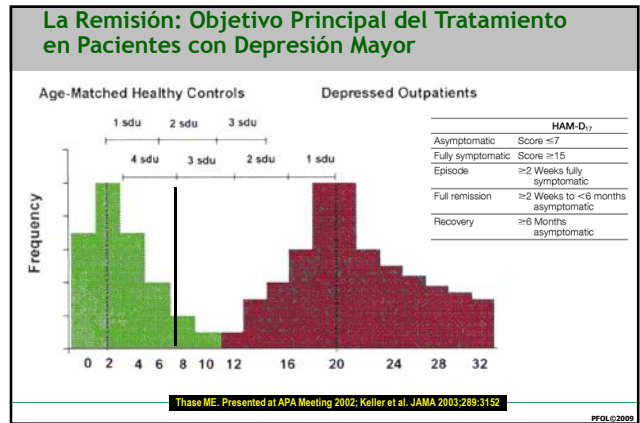
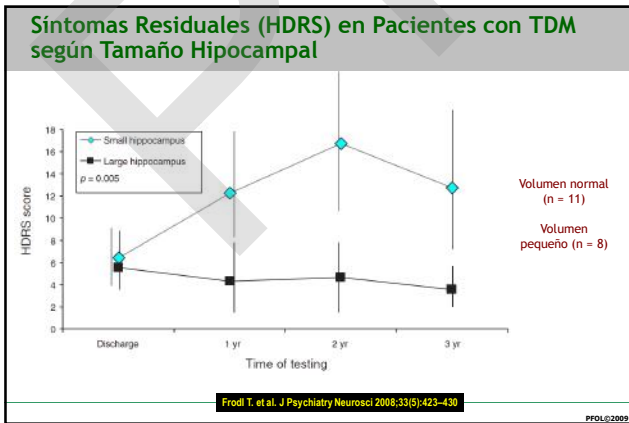
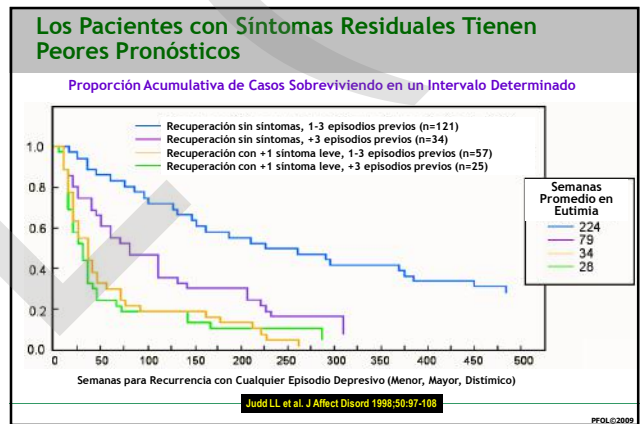
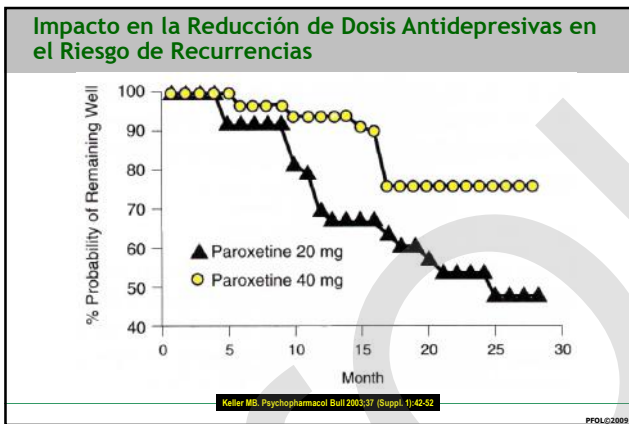
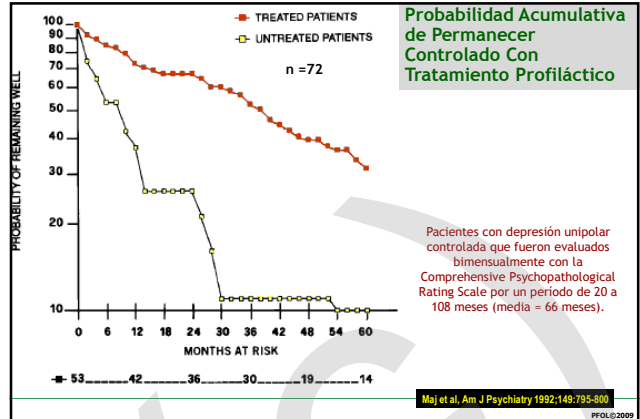


Avances en el Tratamiento de la Depresión. Causas Probables de Refractariedad/Resistencia

Jorge M Tamayo, MD, BMSS



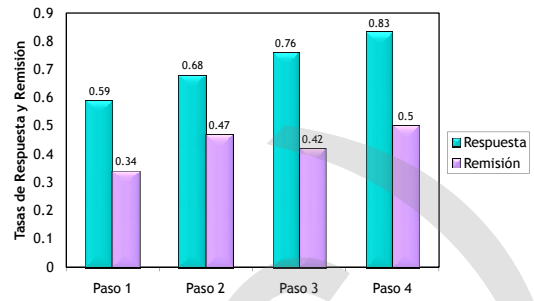
Tasas de Respuesta y Remisión en Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

- De los pacientes diagnosticados con TDM:¹
 - ◆ 65% a 75% muestran una mejoría clínicamente significativa con los antidepresivos (ADT + ISRS)
 - ◆ 40% a 50% muestran una recuperación completa
 - ◆ 25% a 35% muestran sólo una mínima mejoría
- La Depresión refractaria/resistente al tratamiento (DRT) puede observarse hasta en el 30% de los pacientes con TDM²

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

PFOL©2009

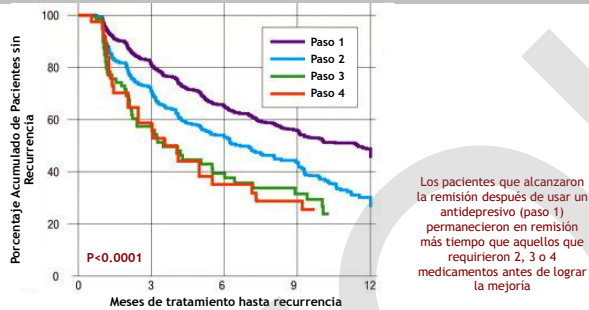
Tasas de Respuesta y Remisión Luego de Uno o Más Intentos de Tratamiento del TDM. STAR-D



Rush AJ et al. CNS Drugs 2009;23:627-647

PFOL©2009

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



Rush AJ et al. Am J Psychiatry November 2006

PFOL©2009

Factores Asociados con Pobre Respuesta en Pacientes con TDM¹

- 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 ocupacional²

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

PFOL©2009

El Concepto de DRT Aún Está por Definirse

- Una revisión sistemática de 47 estudios controlados aleatorizados (ECA) muestra una marcada divergencia metodológica:
 - ◆ Once términos fueron usados para describir DRT
 - ◆ Seis criterios diferentes fueron empleados para definir categorialmente la presencia de DRT
- Los ECA varían sustancialmente en los criterios de dosificación y la duración de los tratamientos.
- Los autores concluyen que es necesario establecer un sistema de referencia validado internacionalmente para reducir las idiosincrasias.

Berlim MT & Turecki G. Eur Neuropsychopharmacol (2007) 17, 696-707

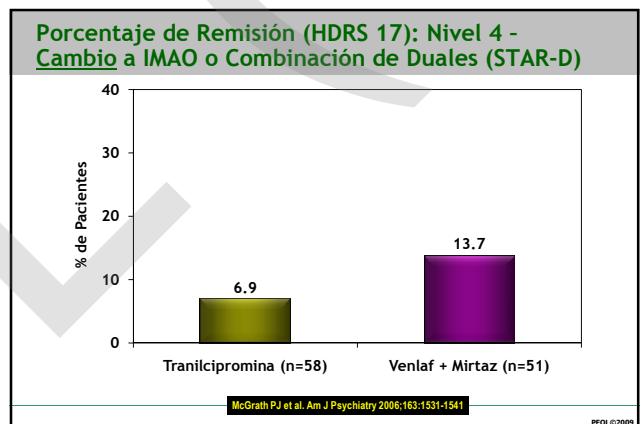
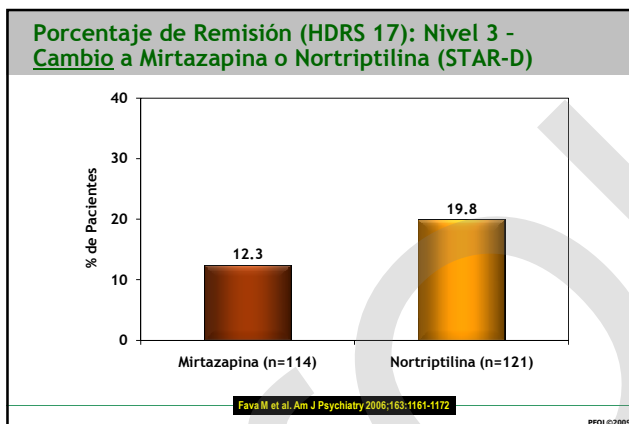
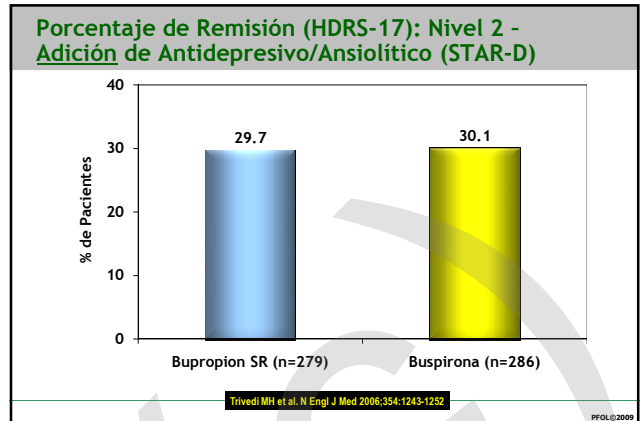
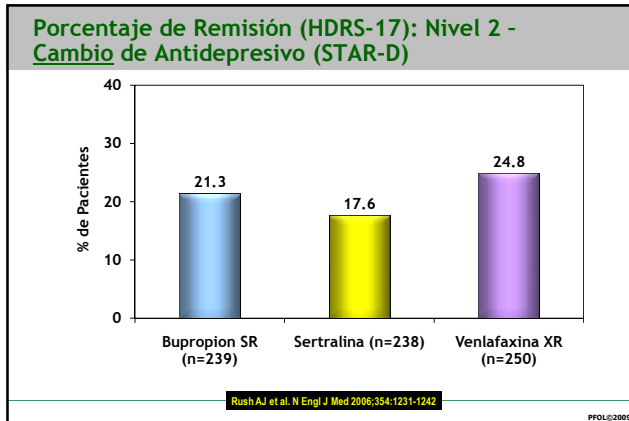
PFOL©2009

Propuesta de Clasificación de la DRT: Niveles de Refractariedad (No Incluye Uso de APs)¹

- La DRT puede ser definida como una falta de respuesta a 2 o más ensayos adecuados (duración y dosis) con ADs de distintas clases farmacológicas (criterio más exigente y frecuente [55%] de todos los publicados)².
- 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

¹ Thase ME. CNS Spectrums 2004;9:818-821; ² Berlim MT & Turecki G. Eur Neuropsychopharmacol (2007) 17, 696-707

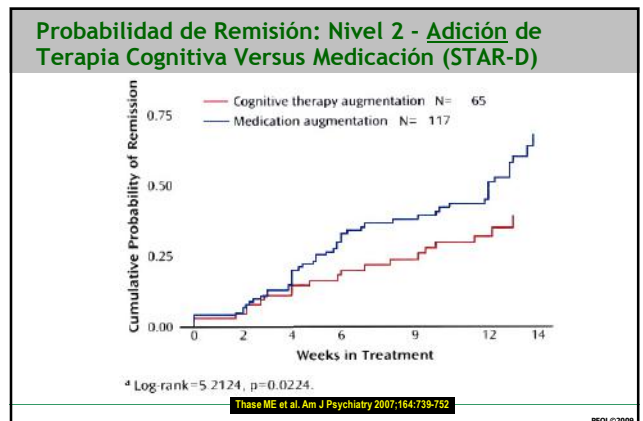
PFOL©2009

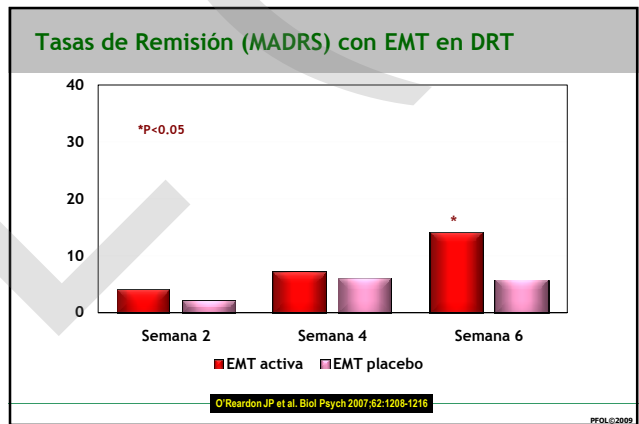
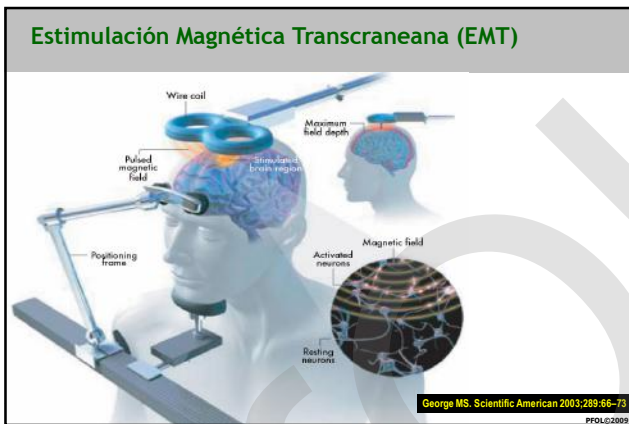
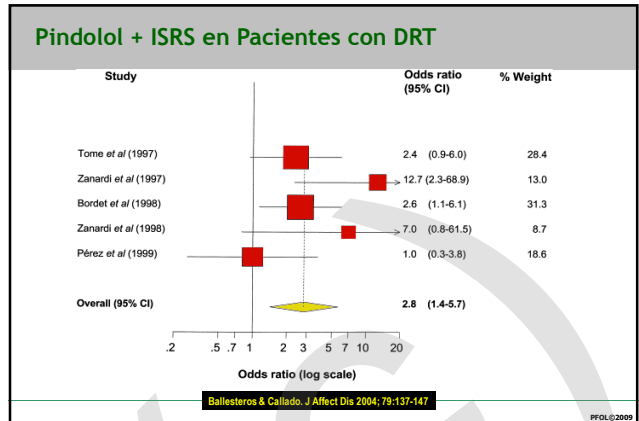
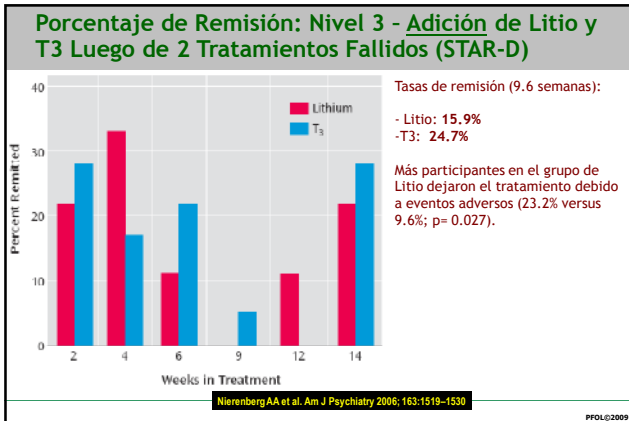


Hallazgos Generales en el STAR-D

- 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





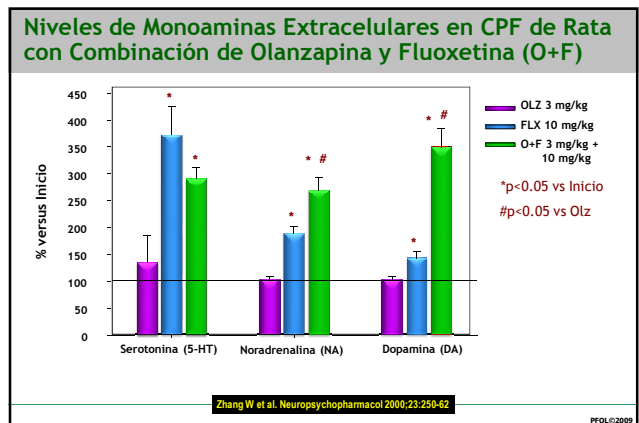
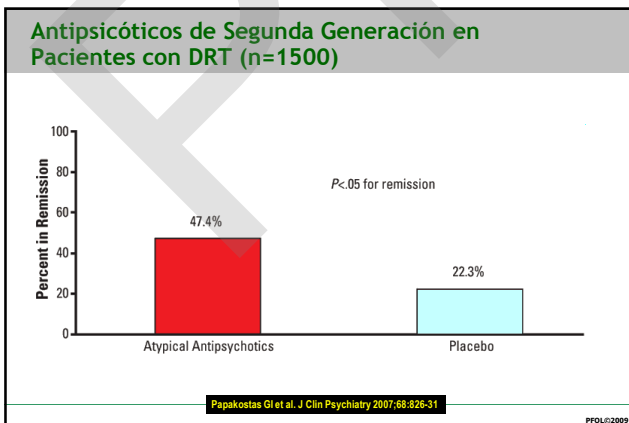
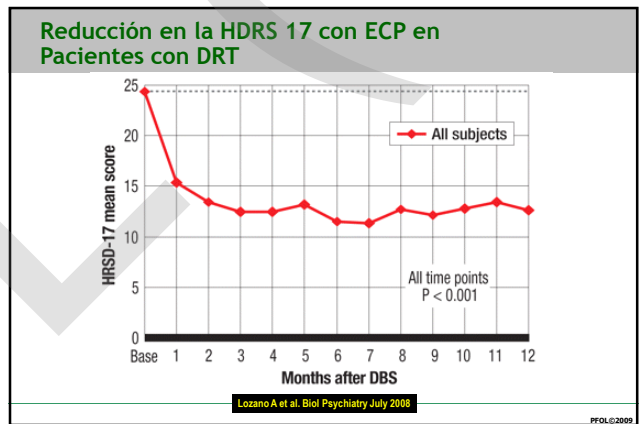
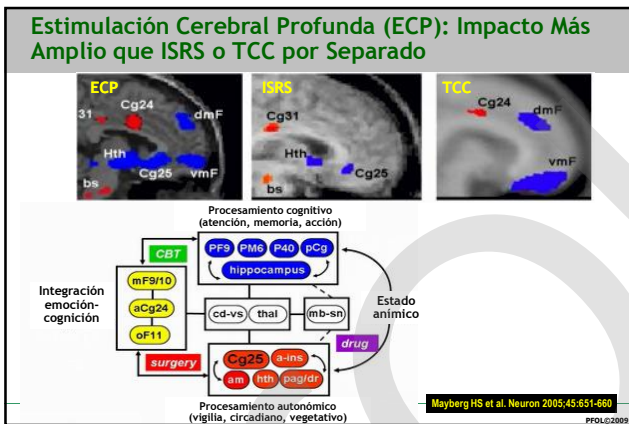
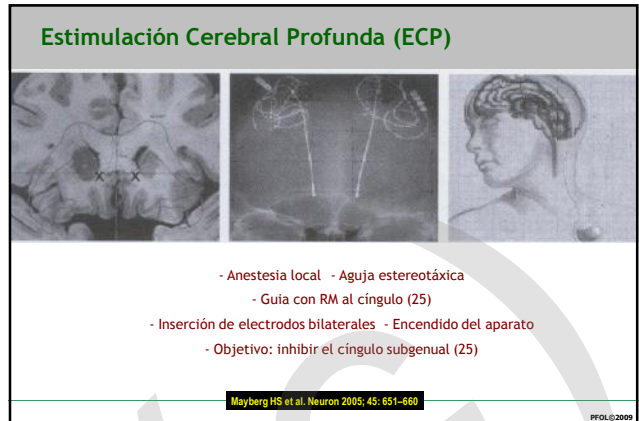
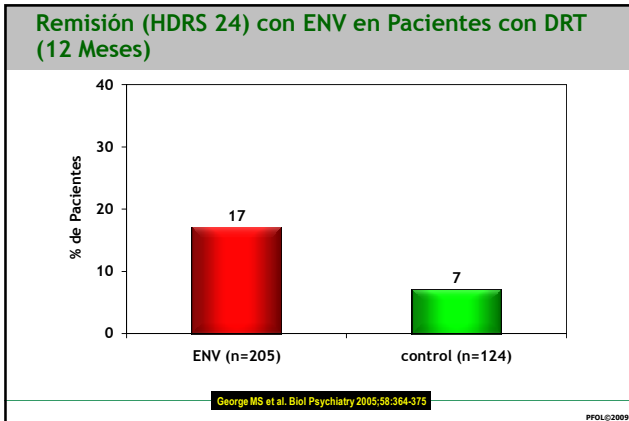
Número de Respondedores a TEC en Pacientes con DRT (HDRS Total)

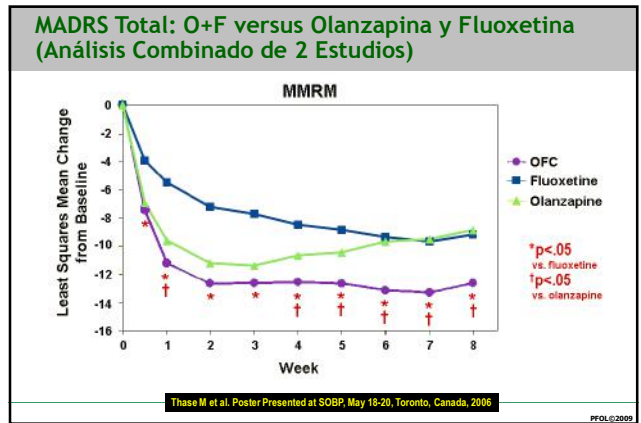
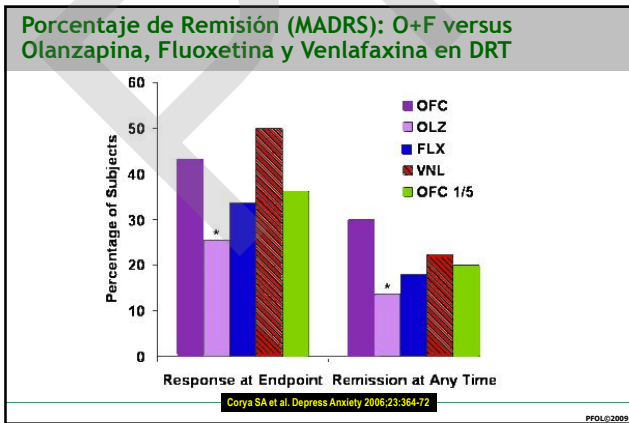
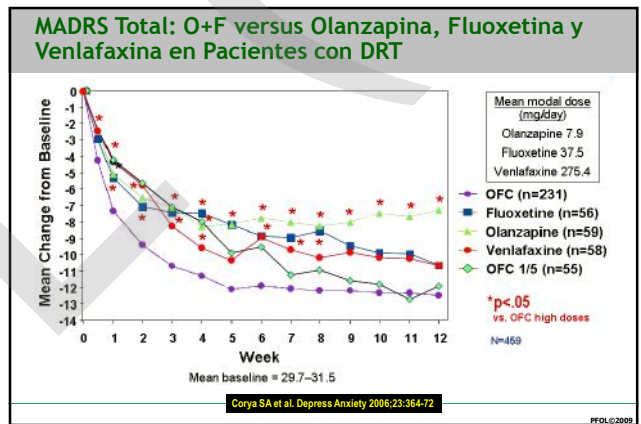
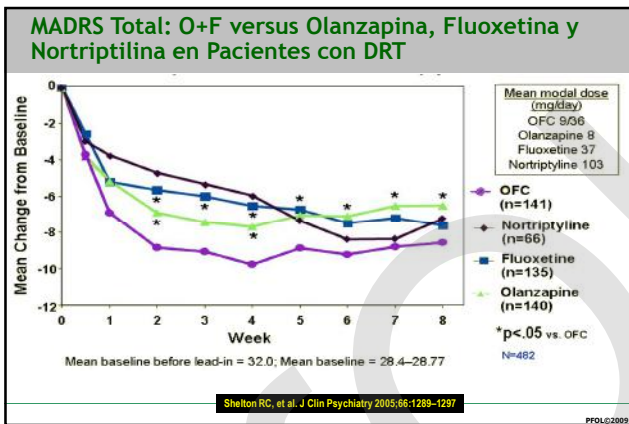
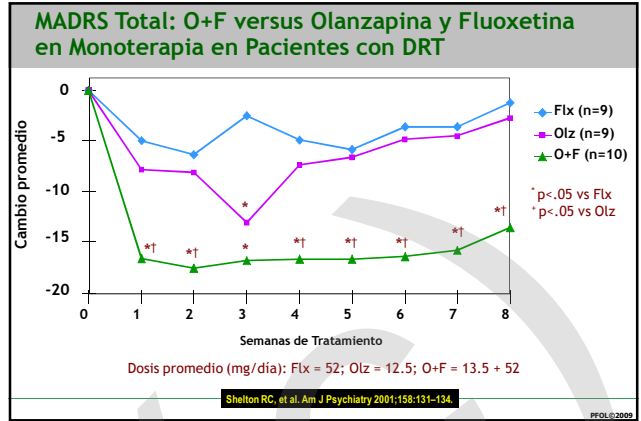
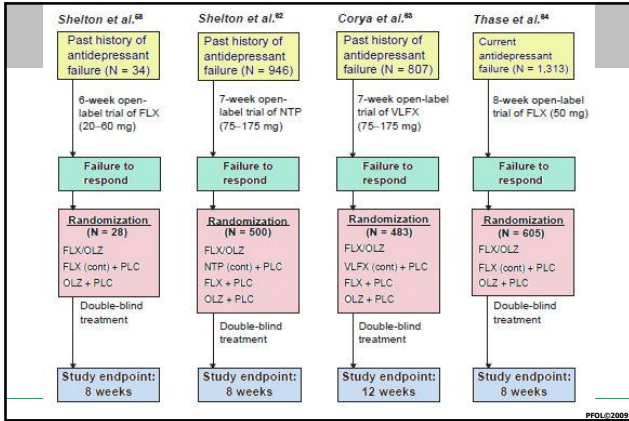
Variable	Total sample (n=41)	Inadequate treatment prior to ECT ^a (n=13)	Adequate treatment (established medication resistance) prior to ECT ^a (n=28)
Pre-ECT HDRS score, mean (S.D.)	26.5 (5.6)	29.3 (5.7)	25.1 (5.2)
Post-ECT HDRS score, mean (S.D.)	10.5 (5.5)	10.8 (5.4)	10.4 (5.1)
≥50% reduction of HDRS scores, n (%) ^b	29 (70.7)	8 (66.7)	21 (72.4)
HRS score ≤7 post-ECT, n (%) ^b	14 (34.1)	6 (50.0)	8 (27.6)

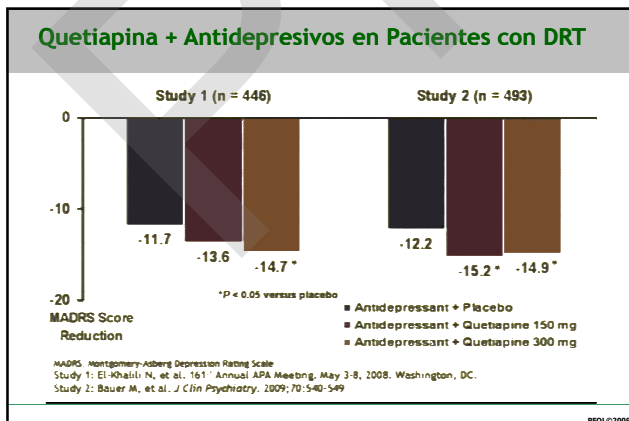
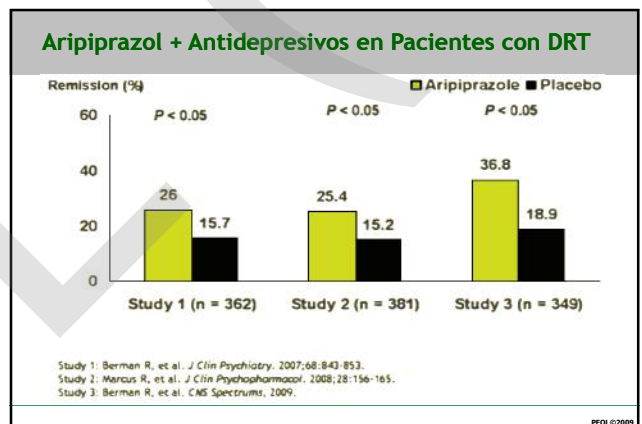
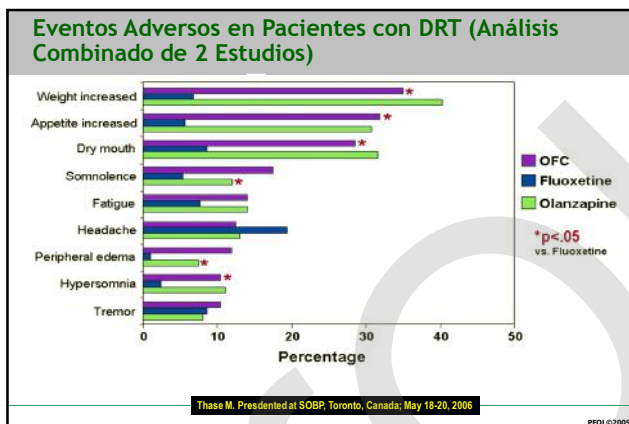
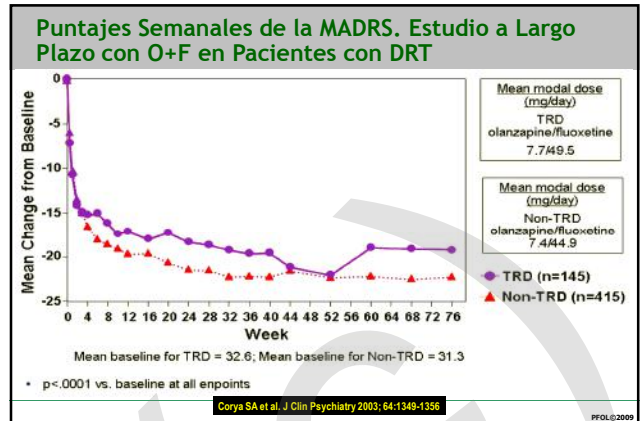
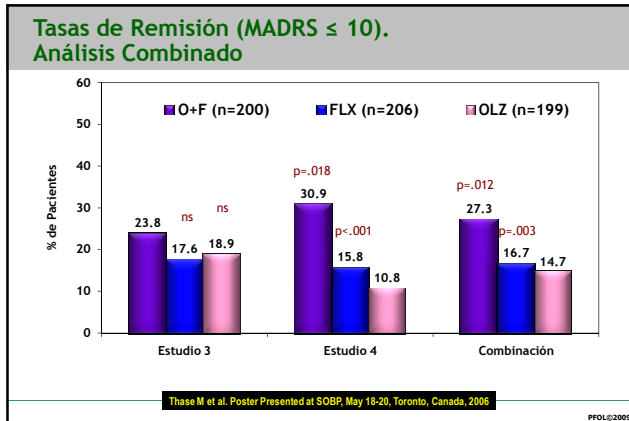
^a HDRS, Escala de Hamilton para depresión; ECT, terapia electroconvulsiva.
^b La respuesta a la TEC se clasificó de dos maneras: (1) >50% reducción en la HDRS post-TEC comparado con pre-TEC (respuesta parcial) y (2) HDRS post-TEC ≤7 (remisión).

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









Consenso Latinoamericano Sobre Depresión Refractaria al Tratamiento (Feb 6-8, 2009)

Editores
 Sergio J. Villaseñor Bayardo
 Juan Ignacio Rosales Barrera

Autores
 Carlos Rojas Malpica
 César Bañuelos Arzac
 Eduardo A. Madrigal de León
 Eduardo Corona Tabares
 Enrique Chávez León
 Fernando López Munguía
 Jaqueline Zuñiga Solana
 Jorge Tamayo Jaramillo
 Juan Ignacio Rosales Barrera
 Juan Luis Vázquez Hernández
 Julio Acha
 Magdalena Ocampo Regla
 Martha Patricia Ontiveros Uribe
 Martín Felipe Vázquez Estupiñán
 Paulina Reyes Silva
 Rafael Castro Román
 Ricardo Secin
 Ricardo Virgen Montelongo
 Roberto Miranda Camacho
 Sergio Javier Villaseñor Bayardo
 Sergio M. Sarmiento
 Yolanda Pica Ruiz

El grupo de expertos estuvo constituido por: Miembros de la Asociación Psiquiátrica Mexicana (APM), Grupo Latinoamericano de Estudios Transculturales (GLADET), Sociedad Mexicana de Neurología y Psiquiatría (SMNYP) y la Sociedad Mexicana de Psiquiatría Biológica (SMPB). Representantes de Venezuela, Perú y Colombia.

1) Término Para Designar la Depresión que no Responde al Tratamiento

- El grupo alcanza el consenso para aceptar la **definición de DRT** predominante en la literatura:
 - Una falta de remisión a 2 o más ensayos farmacológicos (por 6 a 12 semanas y en las dosis adecuadas) con ADs de distintas clases farmacológicas.
- Se define **“Remisión”** como un puntaje de la HAM-D igual o menor a 7 puntos al final del tratamiento y/o ausencia de síntomas depresivos.
- Otros conceptos como **“Respuesta”** (disminución del 50% ó más de la calificación basal de la HAM-D y **“Recuperación”** (ausencia de síntomas y nivel previo de funcionamiento) fueron considerados.

Villaseñor SJ & Rosales JI et al. 2009

PFOL022009

2) Criterios Para Definir la DRT

- Algunos autores sugieren que el término “refractario” sugiere un mayor grado de resistencia^{1,2}. Sin embargo, la distinción entre “refractaria” y “resistente” puede ser arbitraria y ambos términos podrían considerarse como **sinónimos**³.
- Según la **Real Academia de la Lengua**, “refractario” incluye la definición de “resistente” e introduce un elemento crucial, el de no dar la respuesta esperada e incluso opuesta a la esperada.
- En **Latinoamérica** las publicaciones son escasas y ninguna corresponde a un trabajo original. Todas las revisiones usan el término de “refractario”.
- No hubo consenso en el grupo para preferir uno u otro término

1. Souery D et al. Eur Neuropsychopharmacol 1999;9:83-91; 2. O'Reardon et al. Curr Opin Psychiatry 2000;13:93-98; 3. Berlim MT & Turecki G. Eur Neuropsychopharmacol 2007;17:696-707

PFOL022009

3) Evaluación de la DRT

- Es necesario asegurarse de que el **diagnóstico** sea **correcto** descartando trastornos psiquiátricos no afectivos, depresión bipolar o comorbilidades con otros trastornos psiquiátricos o episodios afectivos secundarios a otras condiciones, medicamentos o drogas.
- Las **dosis recomendadas** y la **duración** de los tratamientos deben estar basadas en la evidencia científica: 6-8 semanas y hasta 300 mg/día de imipramina o equivalentes.
- También es esencial valorar la utilización concomitante de la **psicoterapia** que parece añadir valor respecto al uso de los medicamentos solos.
- La evaluación de la falta de **adherencia** al tratamiento es esencial, ya que da cuenta de hasta un 20% de los casos considerados refractarios/resistentes.

Villaseñor SJ & Rosales JI et al. 2009

PFOL022009

Nombre	Dosis/día Optima	Dosis/día Máxima	4) Manejo de la DRT: Optimización
Antidepresivos Tricíclicos			
• Nortriptilina	75 mg	125 mg	
• Imipramina y otros	150 mg	250 mg	
Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAOs)			
• Fenezlina	45 mg	90 mg	
• Trancipromina	30 mg	60 mg	
Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRSs)			
• Fluoxetina	20 mg	60 mg	
• Fluvoxamina	50 mg	150 mg	
• Paroxetina	20 mg	60 mg	
• Sertralina	50-100 mg	150-200 mg	
• Escitalopram	10 mg	30 mg	
Inhibidores de la Recaptura de Serotonina y Noradrenalina (ISRNs)			
• Venlafaxina	150 mg	350 mg	
• Duloxetina	60 mg	120 mg	
Otros Antidepresivos			
• Trazodona	300 mg	600 mg	
• Bupropión	300 mg	450 mg	
• Mirtazapina	15 mg	45 mg	

Villaseñor SJ & Rosales JI et al. 2009

PFOL022009

5) Manejo de la DRT: Adición

Fármacos	Justificación y resultado de Eficacia	Riesgos
ISRS + ISRS	✓ Escasa justificación ✓ inhibición del CYP450	• riesgo de síndrome serotoninérgico
ISRS + ADT	✓ Potenciación NA-5HT ✓ inhibición del CYP450 ✓ Preferir la combinación de un ISRS con un ADT noradrenérgico	• Riesgo de toxicidad por el aumento de las concentraciones plasmáticas del ADT
ISRS + otros AD	✓ Preferir maprotilina, reboxetina o bupropión ✓ Buenos resultados en DRT	• Asociaciones seguras con pocos riesgos, salvo posibles crisis comiciales con maprotilina
ADT + ADT	✓ Escasa justificación	• Poco recomendable por efectos anticolinérgicos y serotoninérgicos

Villaseñor SJ & Rosales JI et al. 2009

PFOL022009

5) Manejo de la DRT: Adición

Fármacos	Justificación y resultado de Eficacia	Riesgos
ADT + otros AD	✓ clomipramina + maprotilina	• Riesgo de crisis comiciales
NaSSA + otros AD	✓ Combinación de mecanismos de acción diferentes y sumatorios ✓ Resultados positivos en DRT	• Buena tolerancia; el bloqueo 5HT ₂ y 5HT ₃ impide sindr. serotoninérgico
IMAO + ISRS	✓ Efecto de potenciación serotoninérgico ✓ Asociación poco eficaz	• Muy peligrosa • Síndromes serotoninérgicos graves
IMAO + ADT	✓ Seguridad relativa. ✓ Asociar ADT con actividad NA en dosis bajas.	• Alto riesgo de interacción
IMAO + otros AD	✓ Se ha propuesto la asociación con mianserina. ✓ Las referencias son escasas	• Seguridad relativa
RIMA + AD	✓ Se ha utilizado la Moclobemida junto con ISRS y ADT	• Bien tolerada • Riesgo de Síndrome serotoninérgico

Villaseñor SJ & Rosales JI et al. 2009

PFOL022009

6) Manejo de la DRT: Potenciación

- Potenciación se refiere a la **adición de otros medicamentos** no antidepresivos pero que pueden potenciar el efecto terapéutico de los antidepresivos:
 - litio, T3 (Triyodotironina) , antipsicóticos de segunda generación (Olanzapina, Quetiapina, Aripiprazol), psicoestimulantes, neuromoduladores, estrógenos, precursores de la serotonina , testosterona, modafinilo , pindolol, pramipexol, etc.
 - técnicas no farmacológicas como la terapia electroconvulsiva, la fototerapia, la estimulación vagal, la estimulación magnética transcraneal y la estimulación cerebral profunda.

Villaseñor SJ & Rosales JI et al. 2009

PFOL©2009

Nombre	Dosis/día Optima	Eficacia	6) Manejo de la DRT: Potenciación
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Litio ▪ Triyodotironina (T3) ▪ Tiroxina (T4) ▪ Olanzapina + FLX ▪ Aripiprazol ▪ Quetiapina ▪ Metilfenidato y anfetaminas 	0.8 a 1.2 mEq/l 50 µg 200-500 µg 6/20 a 12/40 mg 15-30 mg 300 mg 10-20 mg	adecuada adecuada adecuada evidencia sólida buena evidencia evidencia escasa	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Modafinilo ▪ Anticonvulsivantes ▪ Pindolol 	200 - 400 mg Dosis variables 2.5 mg c /8 horas	estudios no controlados estudios abiertos pobre evidencia mayor rapidez de acción?	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ estrógenos 	Dosis no definidas	resultados mxtos	

Villaseñor SJ & Rosales JI et al. 2009

PFOL©2009

Resumen del Consenso Latinoamericano en DRT

Se define a la DRT como la **falta de remisión** de la sintomatología depresiva después del uso de **dos esquemas** de tratamiento antidepresivo de diferentes grupos en **dosis óptima** por **6 a 12 semanas** con adecuada adherencia.

Se decide un **cambio en el esquema** de tratamiento cuando:

- A. 4 semanas sin respuesta
- B. 6 semanas con respuesta parcial no ascendente
- C. 12 semanas sin remisión

Estrategias con algún nivel de evidencia:

- A. **Optimizar** la dosis
- B. **Sustitución** de antidepresivo
- C. **Potenciación** de antidepresivos:
 - a) dos antidepresivos
 - b) antidepresivo + antipsicótico segunda generación
 - c) antidepresivo + estabilizador del estado de ánimo
 - d) antidepresivo + otros medicamentos
- D. **Otras adiciones:** fototerapia, psicoterapia, terapia electroconvulsiva

Villaseñor SJ & Rosales JI et al. 2009

PFOL©2009