

## Avances en la Neurobiología y Tratamiento de la Depresión. Causas Probables de Refractariedad

Jorge M Tamayo, MD, BMSS

### Depresión Mayor y Riesgo de Heredar Algún Trastorno Psiquiátrico. Estudio de 3 Generaciones

Abuelos con TDM

En estudios familiares el OR para familiares de primer grado de un paciente con TDM es de 2.84 (95% CI=2.31-3.49).

Weissman MM et al. Arch Gen Psychiatry 2005;62:29-36

### Eventos Vitales Preceden Aparición de un EDM Durante los Primeros Episodios

Kendler KS et al. Am J Psychiatry 2000; 157:1243-1251

### El Estrés Puede Afectar la Transcripción Genética por Metilación del ADN

Schematic overview of Epigenetic Mechanisms

- Estrés crónico ↓ BDNF en hipocampo → ↑ metilación de la histona. Imipramina ↑ demetilación y niveles de BDNF.<sup>1</sup>
- La metilación del ADN (gen r.CRH) se da en respuesta a eventos vitales y pobre maternaje en la niñez y puede perdurar hasta la adultez.<sup>2</sup>

1. Tsankova NM et al. Nat Neurosci 2006;9:519-525; 2. Weaver IC et al. Nat Neurosci 2004;7: 847-854

### Polimorfismo del Transportador de Serotonina en la Predicción de TDM

Genotipo	Frecuencia
l/l	32 %
l/s	49 %
s/s	19 %

S = alelo corto; L = alelo largo.

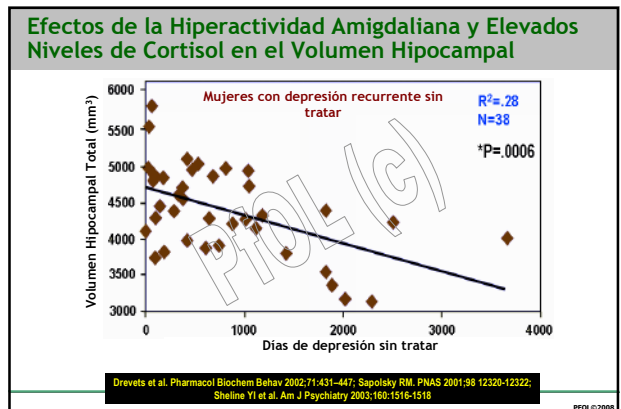
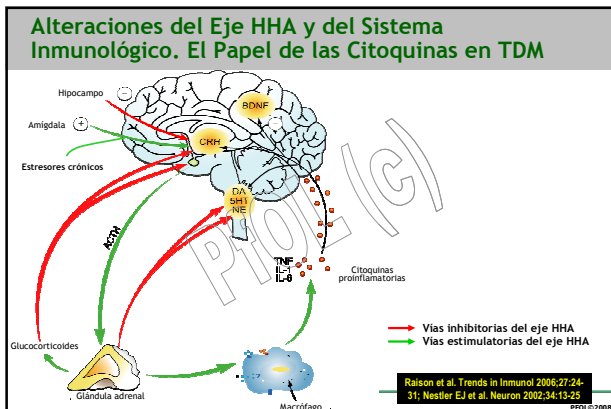
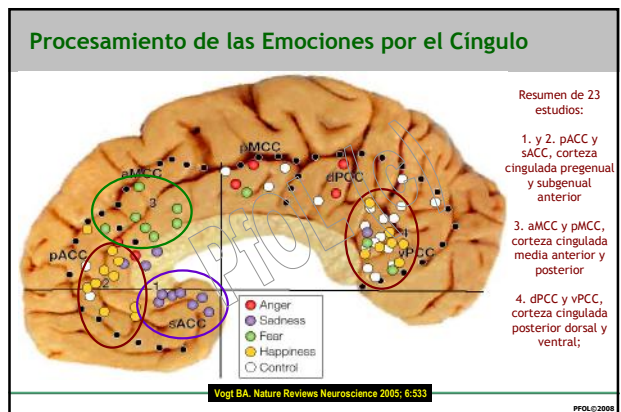
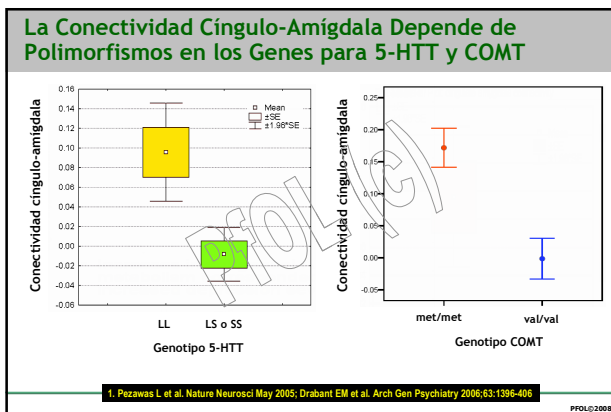
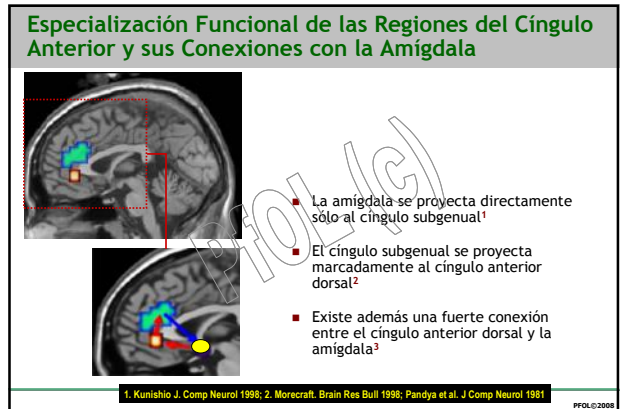
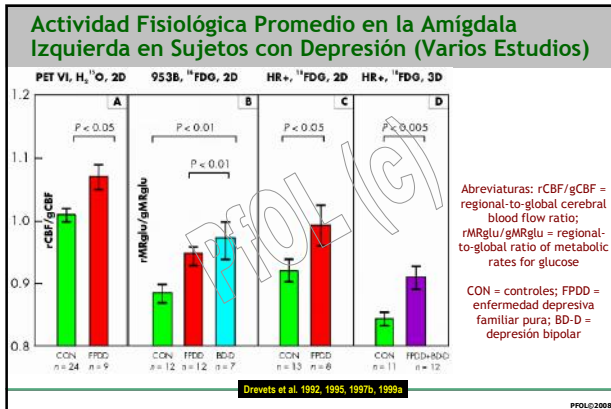
Lesch & Mossner. Biol Psychiatry 1999

Riesgo de un 1er episodio depresivo en un periodo de 2 meses depende de:

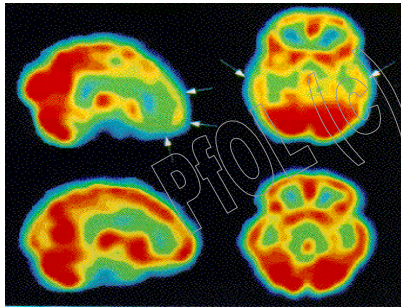
- (1) Género (M>H),
- (2) polimorfismo del gen para 5-HTT (SS),
- (3) Ocurrencia de un evento vital estresante (EVE).

### Maltrato en la Niñez (3 a 11 Años de Edad) y Depresión en la Adultez (18 a 26 Años de Edad) en Función del Genotipo de 5-HTT

Caspi et al. Science 2003;301: 386



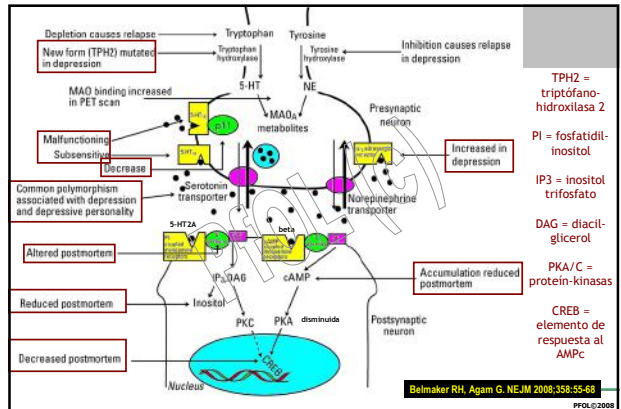
### Reducción Bilateral del Metabolismo de Lóbulos Frontales y Temporales en Depresión Mayor



La depresión mayor se caracteriza por la hipofrontalidad y una reducción en la actividad de los polos temporales anteriores y algunas estructuras límbicas como el tálamo

Kennedy et al. Can J Psychiatry. 1997 Jun;42(5):467-75; Mayberg HS. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1994;6:428-442

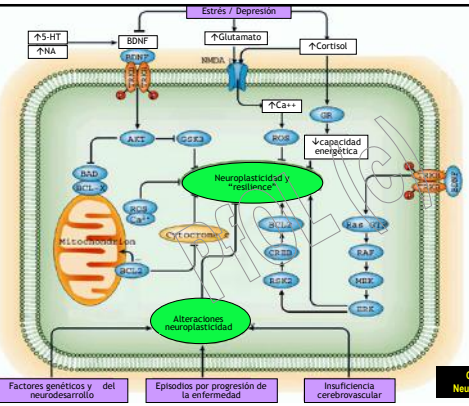
PFOL02008



Belmaker RH, Agam G. NEJM 2008;358:55-68

PFOL02008

### La Hipótesis Química de la Depresión

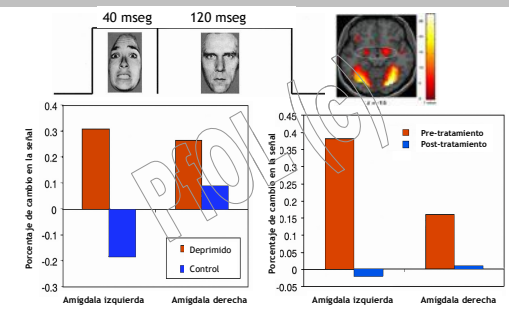


AKT, protein-quinasa B; BAD, promotor asociado a BCL-2; BCL-2, célula B2 leucemia; BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro; CREB, elemento de respuesta al AMPc; ERK, protein-quinasa activada por mitógeno; GR, receptor glucocorticoides; GSK3, glicógeno-sintetasa-quinasa 3; MEK, quinasa ERK; NA, noradrenalina; P, fosfato; RAF, proto-oncogen; RAS, especies reactivas al GTP; Ras, GTP-activador de GTPasas; RSK2, quinasa ribosomal; TRKB, receptor tirosin-quinasa tipo B; 5-HT, serotonina

Castrén. Nature Reviews Neuroscience 6, 241-246 (2005)

PFOL02008

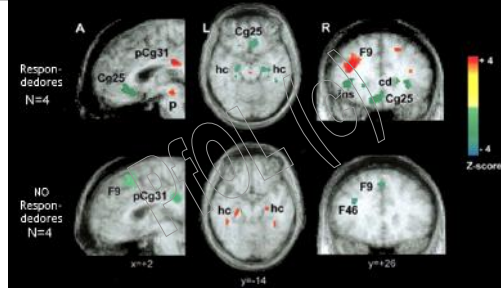
### Respuesta Elevada de la Amígdala Ante Rostros Emotivos en Sujetos Deprimidos y la Respuesta al Tratamiento



Sheline YI et al. Biol Psychiatry 2001;50:651-658; Hariri et al. Science 2002

PFOL02008

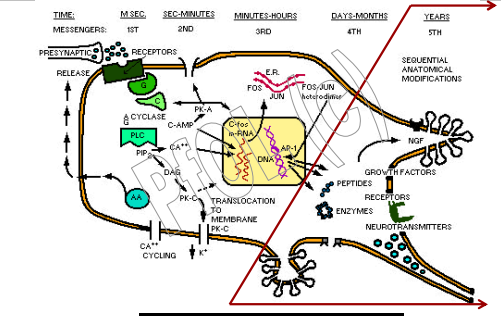
### El Tratamiento Antidepresivo Adecuado se Asocia a Cambios en la Actividad de los Circuitos del TDM



Mayberg HS et al. Biol Psychiatry. 2000;48:830-843

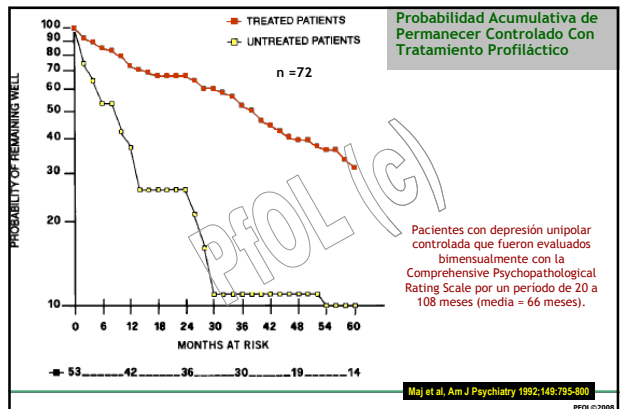
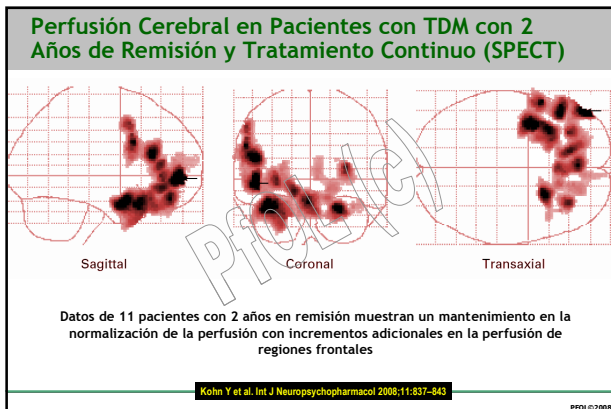
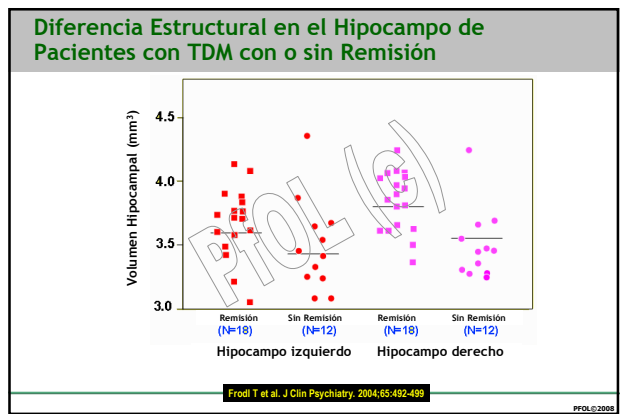
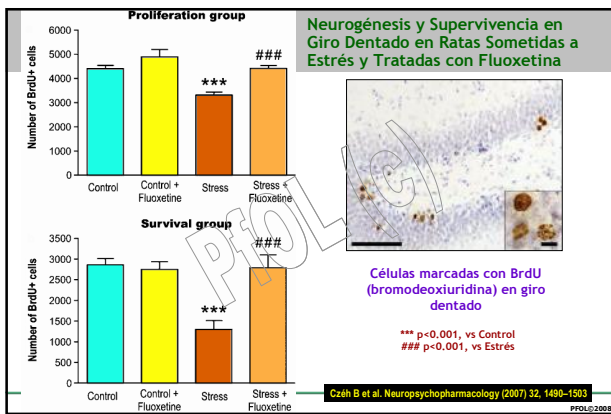
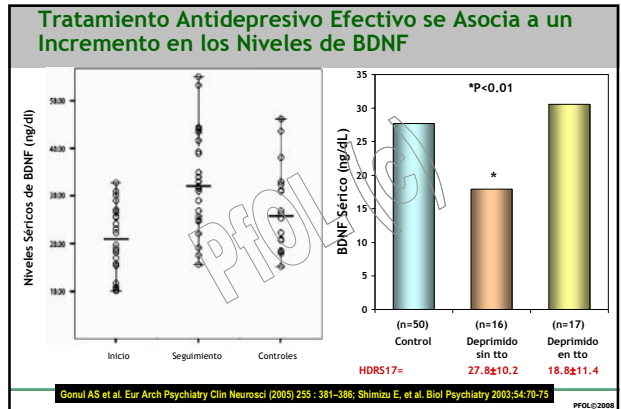
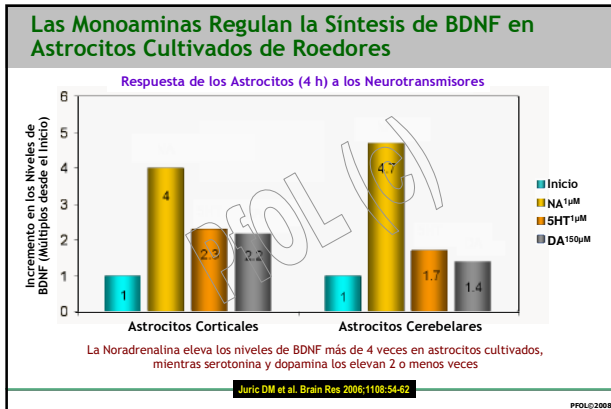
PFOL02008

### Efectos Inmediatos, de Corto y Largo Plazo Tras la Activación del Receptor

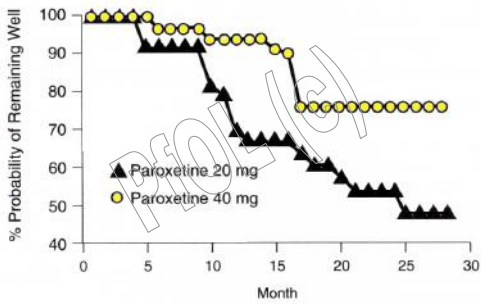


Post and Weiss. http://www.scrip.org/g4tg/0401000110/CH108.html#intro

PFOL02008



### Impacto en la Reducción de Dosis Antidepresivas en el Riesgo de Recurrencias



Keller MB. Psychopharmacol Bull 2003;37 (Suppl. 1):42-52

PFOL02008

### Tasas de Respuesta y Remisión en Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

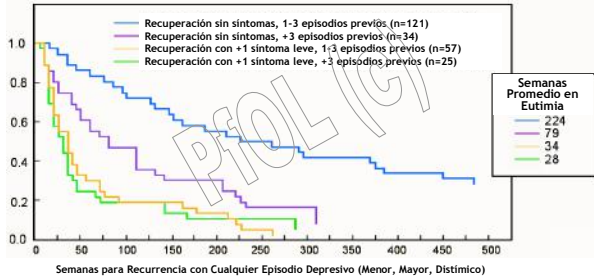
- De los pacientes diagnosticados con TDM:<sup>1</sup>
  - 65% a 75% muestran una mejoría clínicamente significativa con los antidepresivos
  - 40% a 50% muestran una recuperación completa
  - 25% a 35% muestran sólo una mínima mejoría
- La Depresión refractaria al tratamiento (DRT) puede observarse hasta en el 30% de los pacientes con TDM<sup>2</sup>

1. Frazer A. J Clin Psychiatry 1997;58 Suppl 6:9-25; 2. Cadieux RJ. Am Fam Physician 1998;58:2059-62

PFOL02008

### Los Pacientes con Síntomas Residuales Tienen Peores Pronósticos

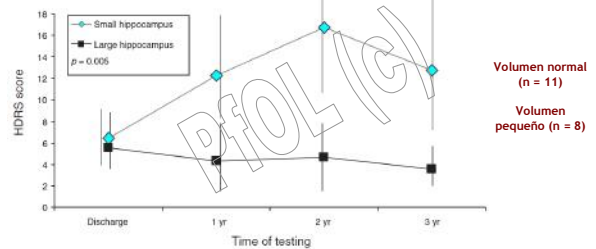
Proporción Acumulativa de Casos Sobreviviendo en un Intervalo Determinado



Judd LL et al. J Affect Disord 1998;50:97-108

PFOL02008

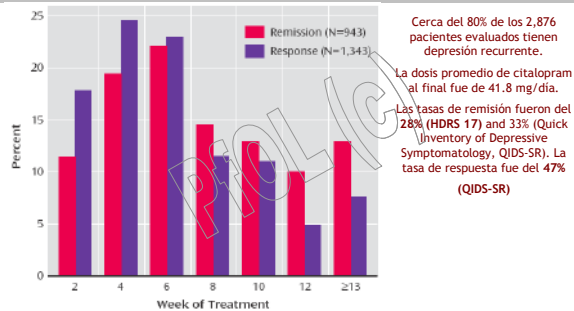
### Síntomas Residuales (HDRS) en Pacientes con TDM según Tamaño Hipocampal



Frodl T, et al. J Psychiatry Neurosci 2008;33(5):423-430

PFOL02008

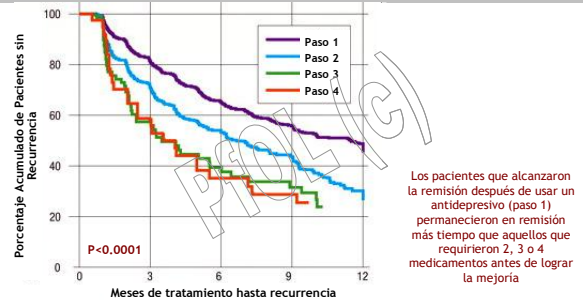
### Evaluación del Desempeño de Citalopram en Pacientes con TDM: Nivel 1 - Monoterapia (STAR-D)



Trivedi et al. Am J Psychiatry 2006; 163:28-40

PFOL02008

### Tiempos de Remisión Luego de Uno o Más Intentos de Tratamiento del TDM. STAR-D



Rush AJ et al. Am J Psychiatry November 2006

PFOL02008

### Factores Asociados con Pobre Respuesta en Pacientes con TDM<sup>1</sup>

- Pacientes con subtipos depresivos como:
  - ◆ Depresión atípica, depresión doble
- Marcada severidad y duración del episodio depresivo
- Comorbilidades médicas no psiquiátricas:
  - ◆ Diabetes tipo II, condiciones cardíacas crónicas
- Comorbilidades psiquiátricas:
  - ◆ Ttnos de la alimentación, abuso de drogas, ttnos de personalidad
- Factores psicosociales
- Inicio en la adolescencia o la vejez
- Pobre funcionamiento ocupacional<sup>2</sup>

Greden JF. J Clin Psych 2001; 62(Suppl 22):5-9; Papakostas GI et al. Comp Psych 2003;44:44-50

PFOL02008

### Consenso para la Definición de la Depresión Refractaria al Tratamiento (DRT) aún por Definirse

- Diferentes niveles de refractariedad<sup>1</sup>
  - ◆ Respondedores parciales, no respondedores
- Múltiples definiciones usadas para DRT en el pasado<sup>2</sup>
  - ◆ Falta de respuesta a ciertos medicamentos
- La DRT puede ser definida como una falta de respuesta a 2 o más ensayos adecuados (duración y dosis) con medicamentos de distintas clases farmacológicas<sup>3</sup>
- La depresión refractaria al tratamiento se observa hasta en un 17.5% de aquellos con un diagnóstico previo de depresión mayor<sup>3</sup>

1. Fava M, Davidson KG. Psychiatr Clin North Am 1996;19:179-200; 2. Souery D et al. Eur Neuropsychopharmacol 1999;9:83-91; 3. Thase ME. CNS Spectrums 2004;9:818-821

PFOL02008

### Propuesta de Clasificación de la DRT: Niveles de Refractariedad (No Incluye Uso de APs)

- Nivel 1 = pobre respuesta a uno o más intentos con monoterapia
- Nivel 2 = pobre respuesta a un AD de diferente clase terapéutica
- Nivel 3 = pobre respuesta a un ADT
- Nivel 4 = pobre respuesta a un IMAO
- Nivel 5 = pobre respuesta a la TEC

Thase ME. CNS Spectrums 2004;9:819-821

PFOL02008

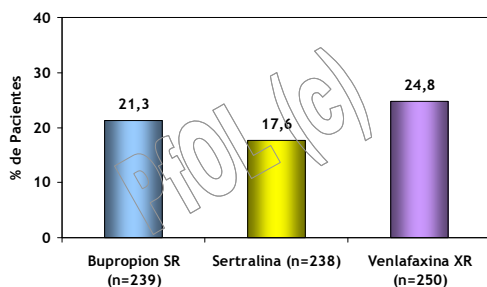
### Neuroquímica de la DRT

- DRT no parece estar asociada a subtipos de depresión, comorbilidad no psiquiátrica, personalidad o cronicidad<sup>1</sup>
- Niveles de 5-HIAA mayores en sujetos S/S para 5-HTT que L/L ( $p=0.0001$ ) y L/S ( $p=0.002$ )<sup>2</sup>
- Hipersensibilidad de receptores 5-HT<sub>2A</sub> en corteza prefrontal → hiperglutamatergia<sup>3</sup>
- Efecto inhibitorio de serotonina actuando sobre receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> en corteza prefrontal medial<sup>4</sup>
- Elevación en los niveles de cortisol y de la razón cortisol/DHEA. Esta última permanece elevada a pesar de la respuesta al tratamiento<sup>5</sup>
- En comparación con no refractarios, DRT exhiben atrofia fronto-estriatal derecha e hipocampal izquierda<sup>6</sup>

1. Wijeratne C, Sachdev P. Austr NZ J Psychiatry 2008;42:751-762; 2. Kishida I et al. Neuropsychopharmacol 2007;32:2143-51; 3. Celada P et al. J Psychiatry Neurosci 2004;29:252-65; 4. Calcagno E et al. Int J Neuropsychopharmacol Jan 2009; 5. Markopoulou K et al. Psychoneuroendocrinology 2009;34:19-2; 6. Shah PJ et al. Br J Psychiatry 2002;180:434-40

PFOL02008

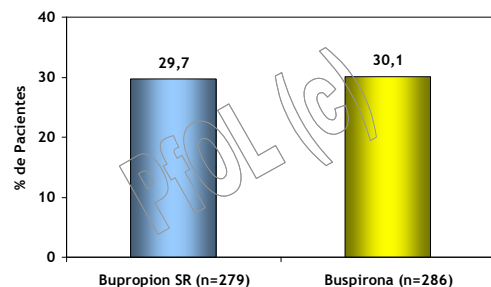
### Porcentaje de Remisión (HDRS-17): Nivel 2 - Cambio de Antidepresivo (STAR-D)



Rush AJ et al. N Engl J Med 2006;354:1231-1242

PFOL02008

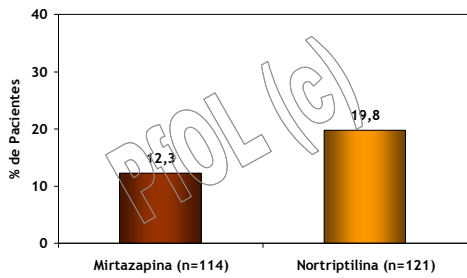
### Porcentaje de Remisión (HDRS-17): Nivel 2 - Adición de Antidepresivo (STAR-D)



Trivedi MH et al. N Engl J Med 2006;354:1243-1252

PFOL02008

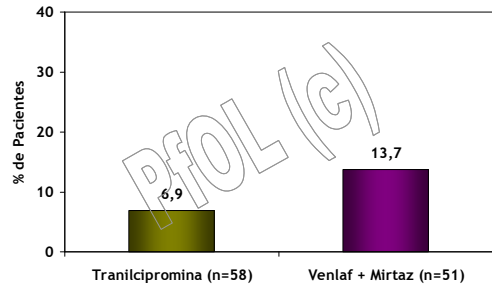
**Porcentaje de Remisión (HDRS 17): Nivel 3 - Cambio a Mirtazapina o Nortriptilina (STAR-D)**



Fava M et al. Am J Psychiatry 2006;163:1161-1172

PFOL02008

**Porcentaje de Remisión (HDRS 17): Nivel 4 - Cambio a IMAO o Combinación de Duales (STAR-D)**



McGrath PJ et al. Am J Psychiatry 2006;163:1531-1541

PFOL02008

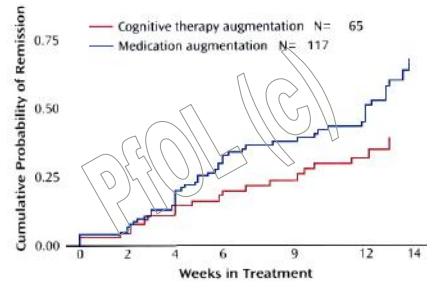
**Hallazgos Generales en el STAR-D**

- Las tasas de remisión disminuyen con cada nivel adicional de tratamiento:  
1: 32.9% → 2: 30.6% → 3: 13.6% → 4: 14.7%
- Las tasas de recurrencias se incrementan con el número de niveles de tratamiento:  
1: 40.1% → 2: 55.3% → 3: 64.6% → 4: 71.1%

Rush AJ et al. Am J Psychiatry 2006;163:1905-1917

PFOL02008

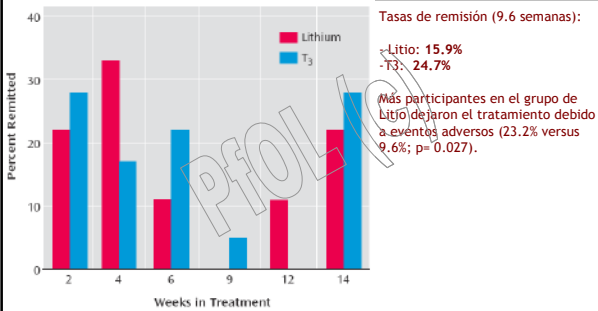
**Probabilidad de Remisión: Nivel 2 - Adición de Terapia Cognitiva Versus Medicación (STAR-D)**



Thase ME et al. Am J Psychiatry 2007;164:739-752

PFOL02008

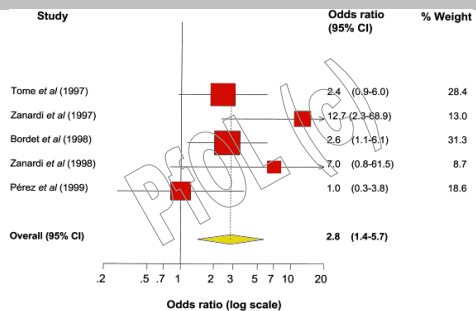
**Porcentaje de Remisión: Nivel 3 - Adición de Litio y T3 Luego de 2 Tratamientos Fallidos (STAR-D)**



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

PFOL02008

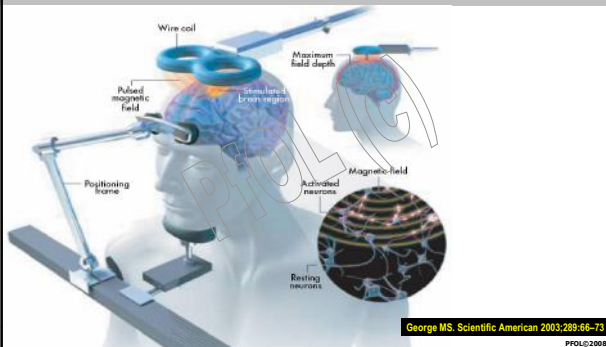
**Pindolol + ISRS en Pacientes con DRT**



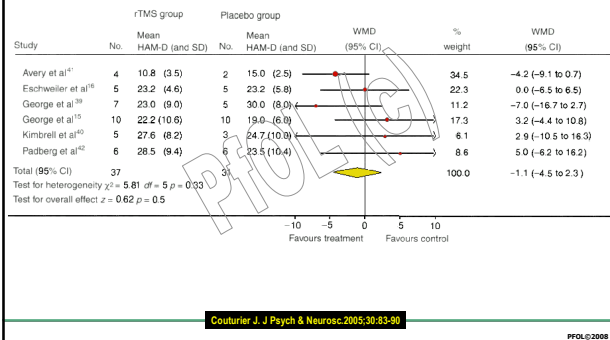
Ballesteros & Callado. J Affect Dis 2004; 79:137-147

PFOL02008

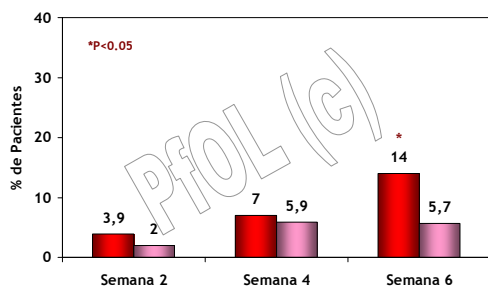
## Estimulación Magnética Transcraneana (EMT)



## Eficacia de la EMT en TDM no Refractario a Tratamiento



## Tasas de Remisión (MADRS) con EMT en DRT



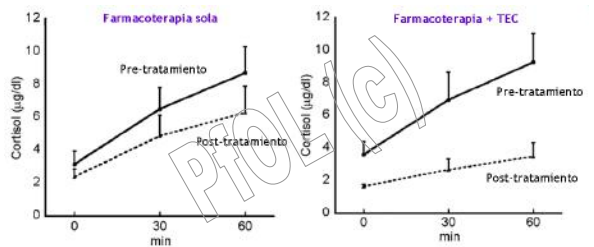
## Número de Respondedores a TEC en Pacientes con DRT

Variable	Total samples (n=41)	Inadequate treatment prior to ECT <sup>a</sup> (n=12)	Adequate treatment (established medication resistance) prior to ECT <sup>a</sup> (n=29)
Pre-ECT HRSD score, mean (S.D.)	26,3 (5,6)	29,3 (5,7)	25,1 (5,2)
Post-ECT HRSD score, mean (S.D.)	10,5 (5,3)	10,8 (6,4)	10,4 (5,1)
≥50% reduction of HRSD score, n (%) <sup>b</sup>	29 (70,7)	8 (66,7)	21 (72,4)
HRSD score ≤7 post-ECT, n (%) <sup>b</sup>	14 (34,1)	6 (50,0)	8 (27,6)

<sup>a</sup> HRSD, Escala de Hamilton para depresión; ECT, terapia electroconvulsiva.  
<sup>b</sup> La respuesta a la TEC se clasificó de dos maneras: (1) > 50% reducción en la HRSD post-TEC comparado con pre-TEC (respuesta parcial) y (2) HRSD post-TEC ≤ 7 (remisión).

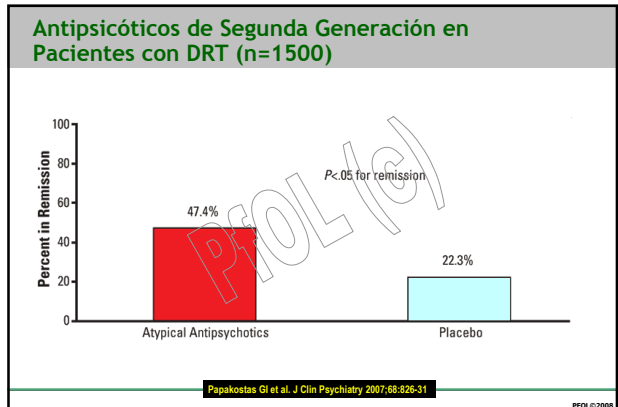
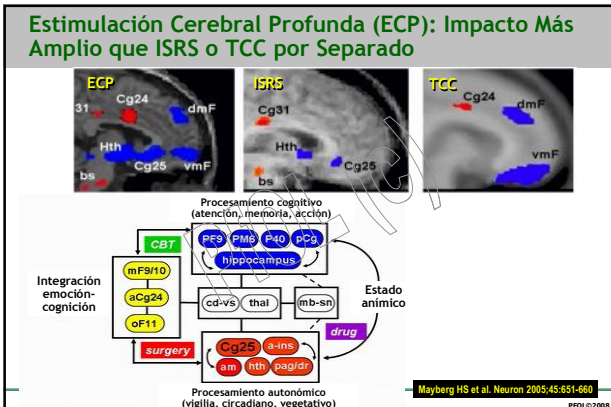
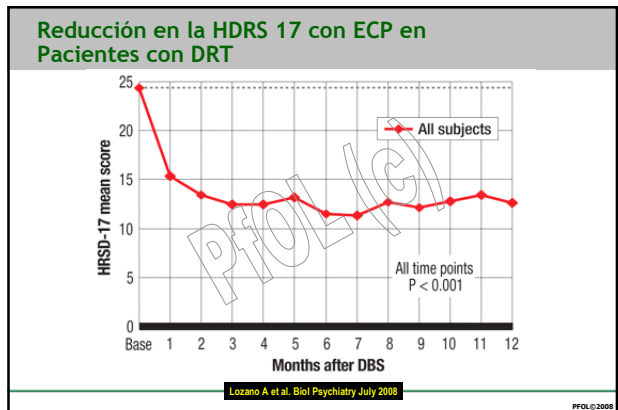
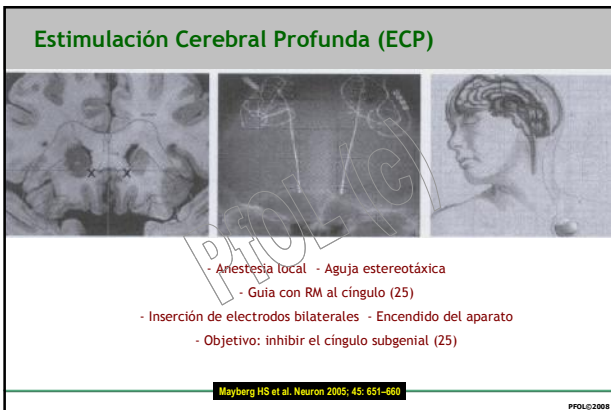
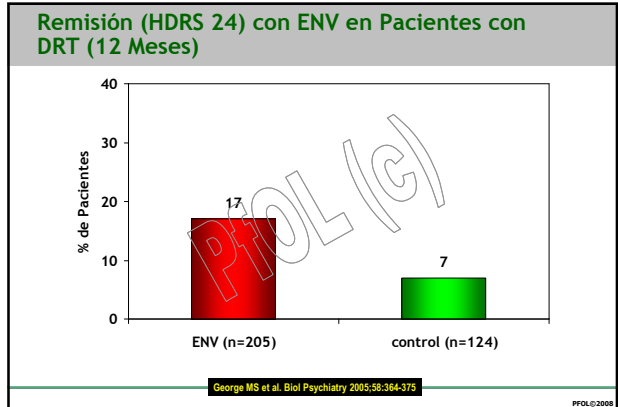
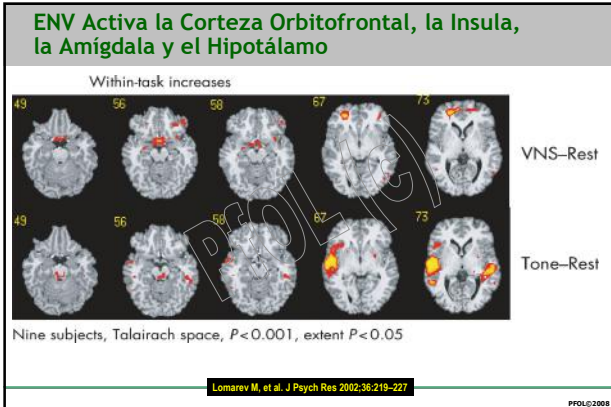
Piujms et al. J Affect Disorders. 2002;69:93-99

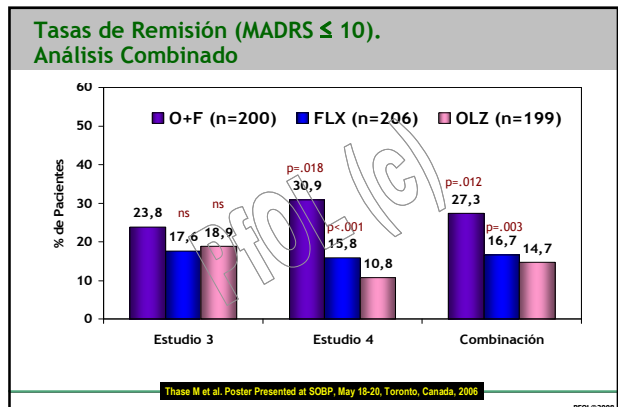
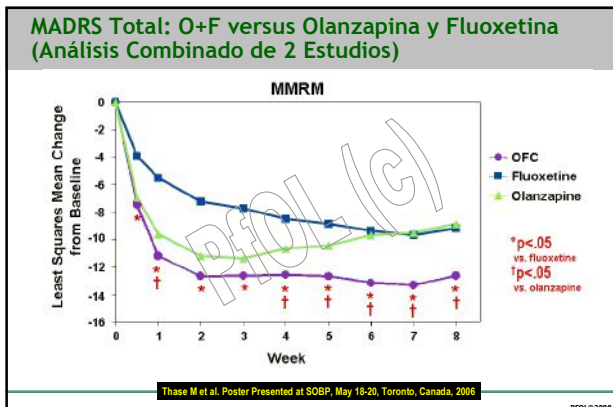
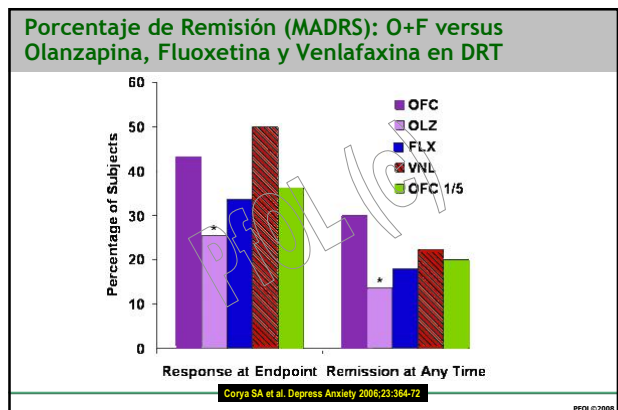
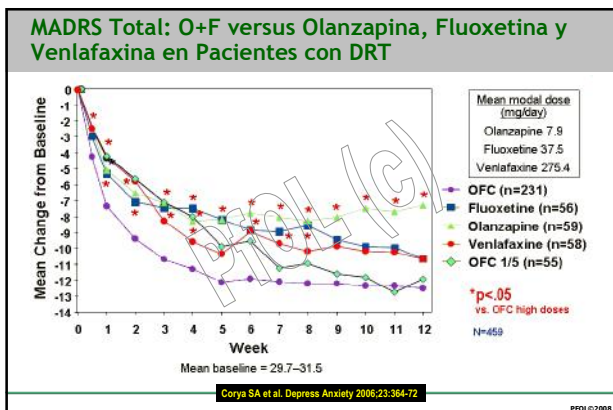
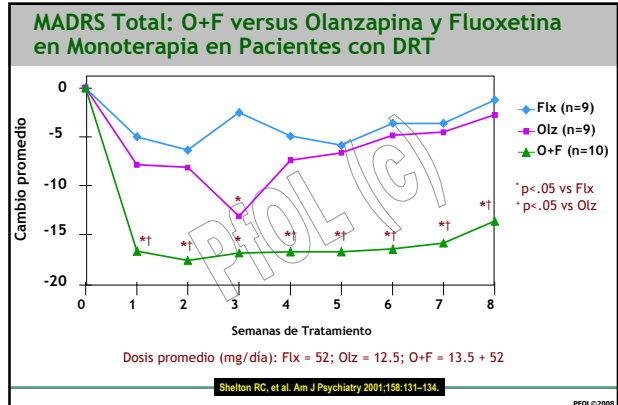
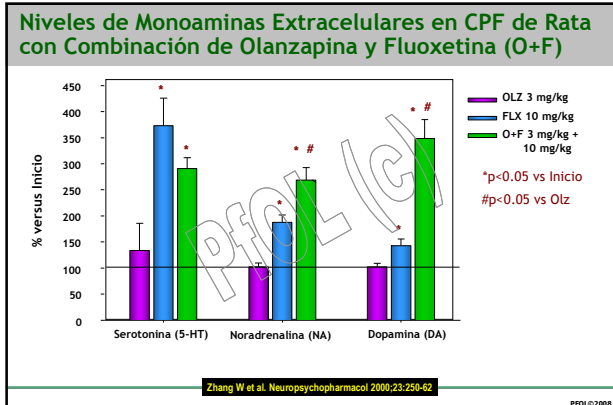
## Curvas de Respuesta del Cortisol al Test DEX/CRH



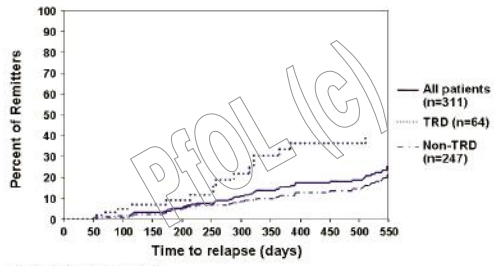
## Sistema de Estimulación Nerviosa Vagal (ENV)







### Tiempo Para Recurrencia. Estudio a Largo Plazo con O+F en Pacientes con DRT



- Kaplan-Meier survival analysis
- Relapse defined as two post-remission MADRS scores  $\geq 16$

Corya SA et al. J Clin Psychiatry 2003; 64:1349-1356

PFOL02008