



NEUROBIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN. LAS VENTAJAS DE UN ANTIDEPRESIVO CON MECANISMO DUAL

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

Declaración de Intereses

- El expositor ha recibido honorarios en calidad de conferencista o como parte de asesorías a las siguientes compañías farmacéuticas:
 - Pfizer
 - Lilly
 - GSK
 - Lundbeck/Biocodex
 - Janssen
- El expositor (no) está involucrado con actividades de investigación, (ni) ha recibido fondos para investigación de ninguna compañía farmacéutica
- El expositor ha recibido apoyo para participar en actividades de educación médica continuada (CME) por parte de Abbott, Sanofi-Aventis, Pfizer, Roemmers y Lilly



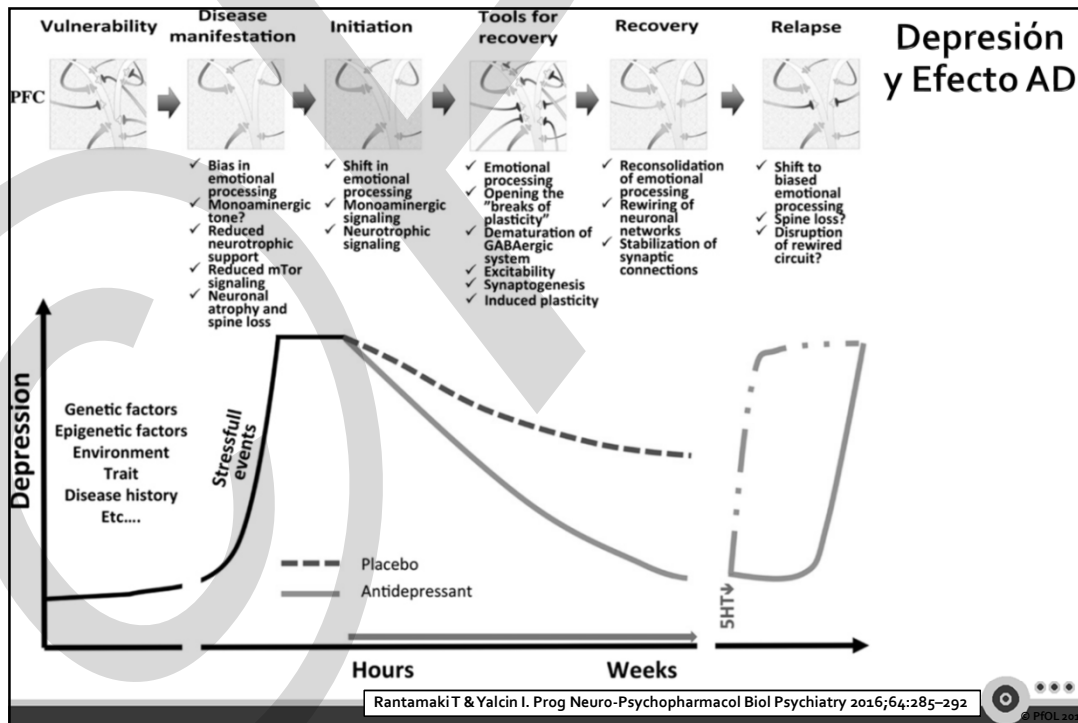


Monoaminas y Depresión Mayor

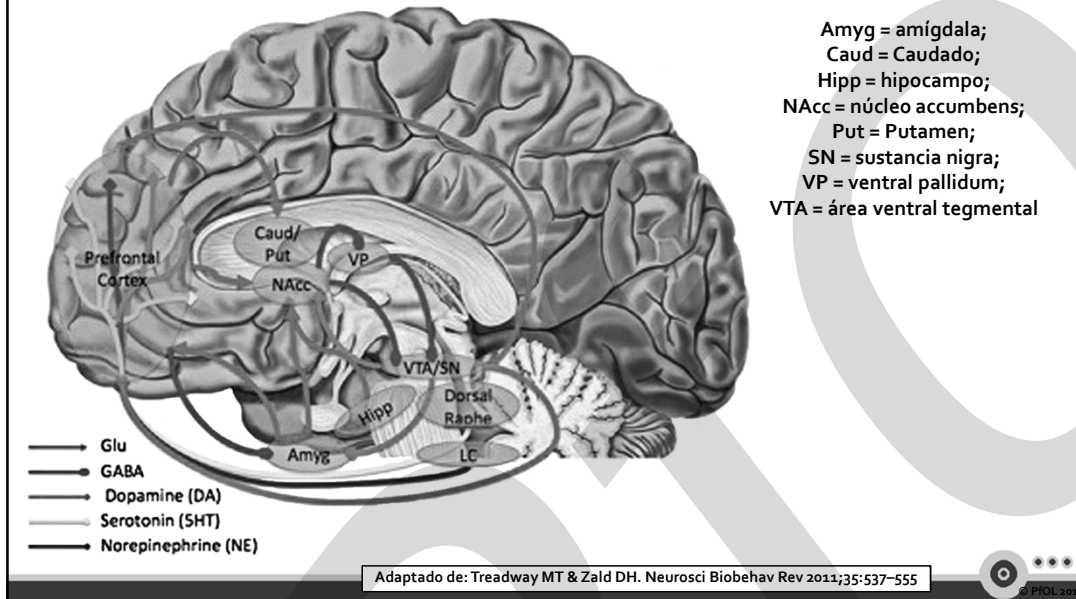
- 2 Estrés y Alteraciones del Eje HHA en Depresión Mayor
- 3 Procesos Inflamatorios en Depresión Mayor
- 4 Alteraciones Neurotróficas en Depresión Mayor
- 5 Anormalidades Celulares y Estructurales en Depresión Mayor
- 6 Farmacoterapia del Trastorno Depresivo Mayor



© PFDL 2017



Regiones, Circuitos y Neurotransmisores Afectados en TDM



El Sistema Noradrenérgico es Tan Importante como el Serotoninérgico en el Balance Emocional

- 5-HT (CPF) → Control de respuestas espontáneas o prematuras e inhibición de comportamientos inapropiados (impulsividad), modulación del afecto y funciones motoras.
- NA (CPF) → efectos modulatorios en atención y vigilia y funciones cognitivas como atención, memoria de trabajo, motivación, procesamiento de las relaciones causales, inhibición de respuestas inapropiadas, comportamiento propositivo organizado, integración emoción-cognición.
- La mejoría en funciones cognitivas de los pacientes con TDM depende exclusivamente de la acción NA.

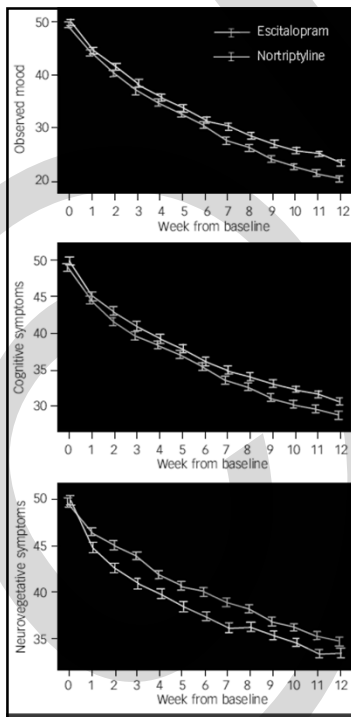
Robbins TW. *Prog Brain Res* 2000;126:469-483; Celada P et al. *Front Integr Neurosci* 2013;19(7); Homan P et al. *Transl Psychiatry* 2015;5:e532

Niveles de Neurotransmisores en Orina [Deprimidos Versus Controles]

Grupo	Dopamina ($\mu\text{g}/\text{gr}$ creatinina)	Noradrenalina ($\mu\text{g}/\text{gr}$ creatinina)	Serotonina ($\mu\text{g}/\text{gr}$ creatinina)	Ac. Kinurénico ($\mu\text{mol}/\text{gr}$ creatinina)
CONTROL (n=4490)	144.7	33.6	90.1	23.6
DEPRIMIDOS (n=1399)	174.4	44.2	128.3	30.8
Diferencias estadísticas (cohen's d - % diferencia)	0.5 (21%) P < 0.0001	0.6 (32%) P < 0.0001	0.6 (42%) P < 0.0001	0.5 (30%) P < 0.001

Estos resultados sugieren que en pacientes deprimidos se encuentran alteraciones similares en la actividad de las enzimas AAAD (amino descarboxilaxasa), DBH (dopamine beta hidroxilasa), PNMT (feniletanolamina-N-metil transferase), and TH (tiroxina hidroxilasa) observadas en modelos de estrés crónico

Peacock BN et al. Comprehensive Psychiatry 2017;73:168-180



Diferencias entre Nortriptilina y Escitalopram en Medidas Dimensionales de la Depresión

Afecto: $\beta = 0.098$; 0.049 a 0.147 - $p < 0.001$

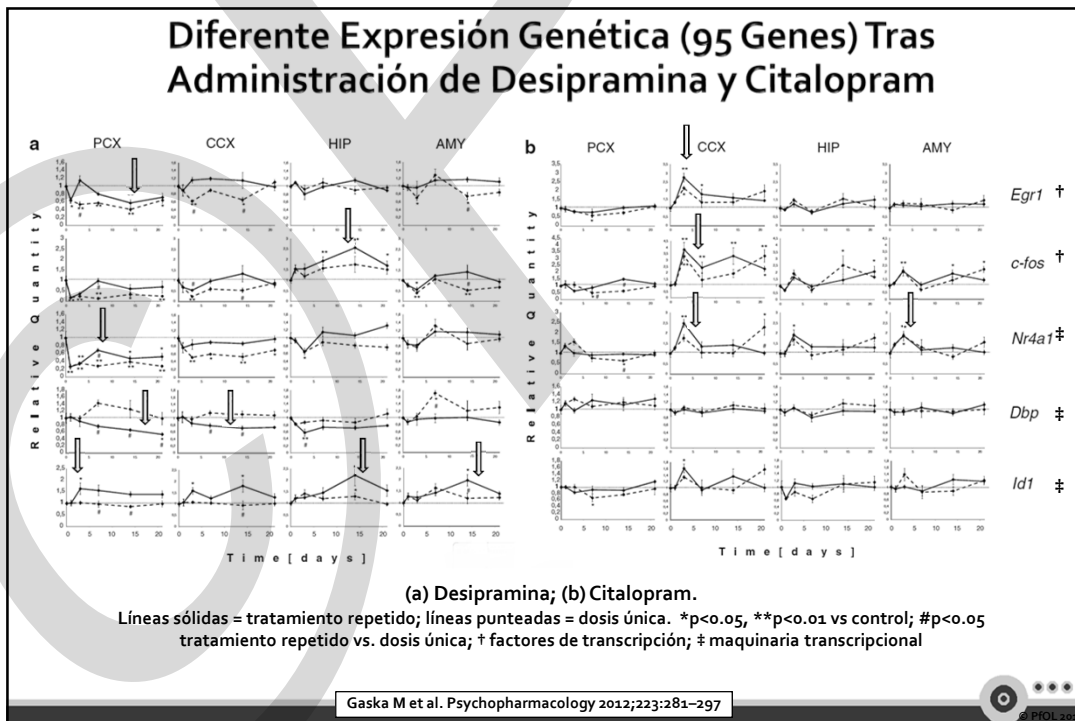
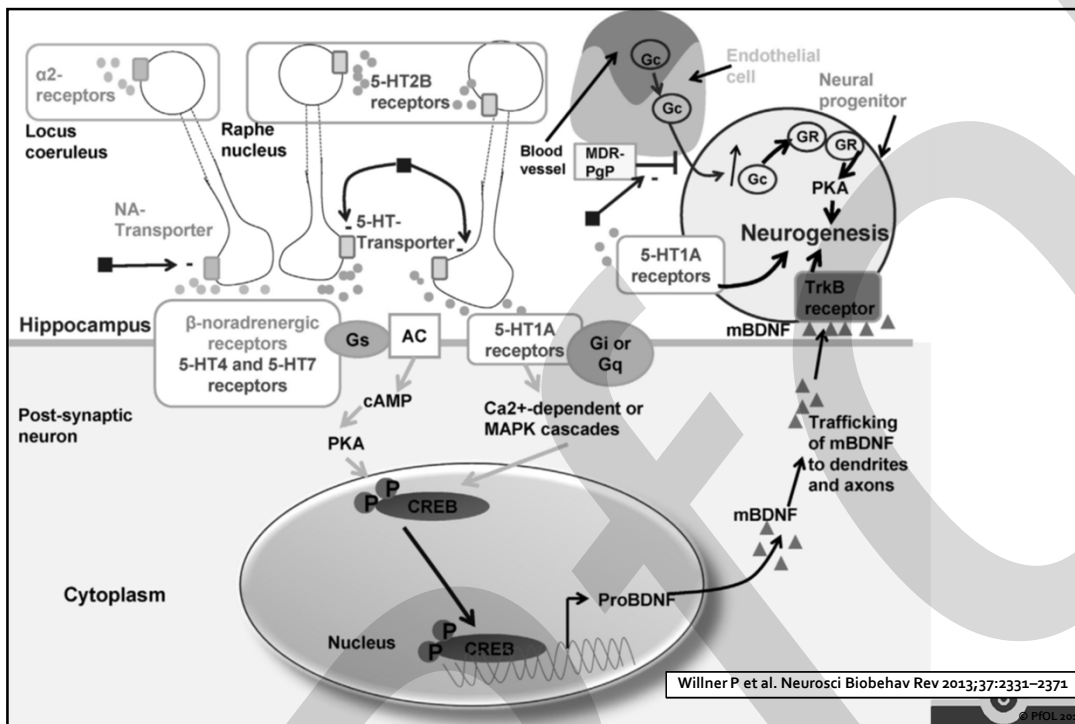
β = Coeficiente de regresión estandarizado

Síntomas Cognitivos: $\beta = 0.086$; 0.039 a 0.134 - $p < 0.001$

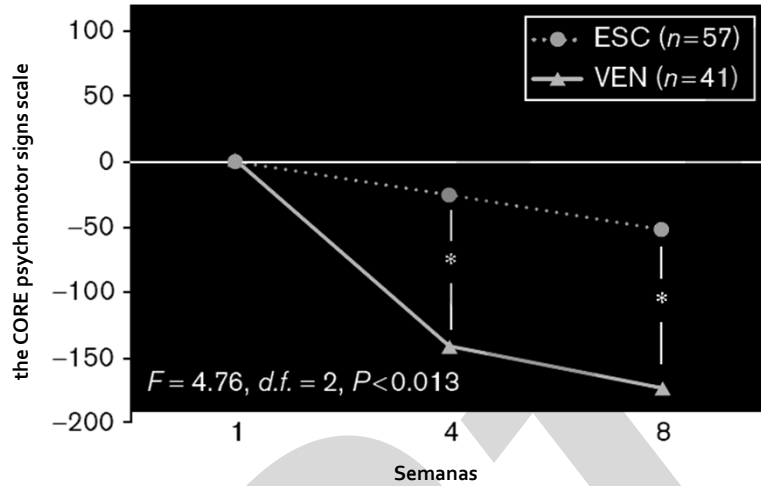
Síntomas Neurovegetativos: $\beta = -0.156$; -0.209 a -0.103 - $p < 0.001$

Uher R et al. Br J Psychiatry 2009;194:252-259





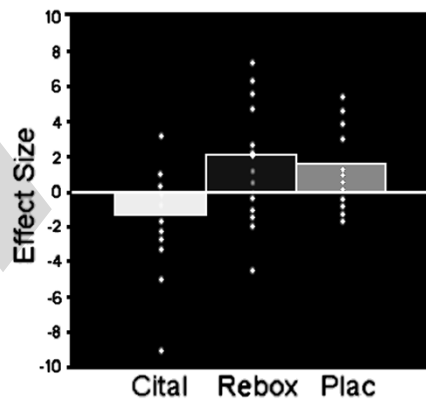
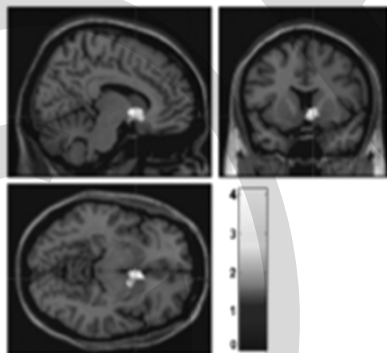
Venlafaxina es Superior a Escitalopram en Pacientes Deprimidos con Retardo Psicomotor



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



Disminución de Actividad de Circuitos de Recompensa con ISRS

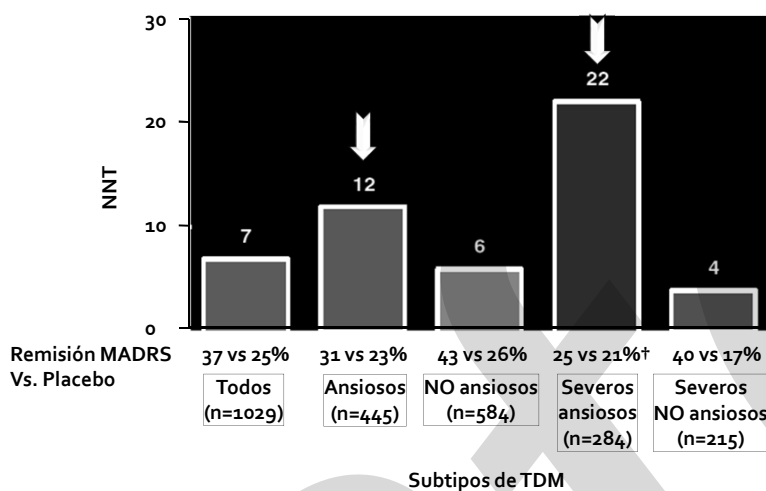


$P < 0.001$ - Citalopram vs. Placebo (estimulo visual: chocolate)

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



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

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]

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

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.

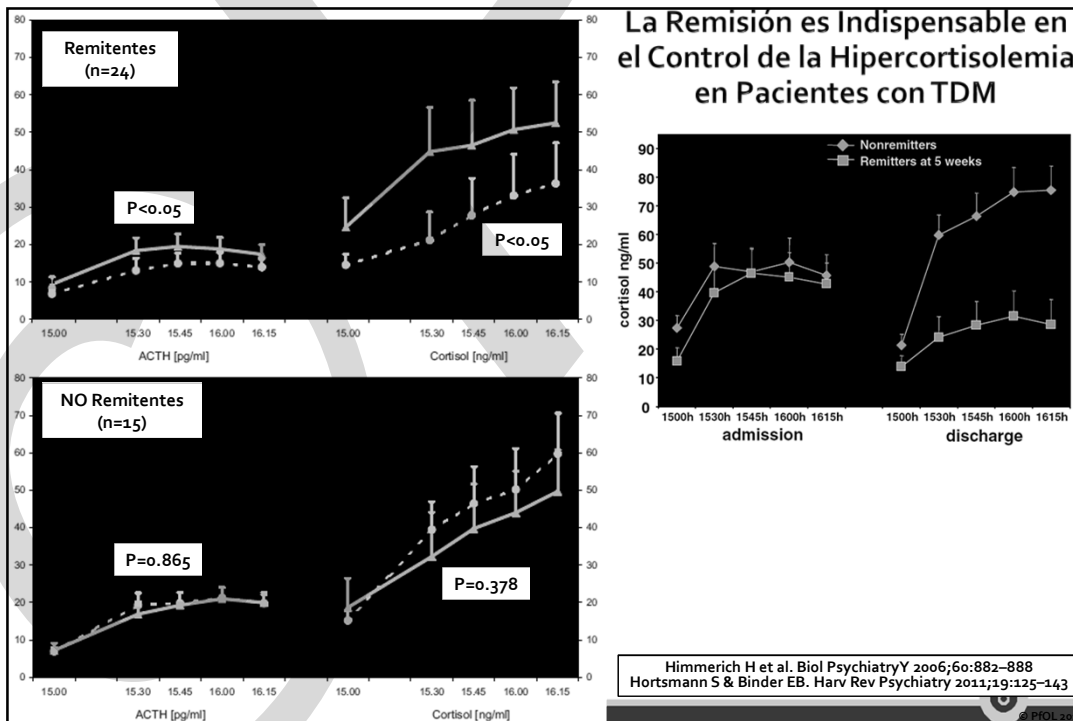
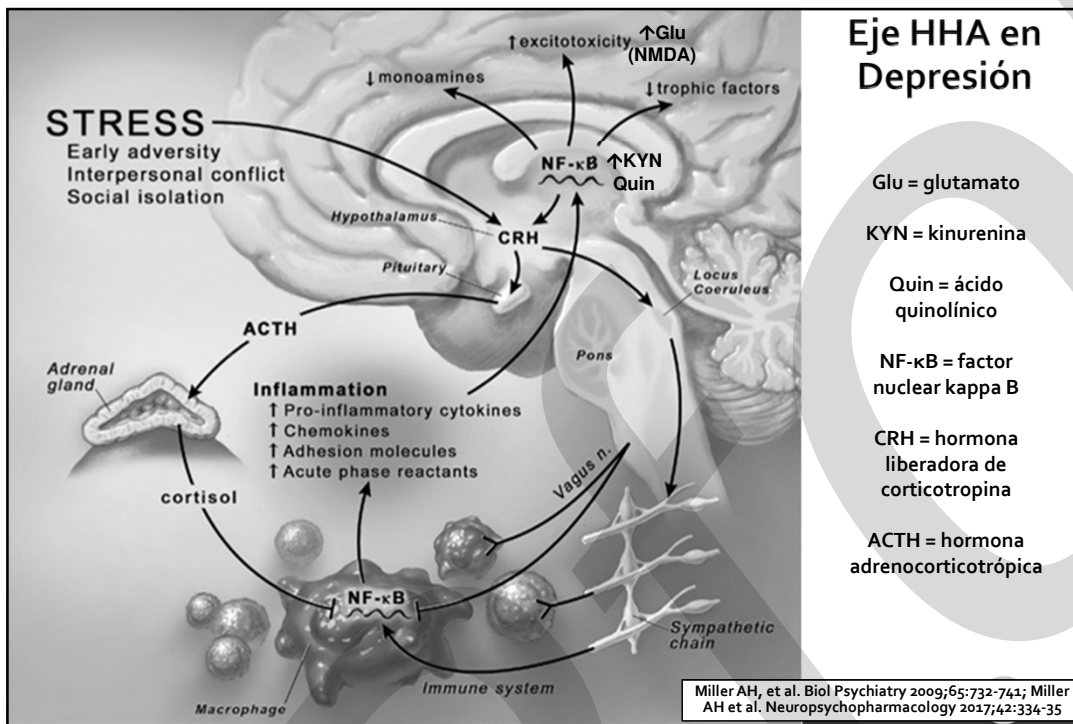
Bradley AJ & Lenox-Smith AJ. J Psychopharmacol 2013;27:740–758



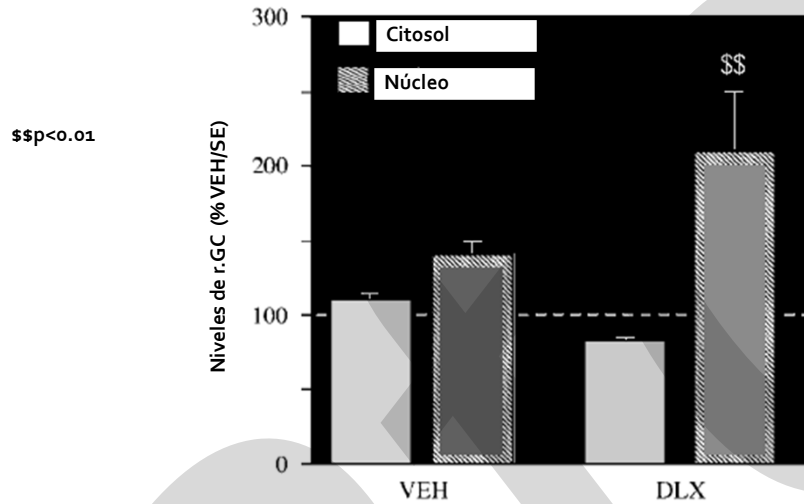
Estrés y Alteraciones del Eje HHA en Depresión Mayor

- 1 Monoaminas y Depresión Mayor
- 3 Procesos Inflamatorios en Depresión Mayor
- 4 Alteraciones Neurotróficas en Depresión Mayor
- 5 Anormalidades Celulares y Estructurales en Depresión Mayor
- 6 Farmacoterapia del Trastorno Depresivo Mayor





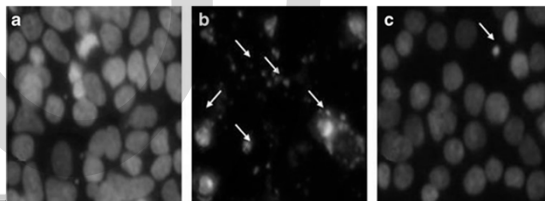
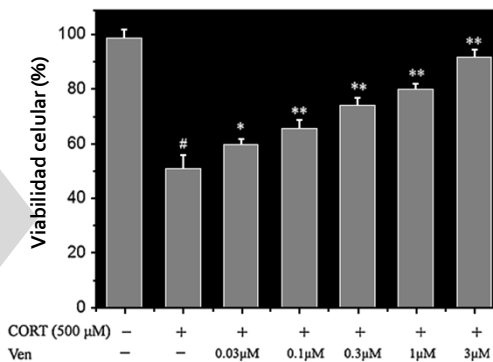
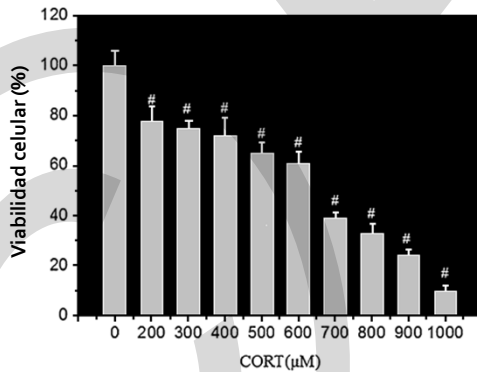
Efecto del Estrés en la Expresión de Receptores de Glucocorticoides en Hipocampo de Ratas



Molteni R et al. Neuropsychopharmacology 2009;34:1523-32



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

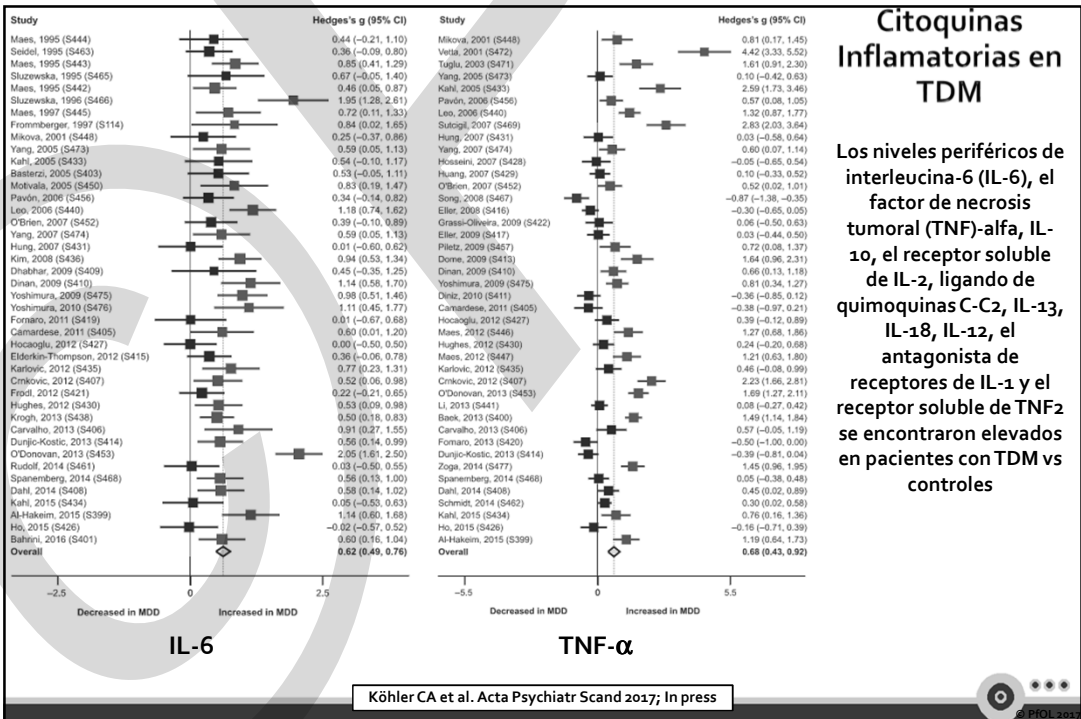
Wang H et al. Psychopharmacology 2013;228:129-141



3

Procesos Inflamatorios en Depresión Mayor

- 1 Monoaminas y Depresión Mayor
- 2 Estrés y Alteraciones del Eje HHA en Depresión Mayor
- 4 Alteraciones Neurotróficas en Depresión Mayor
- 5 Anormalidades Celulares y Estructurales en Depresión Mayor
- 6 Farmacoterapia del Trastorno Depresivo Mayor



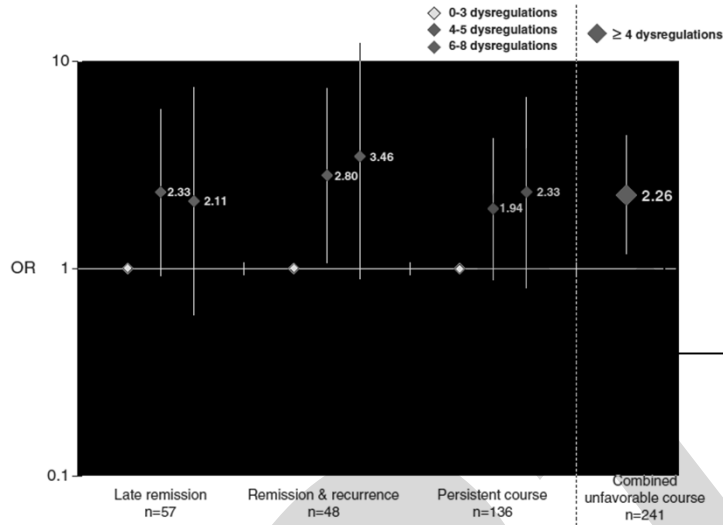
Citoquinas Inflamatorias en TDM

Los niveles periféricos de interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, IL-10, el receptor soluble de IL-2, ligando de quimocinas C-C2, IL-13, IL-18, IL-12, el antagonista de receptores de IL-1 y el receptor soluble de TNF2 se encontraron elevados en pacientes con TDM vs controles

Köhler CA et al. Acta Psychiatr Scand 2017; In press



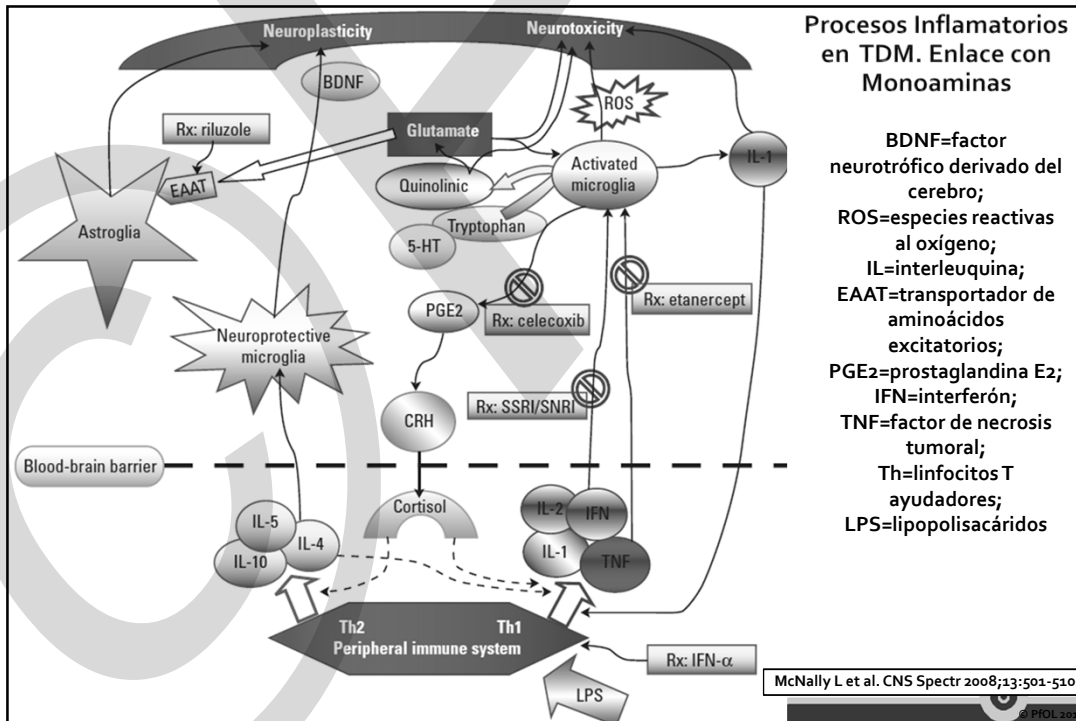
Impacto de Factores Inflamatorios y Metabólicos en el Curso de la Depresión



Factores:
 PCR, IL-6, FNT α
 Circunferencia abdominal, TGs, HDL, P.A. y Glucemia en ayunas

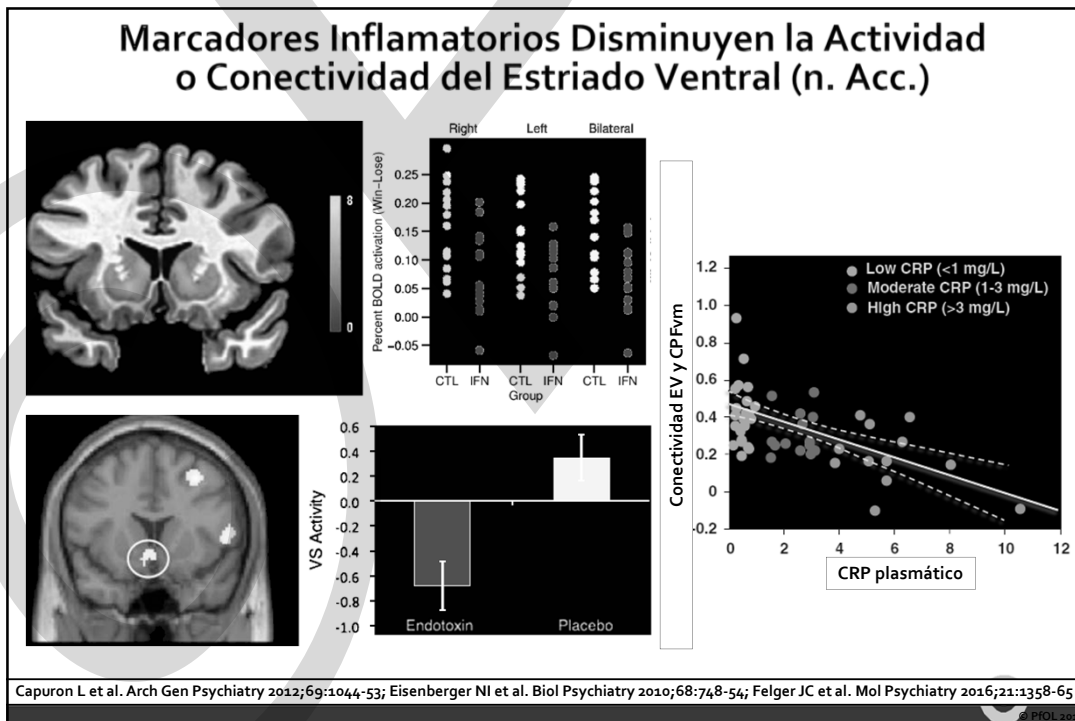
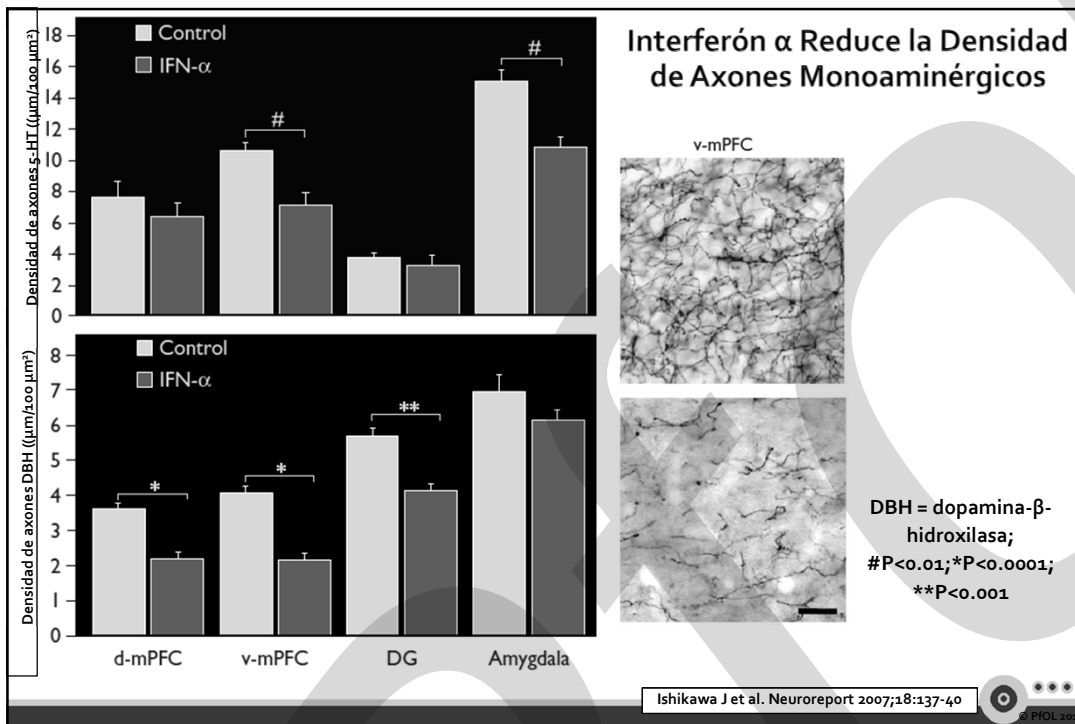
↑ IL-6, ↓ HDL, ↑ TGs e hiperglucemia se asocian a **cronicidad**

Vogelzangs N et al. Neuropsychopharmacol 2014;39:1624-1634

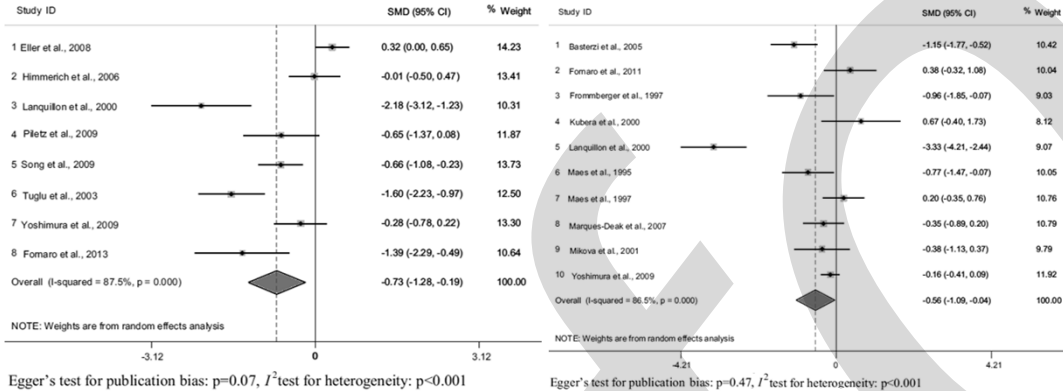


McNally L et al. CNS Spectr 2008;13:501-510

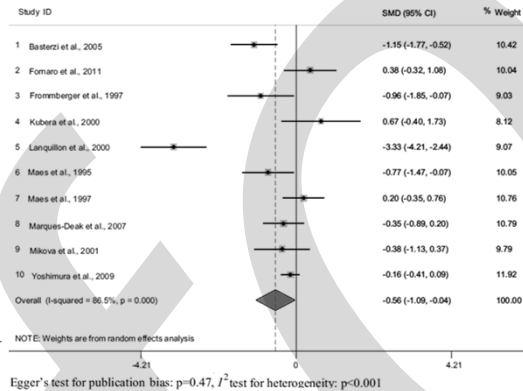




El Tratamiento Antidepresivo que Lleva a la Eutimia Puede Reducir la Inflamación (Meta-Análisis)



TNF- α

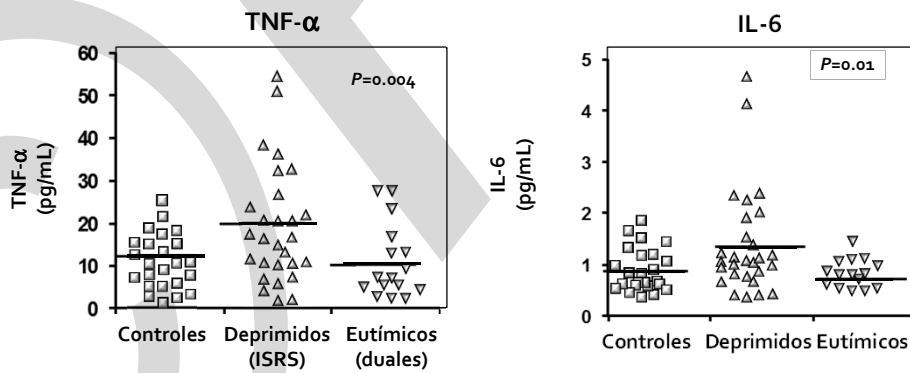


IL-6

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

© PLOL 2015

El Tratamiento Antidepresivo que Lleva a la Eutimia Puede Reducir la Inflamación

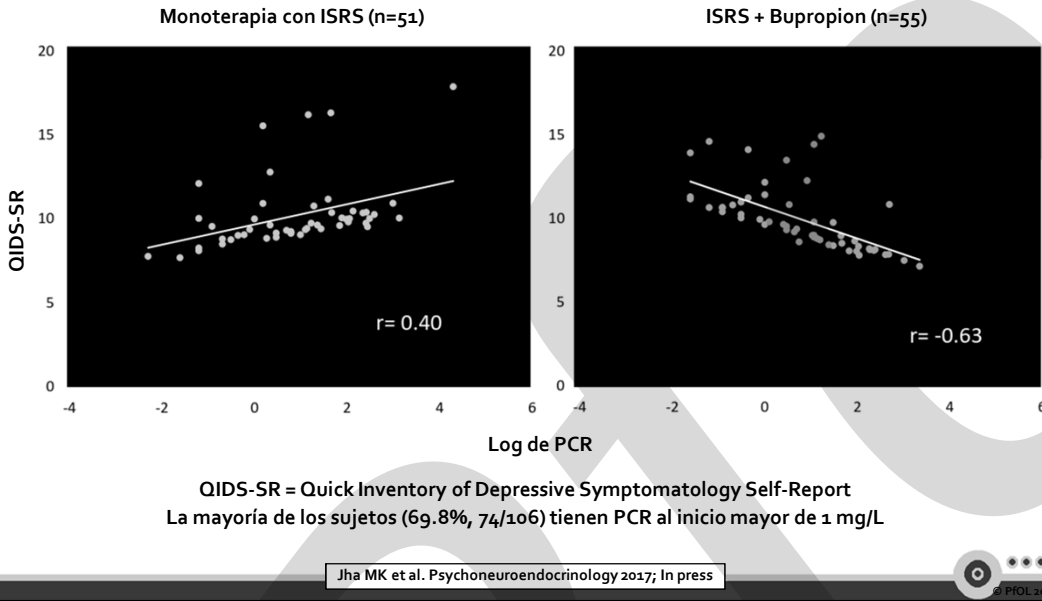


Controles (n=24) vs. deprimidos tratados con ISRS (n=28) vs. eutímicos refractarios a ISRS y tratados con duales o adición de litio (n=16)

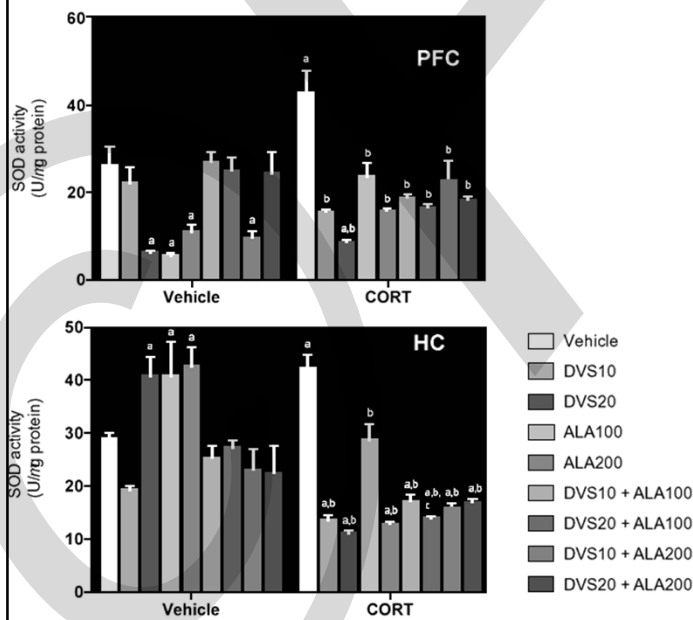
O'Brien SM et al. J Psychiatr Res 2007;41:326-331

© PLOL 2015

La Elevación en la PCR se Asocia con Pobres Resultados con ISRS



Desvenlafaxina Protege Contra el Estrés Oxidativo en CPF e Hipocampo



Los ratones fueron inyectados con vehículo o cortisol (20mg/kg, s.c.) por 21 días consecutivos.

a. $p=0.05$ vs. vehículo,
b. $p=0.05$ vs. CORT,
c. $p=0.05$ vs. ALA100.

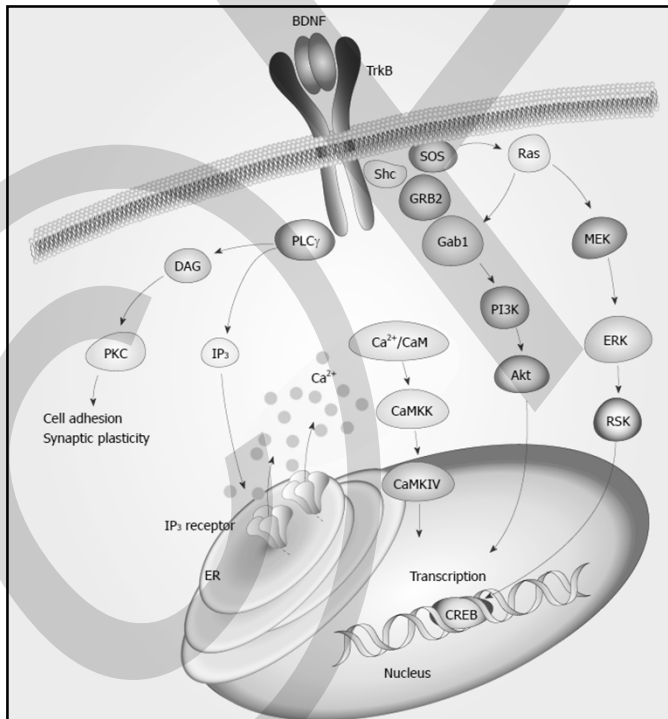
CORT—corticoesterona;
DVS—desvenlafaxina;
ALA—ácido alfa-lipoico (antioxidante);
SOD—superóxido dismutasa

Chaves-Silva et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2016;64:142-148

4

Alteraciones Neurotróficas en Depresión Mayor

- 1 Monoaminas y Depresión Mayor
- 2 Estrés y Alteraciones del Eje HHA en Depresión Mayor
- 3 Procesos Inflamatorios en Depresión Mayor
- 5 Anormalidades Celulares y Estructurales en Depresión Mayor
- 6 Farmacoterapia del Trastorno Depresivo Mayor



Cascadas de Señalización Intracelular tras la Unión del BDNF con el r.TrkB

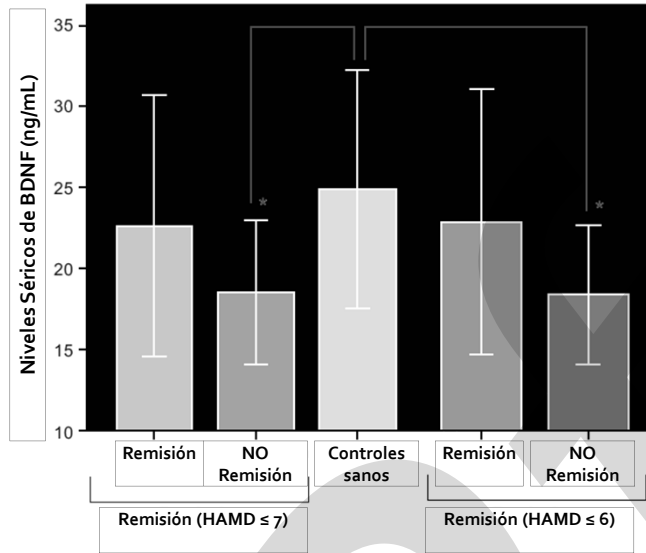
Vías activadas:

- (1) Proteín Kinasa activada por mitógenos (MAPK/ERK = MEK) → diferenciación y crecimiento neuronal
- (2) fosfatidil-inositol 3-kinasa (PI3K) → supervivencia neuronal
- (3) fosfolipasa Cγ (PLCγ) → regulación de plasticidad sináptica y de la transcripción genética

Numakawa T et al. World J Biol Chem 2010;1:133-143

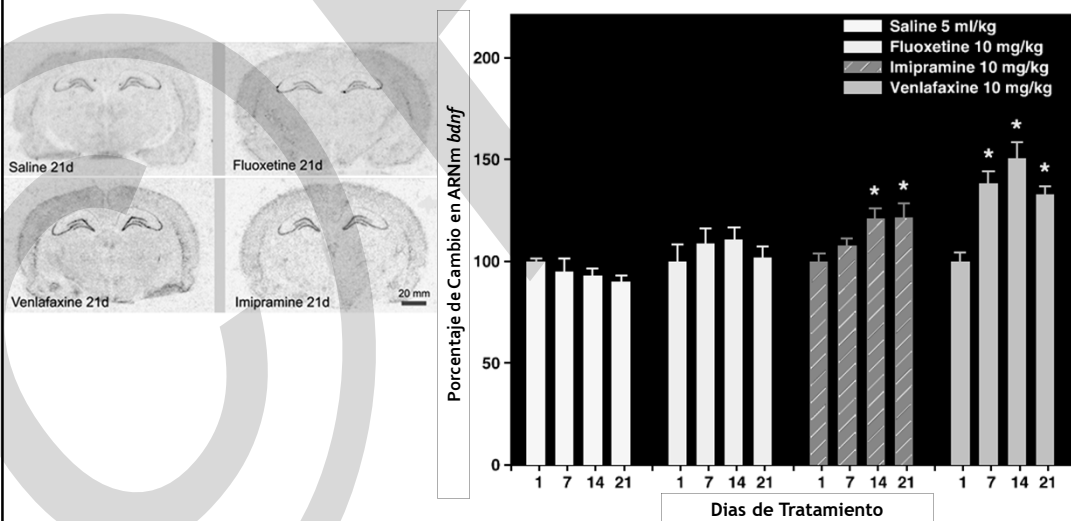


Niveles Bajos de BDNF en Plasma se Asocian con Pobres Tasas de Remisión con Escitalopram

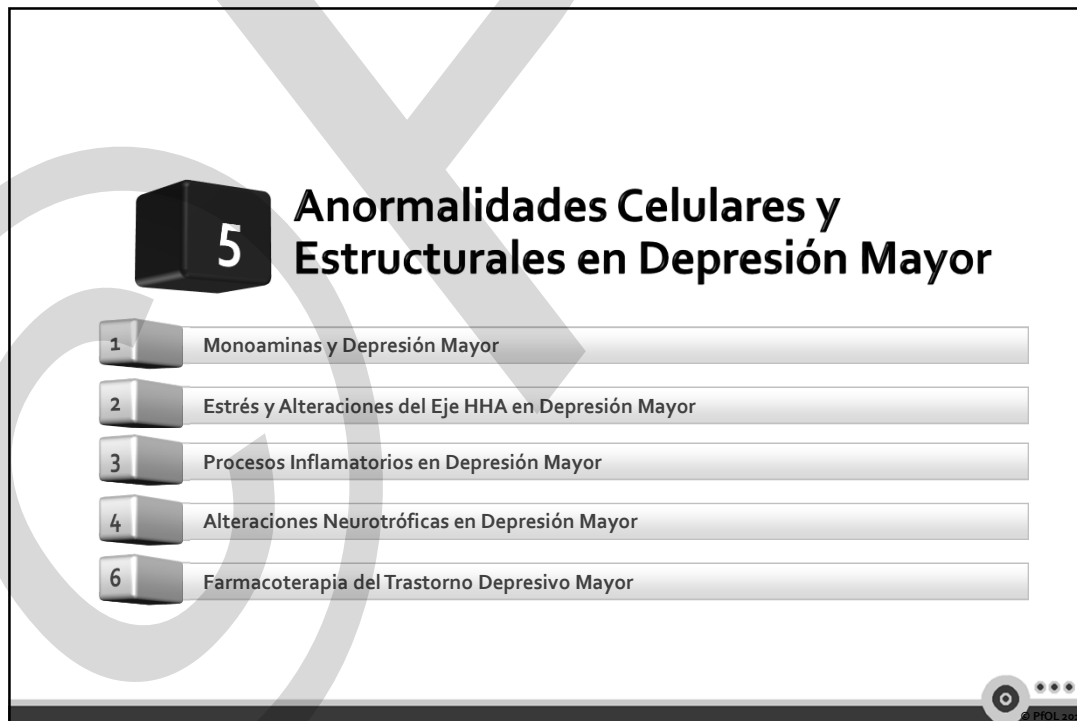
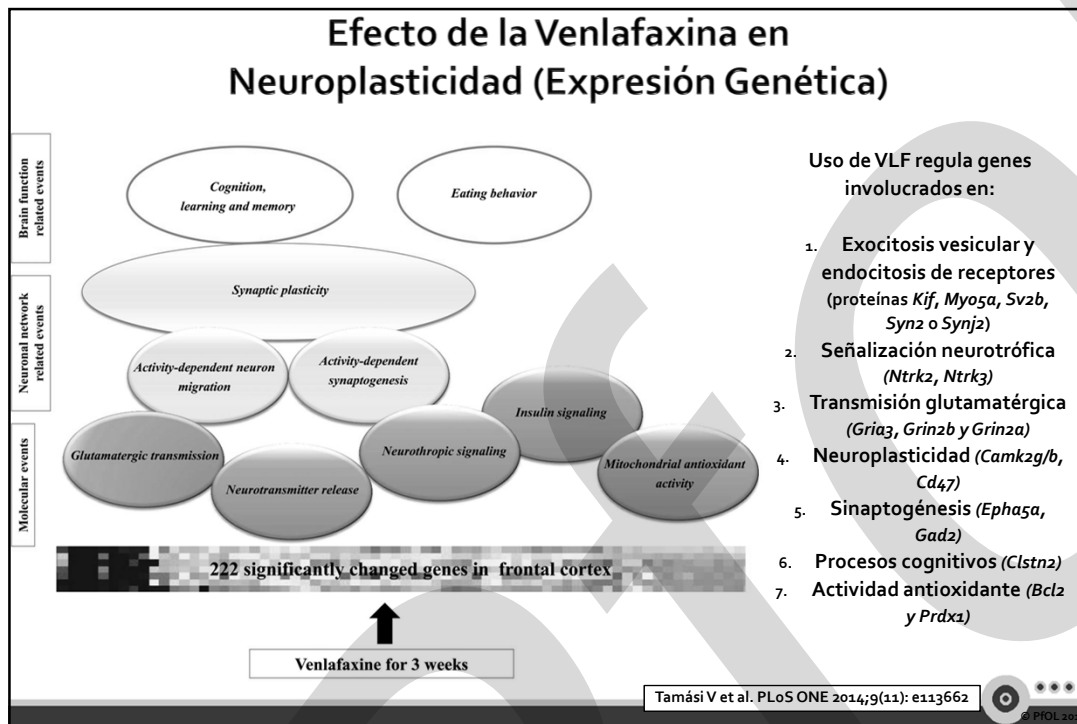


Lee BH et al. Neuropsychiatric Dis Treat 2014;10:1393-1398

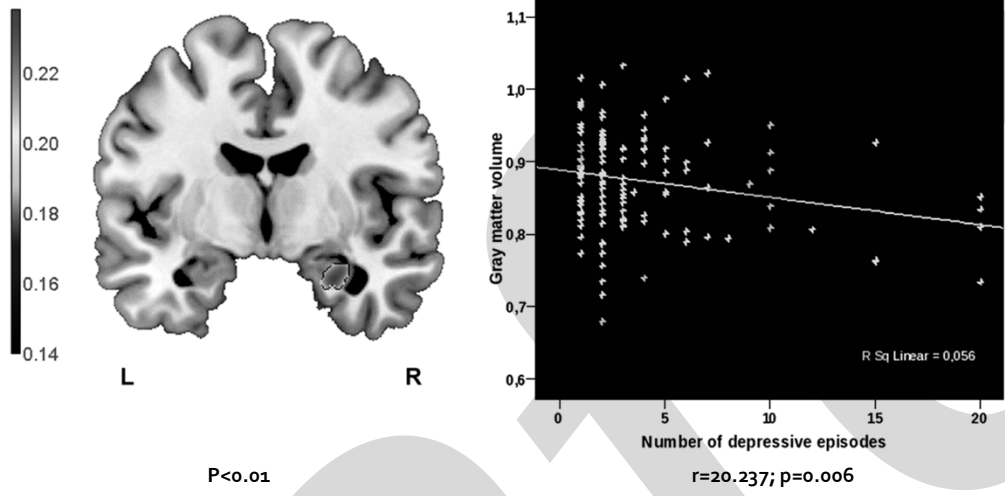
Expresión de ARNm de *bdnf* en Hipocampo (Zona Granular) de Ratas. Duales Vs. ISRS



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



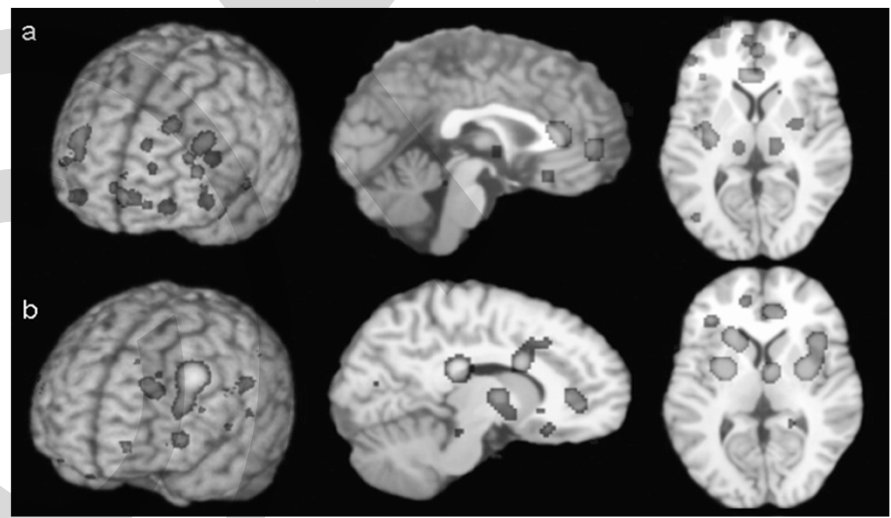
Disminución en Volumen de Sustancia gris en Hipocampo en Pacientes con TDM



Stratmann M et al. PLoS ONE 2014;9(7):e102692

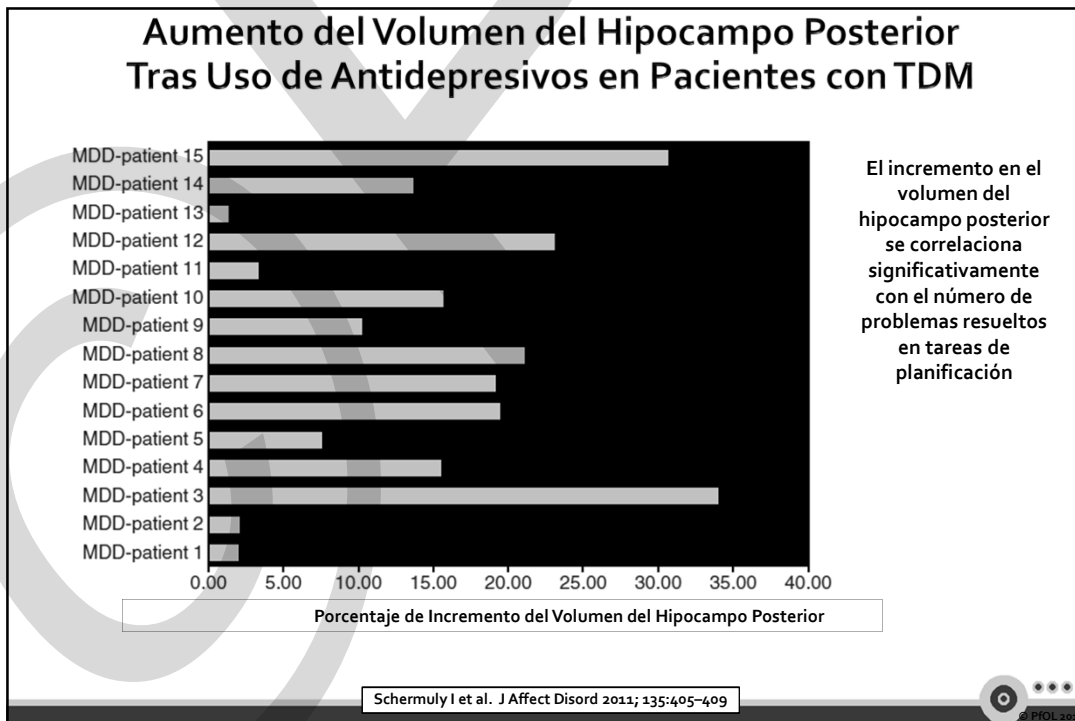
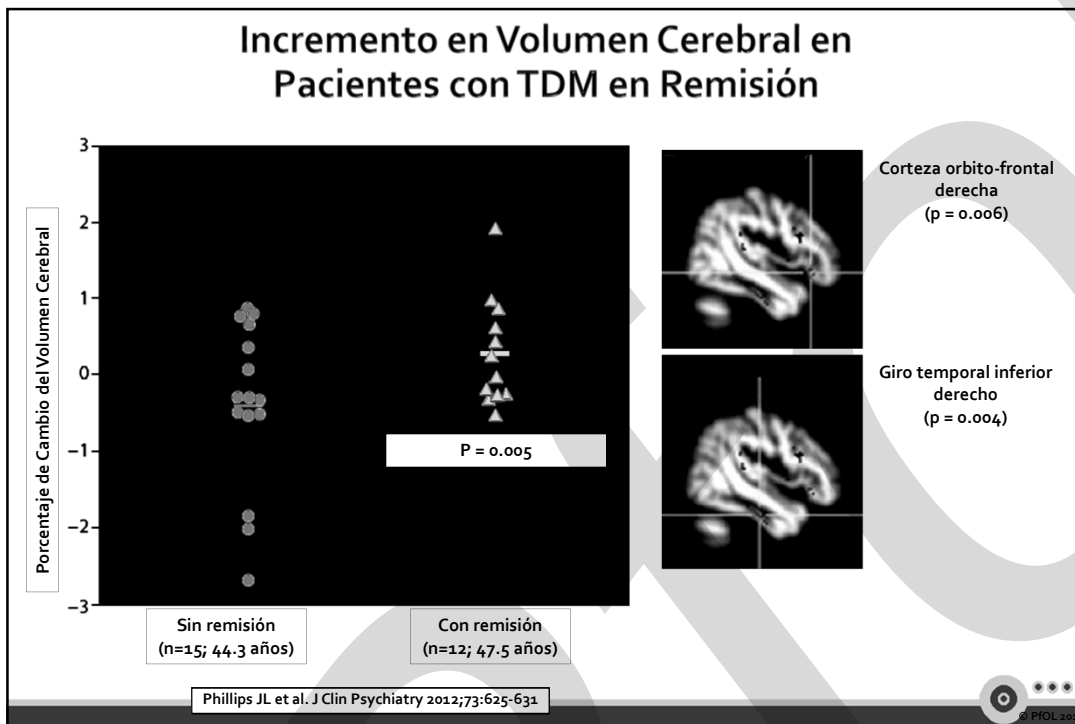


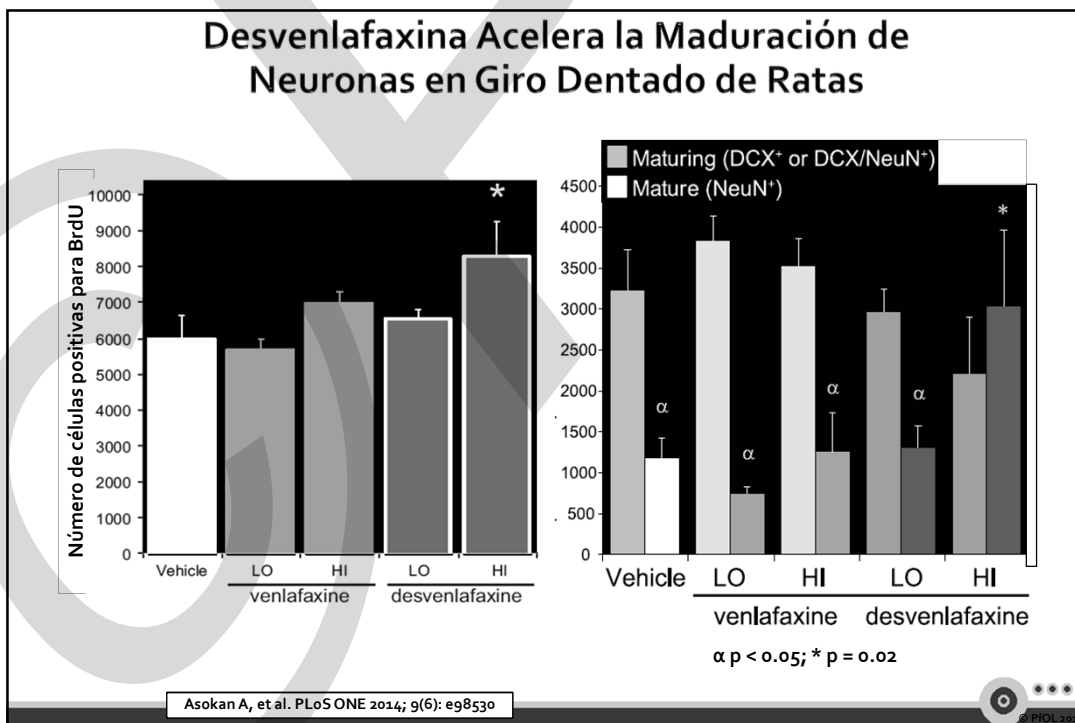
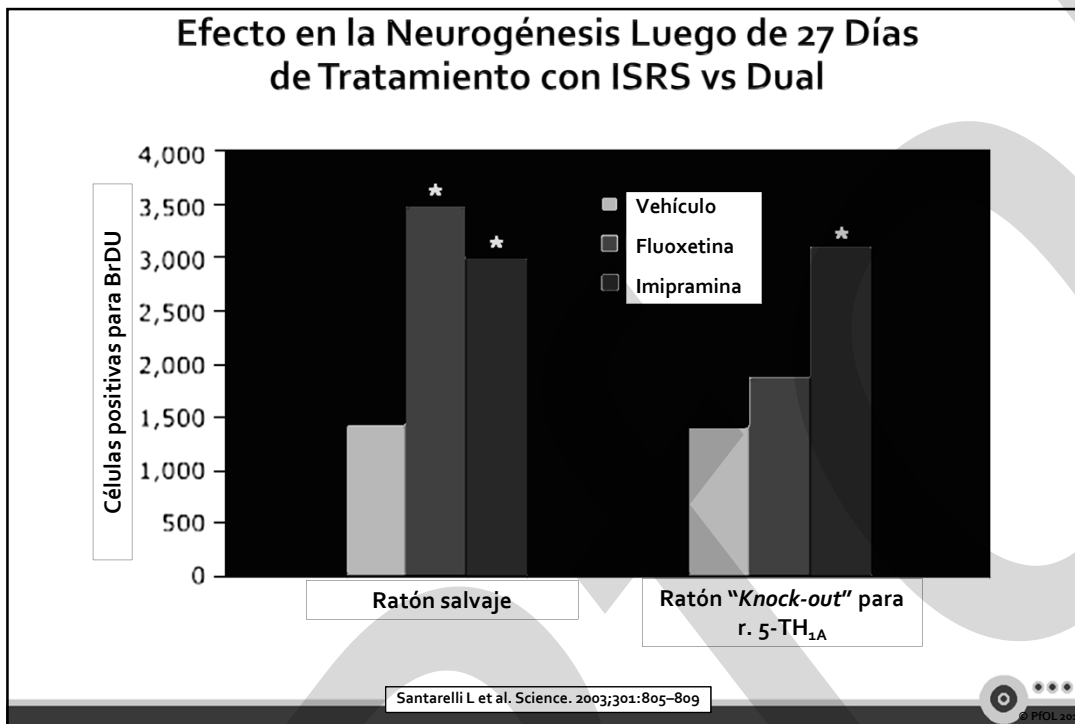
Normalización de la Actividad Cerebral Luego de Tratamiento con Antidepresivos (Meta-Análisis)



Fitzgerald et al. Hum Brain Mapp 2008;29(6):683-95







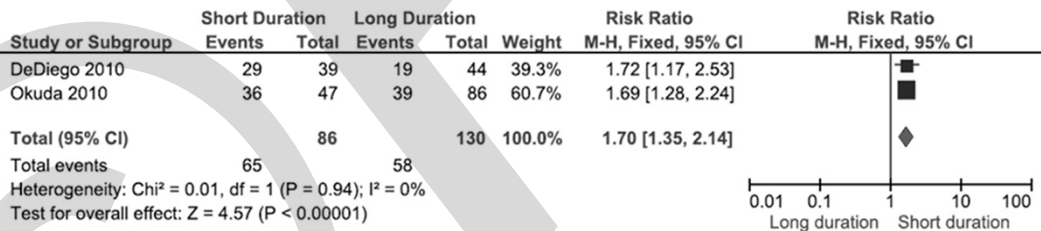
6

Farmacoterapia del TDM: Rápida, Agresiva, Sostenida

- 1 Monoaminas y Depresión Mayor
- 2 Estrés y Alteraciones del Eje HHA en Depresión Mayor
- 3 Procesos Inflamatorios en Depresión Mayor
- 4 Alteraciones Neurotróficas en Depresión Mayor
- 5 Anormalidades Celulares y Estructurales en Depresión Mayor



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



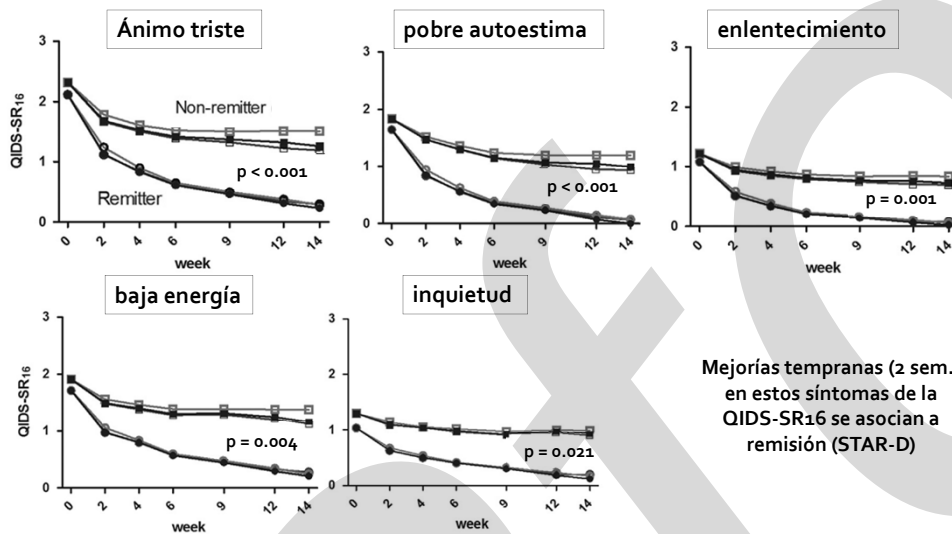
Respuesta



Remisión

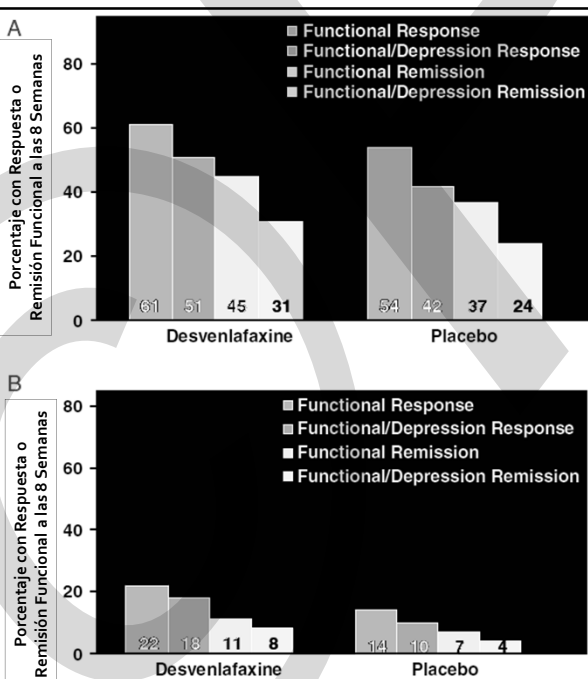


Inicio de Mejoría Rápido y Predicción de Respuesta a las 8 Semanas en TDM



Mejorías tempranas (2 sem.) en estos síntomas de la QIDS-SR16 se asocian a remisión (STAR-D)

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



Predicción de Remisión Funcional con Desvenlafaxina

A. Pacientes con Mejoría en la SDS a las 2 Semanas

B. Pacientes Sin Mejoría en la SDS a las 2 Semanas

DVL (n = 1423); PLA (n = 1283); SDS = Sheehan Disability Scale

Respuesta Funcional: SDS ≤ 12 y mejoría $\geq 50\%$ en SDS.

Respuesta Funcional/depresión: SDS ≤ 12 y mejoría $\geq 50\%$ en SDS y HAM-D17.

Remisión Funcional: SDS < 7 .

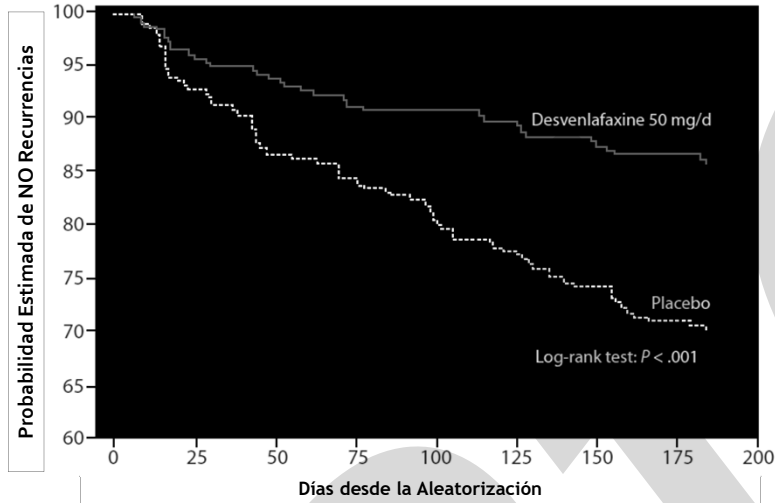
Remisión Funcional/depresión: SDS < 7 y HAM-D17 ≤ 7 .

La mejoría funcional a las 2 semanas es un predictor significativo de Respuesta o Remisión Funcional al cabo de 8 semanas (SDS total o por ítems: $P < 0.0001$)

Soares CN et al. CNS Spectrums 2014;19:519-527



Curva de Supervivencia Para Recurrencia Desvenlafaxina Vs. Placebo (6 Meses)



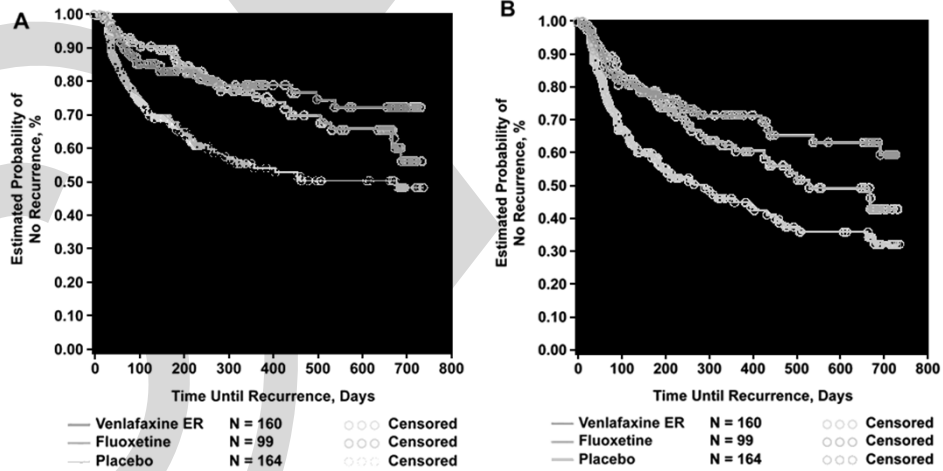
Recurrencia:
HAMD₁₇ ≥ 16 o
abandono por
respuesta
insatisfactoria u
hospitalización por
depresión o intento
suicida

PLA (n) = 276
DVFX (n) = 272

Rosenthal JZ et al. J Clin Psychiatry 2013;74:158-166



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

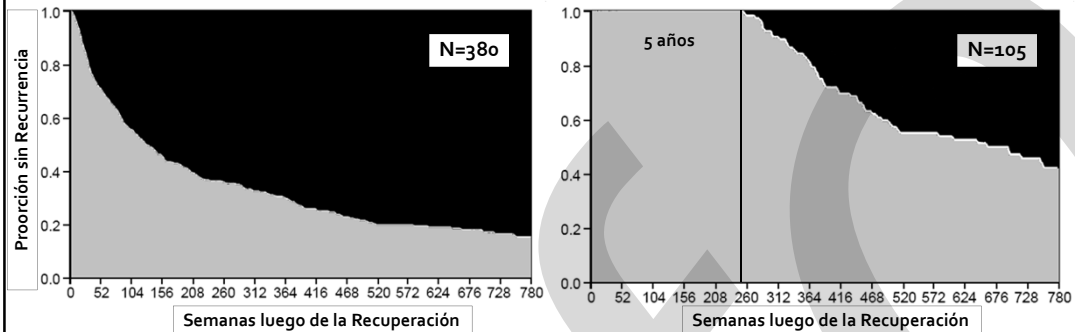


A) Definición primaria: HAM-D₁₇ > 12, ↓ HAM-D₁₇ de $\leq 50\%$ y criterios DSM-IV para TDM
B) Definición secundaria: al menos 1 visita con HAM-D₁₇ > 12 y ↓ HAM-D₁₇ $\leq 50\%$,

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



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



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

