutinoides	
<i>Mimosa pudica</i>	Hojas		
<i>Morinda officinalis</i>	Raíz	Dilgoscáridos (MW-97)	Antioxidante
<i>Ocimum sanctum</i>	Raíz		Antioxidante
<i>Perilla frutescens</i>	Hojas	Ácido rosmarínico	Acción sobre DA
		Ácido cafeínico	
		Apigenina	
<i>Rhazya stricta</i>	Hojas		Antioxidante
<i>Siphocampylus verticillatus</i>	Hojas	DPHD	Monoaminas y glutamato
<i>Withania somnifera</i>	Raíz	Glicovitanoloides (WSG)	

Z.-J. Zhang / *Life Sciences* 75 (2004) 1659–1659



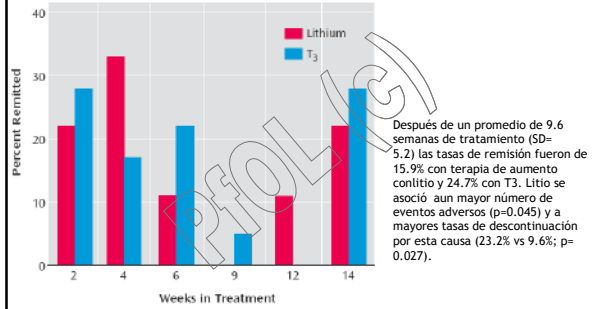
### Terapia de Aumento Luego de Falla Terapéutica con un ISRS en TDM



Trivedi et al. N Engl J Med 2006;354:1243-52

PFOL02007

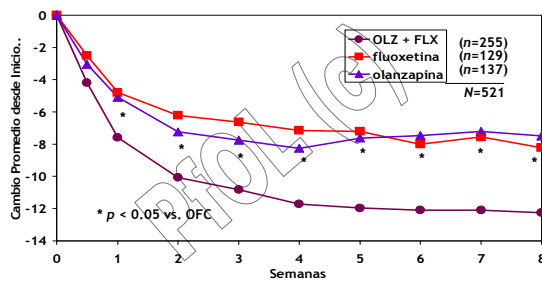
### Terapia de Aumento con Litio y T3 Luego de 2 fallas Terapéuticas en TDM. STAR-D



Nierenberg AA et al. Am J Psychiatry 2006; 163:1519-1530

PFOL02007

### Terapia de Aumento con un Antipsicótico en Pacientes con DRT



Dubé et al. ACNP 2001

PFOL02007