

ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ANTIDEPRESIVOS

Justificación, estrategias, complicaciones y evidencia













AGENDA

- 1. INTRODUCCIÓN al tratamiento antidepresivo
- 2. DIFERENCIAS FARMACOLÓGICAS de los antidepresivo
- 3. ASPECTOS PRÁCTICOS en la elección del AD
- 4. RECOMENDACIONES para la elección del AD
- 5. EVALUACIÓN Y DURACIÓN del tratamiento
- 6. RESPUESTA INADECUADA al tratamiento
- 7. MIRANDO AL FUTURO del tratamiento AD
- 8. CONCLUSIONES

AGENDA

1. INTRODUCCIÓN al tratamiento antidepresivo

- 2. DIFERENCIAS FARMACOLÓGICAS de los antidepresivo
- 3. ASPECTOS PRÁCTICOS en la elección del AD
- 4. RECOMENDACIONES para la elección del AD
- 5. EVALUACIÓN Y DURACIÓN del tratamiento
- 6. RESPUESTA INADECUADA al tratamiento
- 7. MIRANDO AL FUTURO del tratamiento AD
- 8. CONCLUSIONES

INTRODUCCIÓN a la elección de AD

¿QUÉ ANTIDEPRESIVO DEBEMOS ELEGIR? "Debido a que la efectividad de los medicamentos antidepresivos generalmente es comparable entre clases y dentro de la misma clase de medicamentos, la selección inicial de un medicamento antidepresivo debe basarse principalmente en los efectos secundarios esperados, la seguridad o tolerabilidad de estos efectos secundarios para el paciente individual, las propiedades farmacológicas del medicamento y factores adicionales como la respuesta a la medicación en episodios anteriores, costo, y preferencia del paciente" 1

APA Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 2010

INTRODUCCIÓN a la elección de AD

¿QUÉ ANTIDEPRESIVO DEBEMOS ELEGIR?

El proceso de selección de un antidepresivo debe involucrar tanto la experiencia del médico como las percepciones y preferencias del paciente¹.

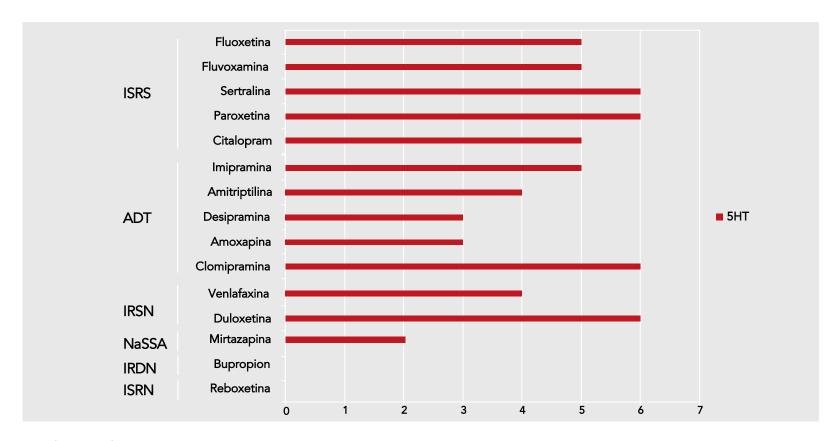
Muchas características de la medicación y cuestiones clínicas influyen en la elección de un antidepresivo de primera línea¹.

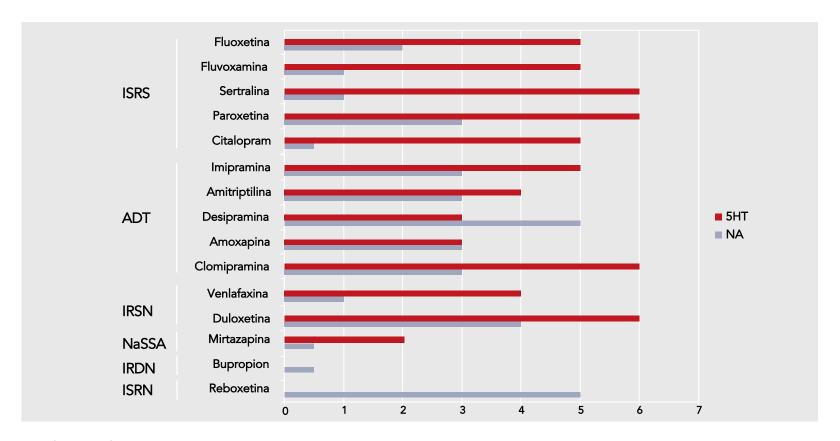
AGENDA

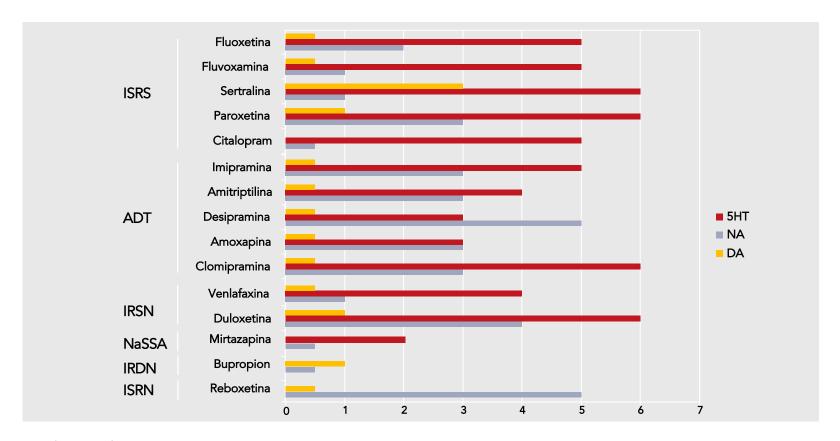
- 1. INTRODUCCIÓN al tratamiento antidepresivo
- 2. DIFERENCIAS FARMACOLÓGICAS de los antidepresivos
- 3. ASPECTOS PRÁCTICOS en la elección del AD
- 4. RECOMENDACIONES para la elección del AD
- 5. EVALUACIÓN Y DURACIÓN del tratamiento
- 6. RESPUESTA INADECUADA al tratamiento
- 7. MIRANDO AL FUTURO del tratamiento AD
- 8. CONCLUSIONES

CAMBIO QUÍMICO	SÍNTOMA NUCLEAR	REPERCUSIÓN	SÍNTOMAS
	Alteración en los ritmos circadianos (sueño, cortisol, temperatura)	Acortamiento latencia REM, disminución del sueño profundo: baja eficiencia del sueño. Alteración ciclo cortisol, GH, temperatura: ciclo del humor.	Insomnio, despertar precoz, sensación de "no haber descansado". Empeoramiento matutino (físico y cognitivo)
HIPOFUNCIÓN INDOLAMINÉRGICA (5HT, MEL)	OCLAMINÉRGICA Baja resistencia al estrés decisiones. Angustia intensa no modificable, interferencia con el rendimiento general.		Disminución en el rendimiento, pesimismo ante el futuro
	Baja resistencia al dolor	Molestias físicas habituales se "sufren" amplificadas e insoportables: cefaleas, lumbalgias, distensión abdominal.	Somatizaciones, hipocondría
HIPOFUNCIÓN CATECOLAMINÉRGICA	Dificultad para experimentar sensaciones placenteras	Falta de refuerzo positivo con perdida progresiva de intereses familiares, laborales, lúdicos y sexuales. Progresivo desinterés en la vida. Anorexia.	Perdida de intereses. Desinterés en seguir vivo. Ideas de muerte. Devaluación de la autoestima. Ideas de culpa. Devaluación de la autoimagen. Ideas de ruina
(DA, NA, A)	Poca activación general del SNC por la baja actividad catecolaminérgica	Sensación de poca vitalidad en general. Disfunción cognitiva: atención, concentración, lenguaje.	Inhibición, fatigabilidad, cansancio, pesadez de extremidades. Mal rendimiento laboral e intelectual.

GRUPO	MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACO
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ADT) Y TETRACÍCLICOS	Inhibidores de recaptación de noradrenalina (NA) y serotonina (5HT) y bloqueantes de receptores aminérgicos.	Amitriptilina, Clomipramina, Nortriptilina.
INHIBIDOR SELECTIVO DE RECAPTACIÓN DE 5-HT (ISRS)	Inhibidores del transportador de 5HT.	Fluvoxamina, Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina, Citalopram, Escitalopram.
INHIBIDOR RECAPTACIÓN DE 5-HT Y NA (IRSN)	Inhibición del transportador de 5HT y de NA	Venlafaxina, Duloxetina, Desvenlafaxina.
INHIBIDOR RECAPTACIÓN DE DA Y NA (IRDN)	Inhibición el transportador de DA y de NA.	Bupropion.
INHIBIDOR RECAPTACIÓN DE NA (ISRN)	Inhibición selectiva del trasportador NA.	Reboxetina.
NORADRENÉRGICOS Y SEROTONINÉRGICOS ESPECÍFICOS (NaSSA)	Inhibición de auto y heterorreceptores \mathbf{a}_2 : aumento liberación NA y 5HT.	Mirtazapina.
ANTAGONISTA E INHIBIDOR DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (AIRS)	Inhibidor de la recaptación de serotonina y un antagonista de los receptores de 5HT ₂	Trazodona
OTROS ANTIDEPRESIVOS	Estimula R-MT $_1$ y MT $_2$ y bloquea receptores 5HT $_2$ C.	Agomelatina.
	ISRS y afinidad por diversos R-5HT.	Vortioxetina.







AGENDA

- 1. INTRODUCCIÓN al tratamiento antidepresivo
- 2. DIFERENCIAS FARMACOLÓGICAS de los antidepresivos
- 3. ASPECTOS PRÁCTICOS en la elección del AD
- 4. RECOMENDACIONES para la elección del AD
- 5. EVALUACIÓN Y DURACIÓN del tratamiento
- 6. RESPUESTA INADECUADA al tratamiento
- 7. MIRANDO AL FUTURO del tratamiento AD
- 8. CONCLUSIONES

TRICÍCLICOS

- Inhibidores de recaptación de noradrenalina (NA) y serotonina (5HT) y bloqueantes de receptores aminérgicos.
- Suelen ser fármacos que se absorben muy bien por vía oral y presentan una vida media larga. Se metabolizan a través del complejo enzimático P450 y en concreto del CYP2D6, con riesgo de interacciones medicamentosas por esta vía.
- Además de producir a corto plazo una reducción de la recaptación de 5-HT y NA, bloquean los siguientes receptores:
 - Alfa1-adrenérgicos: con aparición de hipotensión ortostática.
 - **Colinérgicos**: con aparición de sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa y estreñimiento.
 - **Histaminérgicos**: con aparición de sedación, aumento de peso y apetito.
- Además pueden producir efectos adversos cardiológicos como taquicardia, alteraciones de intervalo QT o de la conducción cardíaca.

TRICÍCLICOS¹

Fármaco	sedación	Efectos anticolinérgicos	Efectos cardiovasculares / hipotensión	
Amitriptilina (25-150 mg/día)	++++	++++	+++/++	
Clorimipramina (75-250 mg/día)	+++	+++	+++/++	
Mianserina (30-90 mg/día)	+	+	+/0	
Nortriptilina (25-150 mg/día)	++	++	+++/++	

^{1.} Semergen Doc. Documentos clínicos de depresión y ansiedad. Segunda edición. Ed. Complet 2009.

- Inhibidores del transportador de 5HT.
- Son **fáciles** de usar en cuanto a dosificación y han evidenciado su eficacia. Tienen un perfil de acción sólo sobre un grupo concreto de síntomas dentro del espectro clínico de la depresión, ya que no tienen efecto significativo sobre la noradrenalina o la dopamina.
- Se metabolizan en el hígado a través del complejo enzimático P450, siendo la paroxetina la que presenta mayor riesgo de interacciones a través del CYP2D6.
- Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales, en forma de náuseas. También pueden provocar vómitos, diarrea, cefalea, temblor, inquietud, sudoración, ansiedad, disfunción sexual, alteraciones de peso, insomnio e hiponatremia.
- Citalopram y escitalopram: limitación de dosis por alargamiento del QT.



Fármaco	Depresión	T.O.C	T. pánico	T.A.G	Fobia Social	Otros
Citalopram	Х	Х	Х			
Escitalopram	Х	Х	Х	Х	Х	
Fluoxetina	Х	×				Bulimia
Fluvoxamina	Х	Х				
Paroxetina	Х	X	Х	Х	Х	
Sertralina	Х	Х	Х			T.E.P.T



Fármaco	Margen de dosis recomendado	Vida media	Efectos secundarios	Interacciones	Fijación a proteínas
Citalopram	20-40 mg/día (no >20 mg en ancianos)	35h	Náuseas, sequedad de boca, somnolencia, aumento de peso y disfunción sexual	Escasas.	80%
Escitalopram	10-20 mg/día (no >10 mg en ancianos)	27-32h	Náuseas, sequedad de boca, somnolencia, aumento de peso y disfunción sexual	Escasas.	56%
Fluoxetina	20-60 mg/día	48-72h	Náuseas, cefalea, insomnio, anorexia, disfunción sexual temblor, hiponatremia/SIADH	Inhibe CYP2D6.	94%
Fluvoxamina	50-300mg/día	15-19h	Náuseas y mareo	Inhibe CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4.	80%
Paroxetina	20-50 mg/día	21-24h	Náuseas, aumento de peso, disfunción sexual, síntomas de retirada	Inhibe CYP2D6.	93-95%
Sertralina	50-200 mg/día	13h	Náuseas, diarrea, insomnio disfunción sexual	Escasas.	98%

ISRS

^{1.} Modificada de Semergen. Documentos clínicos de depresión y ansiedad. Segunda edición. Ed. Complet 2009. 2. Modificada de Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. Can J Psychiatry. 2016;61(9):540-560. 3. Ficha técnica de los fármacos

Inhibidores del transportador de 5HT y de NA.

VENLAFAXINA¹

- A dosis de 75mg/día suele actuar como un ISRS.
- Utilizar la presentación de liberación prolongada.
- Vida media de 5 horas. Metabolito activo unas 11 horas.
- Suspenderse de forma gradual para evitar síntomas de discontinuación.
- Bajo nivel de interacciones medicamentosas y un 30% de fijación a proteínas.
- Efectos secundarios más frecuentes: **cefalea**, **sequedad de boca**, **náuseas y sudoración**.

DULOXETINA²

- La dosis que demuestra un equilibrio más adecuado entre la eficacia y la tolerabilidad es la de **60 mg/día**, pudiendo subir dosis hasta 120mg día.
- Baja afinidad por otros receptores como los adrenérgicos, histaminérgicos, dopaminérgicos y colinérgicos.
- Se metaboliza a través del citocromo P450 CYP1A2 y CYP2D6, estando contraindicada la administración junto a fluvoxamina o ciprofloxacino.
- Sus efectos secundarios más frecuentes son cefalea, náuseas, sensación de mareo, somnolencia y aumento de enzimas hepáticas.



Inhibidores del transportador de 5HT y de NA.

DESVENLAFAXINA¹⁻⁴

- Metabolito activo de venlafaxina, con una afinidad relativa por los transportadores NA/5-HT mayor que ésta¹. Acción dual desde el inicio².
- La dosis de inicio y mantenimiento es de 50 mg al día, que se puede aumentar hasta 200 mg al día³.
- No requiere ajuste de dosis en función de la edad, ni en insuficiencia hepática leve, moderada o grave, ni en insuficiencia renal leve y moderada*3.
- Su vida media es de **11 horas**, con menor riesgo de interacciones medicamentosas y mejor tolerabilidad que venlafaxina^{3,4}.
- Está muy indicado ante la presencia de polimedicación, debido a su metabolismo prácticamente independiente de las isoenzimas del CYP450³.

*Para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina a las 24 horas [CrCl] < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal (ERT), la dosis inicial recomendada es de 50 mg en dias alternos.



Fármaco	Margen de dosis recomendado	Vida media	Efectos secundarios	Interacciones	Fijación a proteínas
Venlafaxina	75-300 mg/día	15h	Náuseas, sequedad de boca, somnolencia, aumento de peso y disfunción sexual	Inhibe medio CYP2D6	27%
Duloxetina	60-120 mg/día	8-17h	Náuseas, sequedad de boca, somnolencia, aumento de peso y disfunción sexual	Inhibe CYP1A2, CYP2D6	>90%
Desvenlafaxina	50-200 mg/día		Náuseas, cefalea, insomnio, anorexia, disfunción sexual temblor, hiponatremia/SIADH	Escasas	30%

**Hipertensión como efecto de clase: precaución en pacientes NO controlados

IRSN

- Realiza inhibición selectiva de la recaptación neuronal de **noradrenalina y dopamina**, con mínimo efecto sobre la serotonina.
- Este fármaco alcanza niveles plasmáticos entre 3 y 6 horas tras la ingesta y presenta un 85% de unión a proteínas plasmática.
- La dosis recomendada es de 150 mg una vez al día. Si no se observa mejoría tras 4 semanas, se puede incrementar la dosis a 300 mg al día.
- Presenta riesgo de **convulsiones**, dependiente de dosis, y sus efectos secundarios más frecuentes son **cefalea**, **sequedad de boca**, **náuseas e insomnio**.

REBOXETINA1

- Inhibidor del transportador de NA.
- Posee una disponibilidad oral del 60%, una semivida de 13h y se une a proteínas plasmáticas en un 97%.
- Se emplea habitualmente como fármaco de segunda elección, a dosis de 4
 a 10 mg al día, para complementar el efecto de fármacos serotoninérgicos.
- Es un fármaco que carece de actividad sobre receptores muscarínicos, histaminérgicos, alfaadrenérgicos y serotoninérgicos.
- Los efectos secundarios más frecuentes de este fármaco son: **sequedad de boca**, **diaforesis**, **náuseas**, **estreñimiento**, **mareos**, **cefalea**, **taquicardia** e **insomnio**.

- Posee un efecto antagonista alfa2-presináptico que aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica central.
- Se absorbe bien por vía oral, se fija a proteínas plasmáticas en torno al 85-90% y su vida media es larga (20-40 horas).
- No presenta riesgo de interacciones al no metabolizarse a través del complejo P450 y se recomienda comenzar con 15 mg hasta 45mg máximo, en dosis única y principalmente por la noche.
- Los efectos secundarios más frecuentes son la sedación, somnolencia, sequedad de boca, aumento de apetito y de peso.

OMELATINA

- Ejerce un efecto agonista selectivo sobre receptores MT₁ y MT₂ junto a un antagonismo 5-HT_{2C}, con efecto antidepresivo al aumentar la liberación de noradrenalina y dopamina en la corteza prefrontal¹.
- Su mecanismo de acción permite actuar sobre varios síntomas del espectro clínico de la depresión, como la **apatía, anergia o anhedonia** (incapacidad de disfrutar/pérdida de interés)¹.
- Además puede contribuir a conseguir un mejor patrón del sueño en relación con la regularización de los **ritmos circadianos**².
- Carece de efectos sobre la función sexual².
- Suele usarse en dosis de 25 a 50 mg al día antes de acostarse².

RTIOXETINA

- Ejerce efectos sobre diferentes receptores serotoninérgicos¹:
 - Antagonista $5-HT_{1D}$, $5-HT_3$ y $5-HT_7$.
 - Agonista parcial 5-HT_{1B}.
 - Agonista 5-HT_{1A}.
 - Además inhibe al transportador de serotonina SERT.
- En algunos estudios ha mejorado significativamente la sintomatología cognitiva y estos efectos se presentaron independientemente de su efecto en la mejoría de la clínica depresiva².
- A dosis terapéuticas (5-20 mg/día) es segura y bien tolerada, siendo las náuseas el efecto adverso más frecuente¹.

^{1.} Sánchez C, et al. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data Pharmacol Ther. 2015;145:43-57. 2. McIntyre RS, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults Int J Neuropsychopharmacol. 2014;17(10):1557-67.

FARMACO	Absorción	Unión a proteínas	Vida media	Excreción	CYP450	Metabolitos activos
Fluvoxamina	Buena	77%	17-20 h	Renal	Inh. potente	No
Fluoxetina	Muy buena	95%	2 días	Renal	Inh. potente	Muy activo
Paroxetina	Buena	95%	20 h	Renal y hepat.	Inh. potente	No
Sertralina	Lenta, mala con alimentos	99%	25 h Metabolito 66 h	Renal y hepat.	Inh. medio	Poco activo
Escitalopram	Buena	80%	30 h	Renal	Inh. débil	Activo
Reboxetina	Buena	Baja (variable)	13 h	Renal	Inh. débil	No
Duloxetina	Buena	>90%	12,7 h	Renal	Inh. medio	No
Venlafaxina	Buena	27%	4,9 h Metabolito 10	Renal	Inh. medio	Muy activo
Desvenlafax	Buena	30%	11 h	Renal	No utiliza CYP	No
Vortioxetina	Buena	96%	66 h	Renal/heces	Sustrato. No inhibición	No

^{1.} Elaborada a partir de la ficha técnica de los fármacos

- Pequeño incremento del riesgo relativo para **FRACTURAS** asociadas con uso de ISRS, siendo mayor en las primeras seis semanas de exposición.
- HIPONATREMIA se ha asociado a uso de ISRSs, primariamente en pacientes mayores con otros factores de riesgo para hiponatremia.

HEMORRAGIA:

- Los ISRSs pueden inhibir la agregación plaquetaria, incrementando modestamente el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
- El riesgo puede duplicarse con el uso concomitante de anti-inflamatorios no esteroidales (AINEs)
- El uso conjunto de agentes supresores de ácido gástrico puede reducir significativamente el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

ENCIMAS HEPÁTICAS:

- Agomelatina requiere control regular de enzimas hepáticas dado su potencial incremento de enzimas hepáticas (1.3%) y reporte de casos esporádicos de hepatitis tóxica.
- La elevación de enzimas hepáticas es un evento infrecuente con la mayoría de los antidepresivos y su evaluación de rutina no es requerida en otros casos.

AGENDA

- 1. INTRODUCCIÓN al tratamiento antidepresivo
- 2. DIFERENCIAS FARMACOLÓGICAS de los antidepresivo
- 3. ASPECTOS PRÁCTICOS en la elección del AD
- 4. RECOMENDACIONES para la elección del AD
- 5. EVALUACIÓN Y DURACIÓN del tratamiento
- 6. RESPUESTA INADECUADA al tratamiento
- 7. MIRANDO AL FUTURO del tratamiento AD
- 8. CONCLUSIONES

- Realizar una detallada EVALUACIÓN CLÍNICA, incluyendo evaluación del riesgo de suicidio, bipolaridad, comorbilidades, medicación concomitante y síntomas específicos.
- REVISAR LAS OPCIONES de tratamiento farmacológicos y no farmacológicos basados en evidencia.
- Considerar las PREFERENCIAS DEL PACIENTE en la decisión de usar tratamiento farmacológico.
- 4. **EVALUAR TRATAMIENTOS PREVIOS**, incluyendo dosis, duración, respuesta y efectos secundarios de antidepresivos y medicamentos relacionados.
- 5. Solicitar **PRUEBAS DE LABORATORIO** que incluyan perfil lipídico, función hepática y electrocardiograma, si se considera necesario.
- 6. REEVALUAR al paciente no más allá de dos semanas tras de iniciar la medicación, revisando tolerabilidad, seguridad y mejoría temprana.
- 7. Usar ESCALAS VALIDADAS para evaluar los resultados y guiar las decisiones clínicas.

¿QUÉ ANTIDEPRESIVO DEBEMOS ELEGIR EN PRIMER LUGAR?

Recomendaciones de PRIMERA línea¹:

- ISRS
- IRSN
- Agomelatina
- Bupropión
- MirtazapinaVortioxetina
- Recomendaciones de SEGUNDA línea¹:
 - ADT
 - Quetiapina
 - Trazodona

Recomendaciones de TERCERA línea¹:

- IMAOs
- Reboxetina

^{1.} Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. Can J Psychiatry. 2016;61(9):540-560.

FACTORES DEL PACIENTE¹

- Características y dimensiones clínicas.
- Condiciones comórbidas
- Respuesta y efectos secundarios durante el uso previo de antidepresivos
- Preferencia del paciente

FACTORES DEL TRATAMIENTO¹

- Eficacia comparativa
- Tolerabilidad comparativa (posibles efectos secundarios)
- Posibles interacciones con otros medicamentos.
- Simplicidad de uso
- Coste y disponibilidad

•	2
	٢
	Ļ
(٦
	/
=	7
<u> </u>	٠
	Ц
7	•
(J
_	
U	
U	J
	٢
	Ļ
(٦
	J
\vdash	
- 1 2	_
U	J
<u></u>	÷
\cap	
-	т
ш	
П	
1	١
	J
	-
	L
\wedge	2
$\mathbf{\Omega}$	-
	1
	Ļ
-	١
	_
_	

Característica ¹	Recomendación con evidencia ¹	Percepción clínica ²
Con ansiedad	Usar fármacos con indicación Sin diferencias entre ISRS, ISRN y bupropion	Escitalopram, paroxetina, mirtazapina
Con catatonía	Benzodiacepinas No se han estudiado los antidepresivos	Benzodiacepinas ISRN, valorar combinzación, TEC
Con síntomas psicóticos	Combinación de antipsicóticos y antidepresivos	IRSN + aripiprazol, quetiapina, olanzapina, amisulpride
Con síntomas cognitivos	Vortioxetina Bupropion, duloxetina, ISRS	Vortioxetina Agomelatina, Bupropion, Duloxetina
Con alteraciones del sueño	Agomelatina Mirtazapina, quetiapina, trazodona	Mirtazapina, trazodona Agomelatina Añadir benzodiacepina, pregabalina, perampanel
Con síntomas somáticos	Dolor: duloxetina, otros IRSN Fatiga: bupropion, ISRS, duloxetina	Dolor: duloxetina, otros IRSN. Asociar pregabalina Fatiga: bupropion, IRSN

^{1.} Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. Can J Psychiatry. 2016;61(9):540-560. 2. Datos de experiencia clínica

AGENDA

- 1. INTRODUCCIÓN al tratamiento antidepresivo
- 2. DIFERENCIAS FARMACOLÓGICAS de los antidepresivo
- 3. ASPECTOS PRÁCTICOS en la elección del AD
- 4. RECOMENDACIONES para la elección del AD
- 5. EVALUACIÓN Y DURACIÓN del tratamiento
- 6. RESPUESTA INADECUADA al tratamiento
- 7. MIRANDO AL FUTURO del tratamiento AD
- 8. CONCLUSIONES

EVALUACIÓN Y DURACIÓN del tratamiento

EVALUAR LA RESPUESTA A LAS 2-4 SEMANAS^{1,2}

En caso de buena respuesta a las 2-4 semanas: mantener el tratamiento¹.

- La mejoría se correlaciona con la respuesta y remisión a las 6-12 SEMANAS¹.
- La falta de respuesta temprana es un predictor de no respuesta / no remisión más tarde¹.
- Seguimiento²:

NO RIESGO DE SUICIDIO

- Primera evaluación:2 SEMANAS
- Tres primeros meses:2-4 SEMANAS

RIESGO DE SUICIDIO O <30 AÑOS

- Primera evaluación:1 SEMANA
- FRECUENTEMENTE mientras haya riesgo

EVALUACIÓN Y DURACIÓN del tratamiento

ALCANZADA LA REMISIÓN:

- Mantener un tratamiento con antidepresivos por 6^{1,2} a 9¹ meses
- Informar al paciente de que²:
 - Esto reduce significativamente el riesgo de recaída
 - Los antidepresivos nos se asocian a adicción

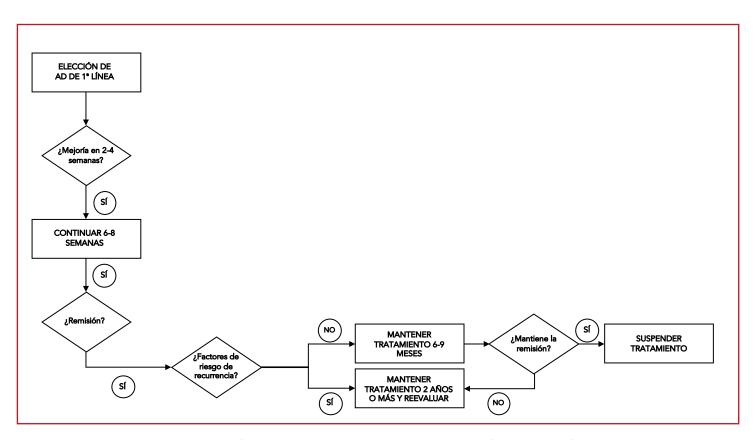
TRAS 6-9 MESES DE REMISIÓN^{1,2}:

- Si mantiene la revisión y no hay factores de riesgo: retirar el tratamiento
- En pacientes de riesgo, mantener el tratamiento 2 años:
 - Antecedentes de dos o más episodios recientes de depresión que causaron un deterioro funcional significativo^{1,2}.
 - Episodios graves (psicosis, incapacidad severa, riesgo de suicidio)
 - Presencia de comorbilidad psiquiátrica u otras condiciones médicas¹
- Episodios crónicos o difíciles de tratar¹
- Presencia de síntomas residuales¹
- Consecuencias graves de la recaída²

A LOS DOS AÑOS²: reevaluar el tratamiento con la persona, teniendo en cuenta la edad, las comorbilidades y otros factores de riesgo; a partir de entonces reevaluar tan regularmente como sea necesario

EVALUACIÓN Y DURACIÓN del tratamiento

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO



EVALUACIÓN Y DURACIÓN del tratamiento

Hasta un 40%
de pacientes
experimenta
SÍNTOMAS
DE RETIRADA

al retirar bruscamente el tratamiento¹.

SÍNTOMAS²

- Inquietud
- Problemas para dormir
- Inestabilidad
- Sudoración
- Síntomas abdominales
- Sensaciones alteradas (sensaciones de descargas eléctricas en la cabeza)
- Sentimientos alterados (irritabilidad, ansiedad o confusión)

FINISH¹: Flu-like, Insomnia, Nauseas, Imbalance, Sensory disturbance, hyperarousal

EVALUACIÓN Y DURACIÓN del tratamiento

Hasta un 40%
de pacientes
experimenta
SÍNTOMAS
DE RETIRADA

al retirar bruscamente el tratamiento¹.

MANEJO^{1,2}

- Informar al paciente de²:
 - RIESGO DE APARICIÓN de síntomas de retirada en caso de abandono abrupto del tratamiento, omisión dosis o dosis incompleta
 - El carácter LEVE Y TRANSITORIO
 - La VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL
- Reducir gradualmente la dosis durante un período de 4 SEMANAS¹ (no para fluoxetina¹ o vortioxetina¹.²)
- REINTRODUCIR el fármaco y REDUCIR LENTAMENTE²

AGENDA

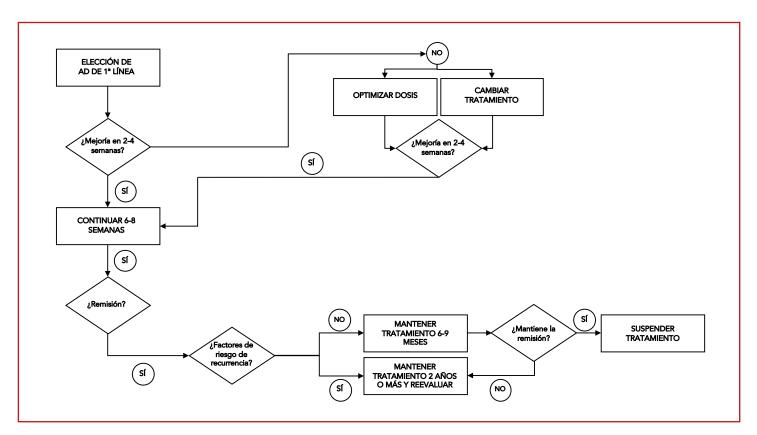
- 1. INTRODUCCIÓN al tratamiento antidepresivo
- 2. DIFERENCIAS FARMACOLÓGICAS de los antidepresivo
- 3. ASPECTOS PRÁCTICOS en la elección del AD
- 4. RECOMENDACIONES para la elección del AD
- 5. EVALUACIÓN Y DURACIÓN del tratamiento
- 6. RESPUESTA INADECUADA al tratamiento
- 7. MIRANDO AL FUTURO del tratamiento AD
- 8. CONCLUSIONES

Con los tratamientos de primera línea, la RESPUESTA se logra en el 40% y 60% de los pacientes y la REMISIÓN en el 30% al 53%¹

REMISIÓN: desaparición de los síntomas RESPUESTA: reducción 49% de los síntomas RESPUESTA PARCIAL: reducción 25%-49% de los síntomas NO RESPUESTA: reducción <25% de los síntomas Si a las 2-4 semanas no hay respuesta o ésta es parcial:

- 1. Reevaluar el diagnóstico²
- 1. Optimizar la dosis²:
 - Revisar la adherencia
 - Garantizar dosis adecuadas
- 1. Sustituir el antidepresivo³:
 - En caso de mala tolerabilidad
 - Elegir fármaco de 1ª o 2ª línea de familia diferente

^{1.} MacQueen G, Santaguida P, Keshavarz H, et al. Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Failed Antidepressant Treatment Response in Major Depressive Disorder, Dysthymia, and Subthreshold Depression in Adults. Can J Psychiatry. 2017;62(1):11-23. 2. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. Can J Psychiatry. 2016;61(9):540-560. 3. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, et al. AMERICAN PSYCHIATRY ASOCIATION - WORK GROUP ON MAJOR DEPRESSIVE DISORDER. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 2010:152



^{1.} MODIFICADA DE Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. Can J Psychiatry. 2016;61(9):540-560.

DEPRESIÓN RESISTENTE
AL TRATAMIENTO:
fracaso a, al menos, dos
intentos de tratamiento
con fármacos
antidepresivos de primera
línea a la duración y dosis
adecuadas¹.

MULTIFACTORIAL1

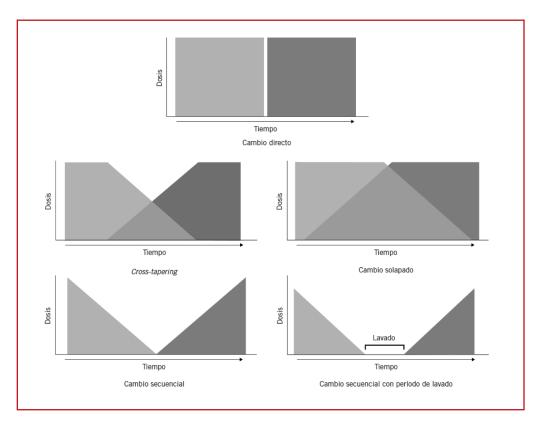
- No permanecer el tiempo suficiente en tratamiento.
- Olvidos en las tomas.
- Presencia de efectos secundarios desagradables e intolerables.
- Interacciones medicamentosas.
- Fármaco erróneo o a la dosis incorrecta para el individuo.
- Disposición genética (metabolizadores rápidos o lentos).
- Comorbilidad médica.

DEPRESIÓN RESISTENTE
AL TRATAMIENTO:
fracaso a, al menos, dos
intentos de tratamiento
con fármacos
antidepresivos de primera
línea a la duración y dosis
adecuadas¹.

MANEJO^{1,2,3}

- 1. CAMBIO DE ANTIDEPRESIVO
- 2. COMBINACIÓN DE ANTIDEPRESIVOS
- 3. POTENCIACIÓN DE ANTIDEPRESIVOS
- 4. TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

TRATAMIENTC



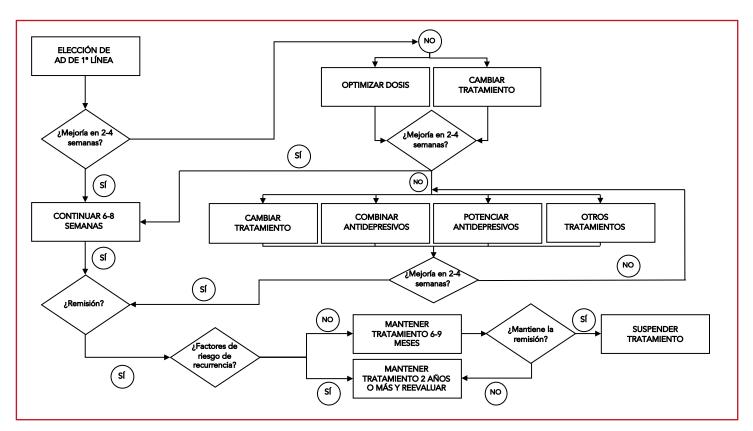
La combinación implica la adición de un segundo agente antidepresivo de una clase diferente (o a veces de la misma) al utilizado previamente¹.

- Combinaciones posibles:
 - La VENLAFAXINA JUNTO CON MIRTAZAPINA se utiliza frecuentemente en la práctica clínica, con una buena respuesta por la acción sinérgica de esta combinación^{2,3}.
 - Otras opciones posibles son los IRSR o los IRSN combinados con BUPROPION, con TRAZODONA o con AGOMELATINA, buscando la sinergia entre sus mecanismos de acción⁴.

Una vez informado el paciente de posible aumento de los efectos adversos, se puede potenciar el tratamiento antidepresivo con¹:

- Litio^{1,2}:
 - Monitorizar función renal y tiroidea antes del tratamiento y cada 6 meses (mayor frecuencia si insuficiencia renal)
 - Monitorizar ECG en personas con alto riesgo cardiovascular.
 - Litemia una semana después del inicio del tratamiento y con cada cambio de dosis. Posteriormente cada 3 meses.
- Antipsicóticos atípicos^{1,2}:
 - Aripiprazol, olanzapina, quetiapina o risperidona.
 - Monitorizar peso, niveles de lípidos y glucosa y los efectos adversos.

Evitar el uso rutinario de¹: benzodiazepinas (más de dos semanas), carbamazepina, lamotrigina, ácido valproico, u hormonas tiroideas.



AGENDA

- 1. INTRODUCCIÓN al tratamiento antidepresivo
- 2. DIFERENCIAS FARMACOLÓGICAS de los antidepresivo
- 3. ASPECTOS PRÁCTICOS en la elección del AD
- 4. RECOMENDACIONES para la elección del AD
- 5. EVALUACIÓN Y DURACIÓN del tratamiento
- 6. RESPUESTA INADECUADA al tratamiento
- 7. MIRANDO AL FUTURO del tratamiento AD
- 8. CONCLUSIONES

Mirando AL FUTURO



PROPIEDADES^{1,2,3}:

- Se trata del (S) enantiómero de la ketamina.
- Actúa como antagonista del receptor NMDA de glutamato.
- Entre 2-4 veces más potente que la Ketamina racémica.
- Menos efectos psicotrópicos (desrealización/alucinaciones).
- Eficacia en las primeras horas/días tras su administración.
- Aprobada por la FDA el 03/05/2019⁴.
- Aprobación inicial EMA (positive opinion) 17/10/2019⁵.

Otros antagonistas NMDA: rapastinel, apimostinel, CERC-301, 4-Chlorokynurenine.

^{1.} Singh JB et al. Intravenous Esketamine in Adult Treatment-Resistant Depression: A Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study. Biological Psychiatry, 2016; 80:424–431. 2. Muller J., Pentyala S et al. Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects. Ther Adv Psychopharmacol. 2016;6(3):185–192. 3. Wijesinghe, R. Emerging Therapies for Treatment Resistant Depression. Ment Health Clin. 2014;4 (5): 226-240. 4. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211243Orig1s000TOC.cfm. 5. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-spravato_en.pdf

AGENDA

- 1. INTRODUCCIÓN al tratamiento antidepresivo
- 2. DIFERENCIAS FARMACOLÓGICAS de los antidepresivo
- 3. ASPECTOS PRÁCTICOS en la elección del AD
- 4. RECOMENDACIONES para la elección del AD
- 5. EVALUACIÓN Y DURACIÓN del tratamiento
- 6. RESPUESTA INADECUADA al tratamiento
- 7. MIRANDO AL FUTURO del tratamiento AD
- 8. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- > Los antidepresivos son fármacos EFICACES Y DE PRIMERA LÍNEA de tratamiento para el trastorno depresivo mayor
- > La elección del antidepresivo debe hacerse en base a MÚLTIPLES VARIABLES:
 - Eficacia / efectividad
 - Tolerabilidad
 - Perfil farmacológico del antidepresivo
 - Características clínicas y preferencias del paciente
 - La evidencia científica
- > En caso de falta de eficacia debemos de conocer las estrategias a llevar a cabo para OPTIMIZAR LAS TASAS DE RESPUESTA Y DE REMISIÓN