

Tratamiento de la Depresión en la Tercera Edad.

Luis Risco

Profesor Asociado Docente de Psiquiatría
Director Departamento de Psiquiatría Norte Facultad de Medicina
Jefe Servicio de Psiquiatría Hospital Clínico
Miembro Unidad de Trastornos Bipolares
Director Diploma en Trastornos Bipolares
Universidad de Chile

Director Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile
Miembro Honorario World Psychiatric Association

Depresión

Epidemiología

■ Chile, 2002 (prevalencia de vida).

(Vicente B. y cols.)

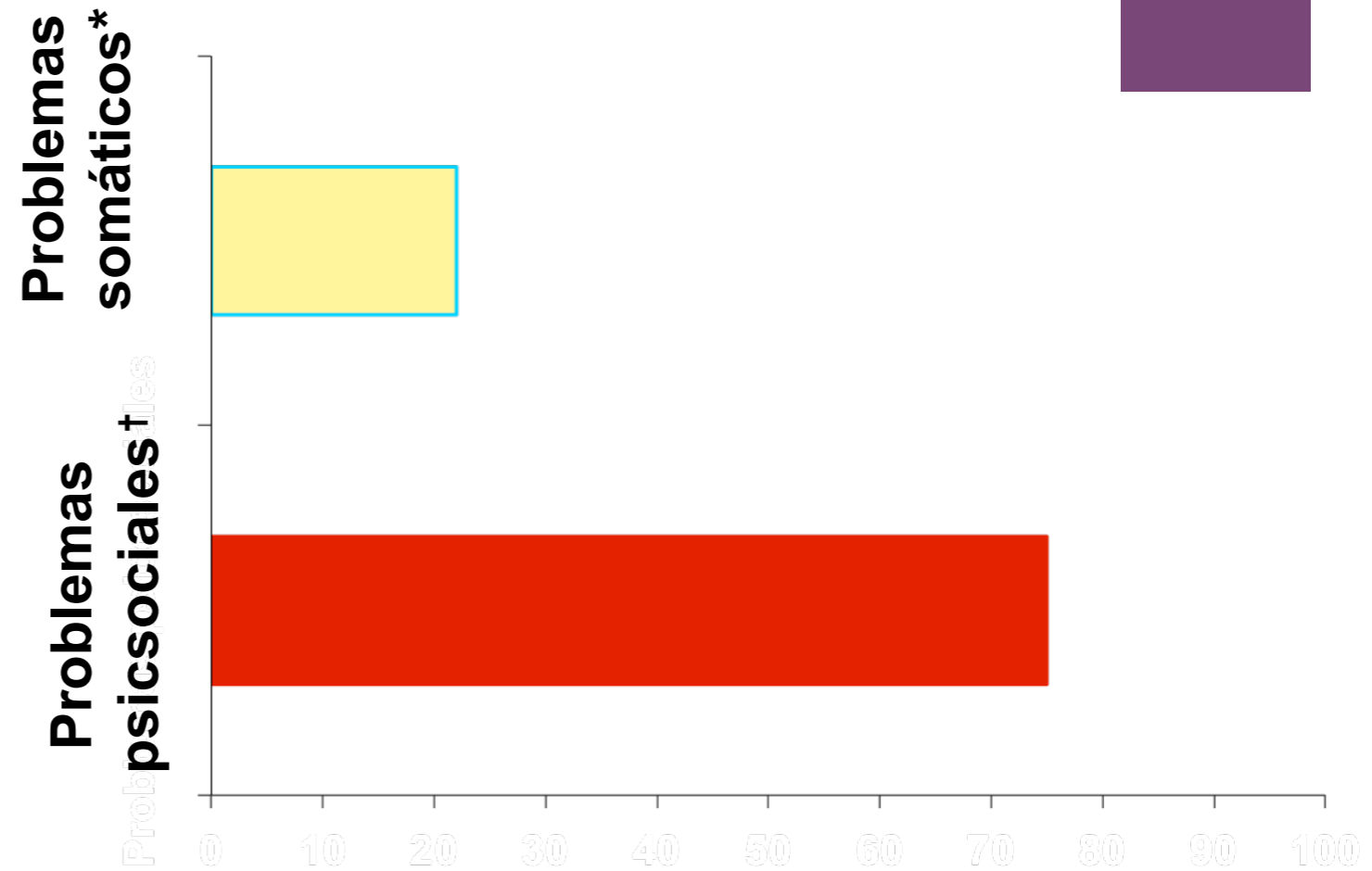
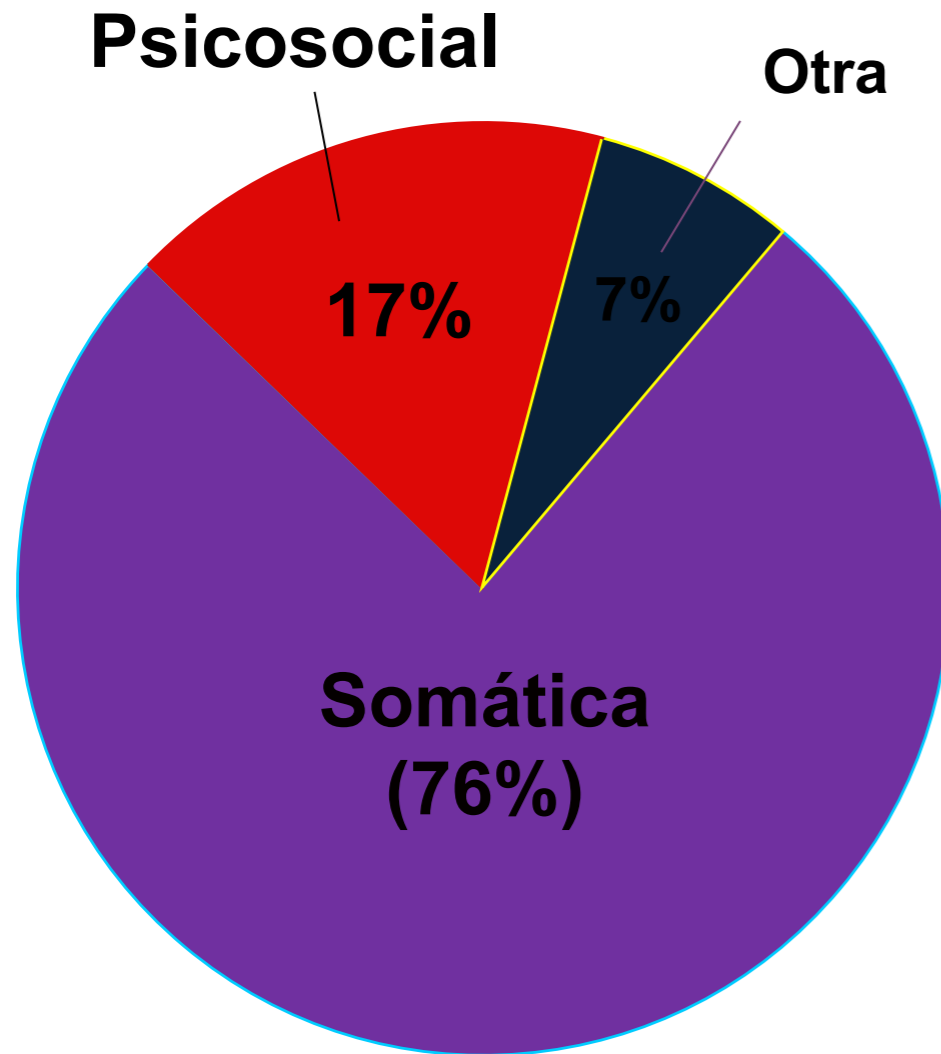
Trastorno depresivo	Hombres	Mujeres	Total
Trastorno depresivo mayor	6,4	11,3	9,0
Distimia	3,5	12,1	8,0

+ Depresión

Generalidades

- Alta mortalidad (directa e indirecta).
- Tasa suicidio: 7% hombres; 1% mujeres. Promedio: 3.4%
- El 69 % de los casos sólo manifiesta quejas somáticas → el 50% casos no se diagnostica en Atención Primaria.
- Alrededor del 10-15 % casos de Depresión mayor son diagnosticados como Trastorno Bipolar posteriormente.

+ Naturaleza de molestias iniciales y detección de la Depresión



Pacientes detectados por el médico que sufren depresión/ansiedad (%)

Naturaleza de molestias iniciales

*Diagnóstico de depresión y ansiedad que sólo se manifiestan por molestias y atribuciones somáticas (n=9).

†Diagnóstico de depresión/ansiedad que se manifiesta por lo menos con 1 problema psicossocial (n=13).

Kirmayer LJ, et al. *Am J Psychiatry*. 1993;150:734-741.

+ Depresión en el Adulto Mayor

Epidemiología

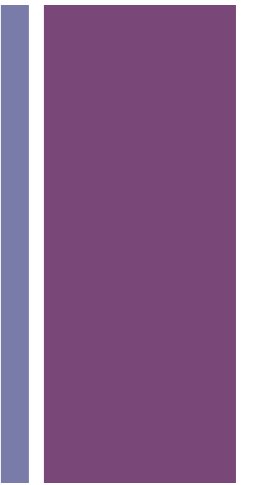
- Prevalencia de depresión en AM
 - EEUU: 2 y 3%
 - Santiago de Chile: **5,6%**, lo cual es más bajo que para la población general.
- En instituciones tales como casas de reposo u hogares de ancianos, la prevalencia de depresión se eleva hasta un **17-20%**, con un 28 a 40% de los internos con síntomas depresivos.
- La presencia de depresión en pacientes geriátricos hospitalizados por causas no psiquiátricas sería un factor de riesgo para morir 30 meses después del diagnóstico.



Depresión en el Adulto Mayor

Generalidades

- Los episodios depresivos en pacientes geriátricos:
 - Deterioran en forma ostensible el funcionamiento social.
 - Menoscaban en gran modo la calidad de vida.
 - **Ensombrecen notablemente el pronóstico de algunos problemas médicos.**
 - Incrementa en forma dramática el riesgo de muerte.
 - Incrementa el riesgo de sufrir algunos problemas médicos como enfermedades cardíacas y neurológicas.



+ Depresión en el Adulto Mayor

Peculiaridades Sintomáticas

- Las depresiones en los ancianos muestran, en muchos casos, características especiales y, en ocasiones, resulta muy difícil establecer el diagnóstico.
- La tristeza y el bajo estado de ánimo pueden manifestarse en el anciano como **apatía y retracción** y pueden ser predominantes quejas somáticas diversas que obligan a realizar pruebas en busca de otras enfermedades que por otra parte son muy frecuentes en estas edades.
- **Menor presencia de síntomas psíquicos como la tristeza y mayor presencia de síntomas corporales.**
- A veces estos síntomas corporales constituyen verdaderos cuadros hipocondríacos con temores y preocupaciones excesivas.
- Las ideas de culpabilidad, nihilismo y ruina, casi siempre acompañan a su depresión.

+ Depresión en el Adulto Mayor

Peculiaridades Sintomáticas

- Los ancianos con mucha frecuencia padecen enfermedades en las que la depresión puede ser un síntoma más de dicha enfermedad: **depresiones secundarias**.
 - Enfermedad de Parkinson
 - Accidente Cerebrovascular
 - Enfermedades del Tiroides
 - Cáncer
- En este caso la depresión en sí no es la enfermedad principal sino un síntoma acompañante.
- Por el mismo motivo los ancianos consumen en ocasiones fármacos para tratar sus enfermedades pero que pueden inducir la aparición de depresión días o semanas después de su uso.
 - Antihipertensivos
 - Corticoides
- En la depresión grave del anciano es más frecuente el suicidio que en los jóvenes.

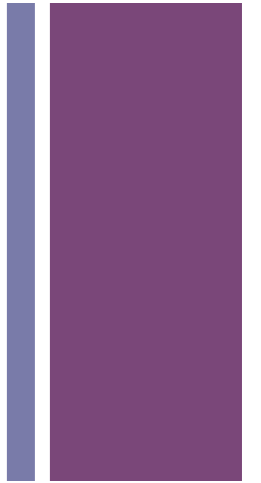
+ Depresión en el Adulto Mayor

Epidemiología

- En los **ancianos con depresión**, entre un **18 y un 57%** presenta un **síndrome demencial** que desaparece una vez que remite el cuadro depresivo.
- Este tipo particular de “demencia reversible, o “pseudodemencia depresiva” como también ha sido denominada, se asociaría con un **riesgo 4 a 5 veces mayor** de presentar demencia irreversible a 34 meses que aquellos que presentan un cuadro depresivo puro.
- 1/3 de los cuadros demenciales coexisten con depresión.



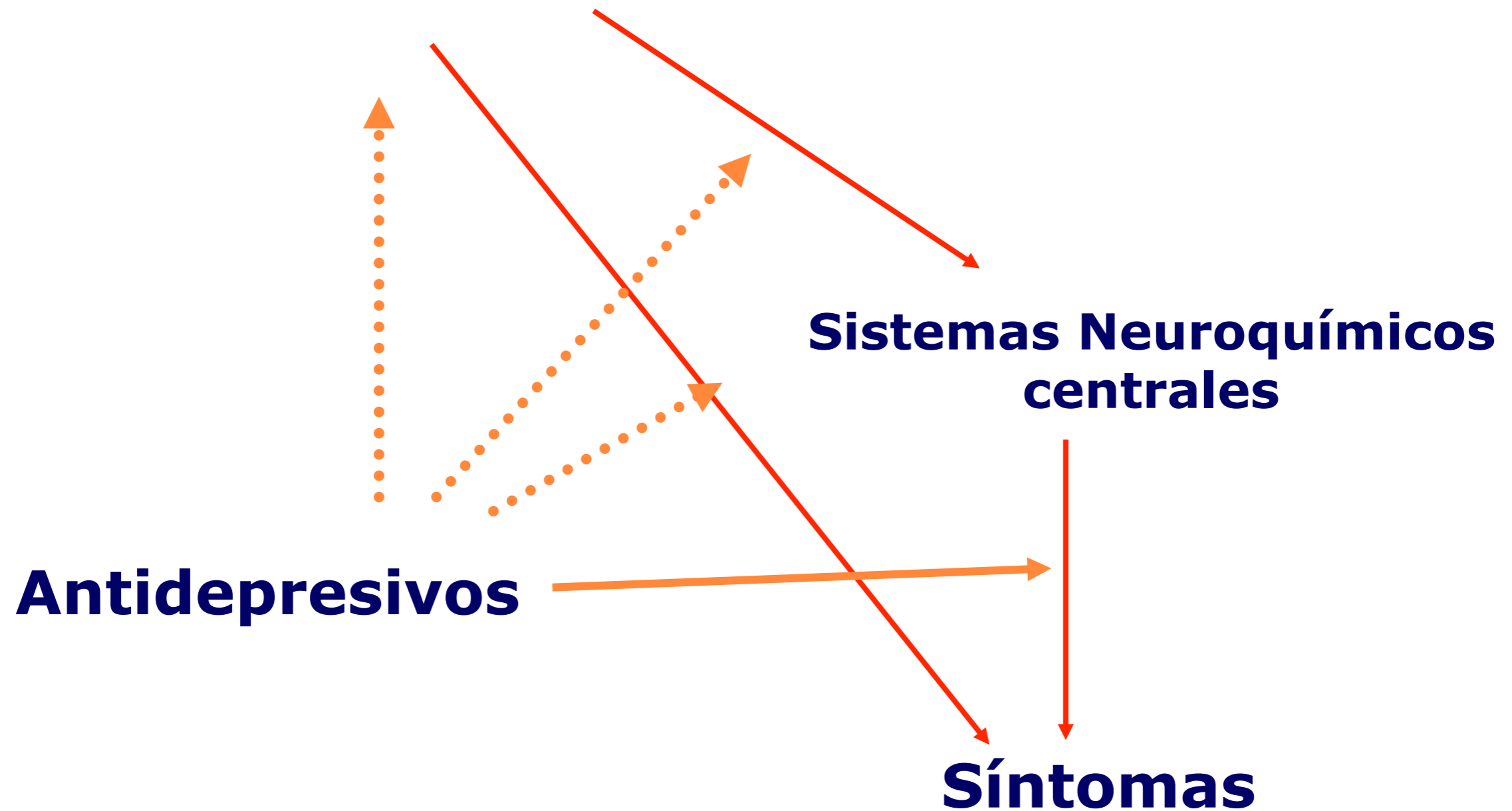
Características de la depresión en el AM



1. Depresión agitada.
2. Síntomas enmascarados por enfermedades físicas concurrentes.
3. Minimización/negación del bajo estado de humor.
4. Quejas de soledad.
5. Quejas físicas desproporcionadas a la patología orgánica y dolor de origen desconocido.
6. Pseudodemencia depresiva.
7. Trastornos de conducta (rechazo de comida, conducta agresiva, hurtos en tiendas, abuso de alcohol).



Eventos fisiopatológicos (factores tróficos, genéticos, metabólicos)

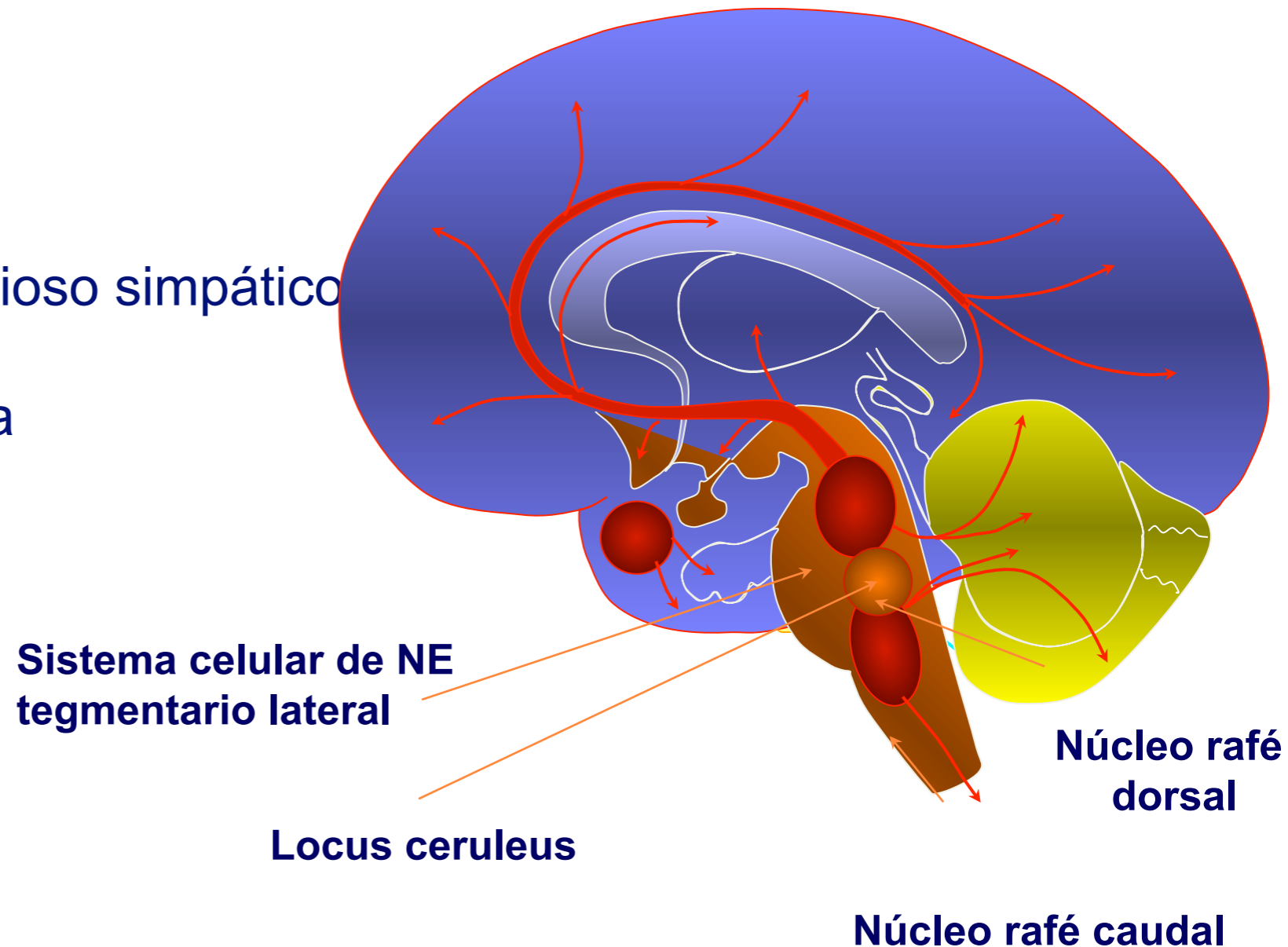


Papel de Serotonina y Norepinefrina en el Sistema Nervioso Central(SNC)



- La serotonina y norepinefrina modulan varias funciones cerebrales

- Humor
- Sueño
- Cognición
- Regulación del sistema nervioso simpático
- Percepción sensorial
- Regulación de la temperatura
- Nocicepción
- Apetito
- Conducta sexual

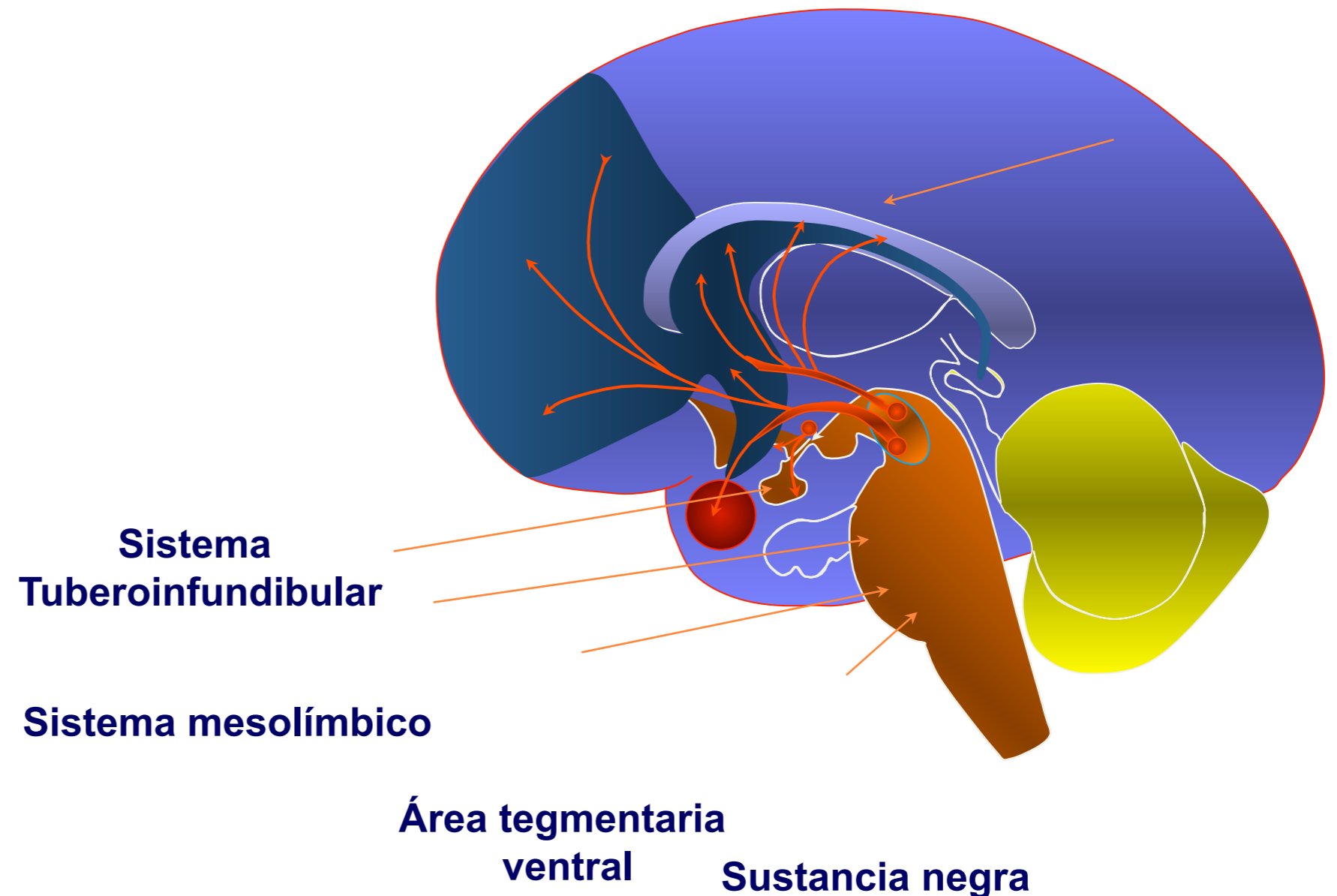




Papel de Dopamina en el Sistema Nervioso Central (SNC)

- La dopamina modula varias funciones cerebrales : **Sistema nigroestriado**

- Humor
- Cognición
- Función motora
- Motivación
- Conducción
- Agresión
- Placer

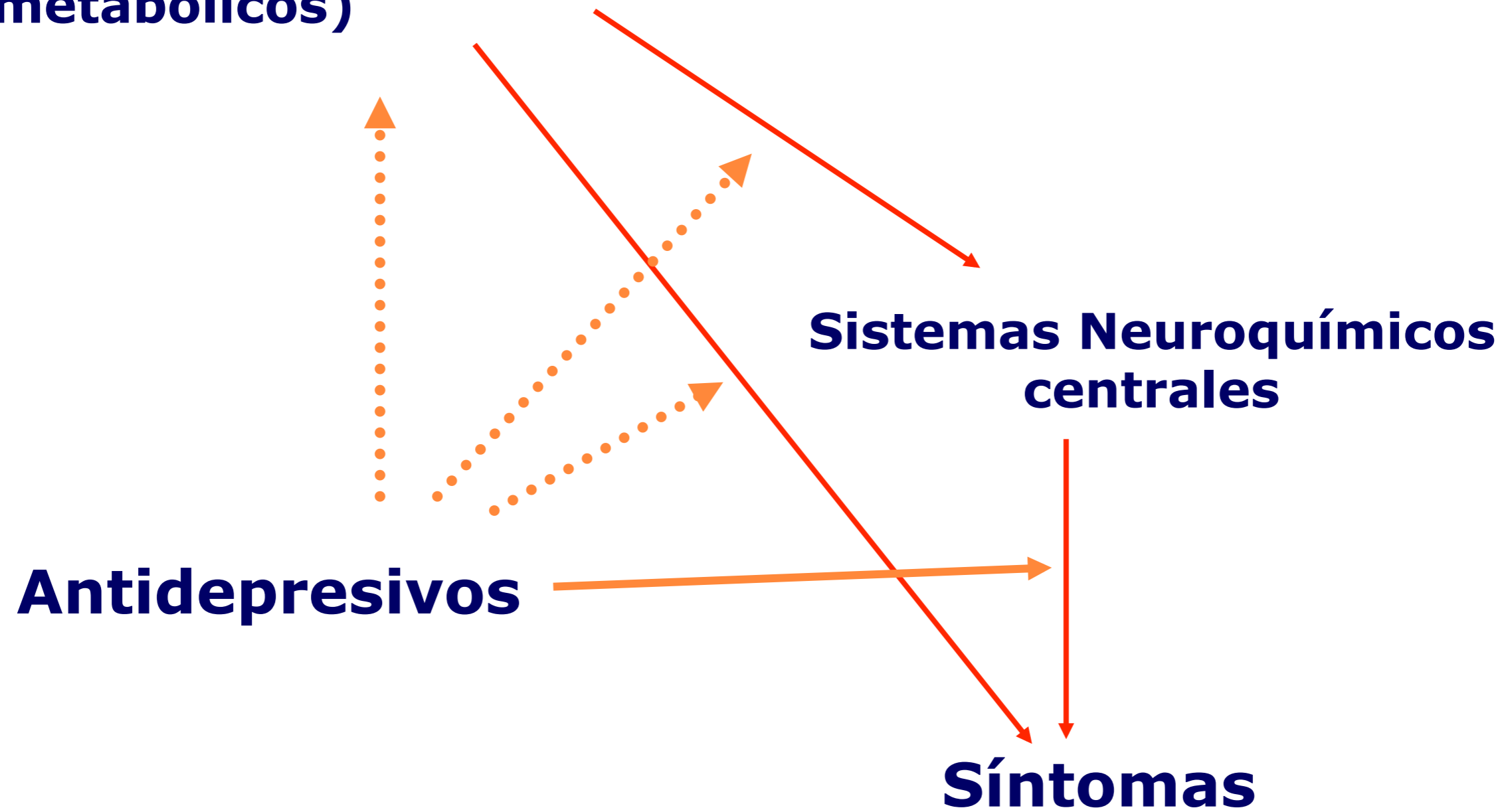


Receptores serotoninérgicos:

Subtipo	G/I	Efector 1ario	Lugares Alta Concentración	Relevancia Clínica Propuesta
5-HT _{1A}	G	↓ AMPc	Amplia	Efecto antidepresivo y Ansiolítico
5-HT _{1B}	G	↓ AMPc	Amplia	Homólogo del 5Ht1Db en la rata.
5-HT _{1C} (Da)	G	↑ IP ₃ /DG	Vasos cerebrales	Target de Antimigrañosos: Sumatriptan (agonista)
5-HT _{1D} (Db)	G	↑ AMPc	Vasos cerebrales	Target de Antimigrañosos: Sumatriptan (agonista)
5-HT _{1E}	G	↓ AMPc	Estriado, Corteza entorbital	?
5-HT _{1F}	G	↓ AMPc	Vasos cerebrales, corteza, hipotálamo, estriado, núcleo dorsal del rafe	Target de Antimigrañosos: Sumatriptan (agonista)
5-HT _{2A}	G	↑ IP ₃ /DG	Corteza, plaquetas y músculo liso	Target de Alucinógenos (LSD) y Antipsicóticos atípicos
5-HT _{2B}	G	↑ IP ₃ /DG	Estómago	Regula contracción estómago
5-HT _{2C}	G	↑ IP ₃ /DG	Hipocampo, corteza prefrontal, amígdala, estriado, hipotálamo y plexos coroideos	Regula apetito (anorexígeno), ansiedad (ansiogénico), convulsiones, target de alucinógenos y antipsicóticos
5-HT ₃	I	Na ⁺ /K ⁺	Hipocampo, hipotálamo, amígdala, corteza, y núcleos motores tronco cerebral, hipófisis, GI (ganglios simpáticos)	Antagonismo: antiemético (ondasentron), ansiolítico, mejora función cognitiva
5-HT ₄	G	↑ AMPc	Hipocampo, estriado, S. Negra, colículo sup.	Modulación cognición y ansiedad
5-HT _{5A}	G	?	Corteza, hipocampo, núcleos rafe, cerebelo	?
5-HT _{5B}	G	?	Corteza, hipocampo, núcleos rafe, cerebelo	?
5-HT ₆	G	↑ AMPc	Corteza, hipocampo, estriado, amígdala	Target alucinógenos y Antipsicóticos atípicos
5-HT ₇	G	↑ AMPc	Hipotálamo y tálamo	Posible regulación ritmos circadianos



Eventos fisiopatológicos (factores tróficos, genéticos, metabólicos)





DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES CON DEPRESIÓN MAYOR

*C. Liberman, L. Risco, C.G. Sáez, V. Araya,
T. Massardo, P. Olivares y J. Pereira.*

**Hospitales Clínicos
Universidad de Chile
Pontificia Universidad Católica de Chile**

**SONEPSYN
2008**

Financiado parcialmente: Proyecto DI HCUCH 240/07

Hipótesis

En paciente con depresión mayor,
libres de terapia antidepresiva
y sin aterosclerosis demostrada,
existiría disfunción endotelial.

Objetivos

- Demostrar la existencia de DE, mediante la cuantificación de células endoteliales circulantes (CEC), en pacientes depresivos (DM) antes y después de tratamiento con inhibidores de recaptación de serotonina y evaluar su asociación con:
 - Score en Test de Hamilton (HamD)
 - Proteína C reactiva (PCR)

METODO

Población: 9 pacientes con DM unipolar DSM-IV

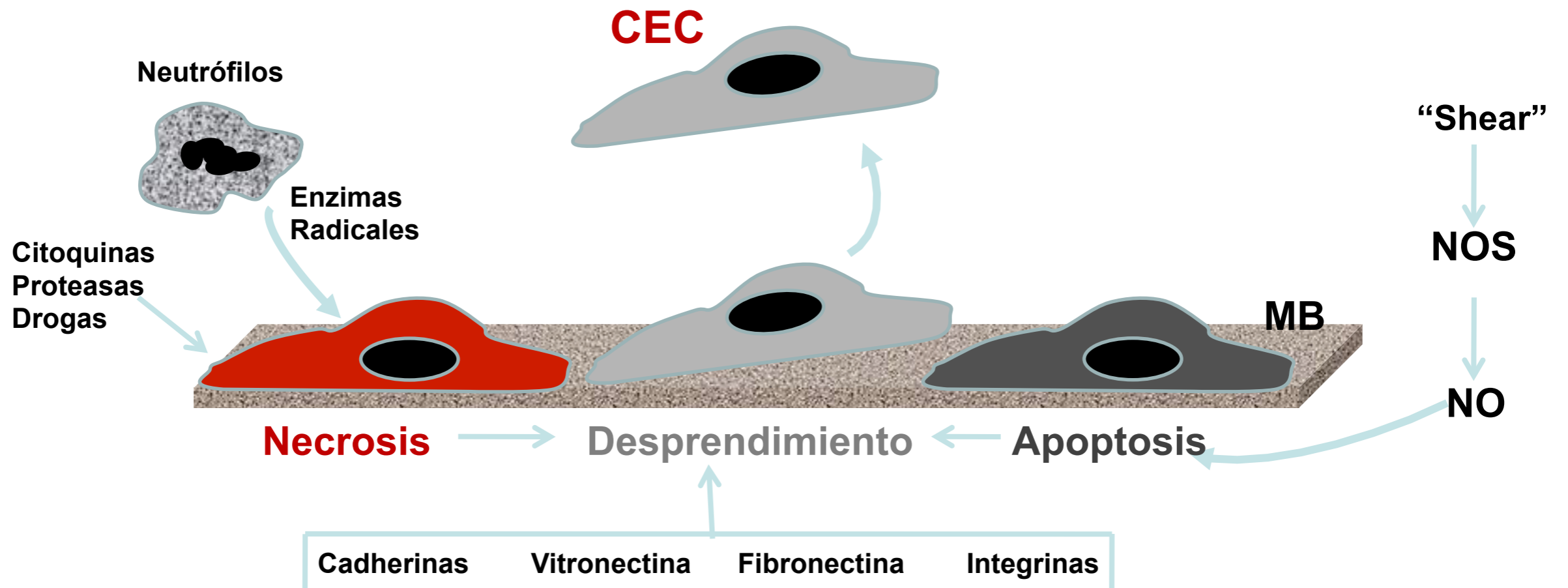
- Edad: 44 ± 8 años; Rango: 33-56 años
- Sexo: 7 mujeres (no embarazadas) / 2 hombres

Todos.

- sin terapia antidepresiva ≥ 12 meses
- eutiroides
- sin síntomas de EC
- sin antecedentes de consumo de drogas
- consentimiento informado firmado

Test de Hamilton (HamD): Promedio: 23 ± 4.8 Rango: 17-31

Origen de las Células Endoteliales Circulantes (CEC)

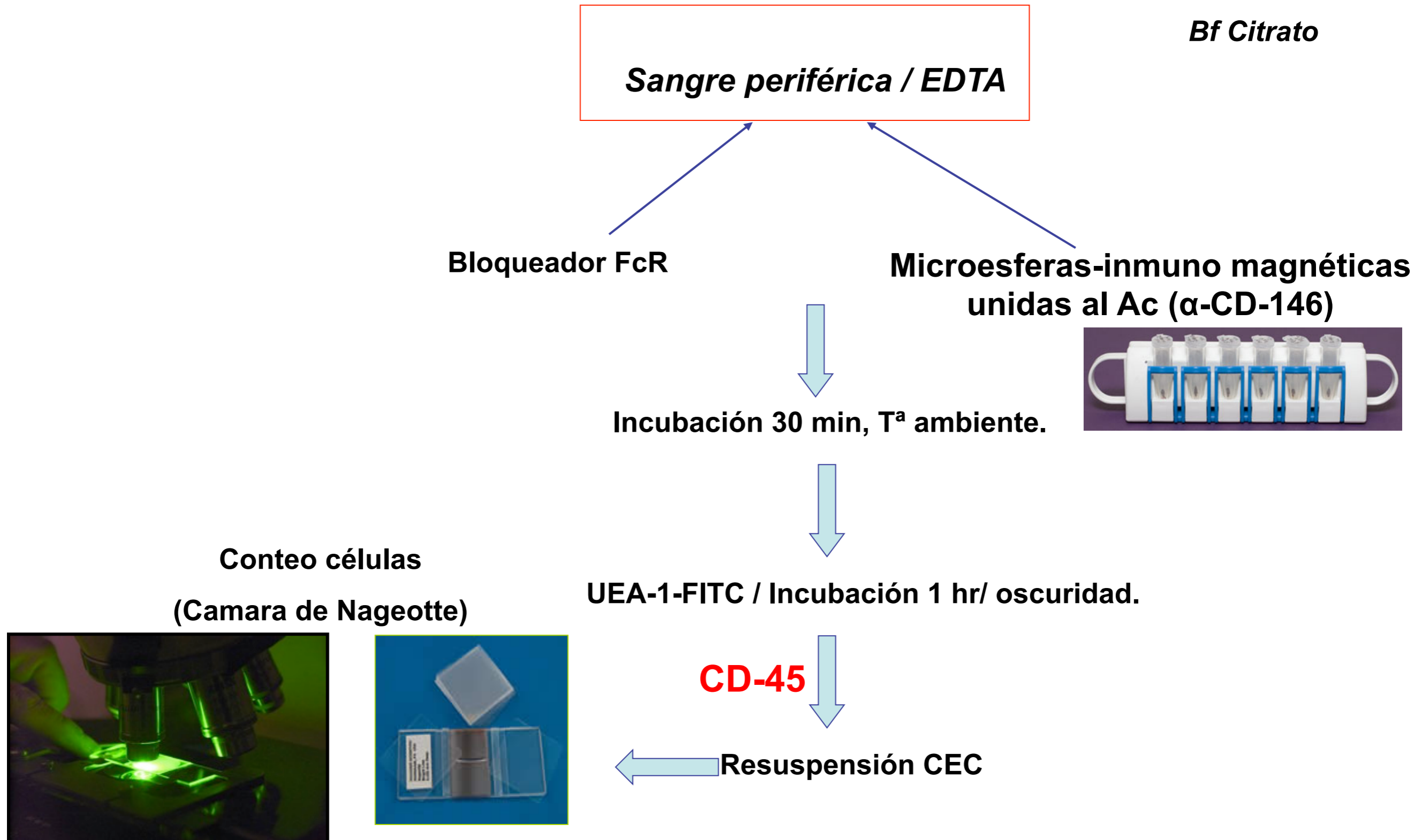


METODO

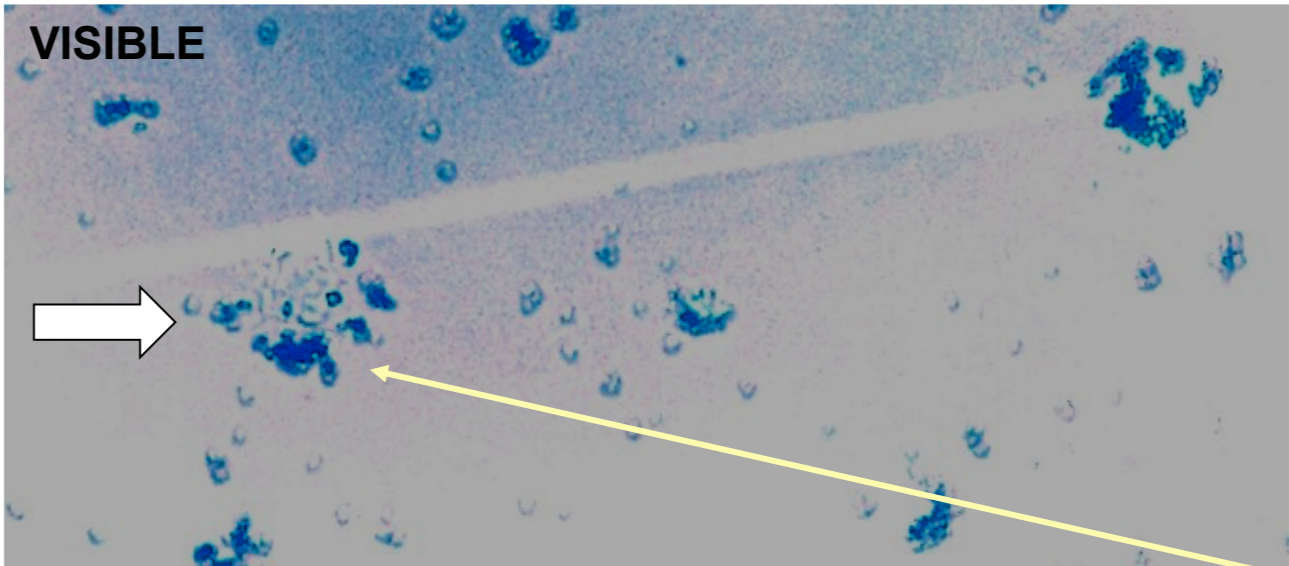
Células Endoteliales Circulantes (CEC):

- Muestra de sangre en ayunas
- Se aíslan CEC mediante esferas magnéticas
- Se contaron CEC con microscopía de fluorescencia
- Se compararon con CEC de normales pareados por edad y sexo

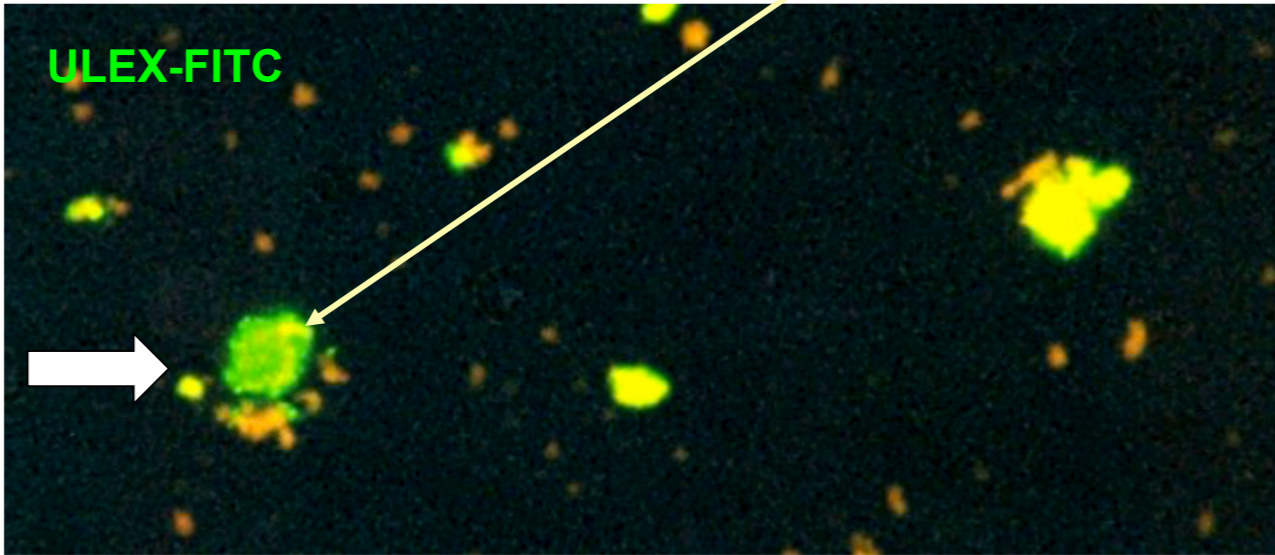
Determinación de CEC por aislamiento con esferas magnéticas



VISUALIZACION DE CEC MEDIANTE INMUNOFLUORESCENCIA

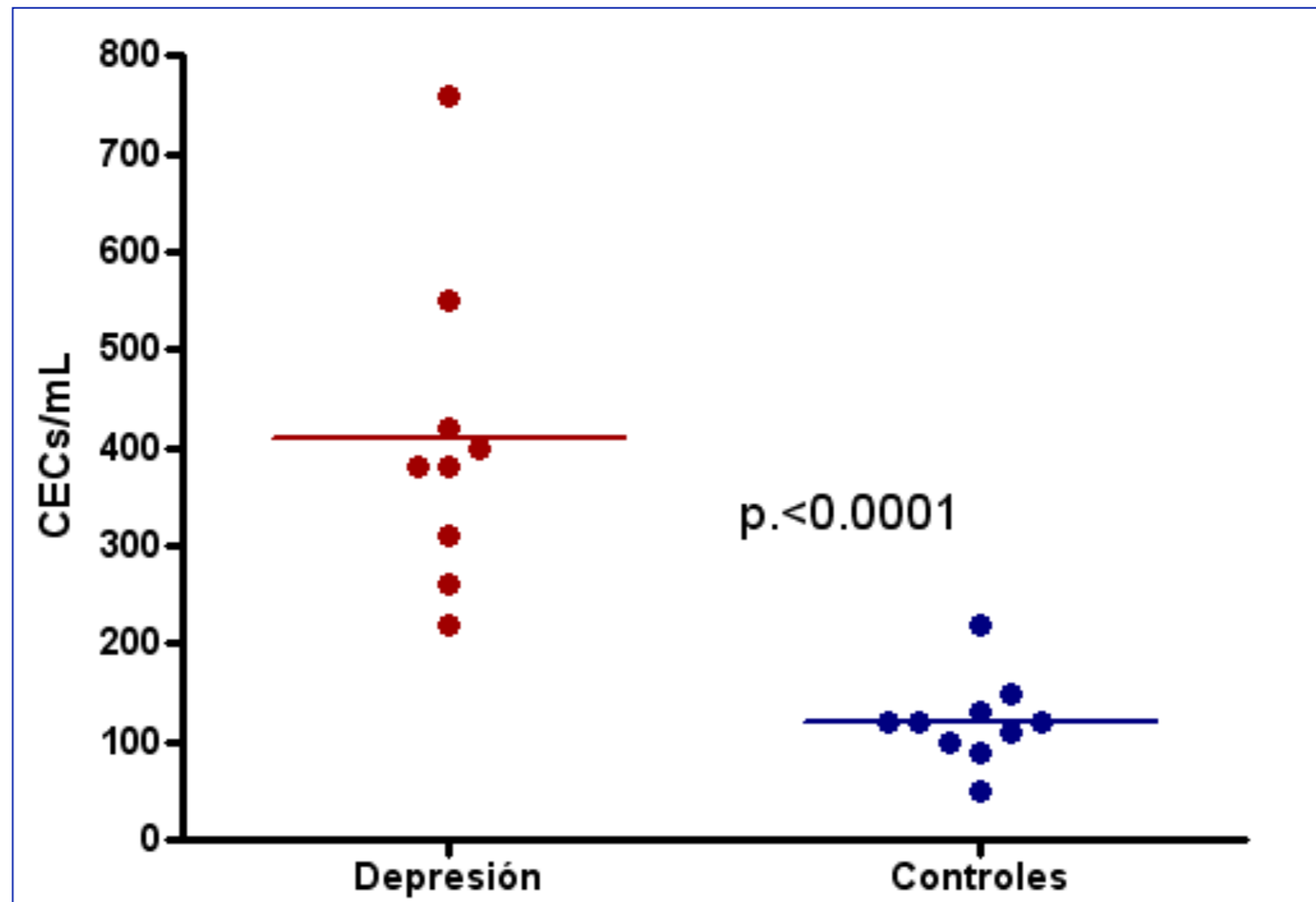


Esferas magnéticas



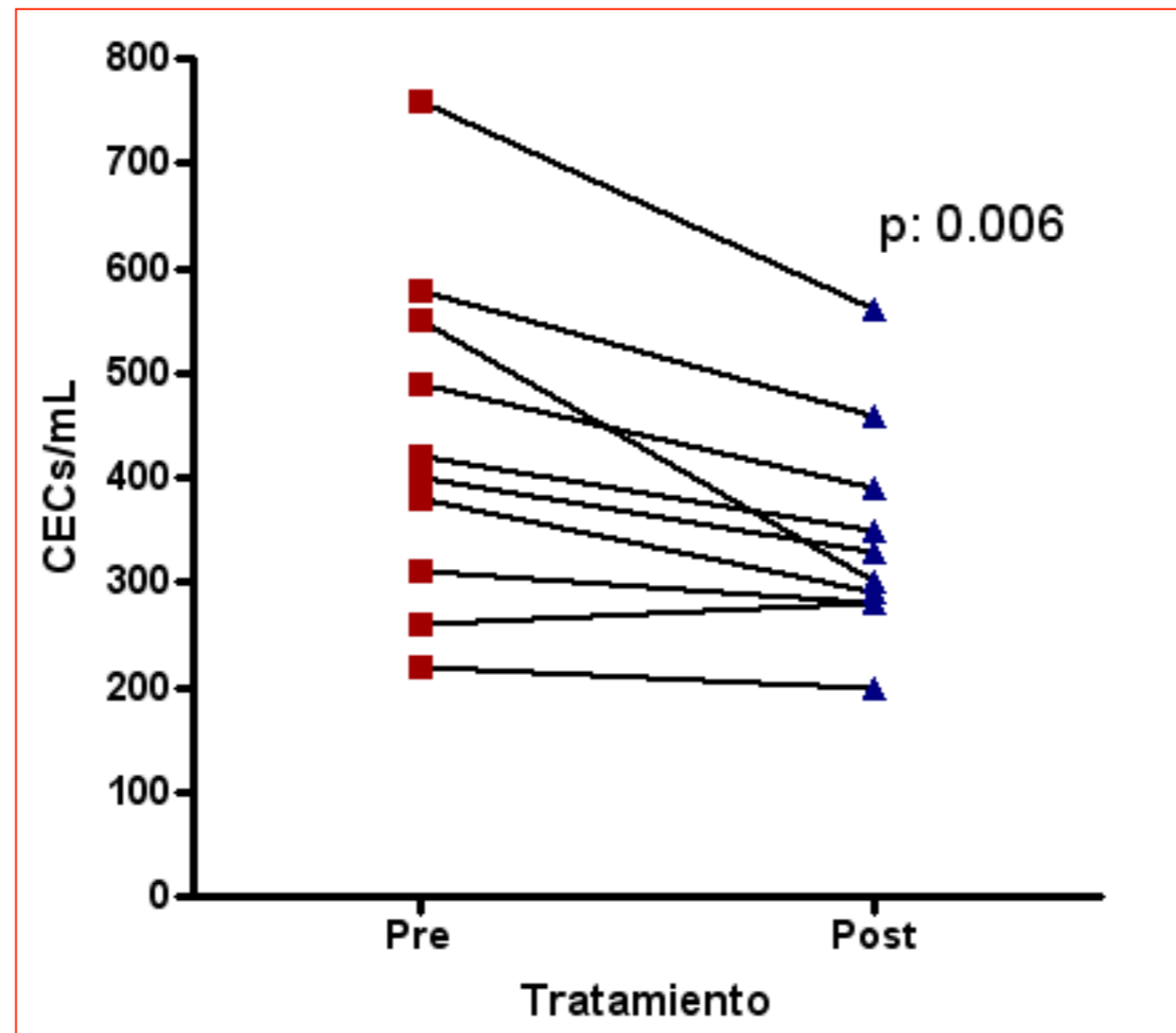
RESULTADOS 1

CEC basales en DM estaban aumentadas respecto a controles, pareados por sexo y edad:
 408 ± 163 vs 121 ± 43 cél/ml



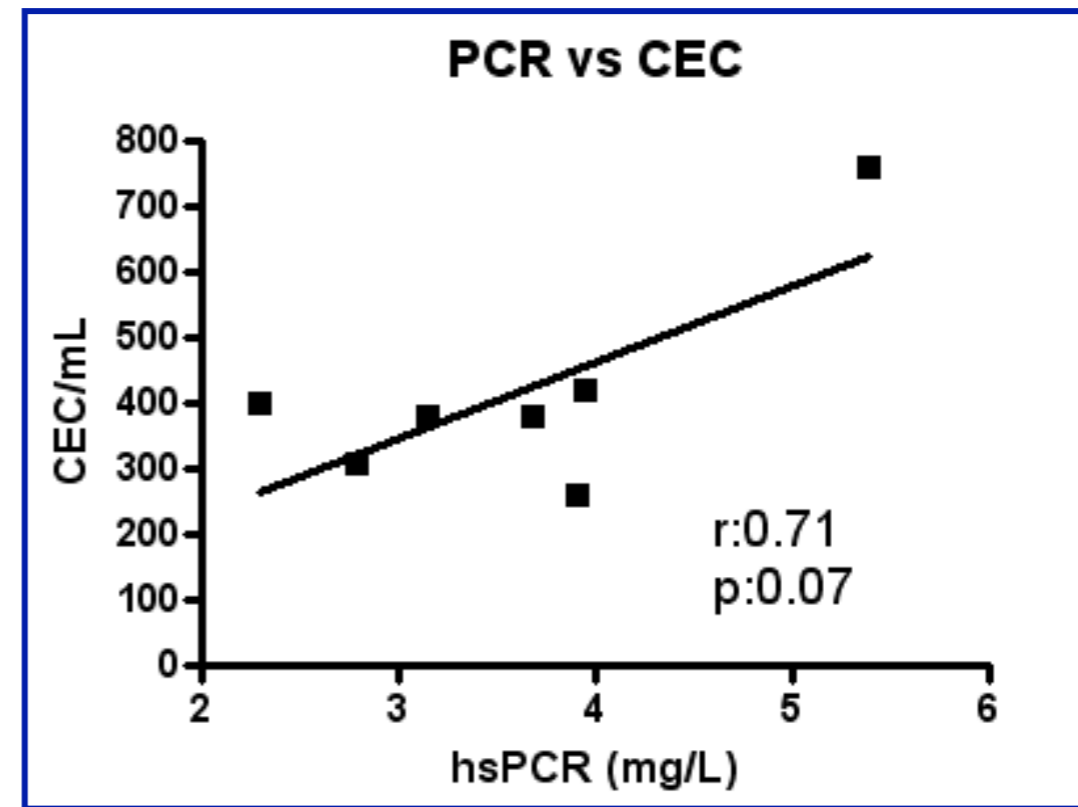
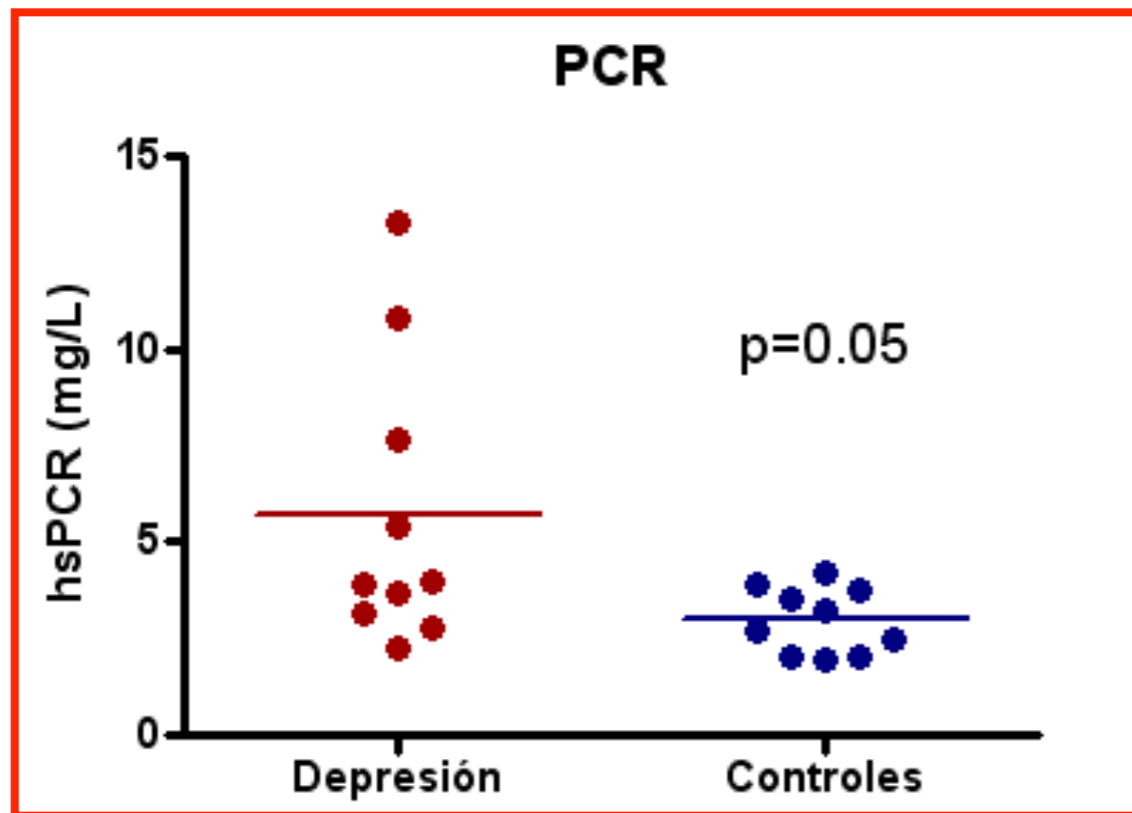
RESULTADOS 2

**En 6 casos controlados a 2 m, usando Fluoxetina (20-40 mg/día) se observó disminución en n° de CEC
461±173 vs 358±157 cél/ml**



RESULTADOS 3

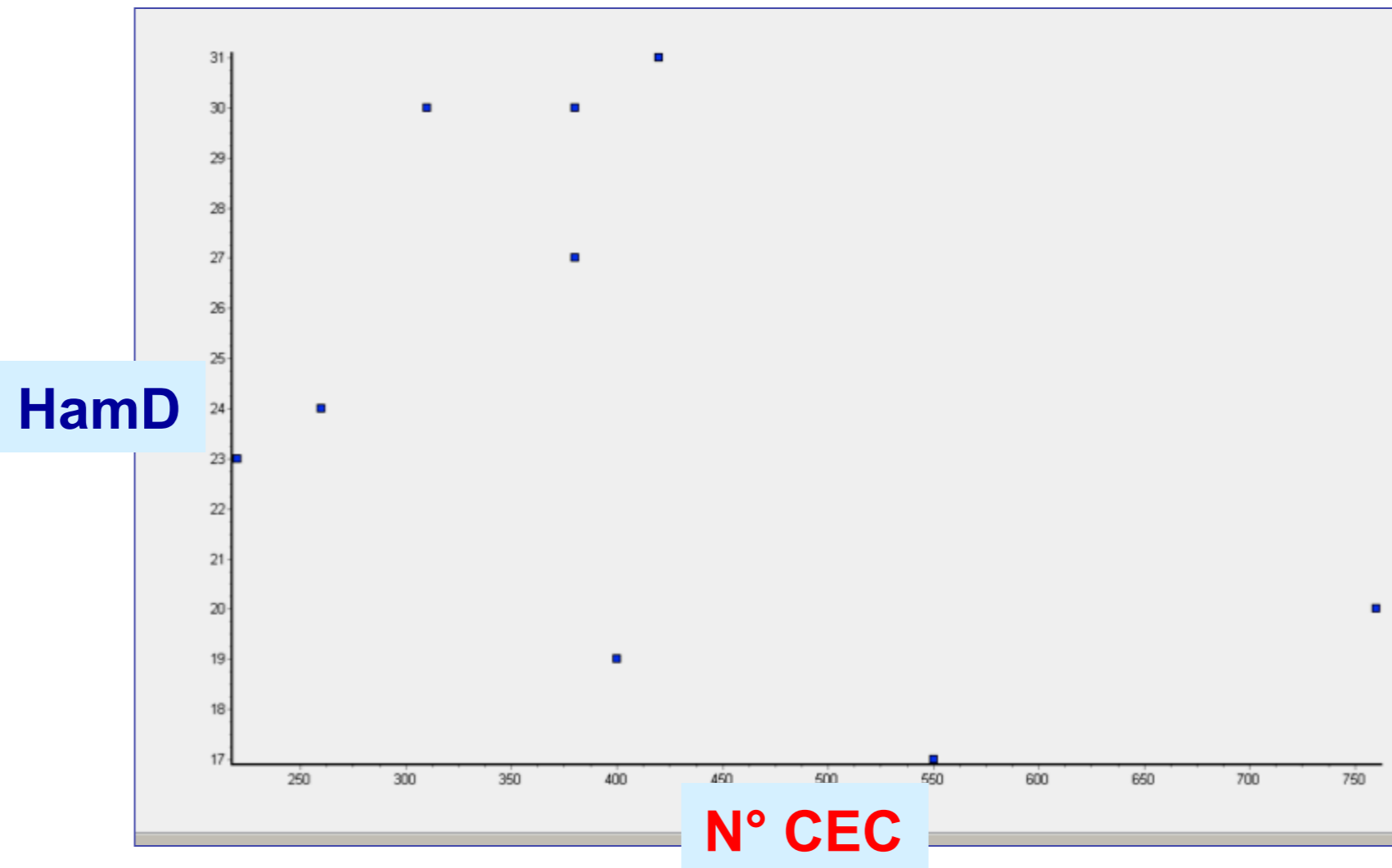
- La PCR fue mayor en los pacientes con DM que en los controles
- La PCR se asoció al n° de CEC en los pacientes con DM



RESULTADOS 4

No hubo correlación entre CEC y valor de Test de Hamilton basal

- n: 9 pacientes
- r: -0.4307

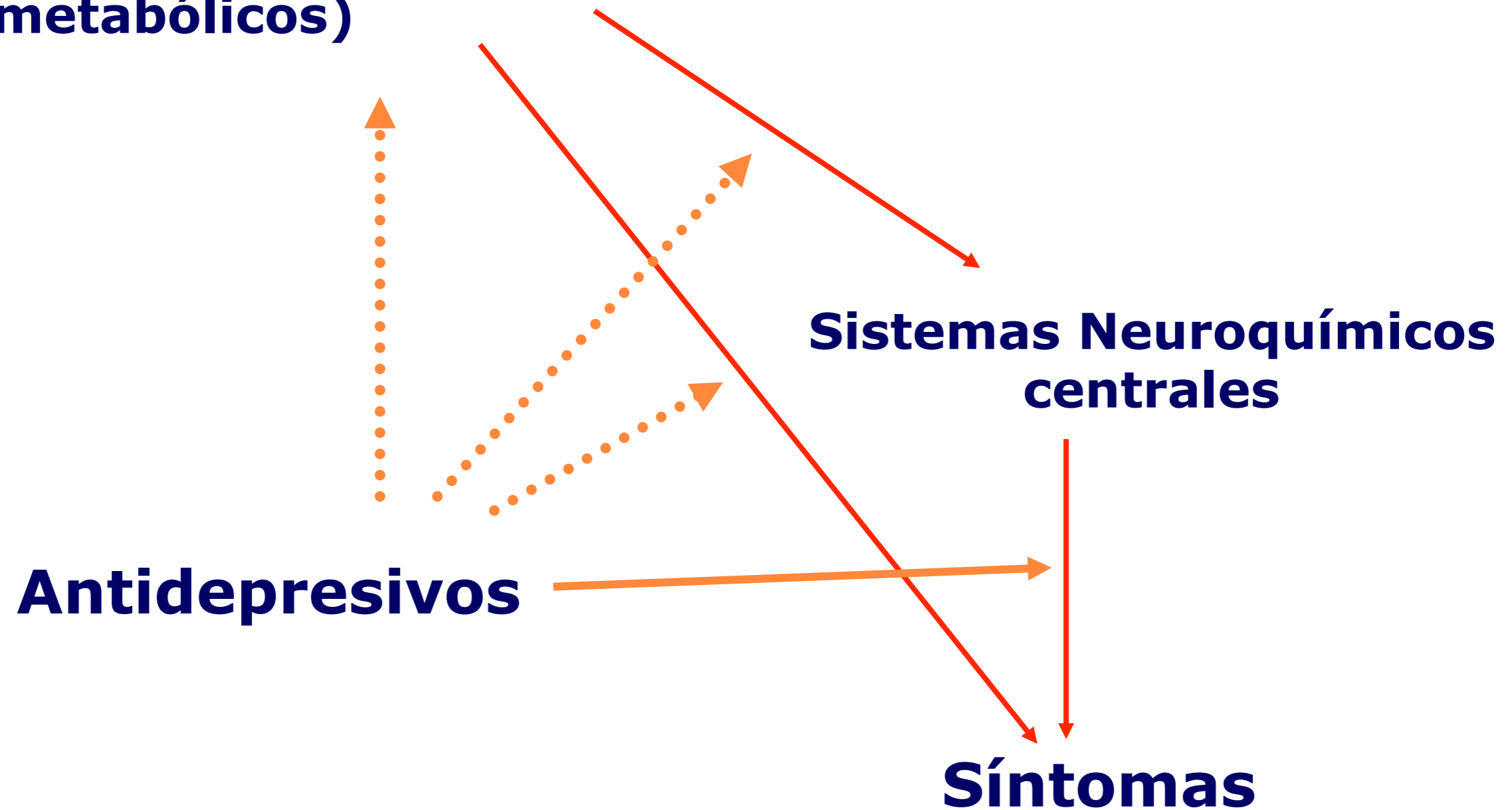


CONCLUSIONES

- En pacientes con depresión mayor, demostramos, por primera vez, aumento de las Células Endoteliales Circulantes, asociado a niveles aumentados de proteína C reactiva.
- Estos hallazgos preliminares sugieren que en estos pacientes existiría daño vascular precoz, lo que apoya la hipótesis acerca de la asociación recíproca entre depresión y AE.



Eventos fisiopatológicos (factores tróficos, genéticos, metabólicos)

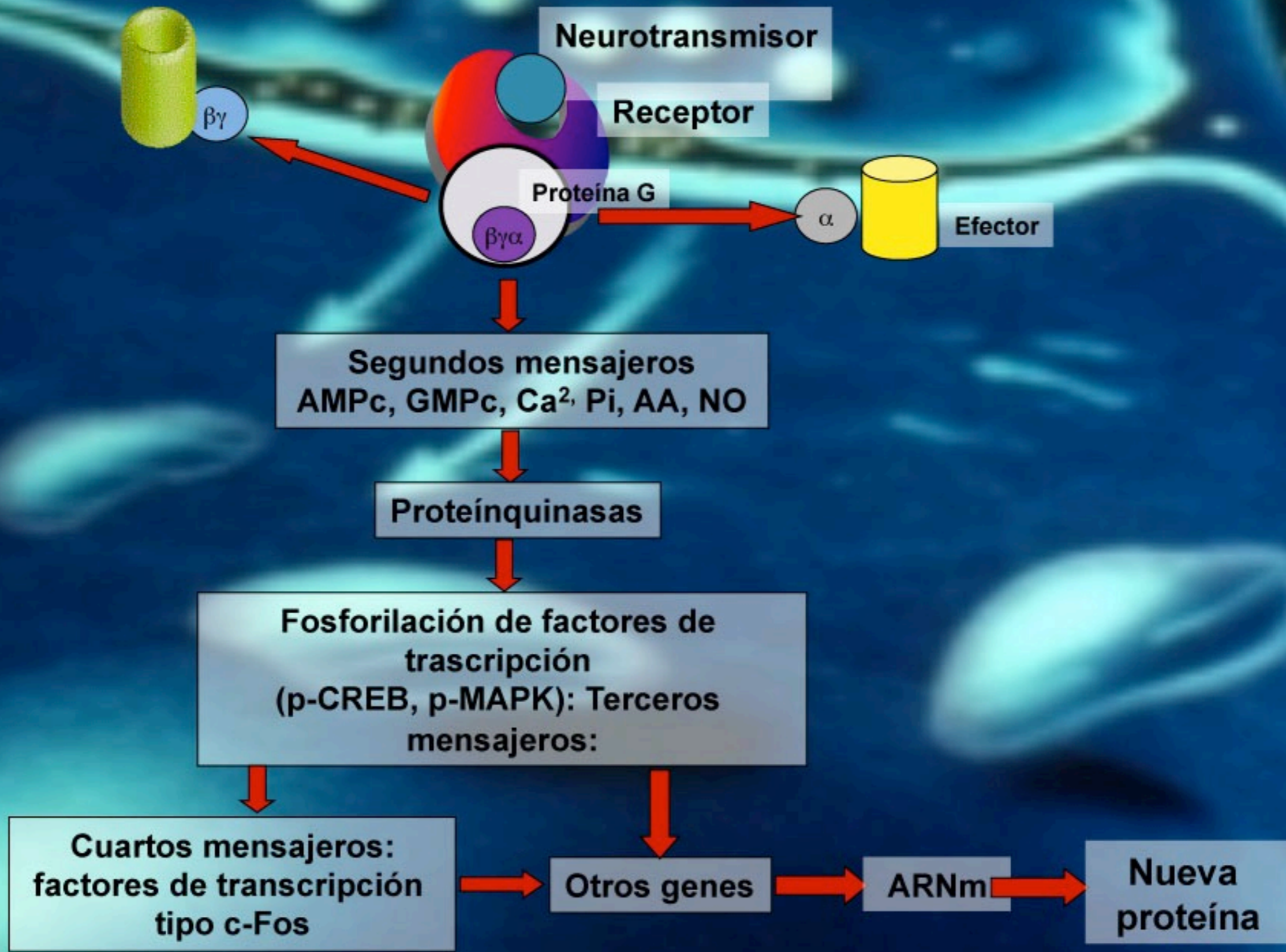


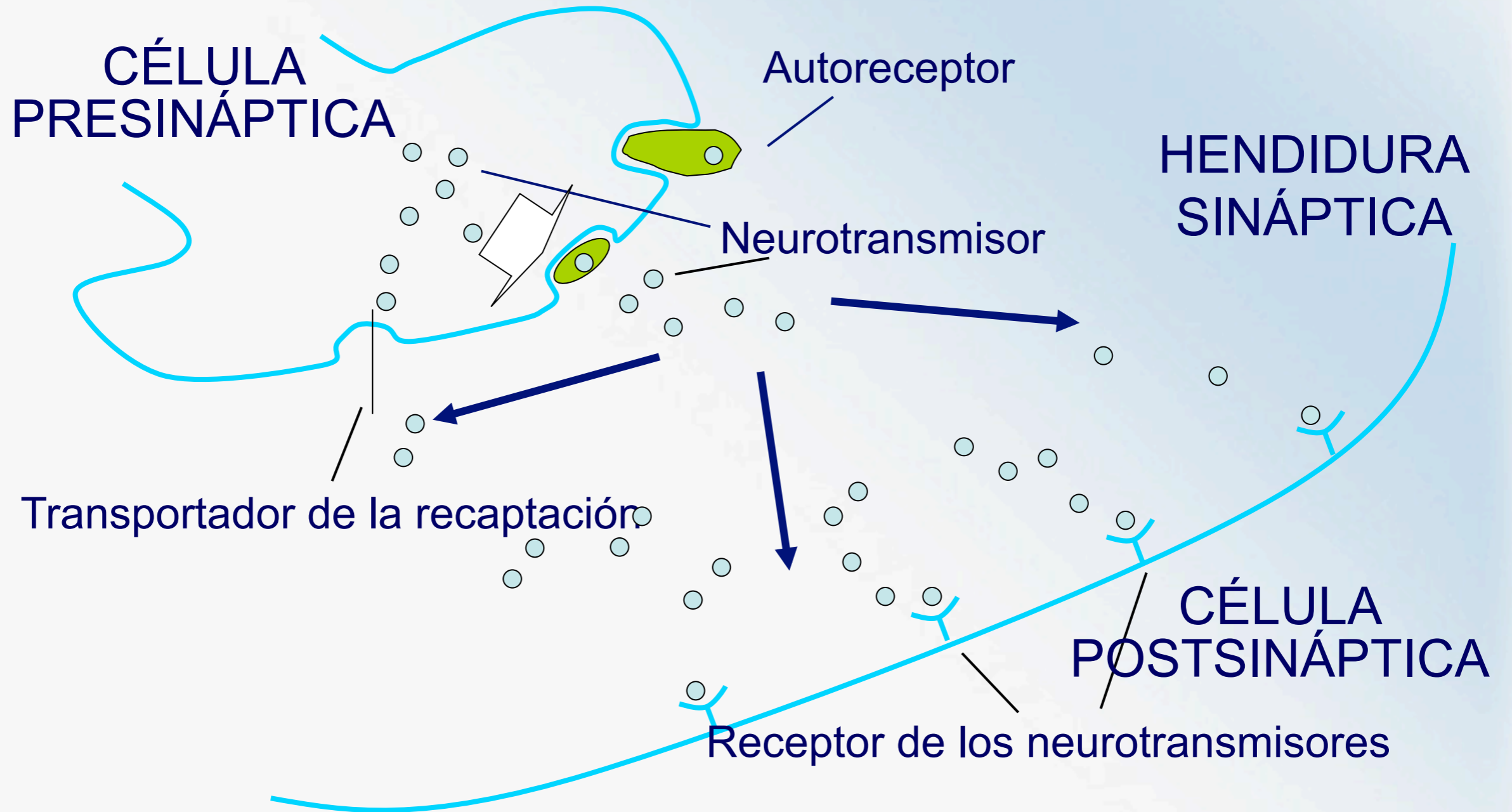


Antidepresivos:

MECANISMOS DE ACCIÓN

- Aumento de biodisponibilidad (neurotransmisor)
- Unión a receptores de membrana (pre / post)
- Acción sobre post-receptores (2^o mensajeros)
- Acción sobre factores de transcripción (3^o mensajeros)
- Aumento de factores neurotróficos cerebrales por mecanismo genómico (4^o mensajeros)
- El estrés puede alterar los procesos post-receptores





Antidepresivos Tricíclicos

- Inhiben la recaptura de Serotonina, Noradrenalina y en menor medida de Dopamina.
- Bloqueo receptores colinérgicos muscarínicos, H1 y alfa 1 adrenérgicos.

Antidepresivos Tricíclicos

Farmacocinética:

- Buena absorción por vía oral
- Peak plasmático entre 6 y 12 horas
- Vida media: AMITRIPTILINA 20 – 30 hrs.
IMIPRAMINA 10 – 20 hrs
- Dosis de inicio 25 a 50 mg
- Dosis usual : 100 a 250 mg.

Efectos Anticolinérgicos:

- Sequedad bucal
- Constipación
- Retención urinaria
- Visión borrosa
- Glaucoma
- Taquicardia
- Confusión
- Déficit cognitivo

Cardiovasculares:

- Hipotensión ortostática (no dependiente de dosis)
- Retrasos en conducción cardíaca: prolongación de PR, QRS, intervalo QT y aplanamiento de onda T.
- Riesgo en pacientes con: IAM, Insuf. cardíaca, síncope

No utilizar en:

- Antecedentes de cardiopatía inestable
- Hipertensión arterial descompensada
- Bloqueo de rama preexistente

Sobredosis:

- Arritmias cardíacas
- Convulsiones
- Hipotensión
- Delirium Anticolinérgico

Contraindicaciones:

Absolutas:

- IAM reciente
- Trastorno grave de conducción cardíaca
- Glaucoma de ángulo estrecho
- Hipersensibilidad a ATC

Contraindicaciones:

Relativas:

- Cardiopatías y trastorno del ritmo cardíaco
- Hipertrofia prostática
- Glaucoma de ángulo abierto
- Dificultad respiratoria
- Asociación con disulfiram puede precipitar delirium
- Precaución en ancianos por efecto anticolinérgico

Inhibidores Selectivos de Recaptura de Serotonina

Menor toxicidad:

- Sin alteración significativa de conducción cardíaca
- Sin alteración significativa de umbral convulsivante

Síndrome Serotoninérgico

- Cambios motores incluyen temblor, mioclonus, hipertonia, hiperreflexia y descoordinación.
- Síntomas autonómicos: fiebre, sudoración, náusea, vómitos, diarrea e hipertensión.
- Las complicaciones graves con riesgo vital incluyen coma, convulsiones, rabdomiolisis y coagulación intravascular diseminada (CID).

Bupropion	Taquicardias, sístoles prematuras , cambios inespecíficos ST - T, prolongación QRS en sobredosis
Mirtazapina	Bradicardia < 5 por minuto.
ISRS	Pueden aumentar frec. cardíaca . Raro incremento en QTc con escitalopram, sertralina, paroxetina, fluoxetina y citalopram sobre 40 o en sobredosis. ECG de rutina no es necesario salvo en uso en dosis altas de citalopram y escitalopram.
IRNS	Pueden aumentar frecuencia cardíaca por aumento del tono noradrenérgico
ATC	Taquicardias por efecto vagolítico; posible efecto quinidínico (p.e. bloqueo de canales rápidos de Na lo que causa depolarización prolongada con baja de la contractilidad miocárdica, con subsecuente prolongación de PR, ampliación de QRS, desviación del eje a la derecha o bradicardia o bloqueo en sobredosis); bloqueo de canales de K lo que puede causar prolongación del QT (raro torsade de pointes); contraindicados en bloqueo de rama izquierda.

TABLE 5. Cytochrome P450 Enzyme Inhibition by Antidepressive Agents^a

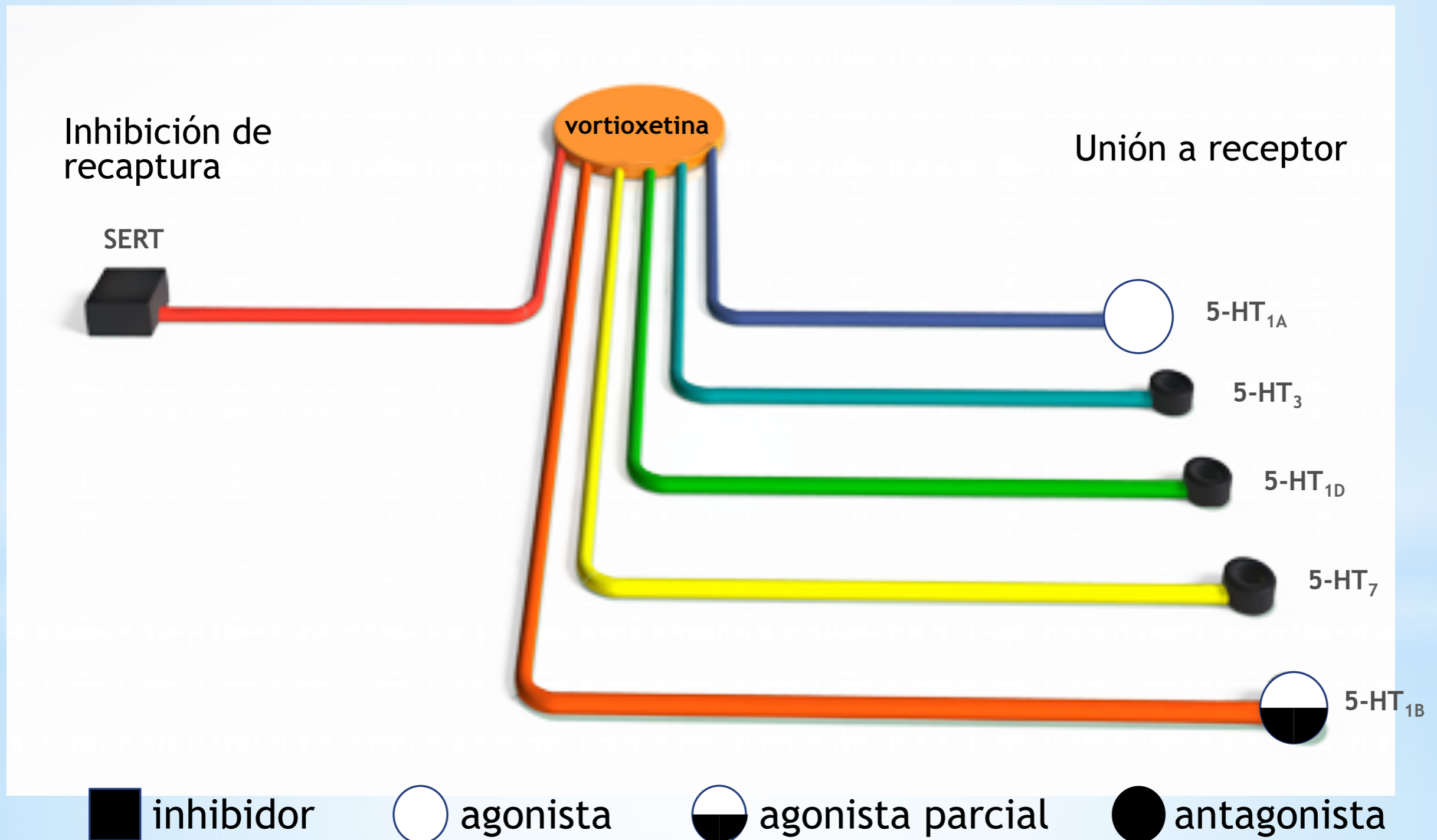
	1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4
Amitriptyline	+				+			+	
Bupropion							+++		
Citalopram	+		+			+	+		
Desipramine ^b		++	++				++	+	++
Desvenlafaxine									+
Duloxetine							++		
Escitalopram							++		
Fluoxetine	++		++	++	+	++	+++		+
Norfluoxetine ^c	+		++		+		++		+
Imipramine	+					+	+		+
Mirtazapine	+								+
Nortriptyline ^d				++			+	+	++
Paroxetine	+		+++		+	+	+++		+
Selegiline	+	+			+	+	+	+	+
Sertraline	+		++	+	+	++	++		++
Desmethylsertraline ^c			+		+		+		+
Venlafaxine			+				+		+

Sources: (82, 83). The extent to which each medication is a substrate for a specific enzyme is indicated as follows: +++ = strong inhibitor, ++ = moderate inhibitor, + = weak inhibitor.

^aInformation about drug metabolism and drug-drug interactions is constantly evolving. The information in this table can serve as a guide; however, the reader is encouraged to access regularly updated online sources of drug-drug interactions.

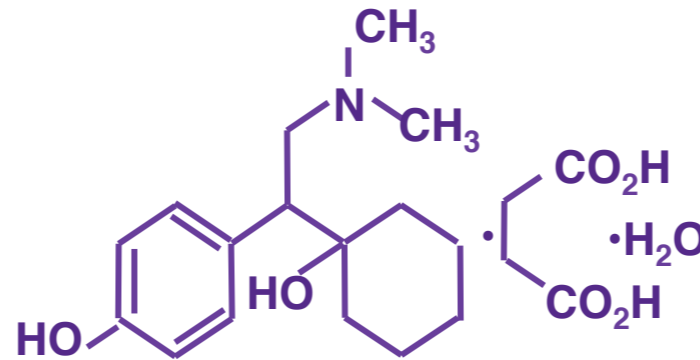
^bAlso a metabolite of imipramine. ^cActive metabolite of parent compound. ^dAlso a metabolite of amitriptyline.

Perfil neuroquímico de Vortioxetina



DVX: bajo potencial de interacciones medicamentosas mediadas por el citocromo P450

Desvenlafaxina



CYP2D6

ODV

- El metabolismo es primariamente por conjugación en el hígado y, en menor extensión, a través del metabolismo oxidativo
- La vía metabólica del CYP2D6 no está involucrada
- Después de la administración de DVX 100 mg, la farmacocinética de la desvenlafaxina fue semejante en pacientes metabolizadores lentos y rápidos (CYP2D6)

Perfil de receptores de Agomelatina

	Melatonérgico		Serotonérgico					Noradrenérgico			Dopaminérgico	ACh	Histaminérgico
	MT ₁	MT ₂	5HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	5-HT ₃	Reuptake inhibition	α ₁	α ₂	Reuptake Inhibition	Reuptake Inhibition	M ₁	H ₁
TCA			↓	A-	A-		+	A-	A-	+		A-	A-
fluoxetine			↓		(weak)		+						
paroxetine			↓				+		A-	+		A-	
escitalopram			↓				+						
venlafaxine			↓				+			+			
duloxetine			↓				+			+	+		
mirtazapine				A-	A-	A-			A-				A-
Agomelatine	A+	A+			A-								

A+: agonista A-: antagonista ↓: dessensibilización +: inhibición de recaptura

Recomendaciones:

- Considerar riesgo sistémico, en particular cardiovascular, en la indicación de AD.
- Tener presente los efectos laterales sobre SNC de AD.
- Considerar interacciones farmacológicas e incidencia sobre cascadas CitP450.
- Incluir medidas de soporte psicológico y emocional en el plan de tratamiento.
- Agotar en el estudio la exploración de causas sistémicas de la depresión.

