

# Recuperación Funcional en Depresión: ¿Hacemos lo óptimo para tratar la depresión?

- Dr. Mario Seguel Lizama
- Psiquiatra
- Santiago, 16 Enero de 2020
- Sociedad de Psiquiatría Biológica

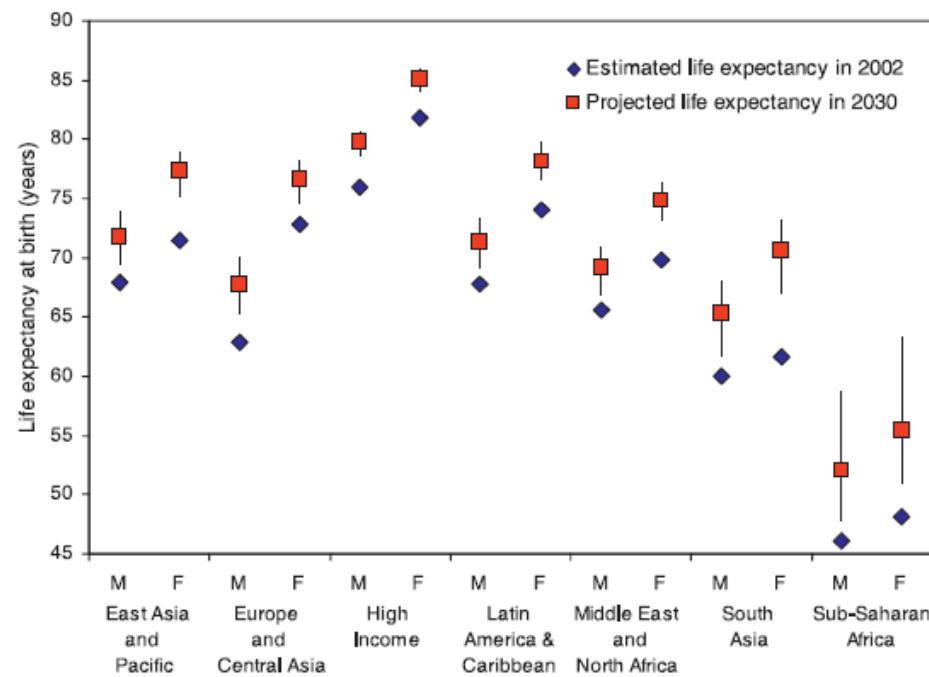
# Impacto del Trastorno depresivo Mayor

- El Trastorno Depresivo Mayor es la enfermedad que mas contribuye a incapacidad laboral en proyección a 2030 (en países desarrollados)
- Prevalencia: ↑ 18% entre 2005 y 2015
- La conducta suicida es uno de los problemas serios de Salud Mental
- Suicidio es la 13 ° causa de muerte en el mundo
  - 800.000 muertes en un año el mundo
  - 1,8 % de causas de muerte por enfermedad
  - En todos los países presenta incremento en el tiempo
- Depresión disminuye expectativas de vida de 10 a 25 años

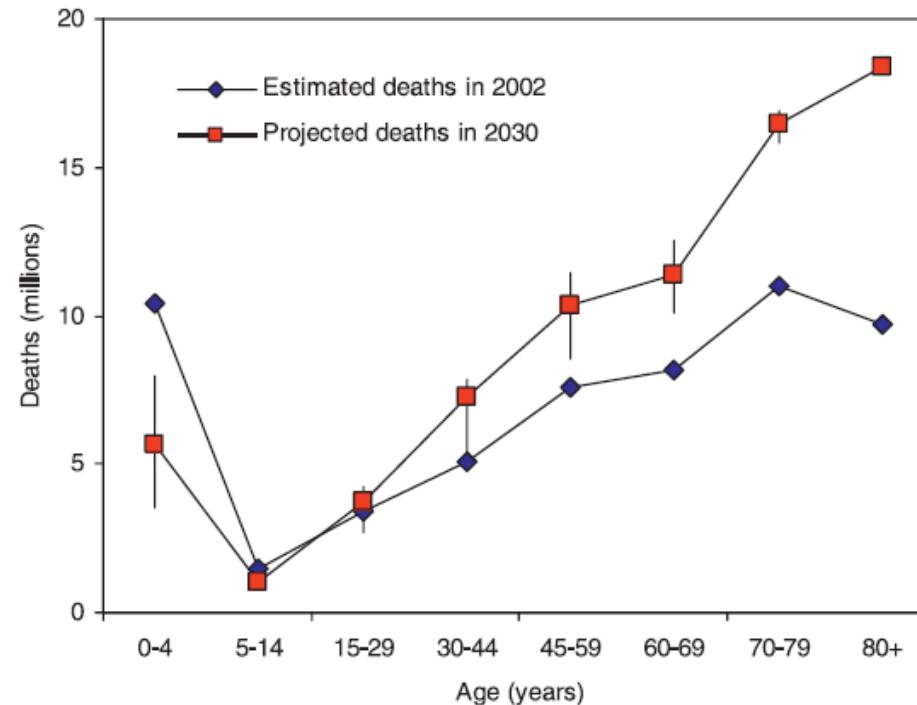
# Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030

Colin D. Mathers\*, Dejan Loncar

Evidence and Information for Policy Cluster, World Health Organization, Geneva, Switzerland

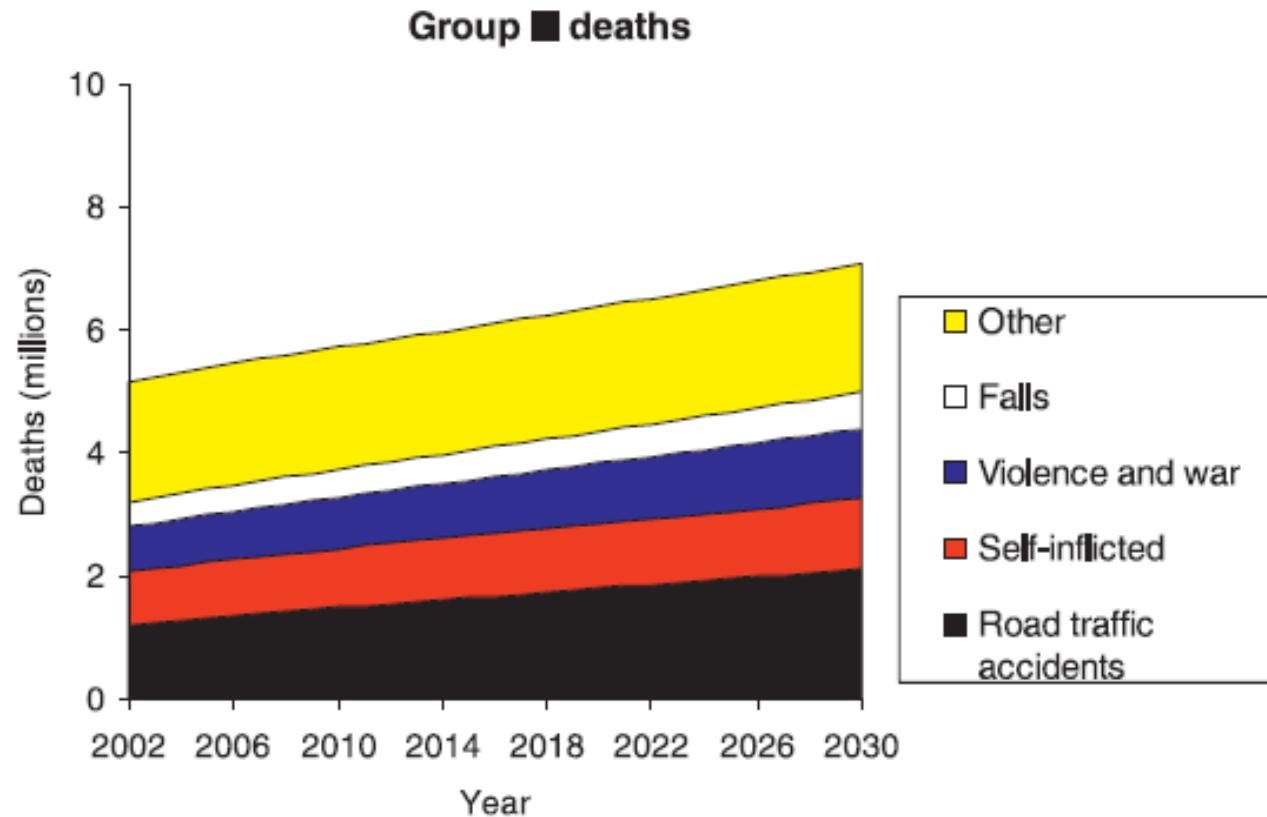


**Figure 1.** Projected Life Expectancy at Birth in 2030 by World Bank Region and Sex: Baseline, Optimistic, and Pessimistic Scenarios Compared with 2002 Estimates  
doi: 10.1371/journal.pmed.0030442.g001

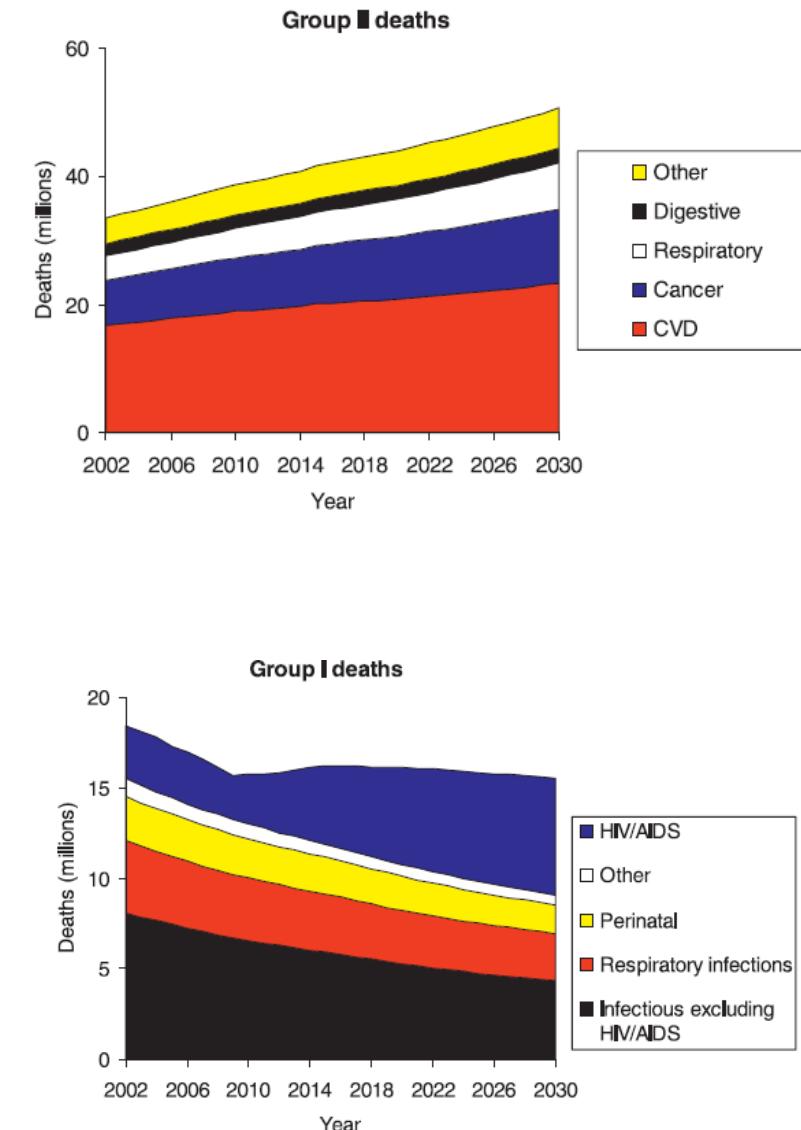


**Figure 2.** Global Numbers of Deaths by Age and Sex: Baseline, Optimistic, and Pessimistic Scenarios for 2030 Compared with 2002 Estimates

# Proyección de mortalidad entre enfermedades y no enfermedades



**Figure 3.** Baseline Projections of Deaths from Group I, Group II, and Group III Causes, World, 2002–2030  
doi: 10.1371/journal.pmed.0030442.g003

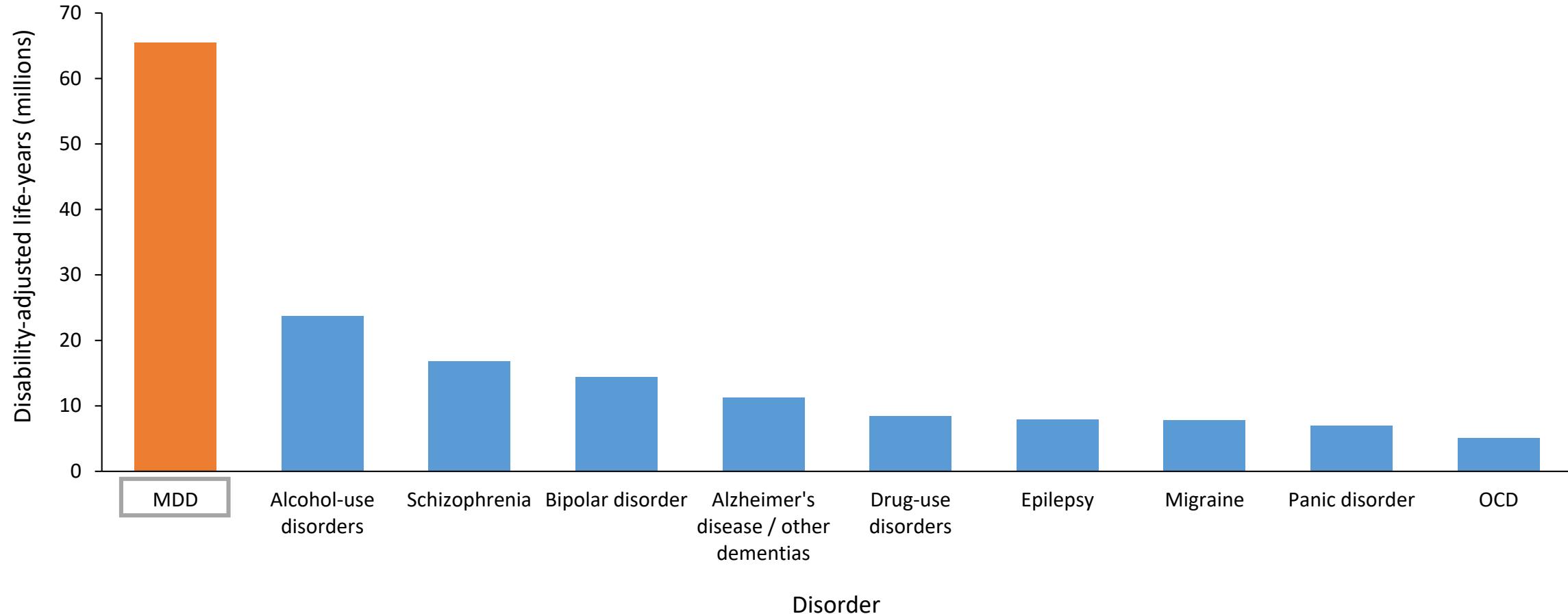


# Causas más importantes de DALYs 2030

## Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD)

Grupo por ingreso	Graduación	Enfermedad o Dolencia	% Total de DALYs AVAD
El mundo	1	HIV/SIDA	12,1
	2	Trastorno Depresivo Unipolar	5,7 cambio en Graduación +2
	3	Enfermedad coronaria	4,7
Países de altos ingresos	1	Trastorno Depresivo Unipolar	9,8
	2	Enfermedad Coronaria	5,9
	3	Alzheimer y otras demencias	5,8
	4	Trastornos por Alcohol	4,7
Países de ingresos medios	1	HIV/SIDA	9,8
	2	Trastorno Depresivo unipolar	6,7
	3	Enfermedad cerebrovascular	6,0
Países de bajos ingresos	1	HIV/SIDA	14,6
	2	Condición perinatal	5,8
	3	Trastorno Depresivo Unipolar	4,7

# TDM presenta la mayor incapacidad entre todos los trastornos mentales



---

# **Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis**



*Andrea Cipriani, Toshi A Furukawa\*, Georgia Salanti\*, Anna Chaimani, Lauren Z Atkinson, Yusuke Ogawa, Stefan Leucht, Henricus G Ruhe, Erick H Turner, Julian P T Higgins, Matthias Egger, Nozomi Takeshima, Yu Hayasaka, Hissei Imai, Kiyomi Shinohara, Aran Tajika, John P A Ioannidis, John R Geddes*

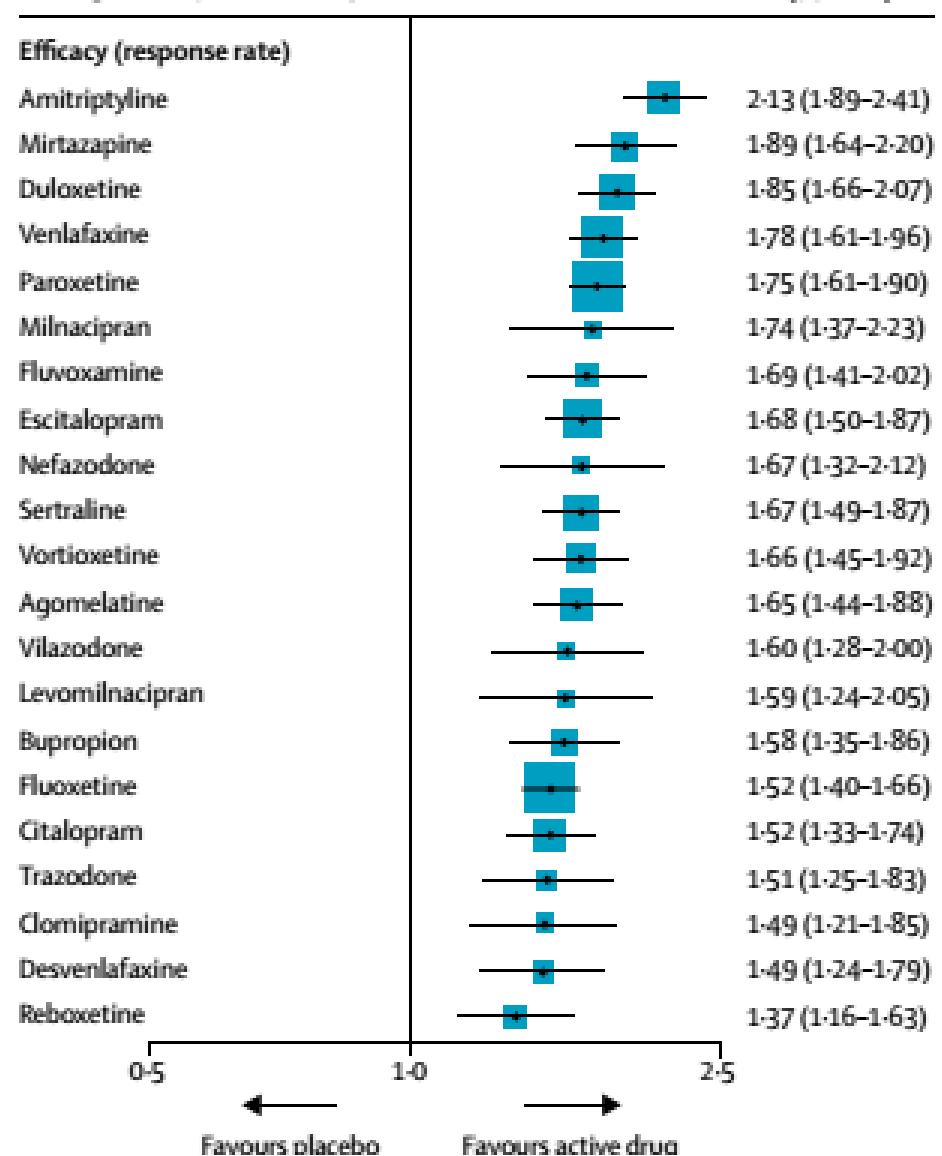
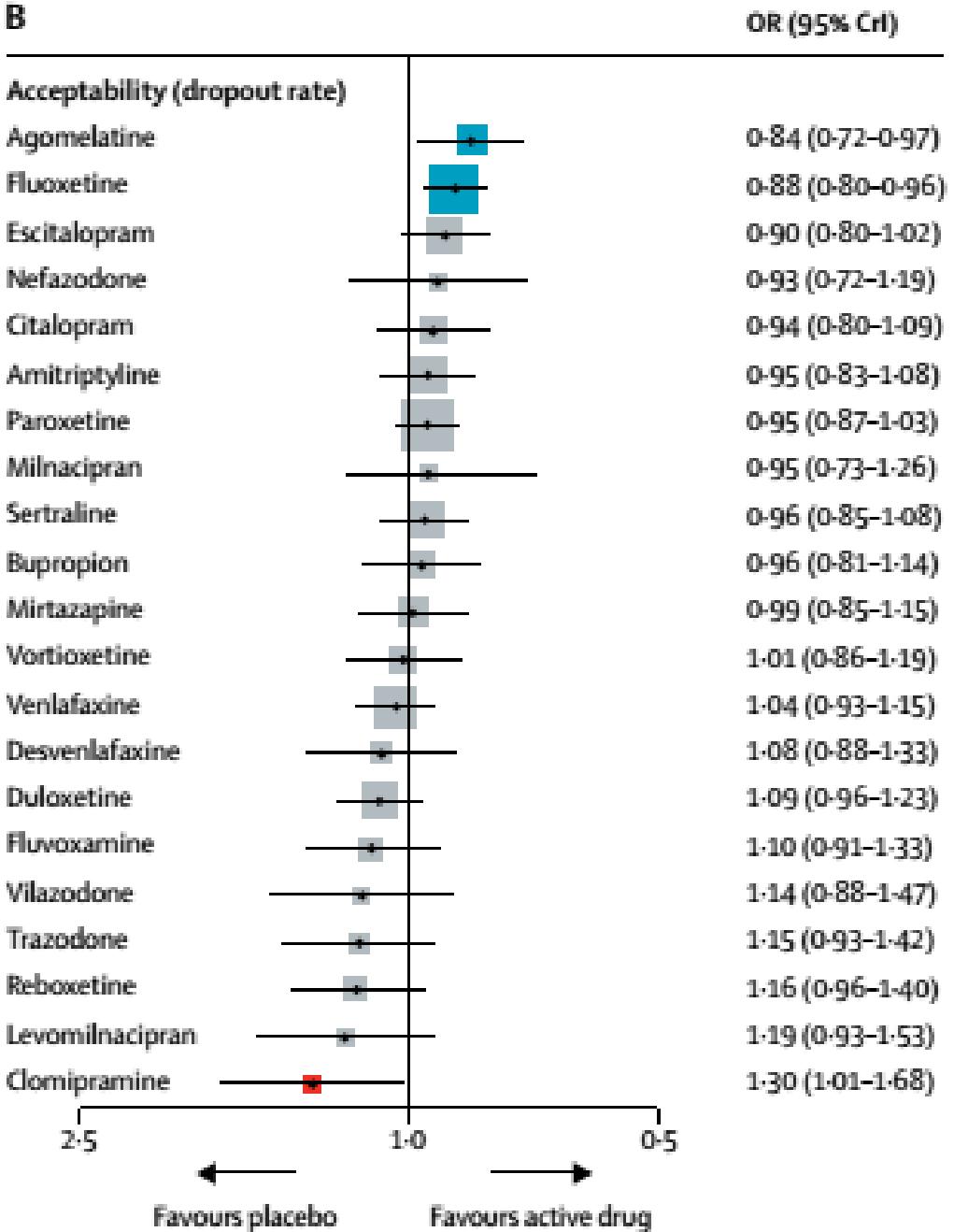


[www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Vol 391 April 7, 2018

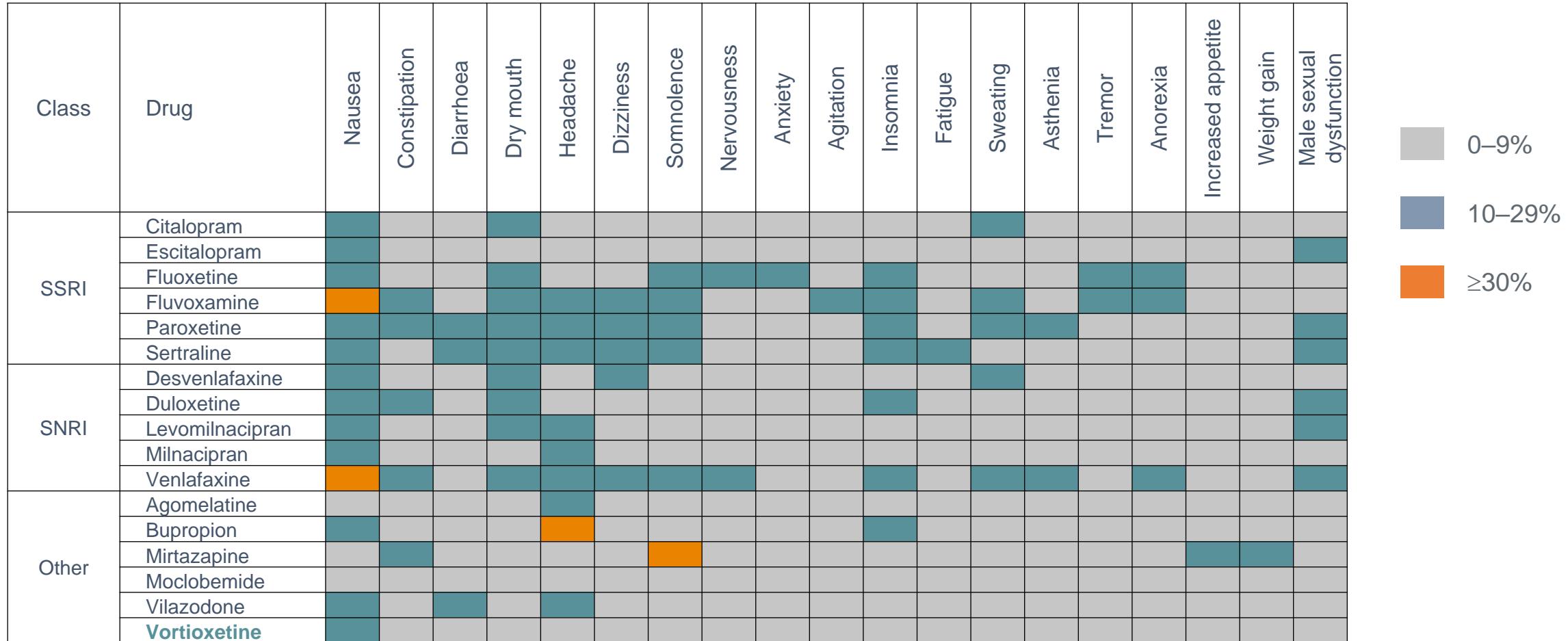
**521 estudios y 116.477  
participantes**

**A**

- █ Significantly in favour of active drug
- █ Non-significant result
- █ Significantly in favour of placebo

**B**

# Tolerancia de antidepresivos



SNRI=serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI=selective serotonin reuptake inhibitor.

Citalopram is indicated for the treatment of depressive illness in the initial phase and as maintenance against potential relapse/recurrence. Citalopram is also indicated in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia. Escitalopram is indicated for the acute and maintenance treatment of major depressive disorder in adults and in adolescents 12 to 17 years of age. Prescribing information for citalopram, escitalopram, and vortioxetine can be found at the end of this slide-deck, and further information can be found in the respective SmPCs, available on your iPad. Adapted from Kennedy SH, et al. Can J Psychiatry. 2016;61:540–60.

# Conclusiones de Meta análisis en Red

- Demuestra que **TODOS los Ads** son mas efectivos que Placebo
- Enfatiza la importancia del **balance Eficacia/Tolerabilidad**
- Es una valiosa información **para incorporar a guías de Tratamiento** y asistir a la selección de alternativas de la practica clínica
- Los mas altos índices de eficacia/tolerabilidad debieran ser considerados en la elección de **tratamiento en 1º línea**
- **Agomelatina, Escitalopram y Vortioxetina** ofrecen el mejor beneficio neto en comparación Head-to-Head

# Recuperación funcional: ¿Mito o evidencia?

- Concepto reciente, ambicioso, plantea como meta del tratamiento la optima recuperación de trastornos graves como:
  - Esquizofrenia
  - Trastorno Bipolar
  - Trastorno Depresivo Mayor
  - Trastornos de Ansiedad

# Evolución de tratamiento exitoso

La mitad de los pacientes con depresión que lograron ‘remisión’ no se consideran a si mismos en remisión<sup>1,2</sup>

## Respuesta

Muchos síntomas permanecen

## Remisión

Algunos síntomas pueden persistir

## Recuperación funcional completa

Síntomas están ausentes; paciente retorna a funcionamiento pre morbida

1970s

Reducción de síntomas (puntaje  $\geq 50\%$  de MADRS o HAM-D)<sup>2,3</sup>

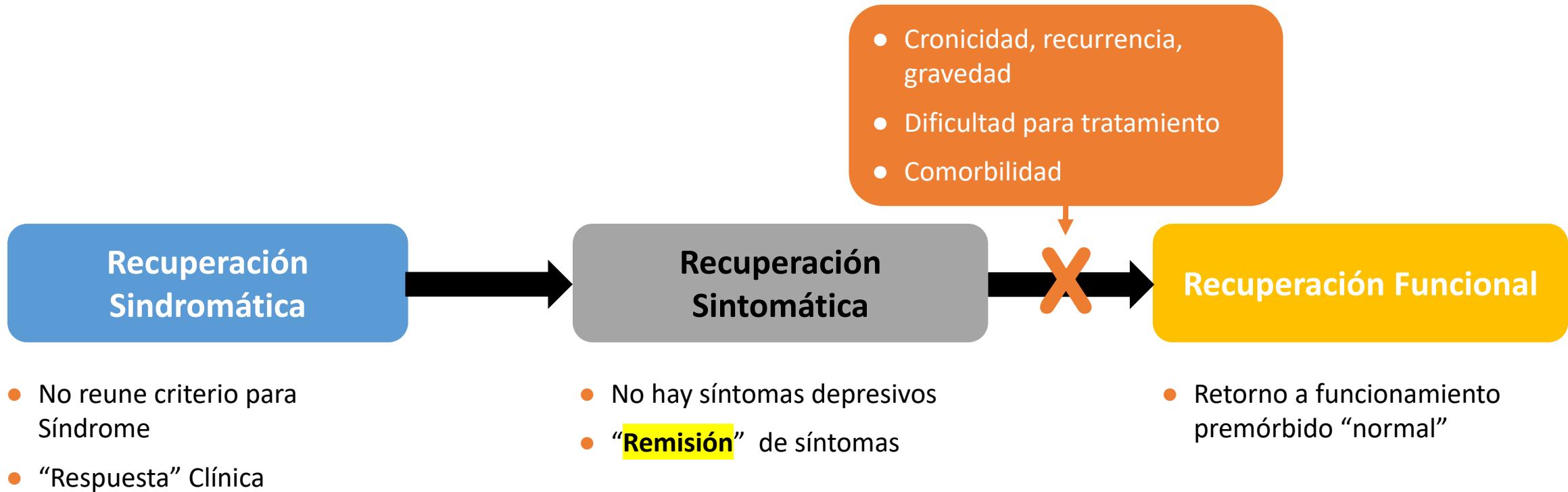
1990s

Comunmente definido como MADRS  $\leq 10^2$  o HAM-D17  $\leq 7^{1,3}$

ACTUAL

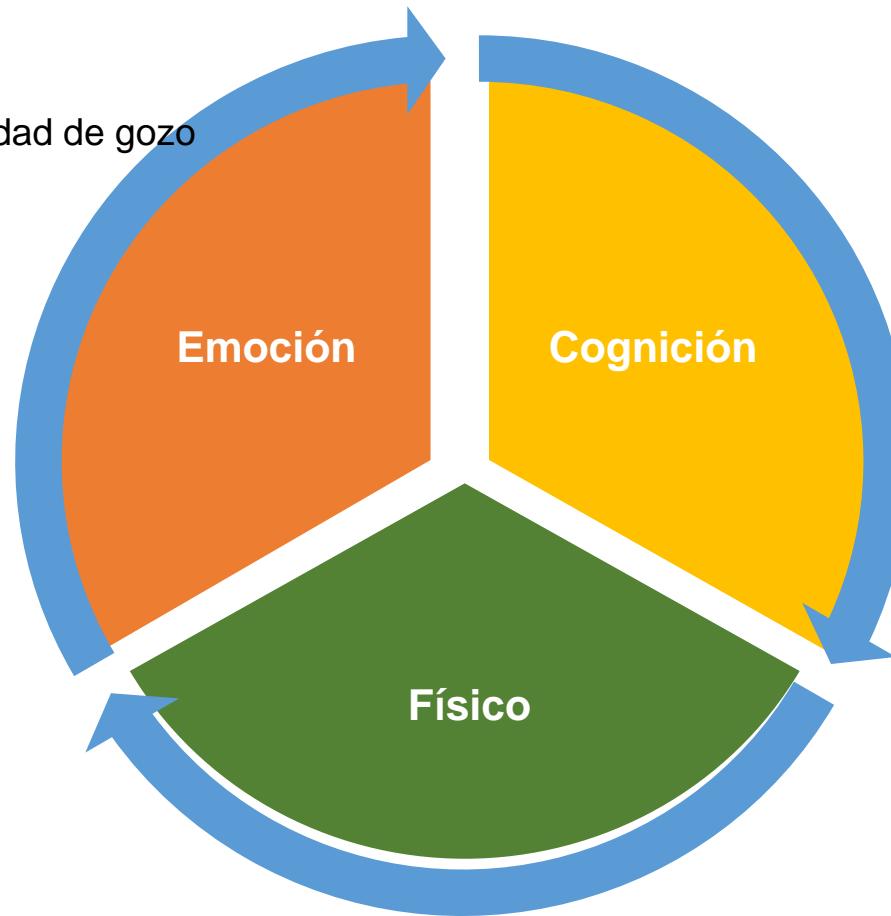
Combina IMPRESIÓN CLÍNICA con Evaluación específica del paciente en funcionamiento y calidad de vida<sup>4</sup>

# Tipos de recuperación en TDM



# Síntomas de la Depresión y su relación con funcionalidad

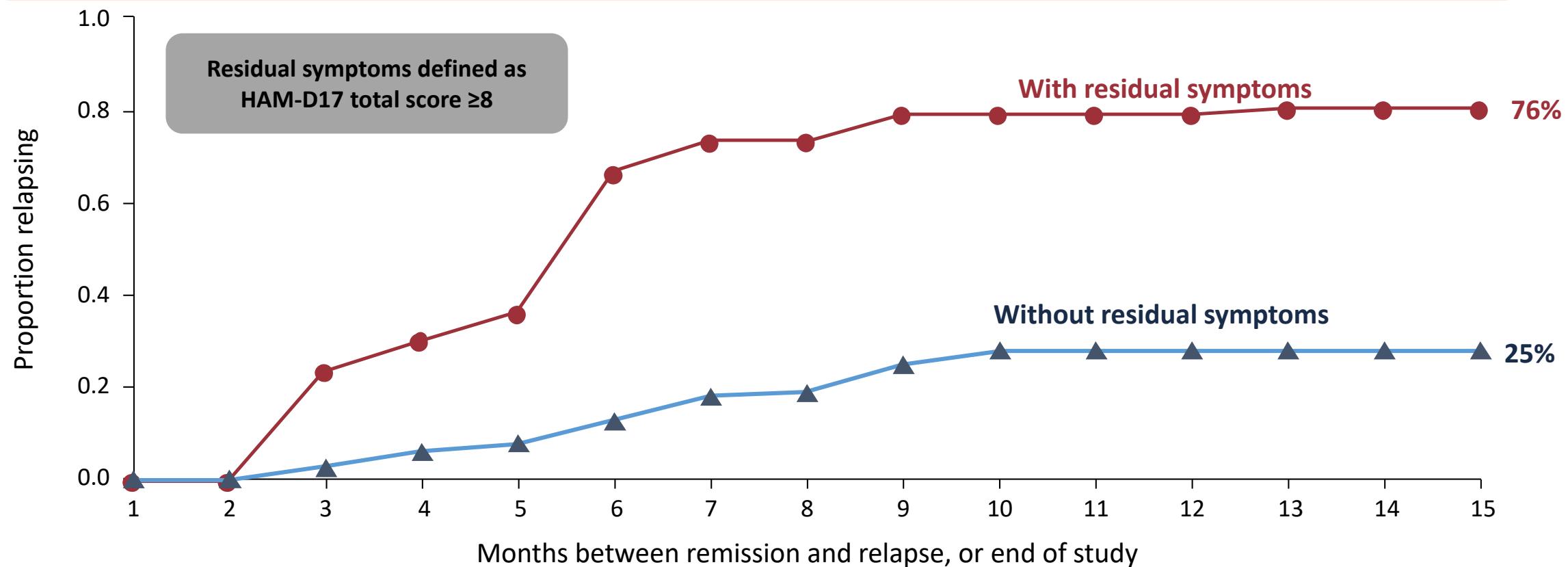
- disforia
- Ansiedad y preocupación
- Pérdida de interés y capacidad de gozo



- Sentimientos de culpa
- Lentitud de pensamiento
- Problemas de concentración y memoria
- Desesperanza y pensamientos suicidas

- Fatiga, poca energía
- Problemas del sueño
- Cambios en apetito y peso
- Retardo o agitación
- Dolor

# Pacientes con síntomas residuales de depresión recaen 3 veces mas

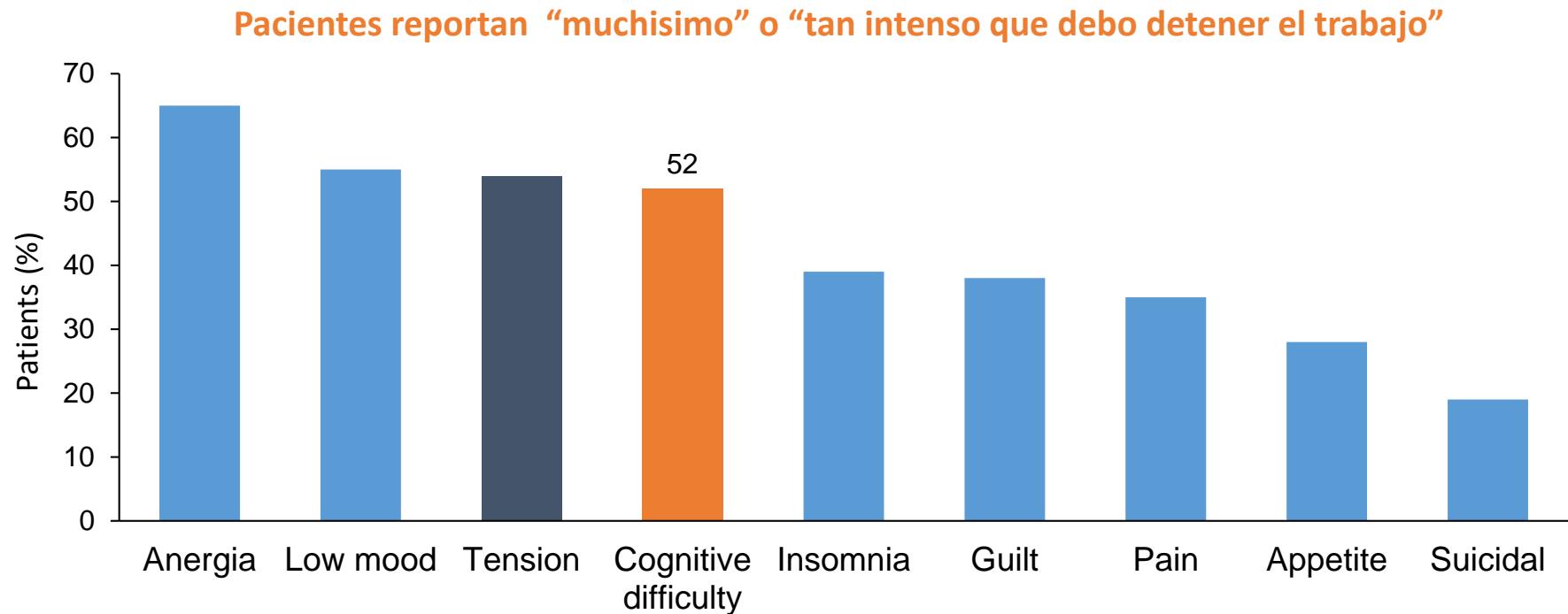


Relapse occurred in 13/17 patients with residual symptoms compared to 10/40 without residual symptoms ( $p<0.001$ )  
Remission was defined as 2 consecutive months, retrospectively rated, below the RDC for primary unipolar major depression  
Relapse was defined as a return to satisfy RDC definite major depression for  $\geq 1$  month  
HAM-D17, Hamilton Depression Rating Scale 17 items; RDC, Research Diagnostic Criteria

Paykel ES et al. Psychol Med 1995;25:1171-80

# Percepción del paciente respecto a que interfiere su rendimiento laboral

164 pacientes con depresión



52% de los pacientes con DM reportan que la dificultad cognitiva interfiere severamente su funcionamiento laboral

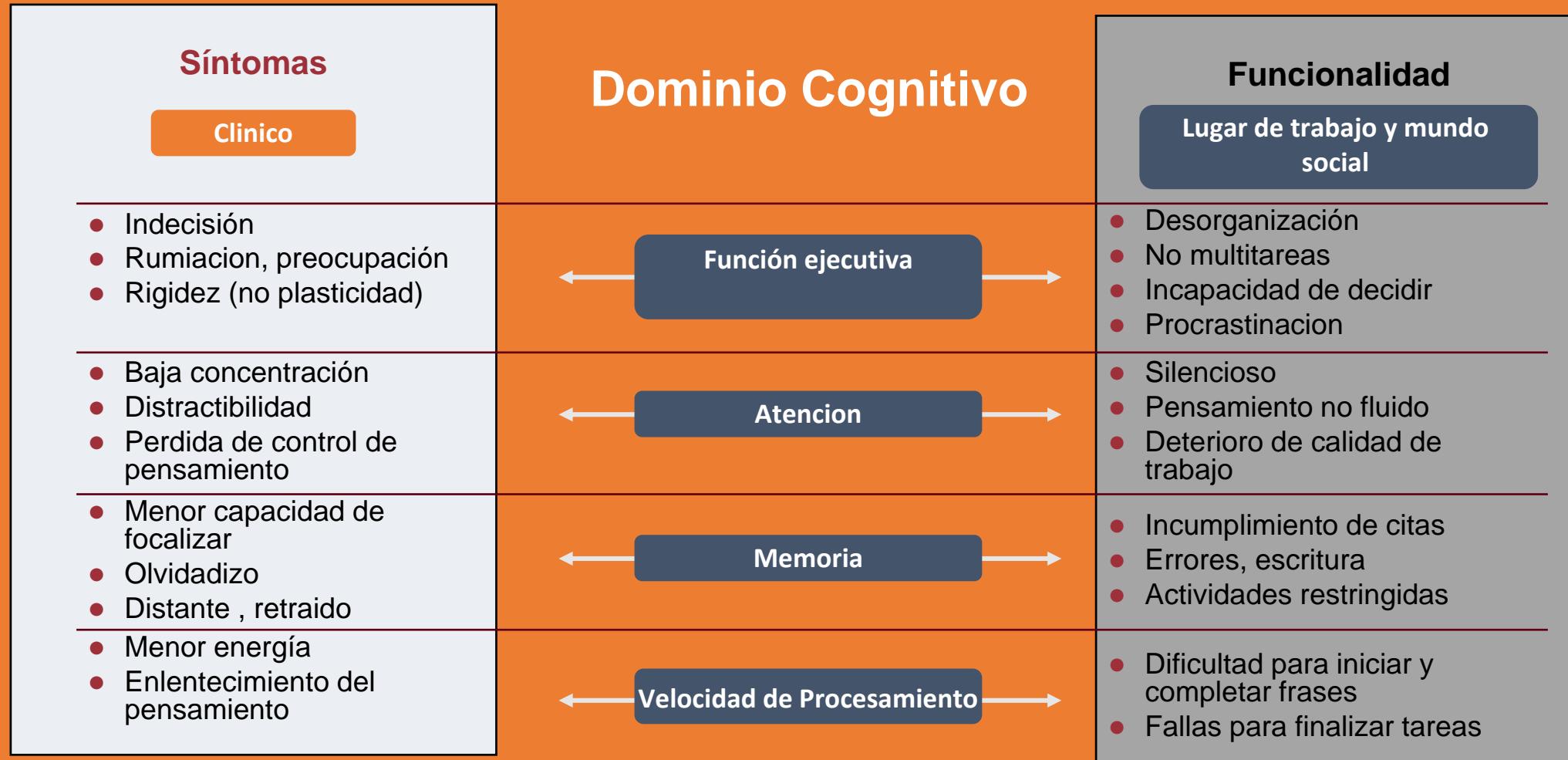
Anergia = lack of motivation, low energy, physically slowed down, sleepy during day

Tension = anxious / tense / nervous, irritability / anger

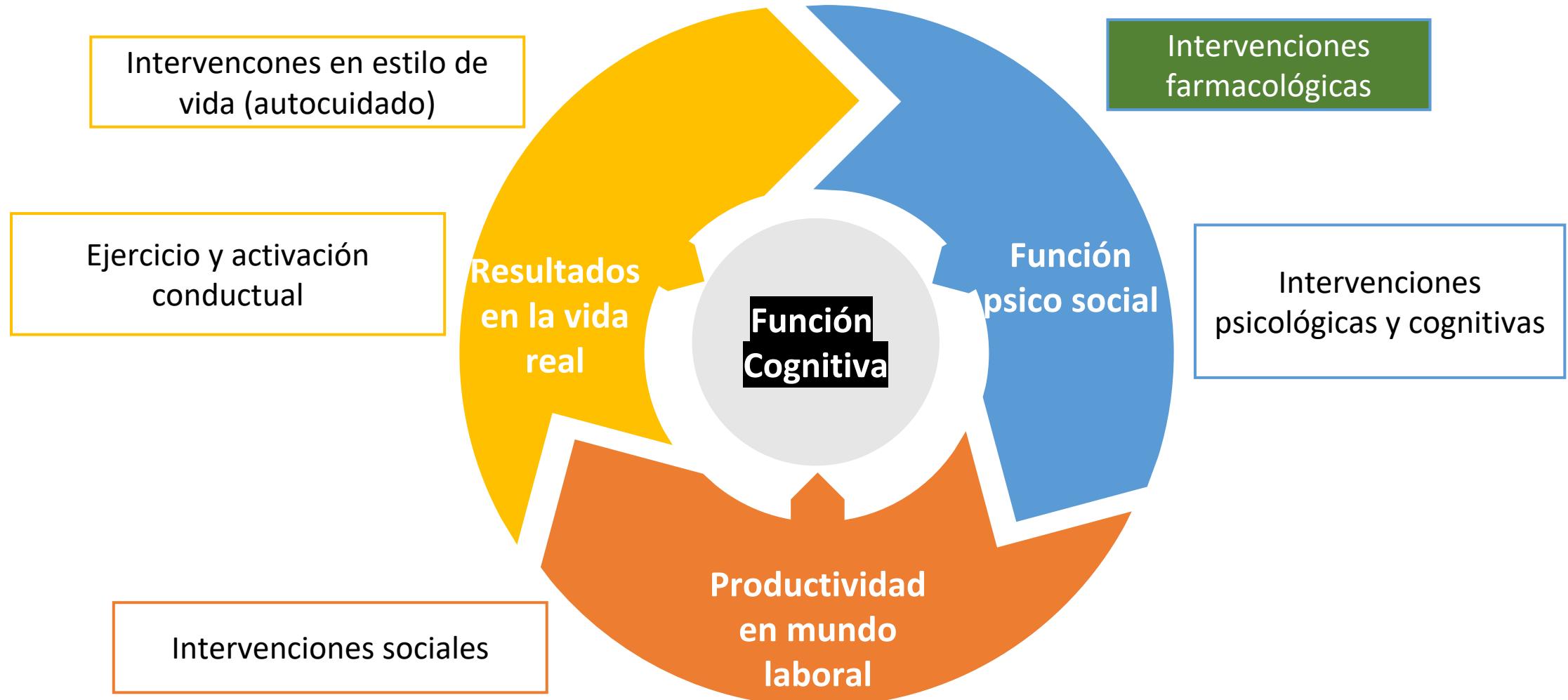
Cognitive difficulty = trouble concentrating, trouble with memory

Lam RW et al. Depress Res Treat 2012;2012:630206

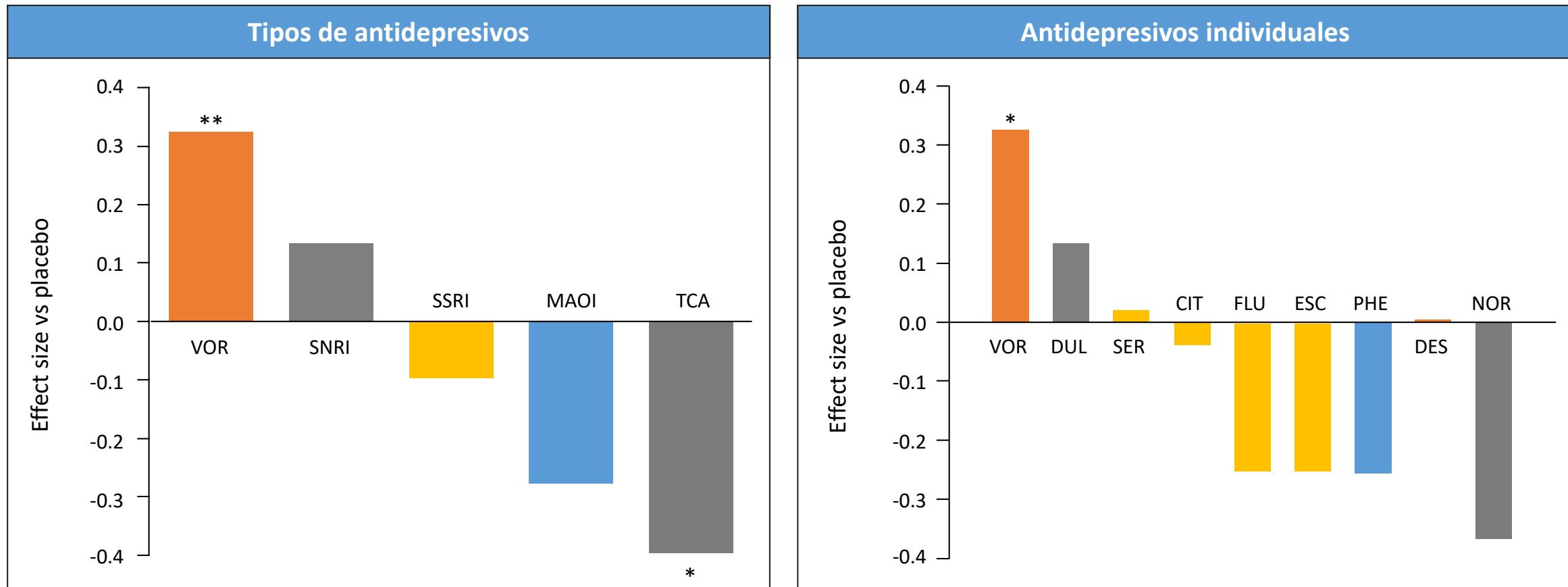
# ¿Como los síntomas cognitivos pueden interferir con la funcionalidad?



Para recuperar la funcionalidad se requieren intervenciones multidimensionales



# Antidepresivos y su efecto en disfunción cognitiva. Evaluada por DSST (Digit Symbol Sustitution Test)



\*p<0.05; \*\*p<0.01 vs placebo

DSST, Digit Symbol Substitution Test; VOR, vortioxetine; SNRI, serotonin–noradrenaline reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; MAOI, monoamine oxidase inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant; DUL, duloxetine; SER, sertraline; CIT, citalopram; FLU, fluoxetine; ESC, escitalopram; PHE, phenelzine; DES, desipramine; NOR, nortriptyline



## Research paper

## The effects of vortioxetine on cognitive dysfunction in patients with inadequate response to current antidepressants in major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study versus escitalopram

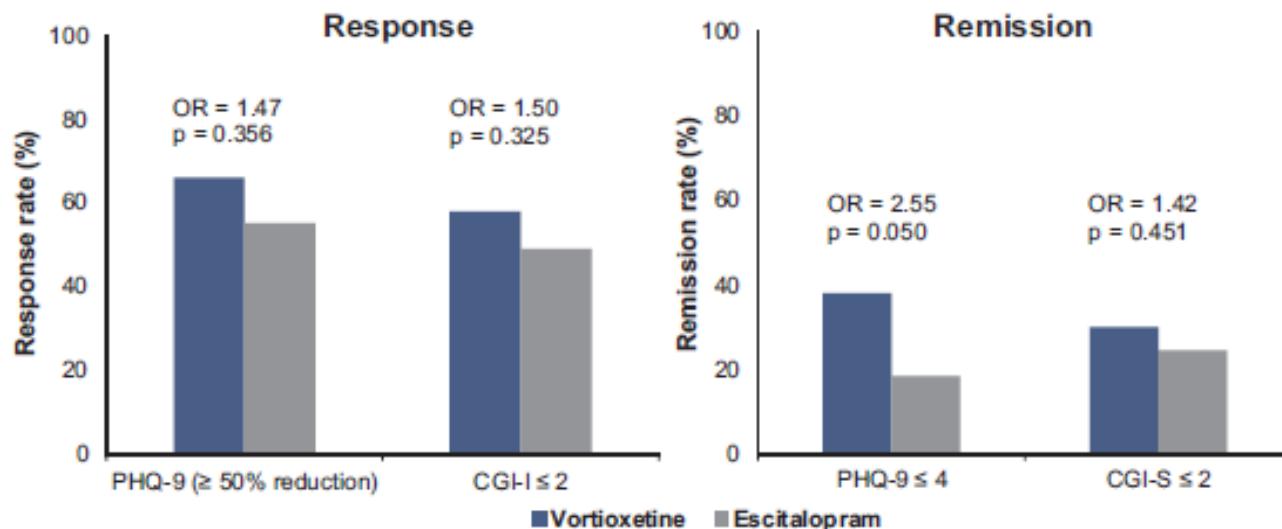
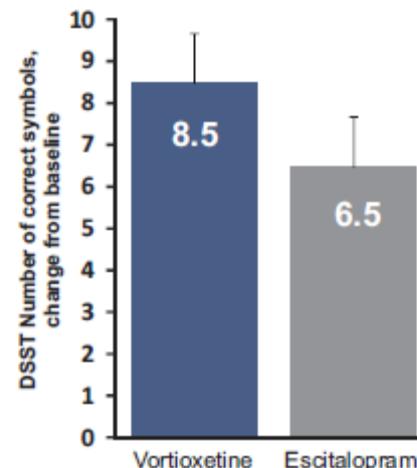
Eduard Vieta<sup>a,\*</sup>, Lasse B. Sluth<sup>b</sup>, Christina K. Olsen<sup>b</sup><sup>a</sup>Hospital Clinic, Institute of Neurosciences, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain<sup>b</sup>H. Lundbeck A/S, Valby, DenmarkBetween-treatment difference = 2.0 (SE = 1.65; p = 0.228)  
SES = 0.25

Fig. 2. Primary efficacy endpoint: DSST performance at week 8 (FAS, MMRM) Error bars represent SEs. Vortioxetine, n = 50; escitalopram, n = 49. DSST: Digital Symbol Substitution Test; FAS: Full-Analysis Set; MMRM: Mixed model for repeated measurements; SES: Standardized Effect Size; SE: Standard Error.

Fig. 4. Response and remission rates at week 8 (FAS, LOCF). FAS: Full-Analysis Set; LOCF: Last Observation Carried Forward; OR: Odds Ratio; PHQ-9: Patient Health Questionnaire 9 Items; CGI-S: Clinical Global Impressions – Severity of Illness; CGI-I: Clinical Global Impressions – Global Improvement.



# Importancia de Anhedonia

# El tratamiento con AD ISRS pueden expresar en algunos pacientes una perdida de expresión emocional

Aún cuando los ISRSs son efectivos en recuperar el animo, muchos pacientes describen el sentimiento de “*estar aplanados*” cuando se han recuperado.<sup>1</sup>

El seguimiento de 161 pacientes que recibían diversos ISRS por depresion:<sup>2</sup>



**74 (46%) pacientes**

Describen un estrechamiento del afecto



**33 (20%) pacientes**

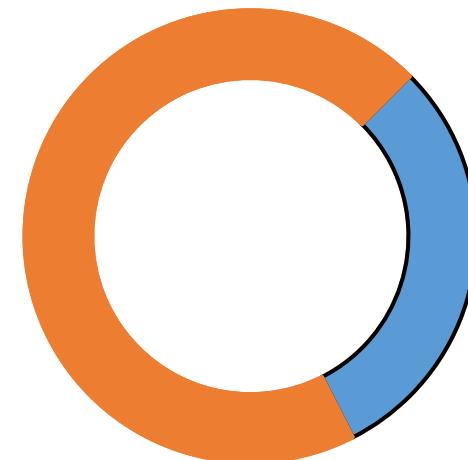
Tienen incapacidad para llorar



**30 (19%) pacientes**

refieren apatía

En estudio transversal de 117 pacientes con TDM usando ISRSs:<sup>3</sup>



**~30%**

Refieren alguna forma de apatía

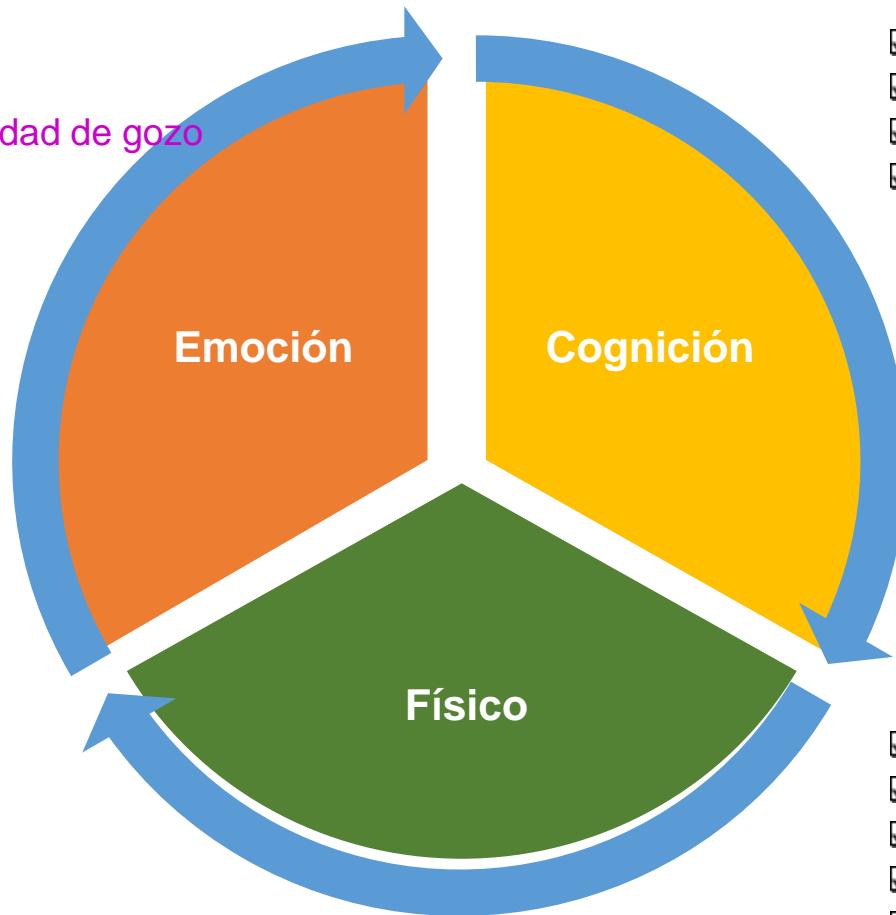
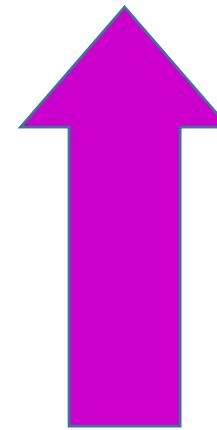
# El aplanamiento emocional puede impedir la recuperación funcional

Pacientes que experimentan “aplanamiento emocional” pueden:

- Evadir o ignorar responsabilidades, finalizando en problemas financieros o en trabajo/estudios
- Vivencia de reducir la calidad de vida en familia o de parentezco
- Reducción de inspiración o pasión por actividades creativas
- Sentimiento de reducción de responsabilidad social o lo concerniente a los otros (estar ajeno)

# Síntomas de la Depresión y su relación con funcionalidad

- disforia
- Ansiedad y preocupación
- Pérdida de interés y capacidad de gozo



- Sentimientos de culpa
- Lentitud de pensamiento
- Problemas de concentración y memoria
- Desesperanza y pensamientos suicidas



**Impacto en  
funcionamiento**

- Fatiga, poca energía
- Problemas del sueño
- Cambios en apetito y peso
- Retardo o agitación
- Dolor

# Anhedonia en TDM

- El aplanamiento emocional fenotípicamente (fenomenológicamente) se superpone con anhedonia,<sup>1,2</sup> síntoma frecuente en TDM, referido en ~75% de pacientes<sup>3</sup>
- Anhedonia se ha vinculado a trastornos de circuitos de recompensa mesocorticales, alteraciones dopaminérgicas centrales y mesolímbicas<sup>4</sup>
- Anhedonia y deterioro de los circuitos de recompensa se han asociado a un peor pronóstico y respuesta parcial al tratamiento<sup>5</sup>

TDM= trastorno depresivo mayor.

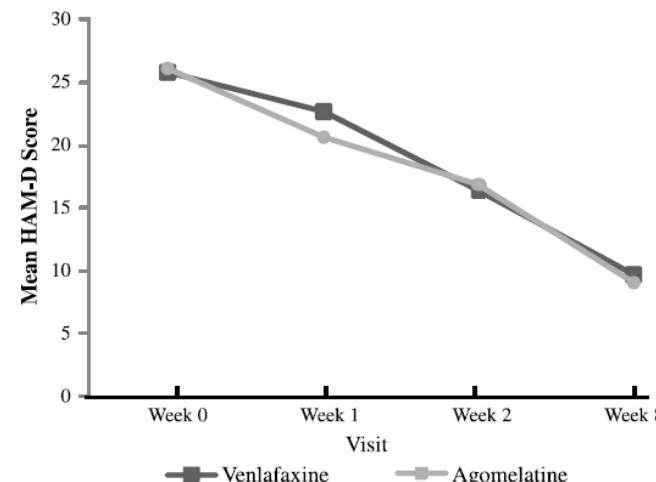
1. Loas G, et al. Compr Psychiatry. 1994;35:366–72; 2. Cao B, et al. Front Psychiatry. 2019;10. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00017; 3. Franken IH, et al. J Affect Disord. 2007;99:83–9; 4. Pan Z, et al. Curr Pharm Des. 2017;23:2065–72; 5. Buckner JD, et al. 2008;159:25–30.



# Agomelatine Versus Venlafaxine XR in the Treatment of Anhedonia in Major Depressive Disorder

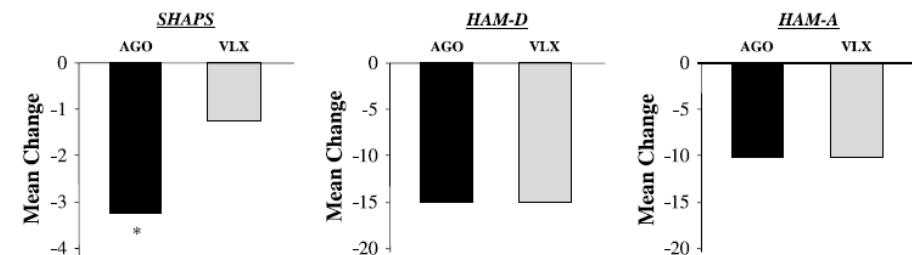
## A Pilot Study

Giovanni Martinotti, MD, PhD,\* Gianna Sepede, MD, PhD,\* Francesco Gambi, MD, PhD,\* Giuseppe Di Iorio, MD,\* Domenico De Berardis, MD, PhD,‡ Marco Di Nicola, MD, PhD,† Marco Onofrj, MD,\* Luigi Janiri, † and Massimo Di Giannantonio, †,MD\*

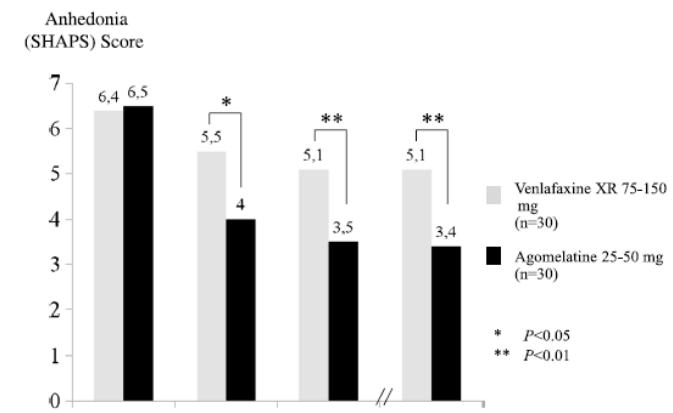


**FIGURE 2.** Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D): total scores by study visit.

*Journal of Clinical Psychopharmacology* • Volume 32, Number 4, August 2012



**FIGURE 3.** Snaith Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) for anhedonia, Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), and Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) mean change from baseline at the last assessment (T3). \* $P < 0.01$  (significant differences between groups).



**FIGURE 4.** Anhedonia scores at different times for patients treated with agomelatine or venlafaxine.

# Efecto de vortioxetine en anhedonia:

## Cao B, et al 2019



- 18–65 años
- TDM segun DSM-5, síntomas de moderado a grave ( MADRS  $\geq 20$ )
- Historia de  $\geq 1$  episodio de DM
- Paciente ambulatorio



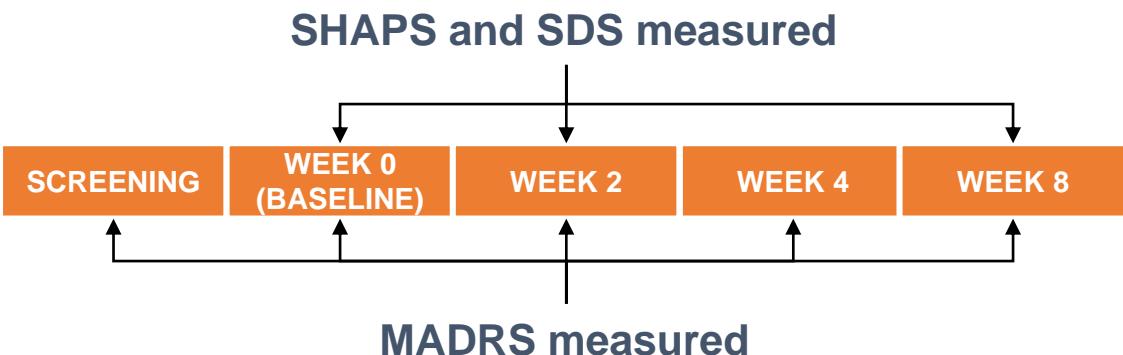
**95 patients were analysed**

- Estudio abierto con vortioxetine
- 10–20 mg/día por 8semanas, dosis flexible

**Propósito:** Determinar si vortioxetine mejora indicadores de anhedonia, su magnitud y correlación con indicadores de funcionalidad global, salud y calidad de vida\*

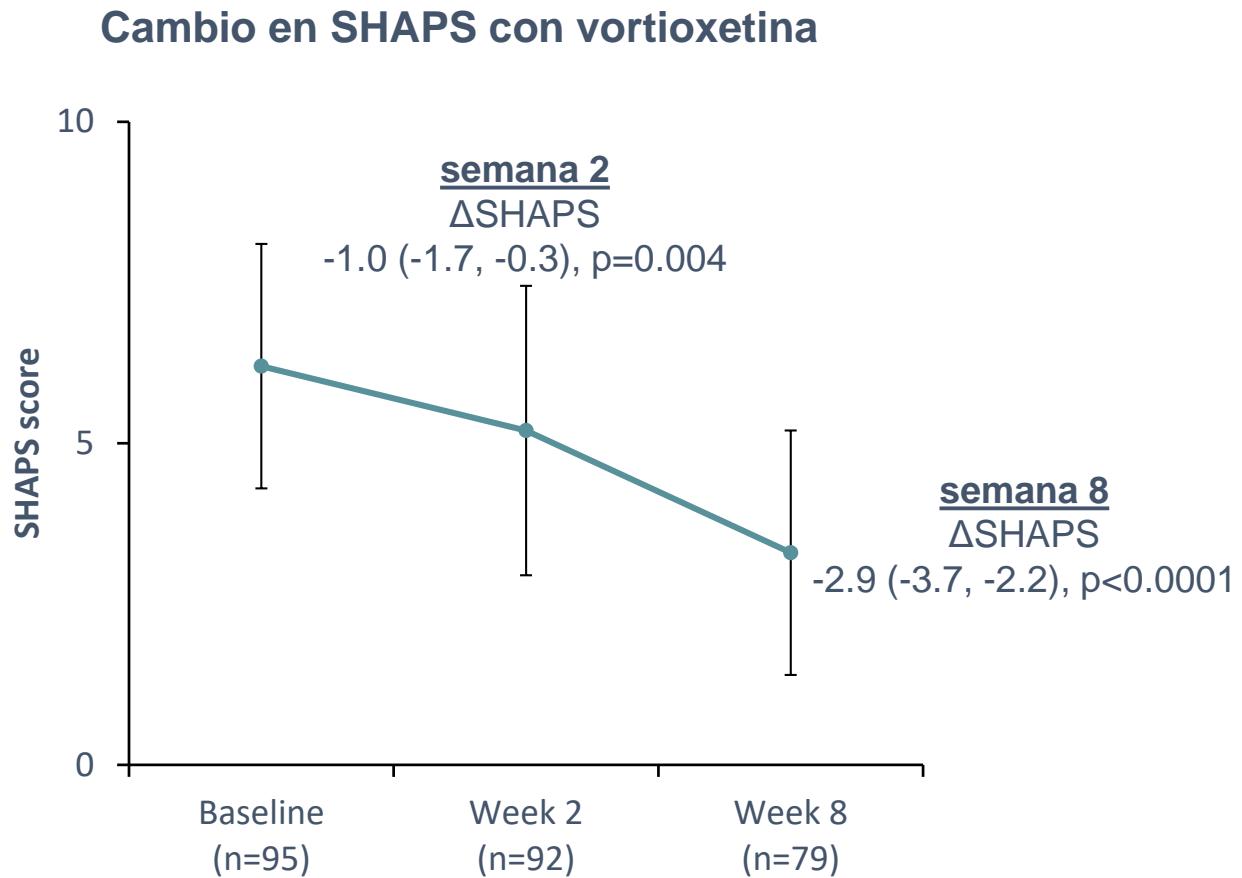
**Evaluación primaria:** Cambio en anhedonia, medida desde basal a punto final en SHAPS y factor de anhedonia de MADRS\*

**Evaluación secundaria: Recuperación funcional via SDS y calidad de vida con WHO-5\***



\*Referring to a post-hoc analysis of the primary study that sought to evaluate the sensitivity to change of the THINC-integrated tool in MDD (NCT03053362). DSM-5=Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, MADRS=Montgomery and Asberg Depression Rating Scale, MDD=major depressive disorder, MDE=major depressive episode, SDS=Self-rated Depression Scale, SHAPS=Snaith-Hamilton Pleasure Scale, WHO-5=World Health Organisation – Five Well-being Index. Adapted from Cao B, et al. Front Psychiatry. 2019;10. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00017.

# Anhedonia en SHAPS (Snaith-Hamilton Pleasure Scale)

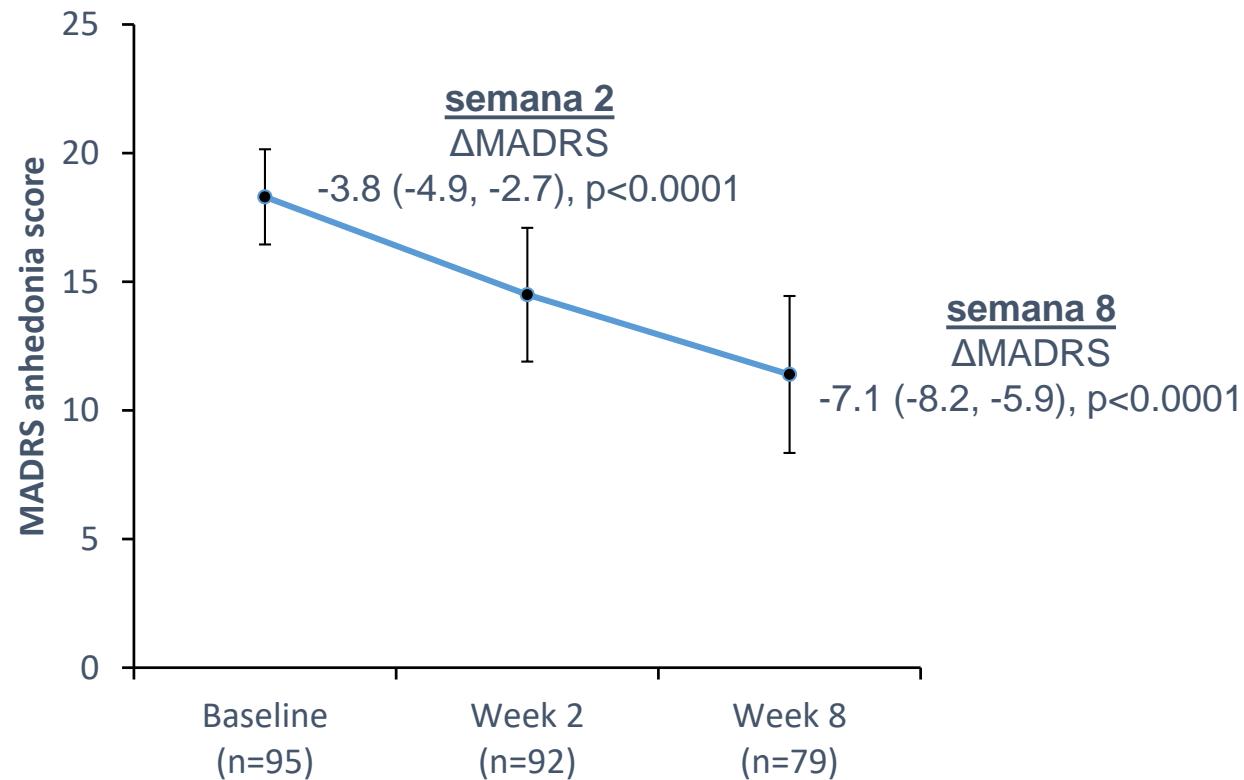


SHAPS score is a pre-planned secondary outcome measure of the primary study as confirmed by study investigators. SHAPS=Snaith-Hamilton Pleasure Scale.

Adapted from Cao B, et al. Front Psychiatry. 2019;10. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00017.

# Anhedonia como se evidencia en MADRS factor de anhedonia

Cambio en factor anhedonia de MADRS, tratamiento con vortioxetina



MADRS=Montgomery and Asberg Depression Rating Scale.

Adapted from Cao B, et al. Front Psychiatry. 2019;10. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00017.

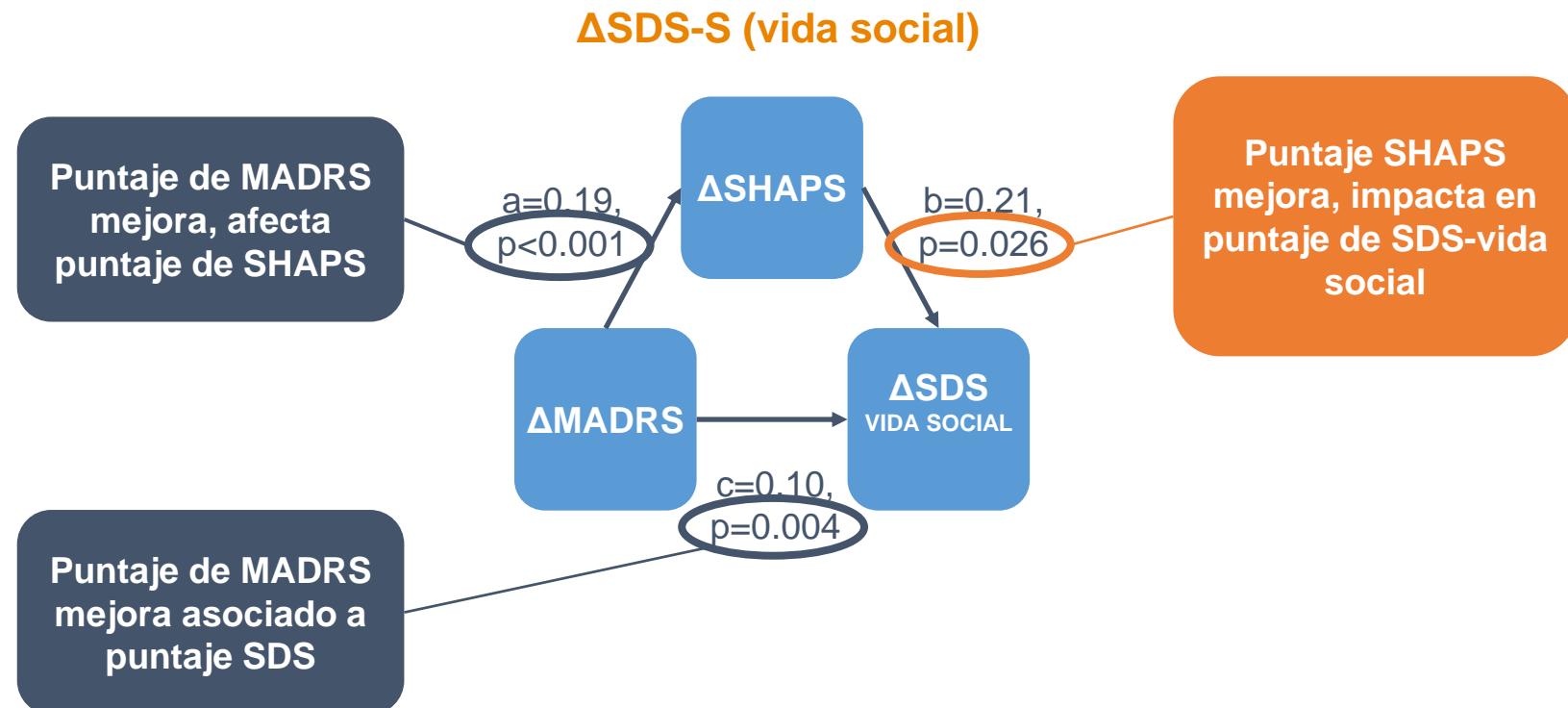
# Mejoría de anhedonia se correlaciona con indicadores de función general y calidad de vida

Correlaciones de cambio entre deterioro functional, well-being, y anhedonia.

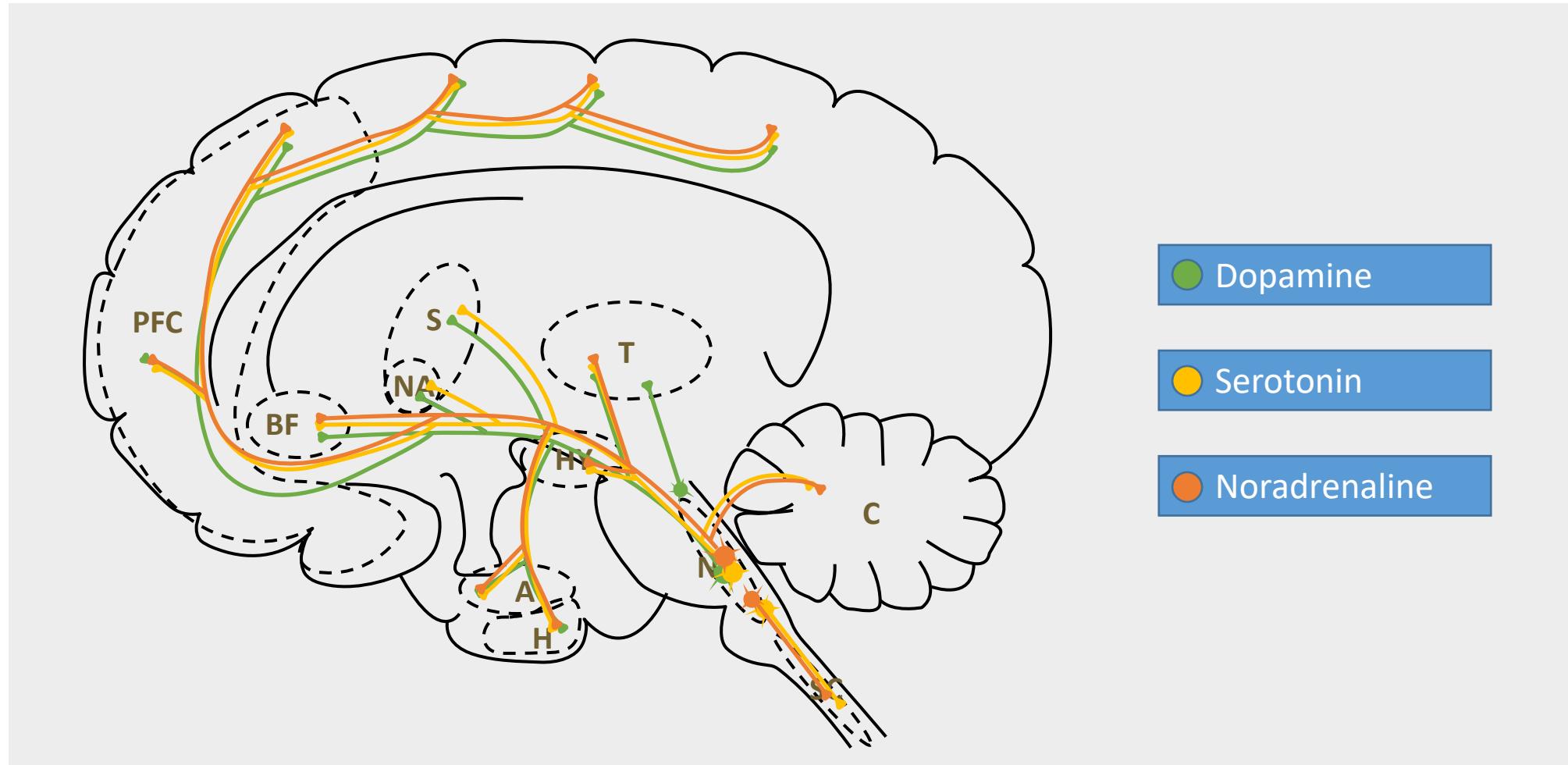
Correlaciones	SDS total score		SDS work		SDS social life		SDS family life		WHO-5	
	r	p-value	r	p-value	r	p-value	r	p-value	r	p-value
MADRS puntaje total	0.527	<0.001	0.422	<0.001	0.46	<0.001	0.486	<0.001	-0.604	<0.001
SHAPS puntaje	0.392	<0.001	0.309	0.006	0.403	<0.001	0.365	0.001	-0.336	0.002
MADRS puntaje factor anhedonia	0.511	<0.001	0.423	<0.001	0.41	<0.001	0.507	<0.001	-0.570	<0.001

# Mejoría de anhedonia puede mediar mejoría en funcionamiento social

Análisis de mediación para estimar efecto indirecto de mejoría de anhedonia ( $\Delta$ SHAPS) en la mejoría de síntomas depresivos ( $\Delta$ MADRS) y la funcionalidad and function ( $\Delta$ SDS)



# Modo de acción de Ads: multiples circuitos asociados a disfunción en TDM



MoA, mode of action; MDD, major depressive disorder; PFC, prefrontal cortex; BF, basal forebrain; NA, nucleus accumbens; S, striatum; T, thalamus; HY, hypothalamus; A, amygdala; H, hippocampus; C, cerebellum; NT, brainstem neurotransmitter centres; SC, spinal cord

Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology, 4th edition.  
Cambridge University Press; 2013



Evaluación de  
recuperación funcional  
en TDM en mundo real



# AtWoRC

Assessment in Work productivity and the Relationship with Cognitive symptoms en pacientes con TDM en tratamiento con vortioxetina

## Evaluación a 52 semanas de tratamiento

- Resultado de 12 semanas publicado en 2018<sup>1</sup>
- Resultado final de 52 semanas en 2019<sup>2</sup>
- Estudio de pacientes en Mundo real,
- Canada.
- Atención primaria (similar a STAR\*D)



AtWoRC, Assessment in Work productivity and the Relationship with Cognitive symptoms in patients with major depressive disorder taking vortioxetine

1. Chokka P et al. CNS Spectr 2018;24;1-10;  
2. Chokka P et al. Poster P.022 to be presented at ECNP 2019

# AtWoRC: preguntas

Evaluar si la mejoría en la función cognitiva puede influir en incremento de la productividad en el mundo real en paciente con EDM tratados con vortioxetine en un **encuadre de la vida real**

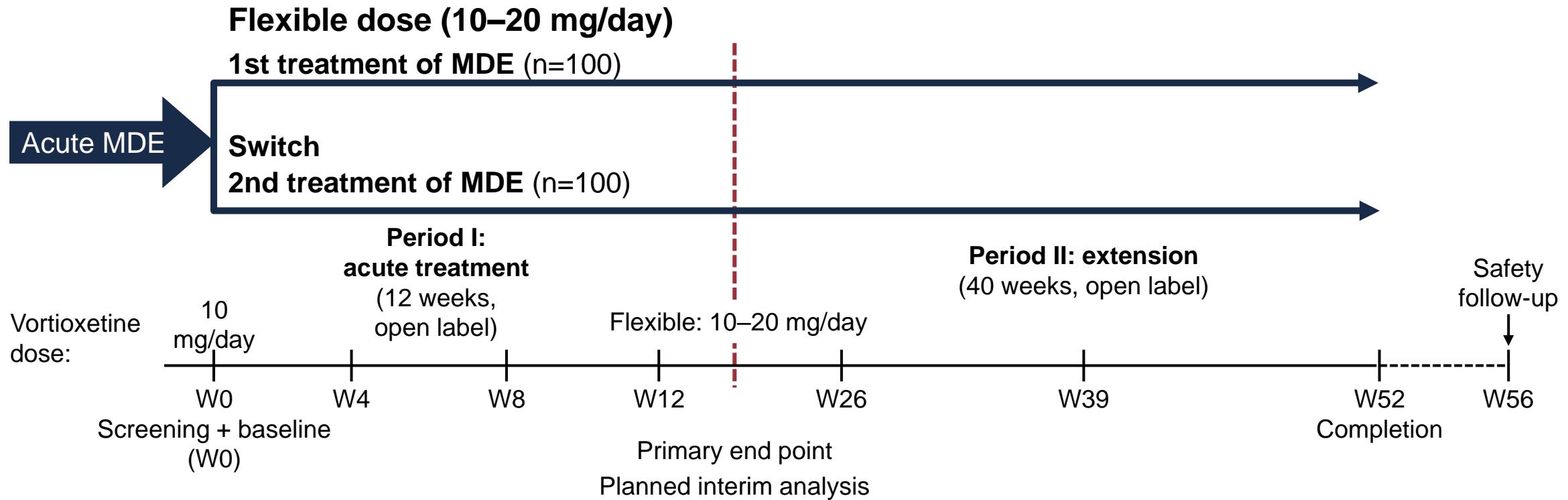


Examinar el impacto de vortioxetine en disfunción cognitive en pacientes tratados:

- 1er tratamiento de EDM
- Respuesta insuficiente de tratamiento antidepresivo previo (“switch”)

Pacientes con TDM que tienen una respuesta insuficiente a 1 AD a **dosis recomendadas por ≥6 semanas**; la opinion del investigador es que el tratamiento con otro AD es necesario

# Estudio: metodología y diseño



Mundo real / encuadre rutinario y naturalístico

# Asociación entre PDQ-D20 (depresión) y WLQ (productividad)

## Corelación entre Cambio en escala de depresión y cambio en pérdida de productividad: basal a 12 y 52 semanas

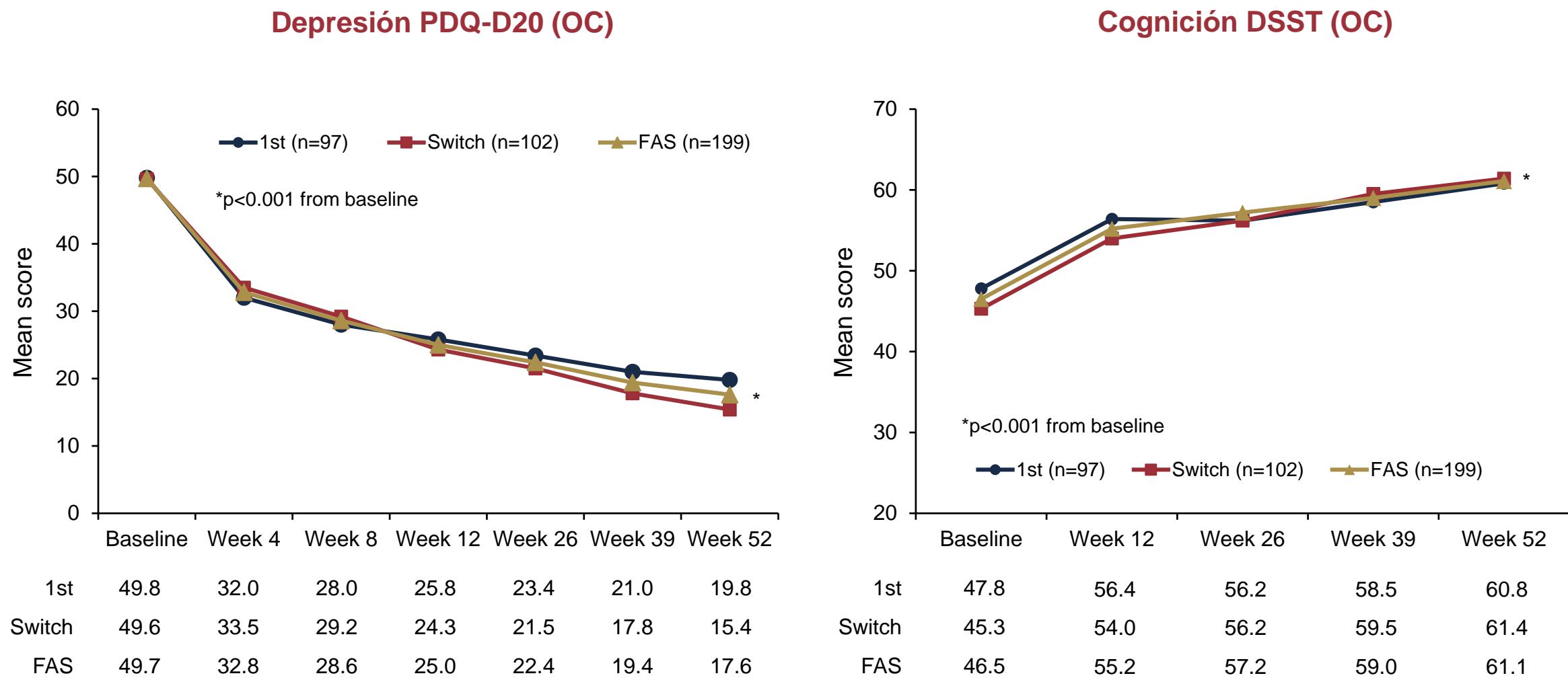
Week 12, group	n	r	p value
FAS	154	0.606	<0.001
1st treatment	79	0.676	<0.001
Switch	75	0.515	<0.001

Week 52, group	n	r	p value
FAS	107	0.731	<0.001
1st treatment	56	0.710	<0.001
Switch	51	0.788	<0.001

Controlled for age, sex, baseline DSST, baseline WLQ productivity loss, disease duration and disease severity (baseline QIDS-SR, baseline CGI-S)

**La mejoría en la depresión mejora la productividad en el lugar de trabajo ( 52 semanas)**

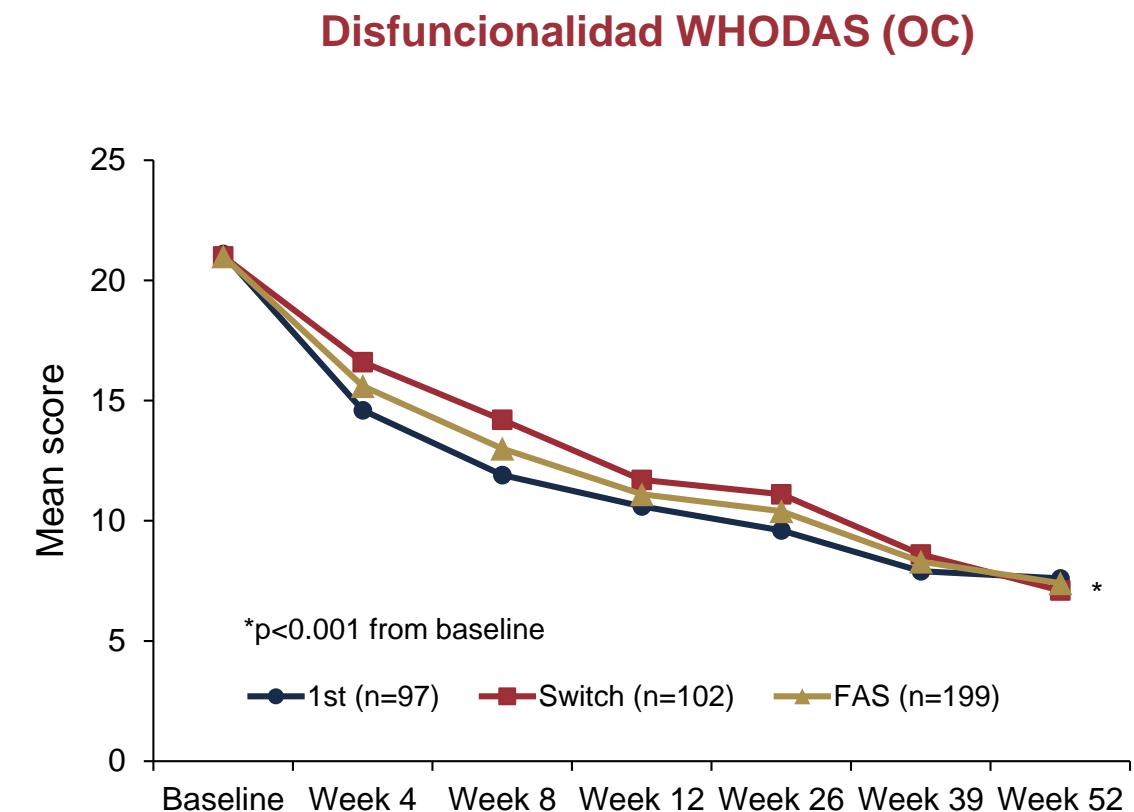
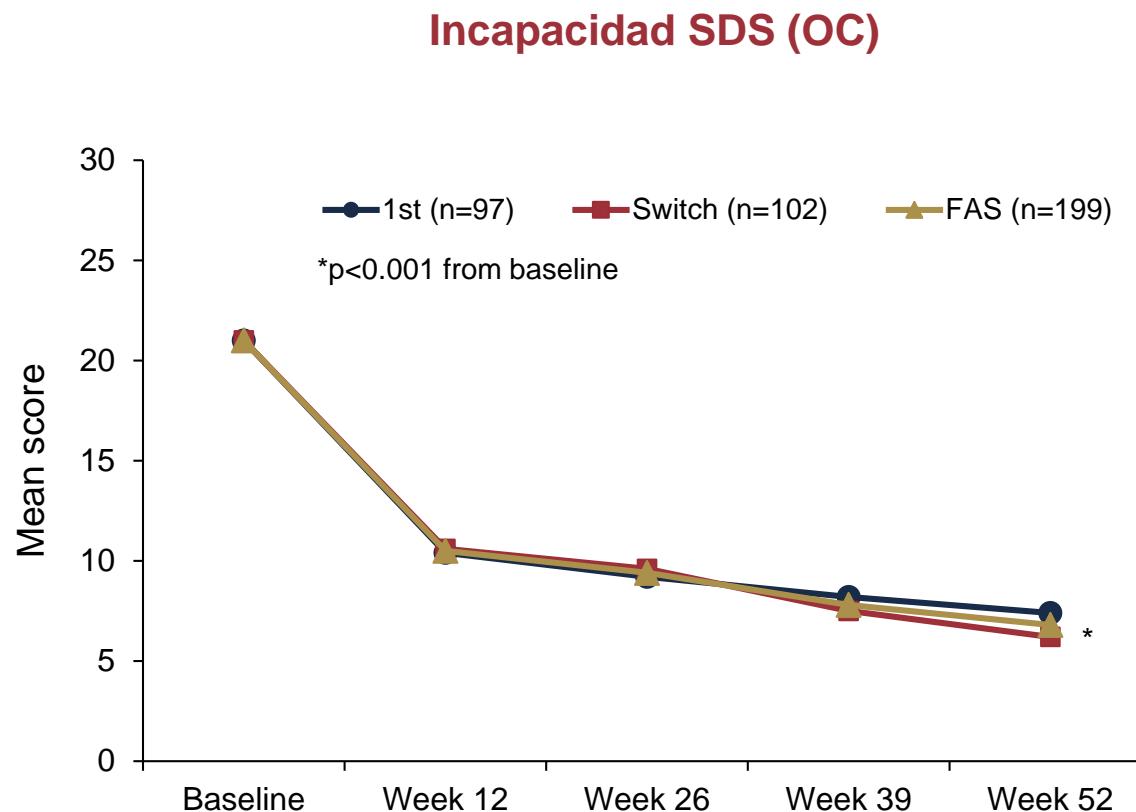
# Cambios en depresión y cognición



PDQ-D20, Perceived Deficits Questionnaire for Depression 20 items; OC, observed cases;  
DSST, Digit Symbol Substitution Test; FAS, full analysis set

Chokka P et al. Poster P.022 to be presented at ECNP 2018

# Cambios en funcionamiento e incapacidad

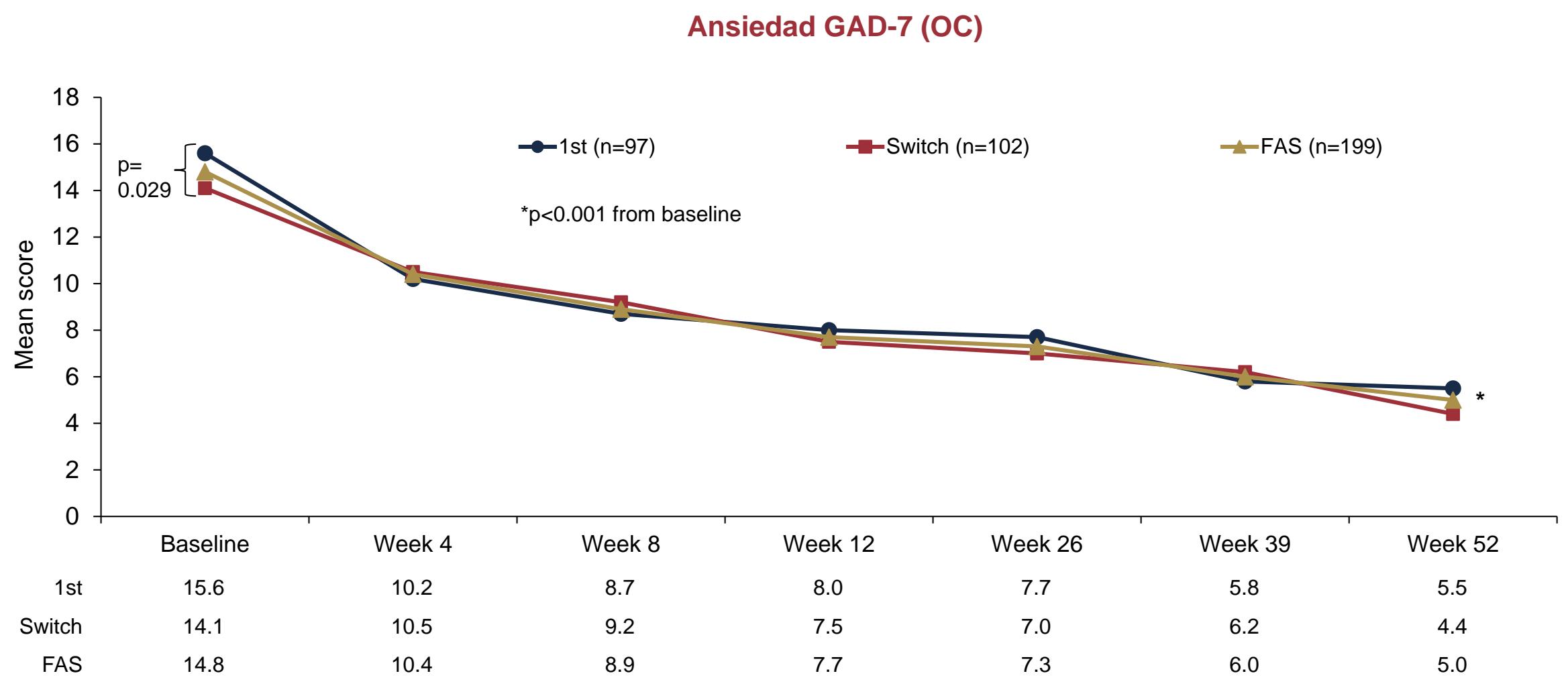


SDS, Sheehan Disability Scale; OC, observed cases;

WHODAS, World Health Organization Disability Assessment Schedule; FAS, full analysis set

Chokka P et al. Poster P.022 to be presented at ECNP 2018

# Cambios en ansiedad



GAD-7, Generalized Anxiety Disorder 7 items;  
OC, observed cases; FAS, full analysis set

Chokka P et al. Poster P.022 to be presented at ECNP 2018

# The clinical effectiveness of sertraline in primary care and the role of depression severity and duration (PANDA): a pragmatic, double-blind, placebo-controlled randomised trial

Gemma Lewis, Larisa Duffy, Anthony Ades, Rebekah Amos, Ricardo Araya, Sally Brabyn, Katherine S Button, Rachel Churchill, Catherine Derrick, Christopher Dowrick, Simon Gilbody, Christopher Fawsitt, William Hollingworth, Vivien Jones, Tony Kendrick, David Kessler, Daphne Kounali, Naila Khan, Paul Lanham, Jodi Pervin, Tim Peters, Derek Riazzi, George Salaminios, Laura Thomas, Nicky J Welton, Nicola Wiles, Rebecca Woodhouse, Glyn Lewis

## Summary

**Background** Depression is usually managed in primary care, but most antidepressant trials are of patients from secondary care mental health services, with eligibility criteria based on diagnosis and severity of depressive symptoms. Antidepressants are now used in a much wider group of people than in previous regulatory trials. We investigated the clinical effectiveness of sertraline in patients in primary care with depressive symptoms ranging from mild to severe and tested the role of severity and duration in treatment response.

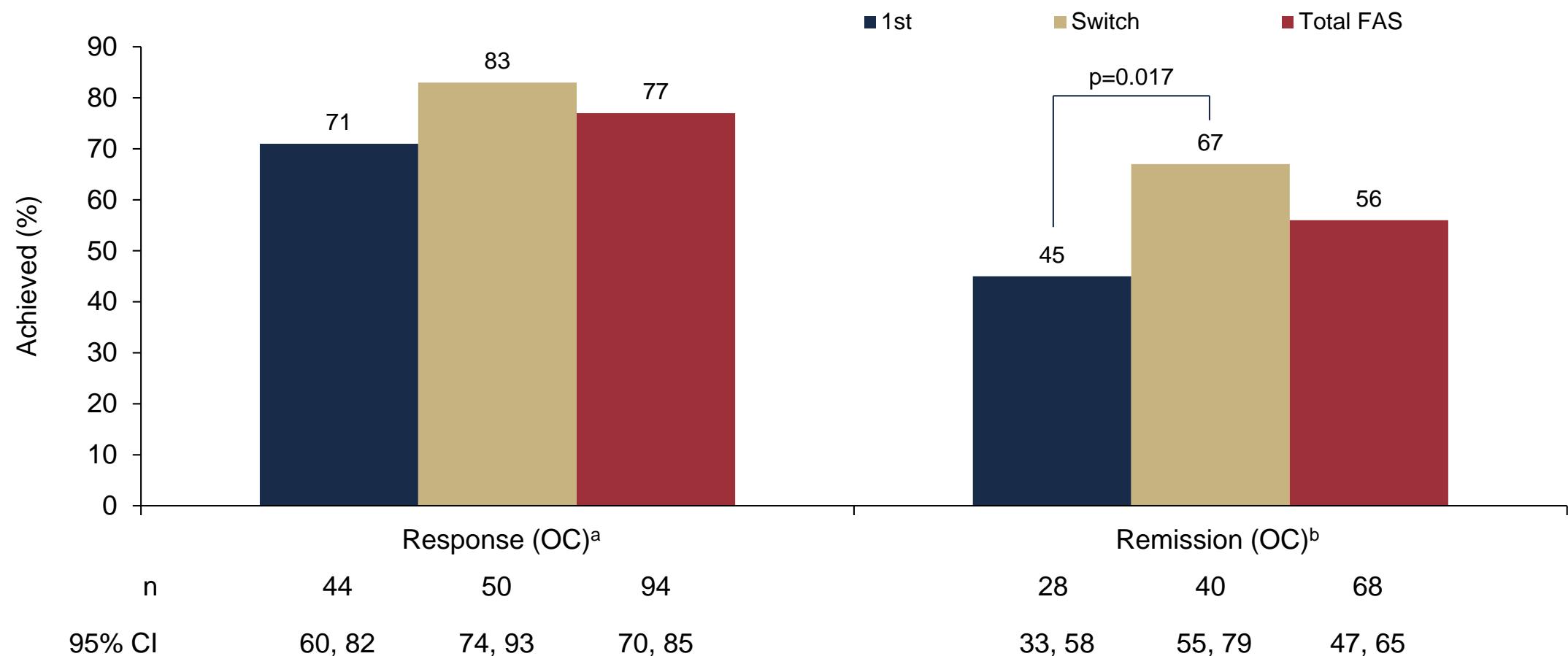


*Lancet Psychiatry* 2019;  
6: 903-14  
Published Online  
September 19, 2019  
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30366-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30366-9)

## Added value of this study

To our knowledge, the PANDA trial is the largest placebo-controlled trial of an antidepressant not funded by the pharmaceutical industry. We did not restrict eligibility by specifying lower or higher thresholds of depression severity but relied instead upon clinical uncertainty. This improved generalisability to the relevant population in primary care. In our primary analyses, we did not find convincing evidence that sertraline led to clinically important reductions in depressive symptoms within six weeks, although there was weak evidence of a small benefit at 12 weeks. In secondary analyses, we found evidence that sertraline led to reduced anxiety symptoms, better mental health-related quality of life, and self-reported improvements in mental health.

# QIDS-SR (depresión) respuesta y remisión a semana 52



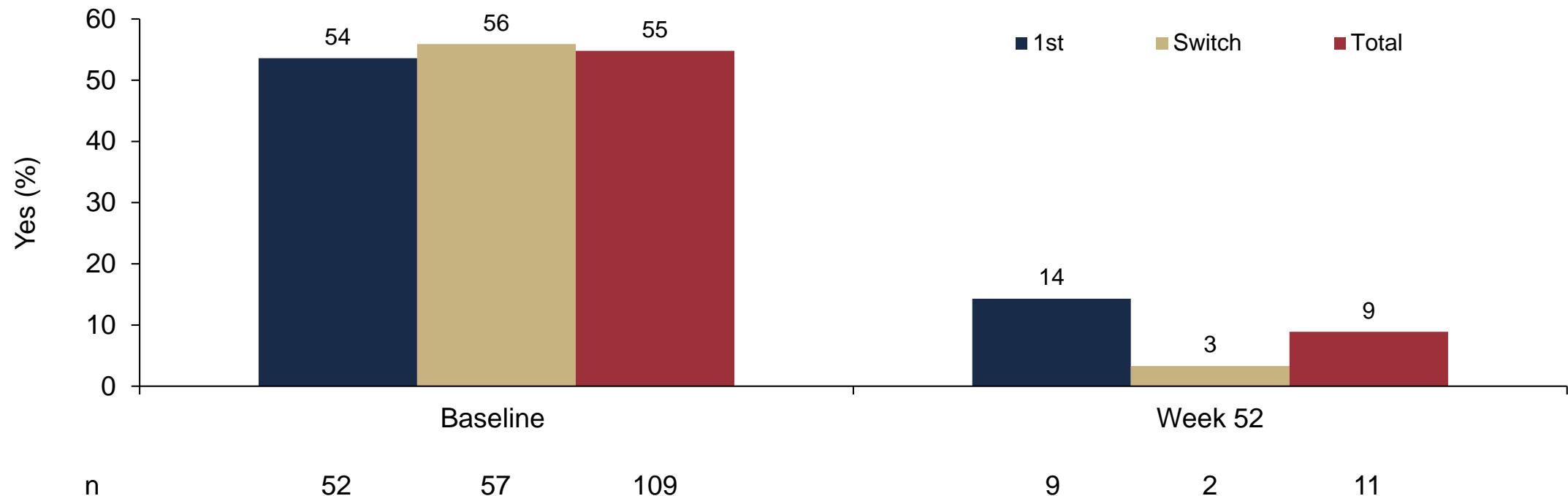
<sup>a</sup>Decrease in QIDS-SR of  $\geq 50\%$ ; <sup>b</sup>QIDS-SR total score of  $\leq 5$

QIDS-SR, Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report;  
FAS, full analysis set; OC, observed cases; CI, confidence interval

Chokka P et al. Poster P.022 to be presented at ECNP 2018

# Días laborales perdidos por depresión

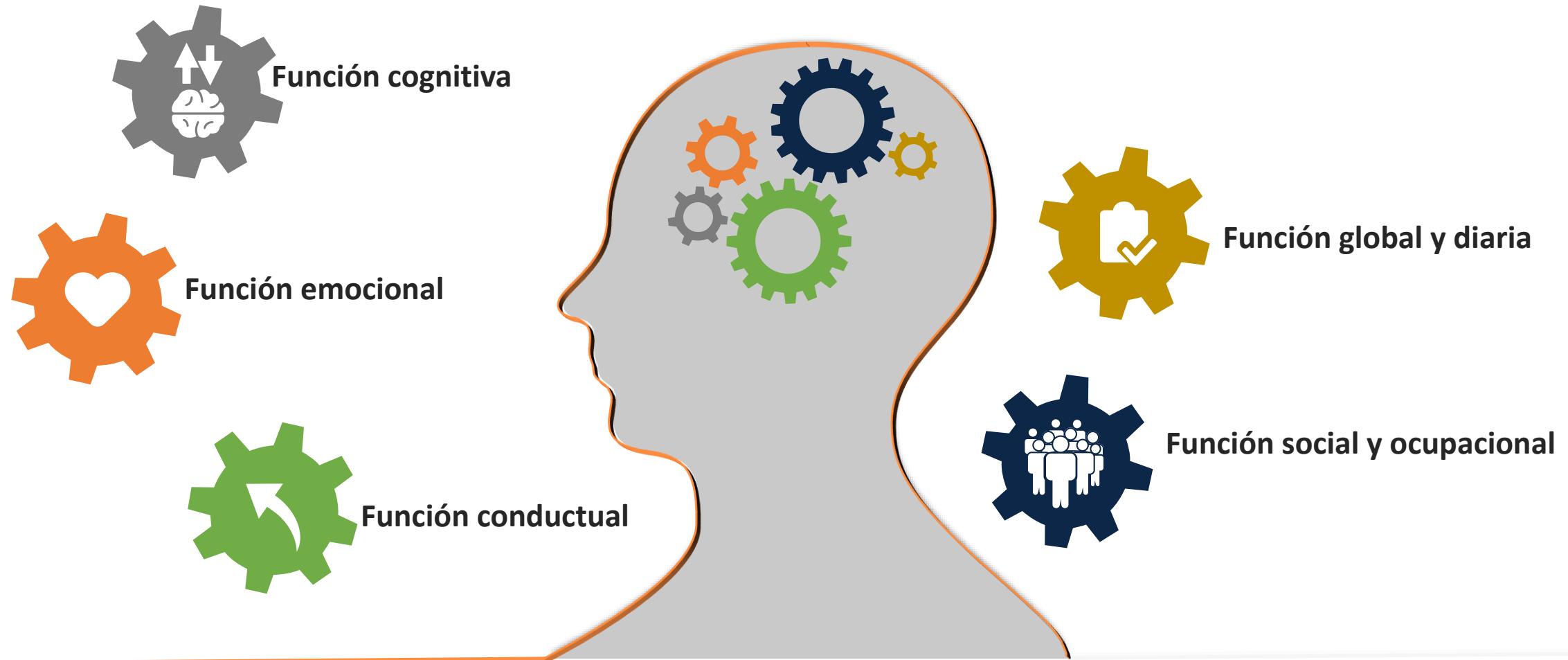
**Patients with missed work days in past 3 months  
at baseline and Week 52 (OC)**



# Discusión

- La definición de tratamiento “exitoso” ha evolucionado a lo largo de los años. Los pacientes no solo deben mejorarse sino recuperar su “**vida normal**”
- El foco de la medicina ha sido la evolución de “efectividad” a “eficacia”
  - La efectividad se demuestra en estudios (laboratorio) y la eficacia se demuestra en el mundo real o en la práctica clínica
- La mejoría en la disfunción cognitiva es un eslabón importante en la recuperación funcional
- **La recuperación functional require de una ausencia de sintomas en los ámbitos: emocionales, fisicos y cognitivos**

Necesitamos valorar y dirigir el tratamiento para lograr funcionalidad en pacientes con TDM



gracias

---

[mpseguel@gmail.com](mailto:mpseguel@gmail.com)