

Coloquio Sociedad Chilena de Psiquiatría Biológica  
Santiago 10 de abril de 2024



# Tratamiento de la Comorbilidad Depresión y Enfermedad Médica

Dr. Mario Seguel Lizama  
Psiquiatra

# Introducción

Depresión es la más frecuente de las comorbilidades de enfermedades medicas crónicas:

- Cáncer
- Enfermedades metabólicas
- Enfermedades inflamatorias
- Enfermedades neurodegenerativas
- Enfermedades infecciosas

La primera descripción de EDM y enfermedad cardiovascular por Malzberg (1937)

# Comorbilidad médica en Depresión

- Impacto clínico importante, por efecto:
  - Aditivo o Sinérgico negativo
  - Afecta la evolución y tratamiento de **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)** o la **enfermedad médica (EM)** y ambas sobre el conjunto de la salud
  - La comorbilidad afecta severamente la **Calidad de Vida**
- Gold SM et al, Nature Reviews, 2020

# Prevalencia de Comorbilidad:TDM+EM

TDM: población general 5%, Riesgo a lo largo de la vida 15%

- Mas frecuente en mujeres que hombres
- >75 años

## Comorbilidad:

- > prevalencia en población general
- Hospital General:
  - Hospitalizados 12% (5-34%)
  - Ambulatorios (AP) 27 % tiene Síntomas Depresivos(SD)
  - Incremento importante a 1 año de evolución de EM

# Prevalencia de Cáncer+TDM

## La prevalencia puntual en servicio oncología/hematología:

- TDM (con entrevista): 16,3% (replicación en servicio paliativo 16,5%)
- >frecuencia en menores de 60 años,
- mujeres: peor evolución .

## Evolución y tratamiento :

- Ca próstata: Pre 17,13% durante 14,7% post 18,4%
- Ca ovario: Pre 25,3 %, durante 23,0 % post 12,7%

Mayor comorbilidad: ovario, cerebro, mama y riñón.

## Otras variables:

- Tiempo de Diagnóstico a Tratamiento, localización, situación social, dolor y fatiga

# Prevalencia de enfermedades cardiovasculares +TDM

## Insuficiencia cardíaca congestiva:

- desde 11% a 42% (según deterioro capacidad funcional: I-IV)
- <60 años son mas vulnerables a TDM

## Enfermedad vascular periférica: 3–48% según gravedad de enfermedad

## Enfermedad coronaria: IAM ~28% de los pacientes tiene TDM,

- > en mujeres
- antecedentes de IAM
- HTA
- Hombres:
  - > gravedad de TDM según gravedad de disfunción ventricular post IAM

# Prevalencia enfermedad metabólica +TDM

- **Diabetes mellitus tipo 2:**
    - 23% en hombres y 34% en mujeres.
    - < 65 años 31%
    - > 65 años 21 %
    - Vinculación genética con “Depresión atípica”
  - **Diabetes mellitus tipo 1 :**
    - 12%
    - Depresión sub sindromáticas: mayor frecuencia en < 18 años
  - **Síndrome de Ovario Poliquístico: 36.6%**
- 
- Khaledi M, et al 2019; Barnard K D et al 2006; Cooney L G et al 2017

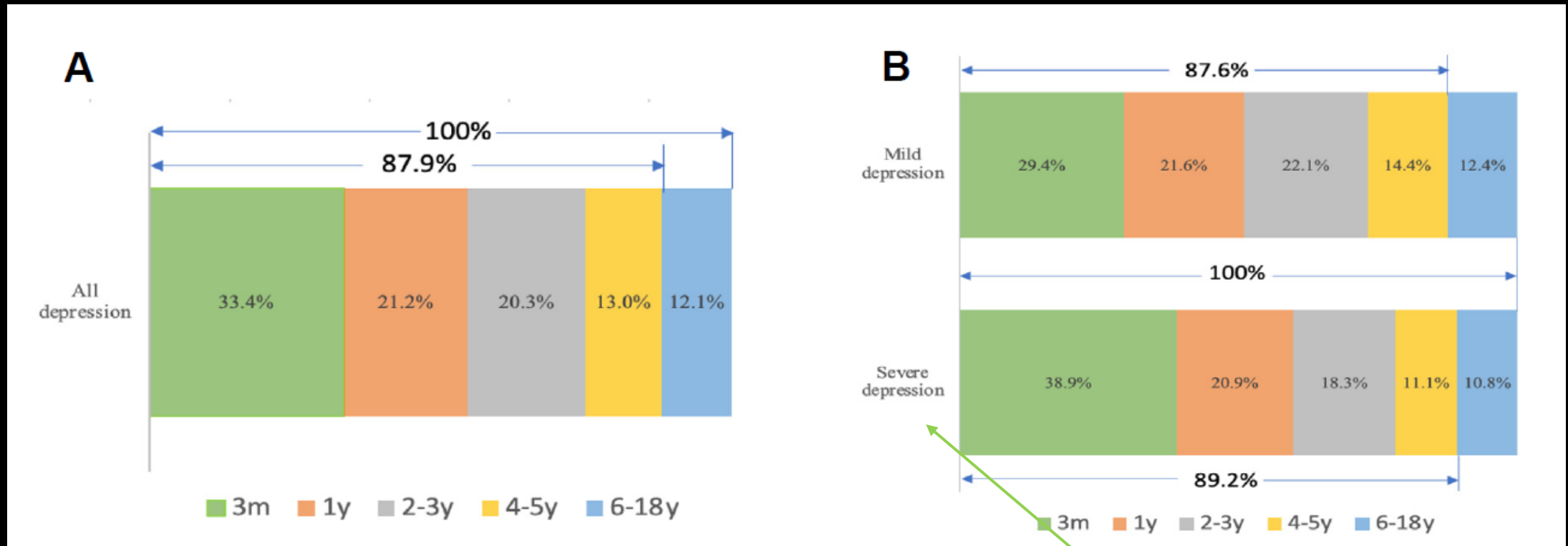
# Prevalencia de comorbilidad en enfermedades neurológicas (1)

- **Accidente Cerebro Vascular (ACV):**
  - Post ACV+TDM: entrevista clínica 17.7%
  - 7 meses de seguimiento: forma subsintomática 33.5%
  - Otro estudio\*: 3 primeras semanas 8.1%.
  - Meta analisis de estudios observacionales\*:
    - 1 de 3 pacientes tiene DM en <1mes.
- Localización:
  - > en hemisferio Izquierdo con afasia



Mitchell A J 2017; \*Ayerbe L et al 2013;





• Natural history of depression up to 18 years after stroke: a population-based South London Stroke Register study (The Lancet Regional in press 2024)

• Lu Liu,<sup>a,\*</sup> Iain J. Marshall,<sup>a,b</sup> Ruonan Pei,<sup>a</sup> Ajay Bhalla,<sup>a,c</sup> Charles DA. Wolfe,<sup>a,b</sup> Matthew DL. O'Connell,<sup>a,d</sup> and Yanzhong Wang<sup>a,b,d</sup>

Recurrencia 66,7% en 18 años (95 % antes de 5 años)  
 Inicio 3 m, No recuperados a 1 año, persiste 71% 2 años

26%

# Prevalencia de comorbilidad en enfermedades neurológicas (2)

## Esclerosis Múltiple:

- TDM 21%, y 35% en formas subsindromáticas.
- Mayor frecuencia en mujeres que hombres
- Existe evidencia que la gravedad de Esclerosis Múltiple predice el riesgo de TDM
- Comorbilidad determina mayor gravedad de Esclerosis Múltiple

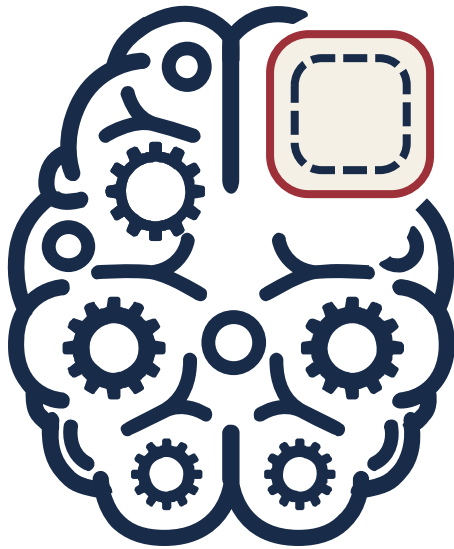
## Epilepsia:

- TDM 21.9%
- Mujeres 26.4%, hombres 16.7%

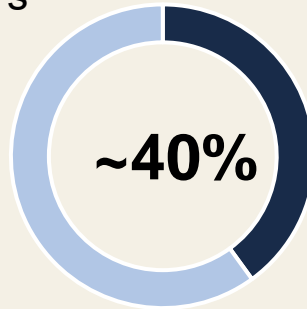
# Depresión comorbida en enfermedades neurodegenerativas



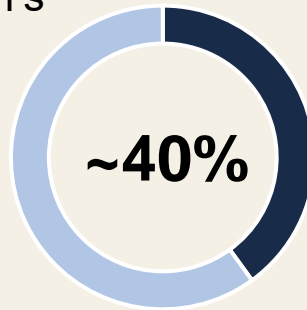
## Prevalencia en el mundo de comorbilidad en enfermedades neuro degenerativas



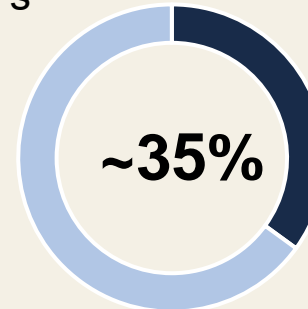
Parkinson's disease<sup>1</sup>



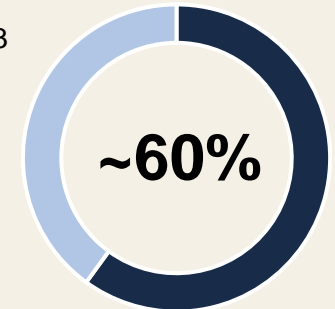
Huntington's disease<sup>2</sup>



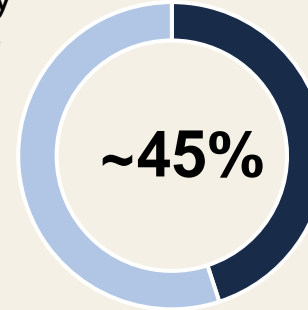
Alzheimer's disease<sup>3</sup>



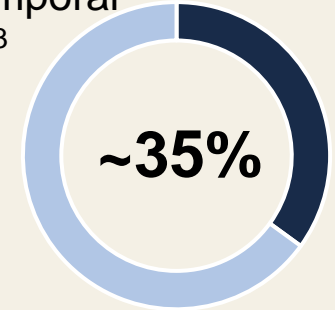
Vascular dementia<sup>3</sup>



Lewy body dementia<sup>3</sup>



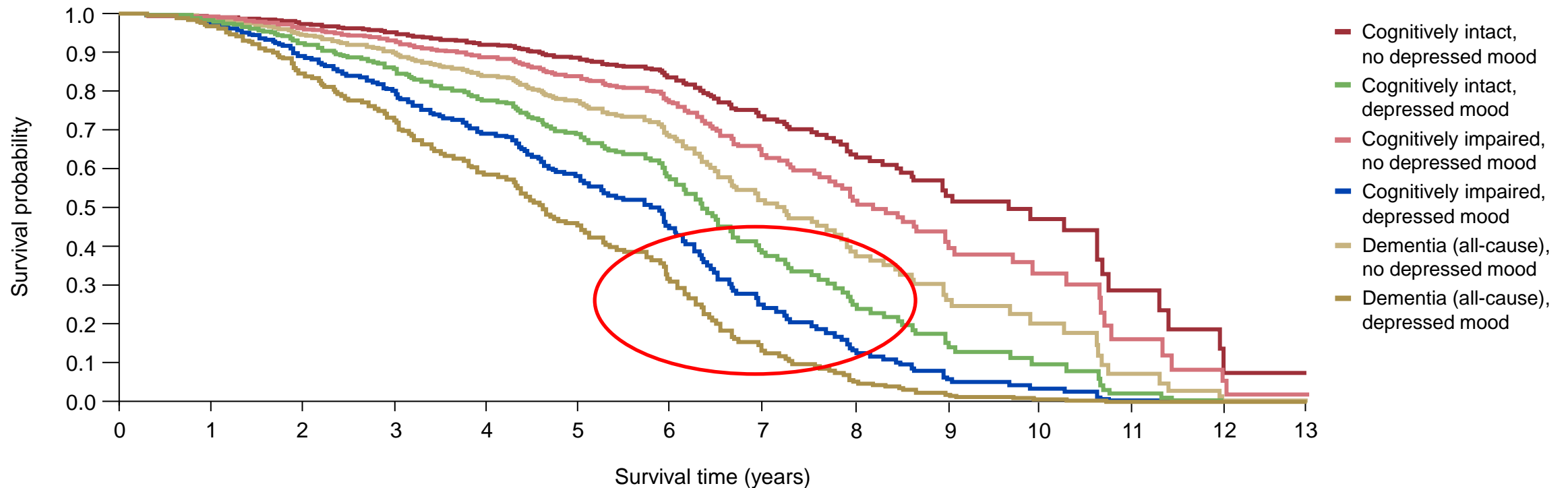
Fronto-temporal dementia<sup>3</sup>



# Síntomas depresivos incrementan tasa de mortalidad en adultos con deterioro cognitivo y demencia



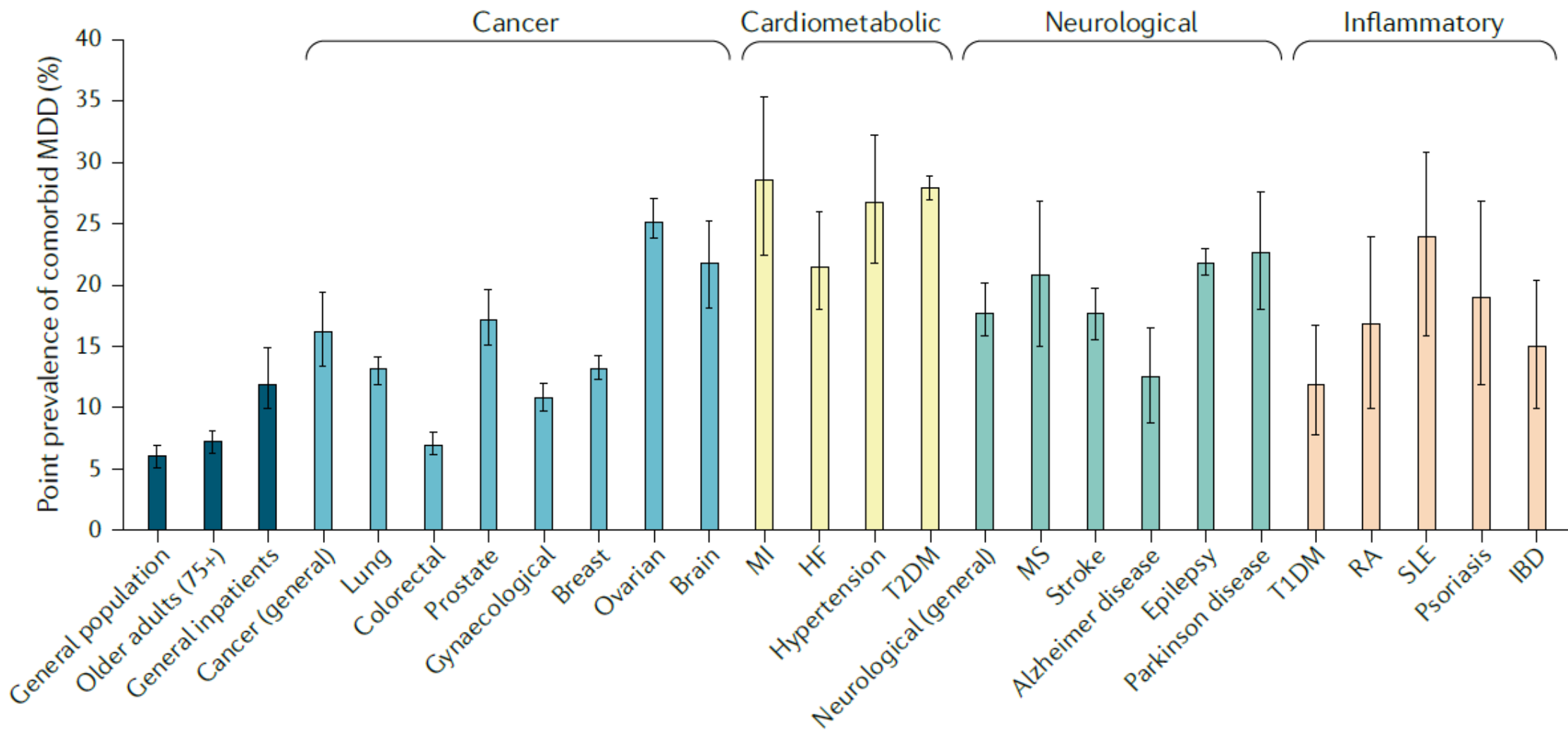
Curva estimada de personas con  $\geq 50$  años de edad con/sin deterioro cognitivo o demencia (n=498)



Depresion incrementa tasa de mortalidad

# Prevalencia de enfermedades inflamatorias + TDM

- TDM:
  - Lupus Eritematoso, Psoriasis, Artritis Reumatoide y enfermedades Inflamatorias intestinales ( EII):
    - meta analisis es de 15–25%
    - EII: Enfermedad de Chron 25,3%
    - Colitis ulcerosa 16.7%
    - Edad: AR > prevalencia a menor edad
- Formas subsindromaticas
  - EII: 21.6%
  - Psoriasis 28%
  - AR: 38.8%
- En todas las enfermedades inflamatorias.
  - Fase activa > comorbilidad: 40.7%
  - Remisión 16.5%.



# Resumen de comorbilidad

- Muchas enfermedades médicas se asocian a DM con una prevalencia >10%, la mayoría se estima en >20%, lo cual es 4 veces la prevalencia en la población general.
- La prevalencia de forma subsindromática de depresión es aún mayor que TDM
- En algunas EM los <65 años de edad son más susceptibles de desarrollar depresión:
  - aspectos psicosociales
  - formas más graves de la EM
- Para algunas comorbilidades se ha confirmado la relación: gravedad, progresión y fase aguda de la enfermedad
- Desafío:
  - **identificar subgrupos de pacientes con riesgo especial de desarrollar depresión**

# Relación entre tratamientos médico/psiquiátrico

- ¿Ambos tratamientos (EM/TDM) incrementan la comorbilidad?
  - **SI. Existe evidencia de casos, pero no de estudios controlados.**
- Oato (JAMA 2018) revisa prescripción de 26.192 adultos, revisa >200 medicamentos asociados a depresión. **No logra establecer una relación causal**
- La “**experiencia clínica**” nos muestra que: anti hipertensivos,  $\beta$ -bloqueadores, corticoides, etc. Si afectan la presencia e intensidad de síntomas depresivos
- ¿**Efecto protector?**: evidencia que estatinas pueden jugar un rol protector e incluso preventivo  
TDM: efecto pleiotrófico: antiinflamatorio,, neuroplasticidad, modulación de neurotransmisores y neuro endocrino
- **Relación causal:** efecto directo en SNC (sistema monoaminérgico o eje HPA) ej Inmunoterapia con Interferon (IFN $\alpha$ ) o aldesleucina (IL-2 interleucina 2)
  - 80% de pacientes tratados con IFN $\alpha$  presentan síntomas depresivos ( insomnia, fatiga, anorexia. 80 % primera semana y el 25%- 28% EDM antes de 24 semanas ¿profilaxis con antidepresivo?



# Dolor y Depresión

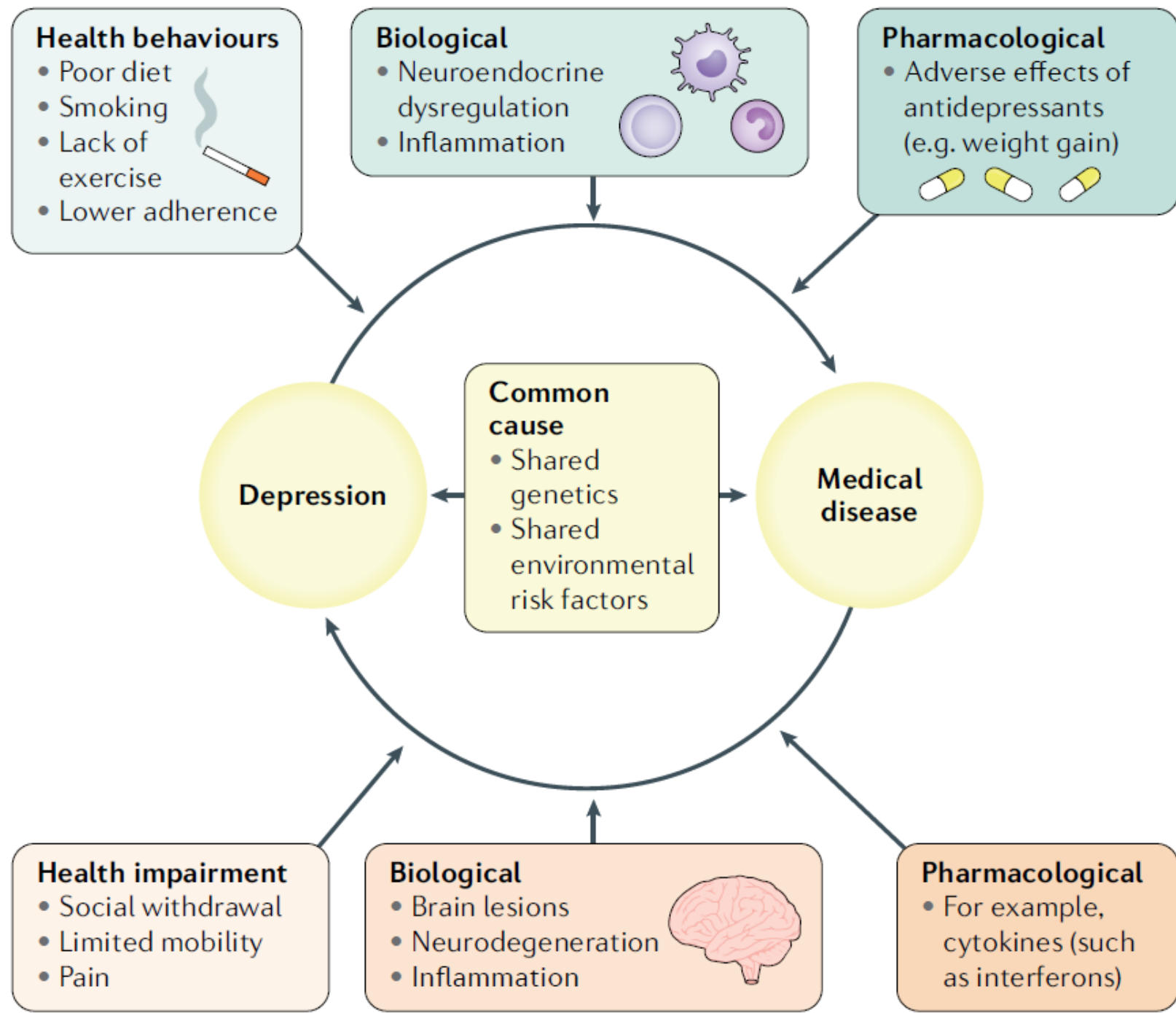
- El dolor es síntoma frecuente en:
  - Cancer, AR, EII, diabetes tipo 2 y Parkinson
- Van den Beuken (2016) meta análisis de pacientes con cancer:
  - 39% dolor residual post tratamiento, 55% durante el tratamiento y 66% en la fase avanzada y terminal. Intensidad: 38% moderada a severa.
- El dolor es un potente predictor de depresión y vice versa.
  - Atención primaria: el dolor 2,5-10 veces > depression
  - Seguimiento: 2-4 veces > depresión en 4 años.
- Meta análisis en países con bajo ingreso socioeconómico: > comorbilidad y el 34% dolor severo
- Tratamiento: dolor es predictor de **Resistencia y > Recurrencia de TDM**
  - El tratamiento exitoso del dolor es esencial para remisión de DM
  - **Los inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina y ADTC: recomendado en las diferentes guías clínicas**

# Sin embargo... Reevaluando fármacos que inducen depresión

Medicamentos (pacientes 885)	número	OR
Omeprazol	132	1.7
Gabapentina	126	3.5
Meloxicam	44	3.5
Tramadol	39	2.5
Ranitidina	27	2.7
Baclofen	22	3.2
Oxicodona	20	2.2
Tizanidina	14	2.0
Propranolol	14	1.5
Morfina	13	1.0

	Examples	
<b>Coincidence</b>	Medical disease + depression	NA
<b>Therapy-related</b>	Treatment of medical disease → Depression	— IFN $\alpha$ or IL-2 treatment in cancer and hepatitis
	Treatment of depression → Medical disease	— Weight gain or metabolic disease after antidepressant treatment
<b>Behavioural</b>	Depression ← Behaviour → Medical disease	— Heart disease as a consequence of reduced physical activity, poor diet or smoking in patients with depression
<b>Converging biology</b>	Depression → Medical disease	— Higher cortisol in patients with MDD contributing to metabolic disease
	Medical disease → Depression	— Neurodegeneration or lesions (e.g. PD, MS and stroke) in CNS networks relevant to emotion regulation
	(Patho)biology → Medical disease ↔ Depression	— Shared genetics between obesity and atypical depression — Low-grade inflammation as a risk factor for depression as well as cardiovascular disease
<b>Psychosocial</b>	Medical disease → Depression (modulated by Coping/resilience and Adaptation)	— Adjustment disorder
	Social factors → Medical disease → Depression	— Childhood adversity — Low socioeconomic status

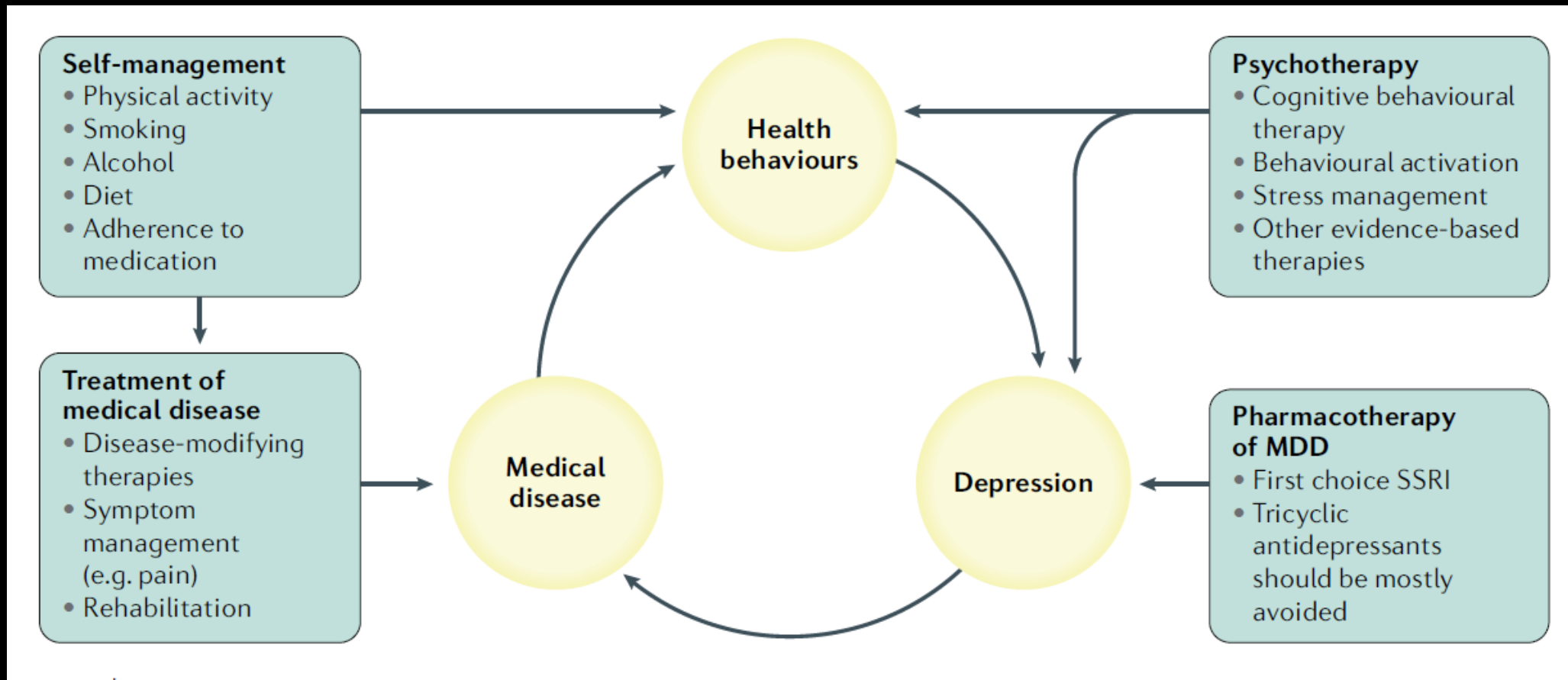
• Gold SM et al, Nature Reviews, 2020



• Gold SM et al, Nature Reviews, 2020

Tratamiento de la comorbilidad





# Tratamiento integral

Gold SM et al, Nature Reviews, 2020

# Tratamiento farmacológico

- Tipo de Enfermedad médica
- Tratamiento de enfermedad médica
- Edad
- Dolor
- Polifarmacia
- Gravedad y curso de TDM  
¿Primero, recurrente?
- Suicidalidad
- Historia de respuesta a tratamientos anteriores
- Depresión Resistente a tratamiento
- Eficacia versus Seguridad

# Eficacia de AD en Comorbilidad

AD en TDM tiene bajo a moderado efecto de tamaño (con standardized mean differences (SMDs) de 0.17–0.49)

## Mejor Respuesta:

- AD v/s PCBO han mostrado que esta forma comórbida muestra SMD de 0.66 y NNT de 6.
- Enfermedad coronaria
- Cancer
- Diabetes mellitus tipo 2
- Trastornos neurologicos: post ACV, Parkinson y EM.

## Menor respuesta:

- Cancer
- Artritis Reumatoide
- Enfermedad inflamatoria intestinal



Table 1 | **Treatment recommendations for comorbid depression**

Medical disease	Recommended medication	Medications not recommended	Efficacy		Specific safety aspects	Evidence		Refs
			SMD (95% CI)	NNT		No. of RCTs	n	
Coronary heart disease	SSRIs (especially sertraline), with mirtazapine as second choice	TCAs	0.71 (0.30–1.11)	3.6	QTc time, bleeding	11	1,685	<sup>150</sup>
T2DM	SSRIs	TCAs and mirtazapine	0.61 (0.27–0.94)	ND	Weight gain	7	306	<sup>152</sup>
Neurological diseases (general)	SSRIs	None	0.61 (0.10–1.13)	7	Bleeding, may lower seizure threshold	8	566	<sup>153</sup>
Stroke	SSRIs, particularly paroxetine	None	0.96 (0.51–1.41)	ND	Bleeding	11	740	<sup>154</sup>
Multiple sclerosis	None	TCAs	0.63 (0.20–1.07)	ND	None reported	3	165	<sup>156</sup>
Parkinson disease	None	None	0.54 (0.24–0.83)	ND	None reported	7	257	<sup>155</sup>
Rheumatoid arthritis	None	None	0.49 (–0.10 to 1.07)	ND	None reported	6	295	<sup>158</sup>
Cancer (general)	SSRIs and mianserin	TCAs	0.45 (–0.11 to 1.01)	ND	None reported	10	855	<sup>157</sup>

- Gold SM et al, Nature Reviews, 2020

**Evidencia RCT, SMD**

# El mayor desafío terapéutico: Seguridad

## *Interacción farmacológica y efectos adversos*

- Interacción farmacodinámica: especialmente ADTC, excreción renal, metabolismo hepático.
- Citocromo hepático P450 (CYP) es una isoenzima superfamiliar con 6 subtipos (**CYP2D6-CYP3A4**)
  - Involucradas en el metabolismo de >90% de medicamentos.
- Test Farmacogenético: identifica metabolizadores lentos y rápidos, optimizando la respuesta a AD
- Ayuda de app sin costo:
  - **MedScape, GenieMD y CVS Caremark**, (usuarios y profesionales)

Los datos de efectos adversos provienen de AD en tratamiento de TDM sin comorbilidad médica

# Efectos adversos específicos: Cardiotoxicidad

- Los ADTC deben evitarse en pacientes cardiovasculares
- ISRS aportan bastante seguridad (sertralina) y posteriormente, vortioxetina y agomelatina .
- Prolongación intervalo QTc (arritmias).
  - Comparativamente > ADTC < ISRS.
  - ISRS: citalopram y escitalopram deben usarse cuidadosamente y con control regular de ECG
  - Otros medicamentos afectan intervalo QTc: antibióticos, antihistamínicos, y antiarrítmicos
- ISRS pueden ↑ nivel plasmático de Antagonistas de calcio (Amlodipino, verapamilo). β-bloqueadores
- **Cuando es imprescindible el uso combinado: evaluación periódica permanente**

Beach S R 2014; Assimon M, et al 2019



# Efectos adversos

## Sangramiento :

ISRS incrementan riesgo de sangramiento por inhibir la cascada de coagulación. El uso simultaneo anti inflamtorios no esteroidales y acido acetil salicílico aumentan el riesgo

La terapia anticoagulante especialmente warfarina puede interactuar con algunos AD: ↑ nivel plasmatico de warfarina, monitorizacion con INR.

## Convulsiones:

Bupropion y ISRS (baja umbral convulsivante)

## Sedación:

AD sedantes+ gabpentina, pregabalina, antihistamínicos

Caídas y accaidentes

# Riesgo metabólico

Depresión atípica+AD incrementan riesgo de DM tipo 2 (↑ peso):

ADTC y mirtazapina

Este efecto no impide el uso, pero sí requiere vigilancia:  
peso, IMC, laboratorio.

Opciones:

ISRS, agomelatine, bupropion, vortioxetine

Reabsorción osea: ISRS y todos AD (sedentarismo):

osteoporosis y fracturas

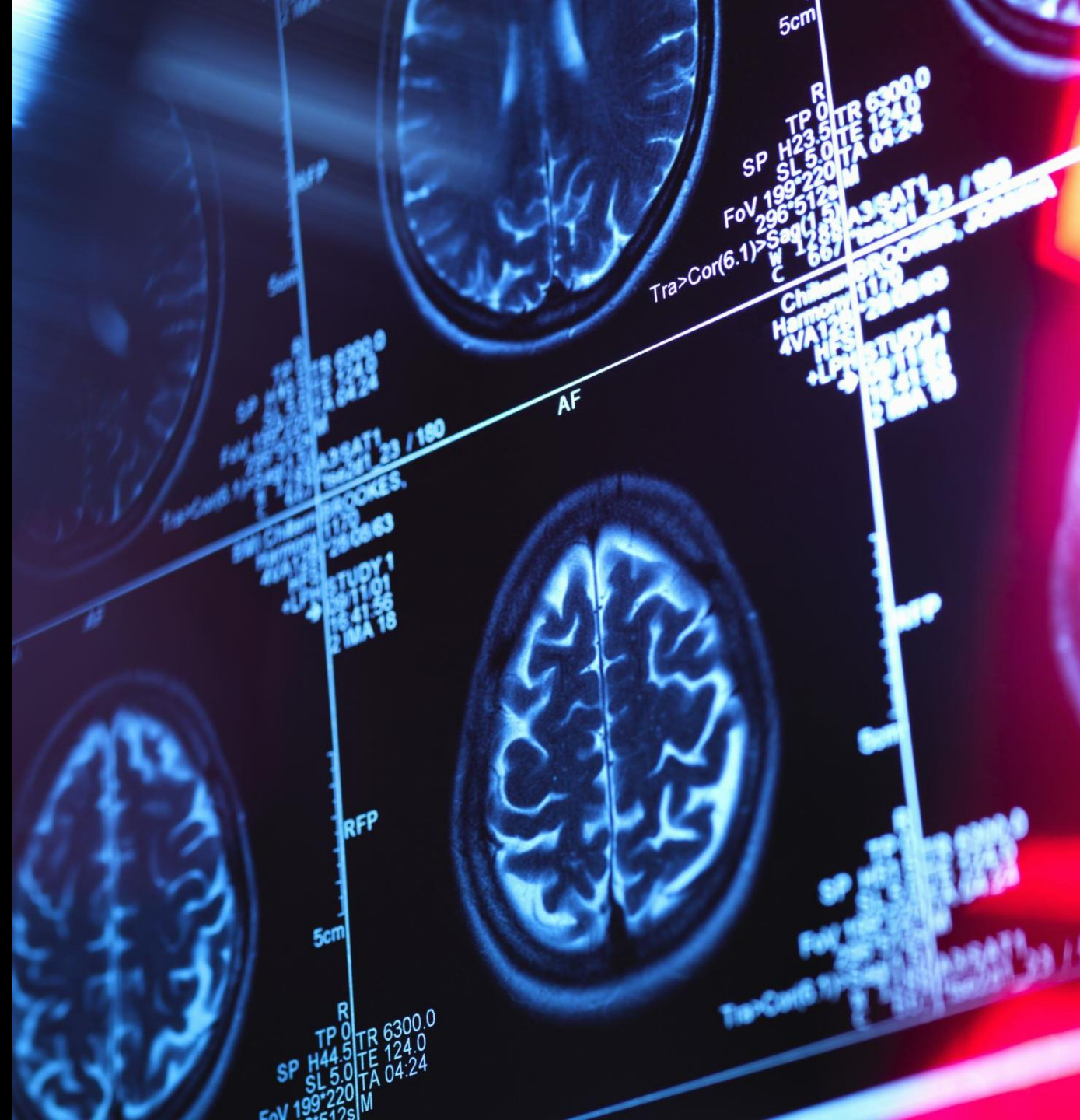
Densitometria periódica

# Tratamiento de Comorbilidad TDM y Demencia

Nueva evidencia

# Recomendaciones Guías clínicas

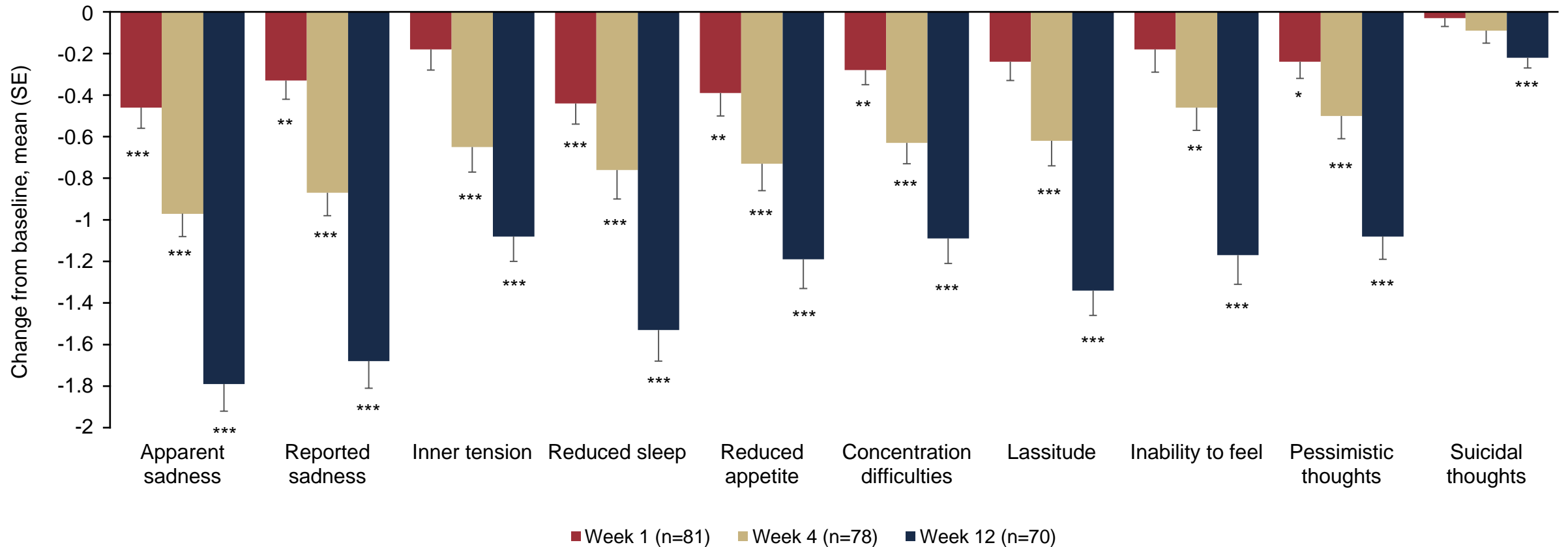
- Elevada prevalencia Comorbilidad
- Efecto procognitivo de:
  - Duloxetina,  
Venlafaxina/desvenlafaxina,  
mirtazapina y vortioxetina
- Efecto sinérgico con inhibidores de colinoesterasa



# MEMORY: vortioxetina en dosis 10-20 mg, 12 Semanas. DM recurrente, demencias de inicio posterior a depresión



Change from baseline in individual MADRS items (MMRM)



\*p<0.01; \*\*p<0.001; \*\*\*p<0.0001

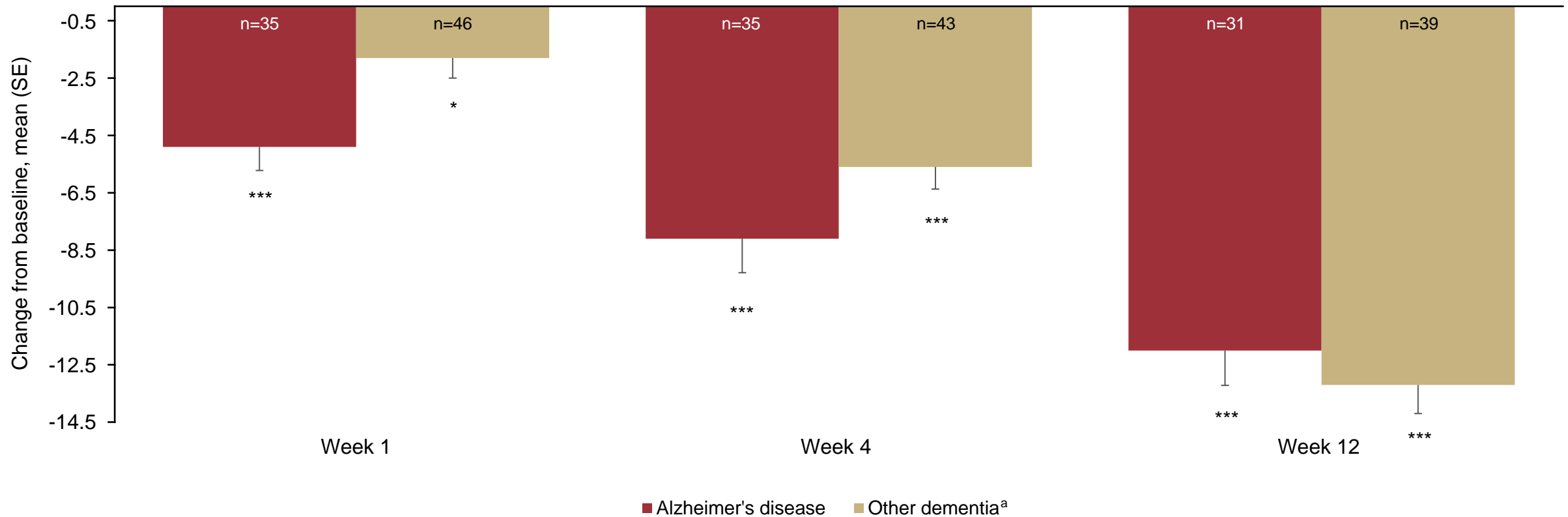
MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale;  
MMRM, mixed model for repeated measurements; SE, standard error



# MEMORY: Efecto de vortioxetina en depresión y Demencias



### Change from baseline in MADRS total score (MMRM)

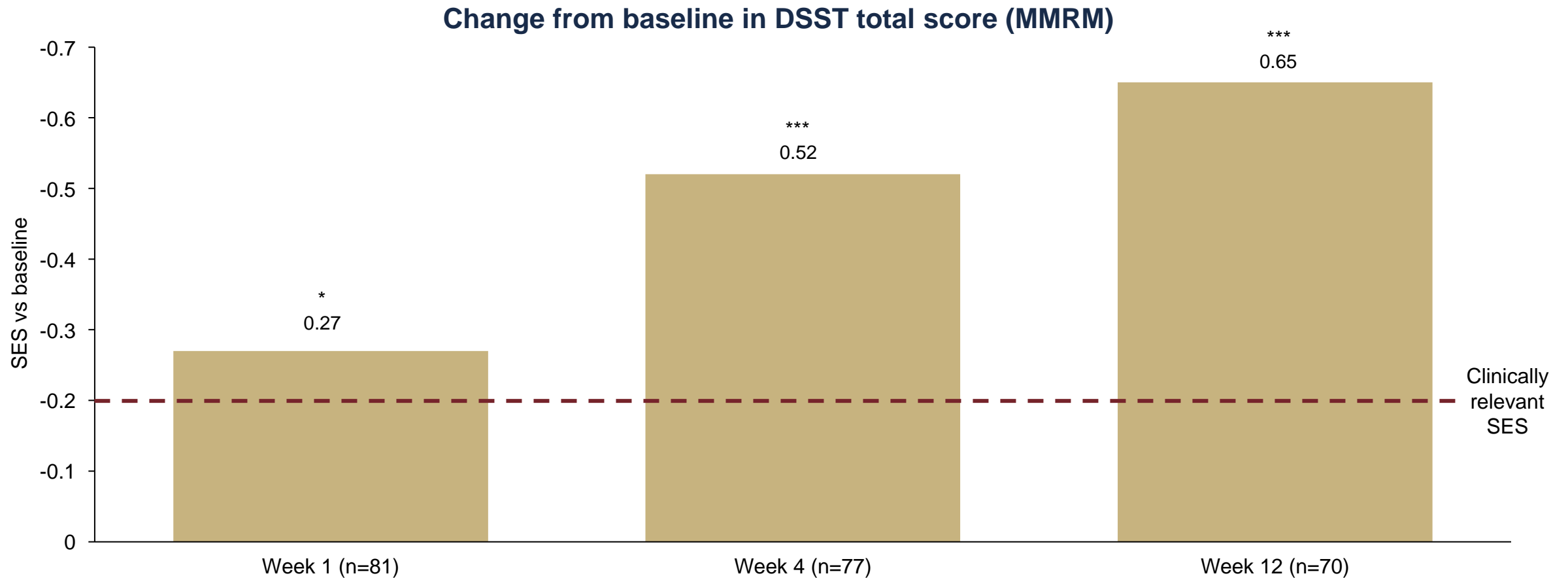


\*p<0.05; \*\*\*p<0.001

<sup>a</sup>Other dementia included vascular dementia, mixed type dementia, frontotemporal dementia and other types of dementia, excluding Alzheimer's disease

MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MMRM, mixed model for repeated measurements; SE, standard error

# MEMORY: vortioxetina efecto en desempeño cognitivo



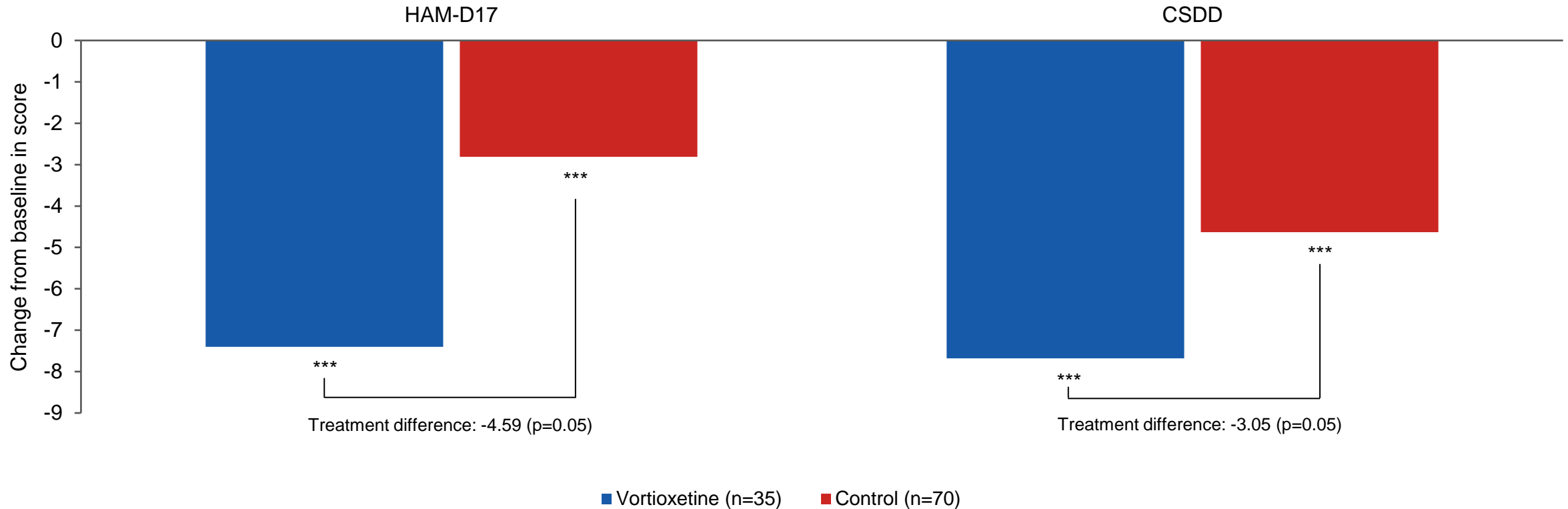
\*p<0.05; \*\*\*p<0.001

DSST, Digit Symbol Substitution Test; MMRM, mixed model for repeated measurements;  
SES, standardised effect size

# Estudio comparativo DM/demencia: Vortioxetina vs escitalopram, paroxetina, bupropion, venlafaxina y sertralina (dosis habituales n=72)



## Depresión: cambio de basal a 12 meses



**ESPECIFICA DM/DEMENCIA**

\*\*\*p<0.001 vs baseline

<sup>a</sup>The control group included escitalopram, paroxetine, bupropion, venlafaxine or sertraline

HAM-D17, Hamilton Depression Rating Scale 17 items; CSDD, Cornell Scale for Depression in Dementia

# Para recordar

## Que hacer

- Incluir al paciente
- Incluir médico de medicina
- Polifarmacia: iniciar con baja dosis e incremento gradual
- Interacciones
- Tomar peso y ver exámenes
- Control exámenes cada 6 meses
- Chequear periódicamente si cada medicamento esta aún vigente

## No hacer

- NO ignorar condición medica
- Delirium hipoactivo: NO AD
- Aspectos psicosociales
- Evitar polifarmacia (ancianos)
- Ancianos: Bzdp, ADTC, AP
- No usar AP para insomnio
- No ignorar aumento de peso
- **En esta comorbilidad la condición es grave: tratamiento agresivo**



@SCHPB\_OFICIAL

gracias