WEBINAR by sefh

III JORNADA DE CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

Controversias en la utilización de
Antidepresivos en Geriátría

Manuel Martín Carrasco

ORGANIZA

Depression in the Elderly. Consensus Statement of the Spanish Psychogeriatric Association

Luis Agüera-Ortiz^{1,2}, María Dolores Claver-Martín³, María Dolores Franco-Fernández⁴, Jorge López-Álvarez¹, Manuel Martín-Carrasco⁵, María Isabel Ramos-García⁶ and Manuel Sánchez-Pérez⁷*

ORGANIZA

WEBINAR

III JORNADA DE CONTROVERSIAS
EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

Agenda

- Introducción.
- Indicaciones de los ATDs.

Casos clínicos

- Mujer 78 a., y tiene apnea de sueño, DM2, HTA, dislipemia, y acude traída por hija con quejas frecuentes de **cefalea y fatiga**. “**No muy alegre, nunca**”, “**siempre está triste**” y “**no quiere ser una carga**”.
- Mujer 88 a., siempre con buena salud. Hace poco **enviudó** de forma trágica. Síntomas de **insomnio, falta de apetito, no se centra** en la lectura o la TV. **Llora** con frecuencia y dice que **la vida no merece la pena**.
- Varón 91 a., **demencia**, 2 IAM, ICC , EPOC. Su esposa informa que **desde hace poco** le reclama constantemente, **regresión**, **irritabilidad** y **no se distrae** con nada (mascota, TV, paseos...)

Presentaciones de la depresión tardía

Psicológicos

- Tristeza
- Culpa
- Rumiación
- Autoestima baja
- Suicidalidad

Cognitivos

- Baja atención/concentración
- Déficit de memoria
- Enlentecimiento psíquico

Conductuales

- Llanto
- Irritabilidad
- Aislamiento social

Somáticos

- Trastorno del sueño
- Cambio del apetito / peso
- Fatigabilidad, cansancio
- Dolor

Prevalencia de la depresión

	DEPRESIÓN			Total
	Subsindrómica	Mayor	No depresión	
18-64 a.	3.188 11,3%	5.942 21,2%	18.867 67,4%	27.994
>65 a.	861 14,7%	652 11,1%	4347 74,2%	5.860

Pietrzak, R. H., et al. (2013) Subsyndromal depression in the United States: prevalence, course, and risk for incident psychiatric outcomes. *Psychological medicine*, 43(7), 1401–1414.

Agenda

- Introducción
- Indicaciones de los ATDs.

Depresión en el anciano. Farmacoterapia

- Con frecuencia inadecuada.
 - No tratamiento (4-37% tratados), no uso de antidepresivos, dosis bajas, duración breve.
- Tasas de remisión similares a adultos más jóvenes, pero más tendencia a la recaída.
- Peor pronóstico sin tratamiento.
 - Persistencia de la depresión.
 - Aumento de la mortalidad.
 - Exacerbación de comorbilidad – diabetes, HTA, CV, etc. -, cuidados de peor calidad, abandono de la medicación, etc.

Modalidades Terapéuticas

• **No somáticas**

- Actividades autodirigidas: internet o app, biblioterapia, recursos comunitarios ...
- Socioconductual
 - Grupos
 - **Ejercicio físico**
- Psicoterapia: manualizada (TCC, TIP, resolución de problemas, activación conductual); soporte; psicodinámica.

• **Somáticas**

- Farmacoterapia
- Neuromodulación
 - TEC
 - Otras: ETMg, ENV, EET, ECP
- TCA
 - Acupuntura, Tai chi, yoga, meditación, suplementos, nutrientes, probióticos
- Terapia lumínica

Intervenciones según la gravedad

Intervención	Gravedad			
	Leve	Moderada	Grave	Resistente
Socioconductual	++	+	Coadyuvante	Coadyuvante
Psicoterapia	+++	+++	+ / ++	Coadyuvante
Farmacoterapia	-	+ / ++	+++	Cdyv / +++
Neuromodulación				
• TEC		++	+++	++++
• ETMg	+?	+?	?	?
• ENV	?	+	+	++
• EET	+?	?	-	-

Psicoterapia vs. Farmacoterapia

Indicaciones de Psicoterapia

- Preferencia del paciente
- Sensibilidad a las medicaciones
- Polifarmacia
- **Depresión menor o leve**
- Uso conjunto
 - Modelos :
 - “Collaborative care” : Project IMPACT (Unutzer 2002)
 - “Stepped care” (Katon 1999)
- Obstáculos
 - Coste
 - Resistencia del paciente / estigma
 - Disponibilidad de terapéutas
 - Senectismo del terapeuta

Indicaciones de Farmacoterapia

- Preferencia del paciente
- Falta de resultado con psicoterapia u otras alternativas.
- Síntomas graves que afectan al funcionamiento diario, la salud o la seguridad.
- La elección de antidepresivo depende de:
 - Perfil clínico
 - Respuesta previa
 - Efectos adversos (seguridad)
 - Tolerabilidad
 - Discontinuación
 - Cumplimiento

La farmacoterapia NO ES una administración exclusiva o ciega de fármacos
La combinación de ambas refuerza la respuesta

Psicoterapia vs. Farmacoterapia

Indicaciones de Psicoterapia

- Preferencia del paciente
- Sensibilidad a las medicaciones
- Polifarmacia
- **Depresión menor o leve**

Indicaciones de Farmacoterapia

- Preferencia del paciente
- Falta de resultado con psicoterapia u otras alternativas.
- Síntomas graves que afectan al funcionamiento diario, la salud o la seguridad.

Uso conjunto

- Nuevos modelos :
 - “Collaborative care” : Project IMPACT (Unutzer 2002)
 - “Stepped care” (Katon 1999)
- Obstáculos
 - Coste
 - Resistencia del paciente / estigma
 - Disponibilidad de terapeutas
 - Senectismo del terapeuta

- ***La farmacoterapia NO ES una administración exclusiva o ciega de fármacos***
- ***La combinación de ambas refuerza la respuesta***
- ***El objetivo es la REMISIÓN, no solo la respuesta***

Modelo integrado de cuidados en Depresión

VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Major Depressive Disorders, 2016.

Énfasis en la funcionalidad y la calidad de vida, no solo en los síntomas

Depresión subsindrómica en los mayores

- El paciente tiene síntomas depresivos clínicamente significativos, pero no cumple con los criterios de duración o cantidad de síntomas o gravedad del DSM5.
 - Depresión leve
 - Depresión breve y recurrente
 - Depresión no disfórica
 - TDP o distimia (estado de ánimo deprimido durante $\geq$ 2 años)
- A excepción de TDP/distimia), los criterios para los otros no están bien delineados.
- Estas formas pueden ser más prevalentes en poblaciones de mayor edad, más difíciles de detectar o diagnosticados erróneamente con mayor frecuencia.
- Los estados subsindrómicos: 1) son un factor de riesgo para la conversión posterior a TDM 2) pueden ser un presagio de enfermedades neurodegenerativas 3) **están asociados con la discapacidad funcional y la carga de la enfermedad (20,6%)** y 3) pueden incluir ideas o conductas suicidas

Agenda

- Introducción
- Indicaciones de los ATDs.
- Farmacoterapia con ATDs
 - ✓ Marco del tratamiento
 - ✓ Elección de antidepresivo.
 - ✓ Duración del tratamiento

Depresión en el anciano. Farmacoterapia

- Con frecuencia inadecuada.
 - No tratamiento (4-37% tratados), no uso de antidepresivos, dosis bajas, duración breve.
- Tasas de remisión similares a adultos más jóvenes, pero más tendencia a la recaída.
- Mayor periodo de latencia de respuesta.
- Peor pronóstico sin tratamiento.
 - Persistencia de la depresión.
 - Tendencia a la recurrencia.
 - Aumento de la mortalidad.
 - Exacerbación de comorbilidad – diabetes, HTA, CV, etc. -, cuidados de peor calidad, abandono de la medicación, etc.

¿Qué es un tratamiento adecuado?

- Fármaco adecuado, basado en el diagnóstico
- Dosis adecuada
 - La dosificación baja es muy frecuente, especialmente en mayores y en Atención Primaria
 - ***“Start low, go slow, but go”***.
- Duración adecuada
 - 4-6 semanas para el efecto máximo, pero:
 - Debemos ver alguna respuesta en las primeras dos semanas.
 - En mayores, la respuesta máxima puede demorarse hasta 8-12 semanas.

Elección de antidepresivo

- La elección de antidepresivo depende de:
 - Perfil clínico
 - Respuesta previa
 - Efectos adversos (seguridad)
 - Tolerabilidad
 - Riesgo de discontinuación
 - Cumplimiento
 - Eficacia

Depresión en el anciano. Farmacoterapia

Table 1. Selection of Meta-analyses of Antidepressant Treatment Studies in Older Patients With Depression

Source	No. of RCTs Included and Blinding	Systematic Review	Age Limit, y	No. of Patients	Drug Class ^a	Primary Outcome
Mittman et al, ²⁴ 2007	16 Double-blind	Not stated	≥ 60	NA	TCA, SSRI, MAOI, atypical antidepressant	No differences in response rates between 4 antidepressant classes (RR: TCA, 63.1%; SSRi, 57.7%; atypical drug, 33.4%; MAOI, not available), except SSRi (RR, 57.7%) had a higher response rate than atypical antidepressants (RR, 33.4%)
Wilson et al, ²⁷ 2001	17	Yes	55/60 ^b	1326	TCA, SSRI, MAOI	Treatment vs placebo Not recovering with TCAs: OR, 0.33 (95% CI, 0.11-0.47); NNT, 3.97 (95% CI, 3.88-4.05) SSRi: OR, 0.51 (95% CI, 0.36-0.72); NNT, 8.45 (95% CI, 8.38-8.53) MAOIs: OR, 0.17 (95% CI, 0.07-0.38); NNT, 3.14 (95% CI, 2.99-3.29)
Taylor et al, ²⁸ 2004	18	Yes	≥ 55	2252	TCA, SSRI, others	71.5% of trials reported greater efficacy with drug than placebo. NNT for response for HDRS was 5 (95% CI, 3-8) for TCAs; 8 (95% CI, 5-11) for SSRi; 8 (95% CI, 5-11) for all antidepressants
Mottram et al, ²⁹ 2006	32	Yes	≥ 55	NA	TCA, SSRI, MAOI, atypical antidepressant	No differences in efficacy between classes of antidepressants TCAs vs SSRi: had > withdrawal rates RR, 1.23 (95% CI, 1.05-1.43) for any reason; RR, 1.36 (95% CI, 1.09-1.70) for adverse events TCAs vs MAOIs had > withdrawal rates: RR, 1.27 (95% CI, 0.44-3.18) for adverse events
Nelson et al, ³⁰ 2008	10 Double-blind	Yes	≥ 60	4165	Second-generation	Antidepressants vs placebo OR for response, 1.40 (95% CI, 1.14-1.57), OR for remission, 1.27 (95% CI, 1.12 to 1.44) Mean pooled response rates for antidepressants was 44.7%, for placebo, 34.7%
Sneed et al, ³¹ 2008	16	Not stated	≥ 60	NA	TCA, SSRI, MAOI, others	Response rates, 46% (95% CI, 38%-54%) in placebo-controlled trials vs 60% (95% CI, 53%-67%) in comparator trials
Tedeschini et al, ³² 2011	15 Double-blind	Not stated	≥ 55	15816 Younger adults: 4756 older adults	No classes used	Response rates for antidepressants vs placebo Higher for > 55 y: RR, 1.304 (95% CI, 1.150-1.478) No difference: 65 or 75 y: RR, 1.128 (95% CI, 0.929-1.368) The RR of discontinuing antidepressants vs placebo due to adverse effects is no different (95% CI, 0.041 to 0.092; P = .18) when comparing younger adults with late-life major depression
Kok et al, ³³ 2012	51 Double-blind	Yes	≥ 55	NA	TCA, SSRI, other	All 3 classes of antidepressant were more effective than placebo to achieve a response All antidepressants pooled together were more effective in achieving remission, but the 3 different classes of antidepressant were not more effective than placebo No differences were found in remission or response rates between classes of antidepressants Response rate, 48.0% for antidepressants vs 38.8% for placebo Remission rate, 33.7% for antidepressant vs 27.2% for placebo
Galati et al, ³⁴ 2013	34 Double or single-blind	Not stated	> 60	3690	No classes used	A lower response rate is seen, older age, and with a longer duration of the current episode (P < .001) A higher response rate is present in patients with a higher baseline severity and their first episode of illness (P < .001)
Nelson et al, ³⁵ 2013	7 Double-blind	Yes	≥ 60	2283	Second-generation	In this patient-level meta-analysis, only drug-placebo differences in response rates was robust (NNT, 4) in patients with an illness duration of >10 y and an HDRS score ≥ 21; age was not associated with response
Thorland et al, ³⁶ 2015	15	Yes	≥ 60	588	SSRI, SNRI	A network meta-analysis of SSRi and SNRi, suggesting that response for venlafaxine, paroxetine, and duloxetine was better than placebo; remaining interventions did not separate from placebo

Abbreviations: HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; NNT, number needed to treat; OR, odds ratio; RCT, randomized clinical trial; RR, response rate; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant.

^a Grouping of classes is not consistent across reviews.

Depresión en el anciano. Farmacoterapia

En un gran meta-análisis que incluía 51 ensayos doble ciego con pacientes mayores de 55 años, 1262 de 2628 alcanzaron una respuesta (48%; 95% CI, 46.1%-49.9%), muy similar a la tasa de respuesta del 50,1% encontrado (rango 31,6%-70,4%) encontrado en adultos más jóvenes (edad media 42,6 años. El NNT comparado con placebo fue del 6,7 mientras que en jóvenes fue del 6,1. Un tercio alcanzó la remisión.

No obstante, la tasa de respuesta disminuía con la edad, lo que puede deberse a varios factores:

- Comorbilidad.
- Cambios cerebrales (vasculares, depósitos anómalos, etc.)
- Prescripción a dosis más baja.

Antidepressants: How Effective Are They?

2018 Network Metanalysis¹:

- 522 double-blind studies; 52 in elderly population
- 116,477 patients

- Acute treatment of adults with MDD
- 21 1st and 2nd generation antidepressants

All antidepressants more effective than placebo

Most effective in head-to-head studies
 (OR Ranges: 1.19-1.96)

- Agomelatine
- Amitriptyline
- Escitalopram
- Mirtazapine
- Paroxetine
- Venlafaxine
- Vortioxetine

Least effective in head-to-head studies
 (OR Ranges: 0.51-0.84)

- Fluoxetine
- Fluvoxamine
- Reboxetine
- Trazodone

Vortioxetina, al igual que duloxetina[§], es eficaz en pacientes ancianos con TDM

Cambio medio desde la visita basal hasta cada visita en la puntuación HAM-D₂₄
 (FAS, MMRM; fecha de valoración final LOCF)

p < 0,01, *p < 0,001 vs. placebo; valores nominales de p para el MMRM

§ Duloxetina se incluyó como referencia activa para la validación del estudio, no para comparar las magnitudes de los efectos.

Depresión en el anciano. Farmacoterapia

Depression in the Elderly. Consensus Statement of the Spanish Psychogeriatric Association

Luis Agüera-Ortiz^{1,2}, María Dolores Claver-Martín³, María Dolores Franco-Fernández⁴,
Jorge López-Álvarez¹, Manuel Martín-Carrasco⁵, María Isabel Ramos-García⁶
and Manuel Sánchez-Pérez⁷*

En el Consenso Español, los clínicos:

- No encontraban diferencias apreciables en cuanto a eficacia.
- Preferían empezar el tratamiento con ISRSs, pero estimaban que los IRNSs y los tricíclicos eran fármacos más efectivos.

Algoritmo para uso de ATDs en Depresión tardía

- **Paso I:** Inicio con ISRS o ISNR
 - *Start low, go slow, but go!*
 - Dosis y duración adecuadas
 - Considerar interacciones medicamentosas y comorbilidad
- **Paso II:** 2-4 semanas
 - Re-evaluar, confirmar adherencia, y abordar los problemas
 - Si no en rango terapéutico, ajustar dosis y reevaluar en 2-4 semanas
- **Paso III:** 6-8 semanas
 - Si no empeora, repetir paso dos y reevaluar en 2-4 semanas.
 - Si empeora, pasar al Paso IV
- **Paso IV:**
 - Si a las 10-12 semanas hay < 50% mejoría o empeoramiento en Paso III, considerar
 - Cambio de clase de medicamento
 - Potenciar con otro antidepresivo, psicoestimulante, antipsicótico atípico, litio, u hormona tiroidea
 - Iniciar psicoterapia
 - Reconsiderar el diagnóstico

Uso de ATDs en Depresión tardía

- **Tratamiento de mantenimiento:**
 - Para un primer episodio de depresión mayor, los pacientes deben continuar con el tratamiento de al menos 1 año.
 - Para los pacientes con 2-3* o más recaídas o recurrencias, se recomienda un tratamiento a largo plazo o indefinido.
 - Mantenga al paciente con el mismo régimen de medicación que lo llevó a la remisión.

* El Consenso Español se mostró favorable al tratamiento a largo plazo a partir de una segunda recaída

Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial.

Sackeim HA, et al. (2001) JAMA; 285(10):1299-307.

Agenda

- Introducción.
- Indicaciones de los ATDs.
- Farmacoterapia con ATDs.
 - ✓ Marco del tratamiento.
 - ✓ Elección de antidepresivo.
 - ✓ Duración del tratamiento.
- Depresión resistente.

Depresión resistente al tratamiento

Al menos un 30% de los cuadros depresivos en el anciano son resistentes a los tratamientos

Estrategias

- Potenciación/Optimización/Cambio
 - Psicoterapia
 - Antidepresivos
 - Antipsicótico atípico
 - ✓ Ej. Lurasidona, Cariprazina, Aripiprazol, Quetiapina
 - Psicoestimulantes
 - ✓ Ej. Metilfenidato
 - Li
 - Otras: Corticoides, Hormona tiroidea (?)
- Terapia electroconvulsiva

STAR*D: Antidepressant Efficacy Decreases With Successive Acute Treatments

*Remission defined as QIDS-SR-16 ≤ 5

Rush. Am J Psychiatry. 2006;163:1905.

TEC en depresión tardía

Kellner, C. H., et al (2016). Right Unilateral Ultrabrief Pulse ECT in Geriatric Depression: Phase 1 of the PRIDE Study. *Am J Psychiatry*, 173(11), 1101–1109.

Nuevas Estrategias

- Esketamina
 - Agonista no competitivo receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA)
- Psilocibina
 - ✓ Agonista parcial serotoninérgico.

Augmentation: Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines

Level 1: Monotherapy

SSRI
 SNRI
 Vortioxetine
 Bupropion
 Mirtazapine

Level 2: Add

- Evidence-based psychotherapy
- Second-generation antipsychotic FDA-approved as adjunctive treatment for MDD
- Intranasal esketamine or intravenous racemic ketamine
- Another antidepressant (do not combine SSRI and SNRI)

Level 3: SSRI/SNRI +

- Lithium
- T3
- L-methylfolate
- S-adenosylmethionine
- Quetiapine (tolerability concerns)
- ECT

Level 4: Consider

- MAOI augmentation (AVOID CONTRAINDICATED COMBINATIONS)
 - FL-methylfolate Triple drug combinations*
 - SSRI/ SNRI + mirtazapine + bupropion
 - SSRI/SNRI + mirtazapine + lithium
 - SSRI/SNRI + bupropion + second generation antipsychotic
- *little evidence to support/refute this approach

Slide credit: clinicaloptions.com

Esketamina en la depresión resistente tardía?

- Esketamina (Spravato®) aprobada FDA Marzo 2019
 - Disponible según un programa restringido: “Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)”
 - Uso en entorno controlado
 - Monitorización durante 2 horas post-spray
 - No conducir hasta el día siguiente
 - Evaluación en curso en mayores
 - Uso conjunto con ATDs
 - Solo depresión resistente

Table 1: Recommended Dosage for Spravato

		Adults
Induction Phase	<u>Weeks 1 to 4:</u>	Day 1 starting dose: 56 mg
	Administer twice per week	Subsequent doses: 56 mg or 84 mg
Maintenance Phase	<u>Weeks 5 to 8:</u>	
	Administer once weekly	56 mg or 84 mg
	<u>Week 9 and after:</u>	
	Administer every 2 weeks or once weekly*	56 mg or 84 mg

* Dosing frequency should be individualized to the least frequent dosing to maintain remission/response.

Esketamina en la depresión resistente tardía

- Esketamina (Spravato®) aprobada FDA y EMA (2019)
 - Pendiente de comercialización en España
 - Uso en entorno controlado
 - Monitorización post-administración
 - No conducir hasta el día siguiente
 - Uso conjunto o no con ATDs
 - Solo depresión resistente

Tabla 1: Posología recomendada de Spravato en adultos < 65 años	
Fase de inducción	Fase de mantenimiento
<p><u>Semanas 1-4:</u> Dosis inicial del día 1: 56 mg Dosis posteriores: 56 mg u 84 mg dos veces por semana</p>	<p><u>Semanas 5-8:</u> 56 mg u 84 mg una vez por semana</p> <p><u>Desde la semana 9:</u> 56 mg u 84 mg cada 2 semanas o una vez por semana</p>
Hay que evaluar los signos de efectos beneficiosos del tratamiento al final de la fase de inducción para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.	La necesidad de continuar el tratamiento debe reexaminarse periódicamente.

Tabla 2: Posología recomendada de Spravato en adultos ≥ 65 años	
Fase de inducción	Fase de mantenimiento
<p><u>Semanas 1-4:</u> Dosis inicial del día 1: 28 mg Dosis posteriores: 28 mg, 56 mg u 84 mg dos veces por semana, todos los cambios de dosis deben hacerse en incrementos de 28 mg</p>	<p><u>Semanas 5-8:</u> 28 mg, 56 mg u 84 mg una vez por semana, todos los cambios de dosis deben hacerse en incrementos de 28 mg</p> <p><u>Desde la semana 9:</u> 28 mg, 56 mg u 84 mg cada 2 semanas o una vez por semana, todos los cambios de dosis deben hacerse en incrementos de 28 mg</p>
Hay que evaluar los signos de efectos beneficiosos del tratamiento al final de la fase de inducción para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.	La necesidad de continuar el tratamiento debe reexaminarse periódicamente.

Esketamina en mayores con depresión resistente. Estudio Transform-3

No. of Patients		Baseline	Day 8	Day 15	Day 22	Day 28
ESK+AD	59	54	57	50	53	
AD + PBO	57	56	54	49	53

Ochs-Ross, R., et al (2020). Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Ger Psychiatry*, 28(2), 121–141.

Conclusiones

- Hay numerosos campos abiertos en cuanto al empleo de los antidepresivos en la depresión del anciano.
- Es notable la falta de estudios en esta población.
- La falta de respuesta sigue siendo un gran problema clínico.
- Hay una expectativa favorable con la introducción de nuevas sustancias.