

# XVIII Congreso Nacional de Psiquiatría



## AFFECTOS NEGATIVOS Y POSITIVOS: ¿DAMOS LA DEBIDA IMPORTANCIA A AMBOS?

**Dr. Miquel Roca Bennasar**

*Hospital Joan March, Palma de Mallorca*

El Dr. Miquel Roca comenzó su charla señalando que la Psiquiatría se encuentra en un momento en el que es preciso recomponer el puzzle de datos disponibles para determinar si es necesario redefinir el uso de algunos fármacos utilizados en la depresión.

Se están delimitando síntomas, tipos y subtipos depresivos y se están encontrando diferencias en los efectos del tratamiento. Incluso los ensayos clínicos están comenzando a delimitar muy bien algunos síntomas que antes se consideraban poco importantes. Asimismo, se comienzan a identificar las remisiones parciales y las remisiones tempranas y a estudiar su relación con el modo de actuación de algunos fármacos.

“ *Los afectos negativos y positivos suponen un impacto en el funcionamiento global y la recuperación del paciente con depresión* ”

Con esta perspectiva, se han intentado recuperar determinados síntomas de la depresión que no eran evaluados en los estudios clínicos y eran difíciles de medir con las escalas utilizadas más frecuentemente en depresión.

Entre ellos, están los **afectos positivos**, como la capacidad para disfrutar, la energía, la vitalidad que, entre otras cosas, deben ser considerados por su elevada prevalencia (Dryer *et al.*, 2006)<sup>1</sup>; por su correlación con la gravedad (Luby *et al.*, 2004)<sup>2</sup>; por su repercusión en el pronóstico (Davidson *et al.*, 2010)<sup>3</sup>; y por la valoración de los pacientes (Zimmerman *et al.*, 2006)<sup>4</sup>.

Además, varios estudios han sugerido la existencia de diferencias en la eficacia sobre los afectos positivos en diferentes tipos de fármacos (Nutt *et al.*, 2007)<sup>5</sup> (**Figura 1**).

### IMPORTANCIA DE RECUPERAR DETERMINADOS SÍNTOMAS: LOS AFFECTOS POSITIVOS

- Por su elevada prevalencia (Dryer *et al.*, 2006)<sup>1</sup>.
- Por su correlación con la gravedad (Luby *et al.*, 2004)<sup>2</sup>.
- Por su repercusión en el pronóstico (Davidson *et al.*, 2010)<sup>3</sup>.
- Por la valoración de los pacientes (Zimmerman *et al.*, 2006)<sup>4</sup>.
- Por las diferencias sugeridas en la eficacia sobre los afectos positivos en diferentes tipos de fármacos (Nutt *et al.*, 2007)<sup>5</sup>.

Figura 1

## AFFECTOS NEGATIVOS Y POSITIVOS

Los **afectos negativos y positivos** en los pacientes con depresión serían un ejemplo caro de la ineficiencia de las escalas que actualmente se emplean para medir la eficacia de los tratamientos antidepresivos. Por ejemplo, una disminución de los afectos negativos sí sería medida por las escalas al uso en depresión pero, los **afectos positivos, se quedarían sin ser considerados**. Los afectos negativos y positivos están poco correlacionados entre sí y suponen un impacto en el funcionamiento global y la recuperación del paciente depresivo en el tratamiento (**Figura 2**)<sup>5</sup>.

Entre los afectos positivos que no suelen medirse por las escalas convencionales, el ponente mencionó la capacidad de sentir placer e interés, que cuando está afectada es un síntoma nuclear en la depresión, **anhedonia**<sup>5</sup>, **especialmente resistente al tratamiento con los ISRS clásicos**, y que puede ser un elemento predictor de mala respuesta, según algunos estudios. Cuestiones que ya son suficientes para que se tenga que considerar el control de este síntoma en la evaluación de la eficacia de un fármaco.

Existen cuestionarios diseñados para ensayos que permiten hacer una valoración de los afectos positivos y negativos para evaluar la eficacia terapéutica de algunos fármacos.

Uno de los cuestionarios más utilizados para valorar la eficacia sobre los afectos positivos es la escala SHAPS, de la que recientemente fue publicada la traducción al castellano basada en la población mexicana.

## CONCLUSIÓN

Hoy en día es importante mirar no solo a los afectos negativos, sino también a los positivos, ya que algunos estudios demuestran que los ISRS, que son muy útiles para la vida cotidiana de un paciente, no son tan eficaces a la hora de abordar los afectos positivos en la depresión<sup>5</sup>. Además, se empieza a disponer de modos específicos de medir síntomas hasta ahora ignorados como la anhedonia.

### RECONCEPTUALIZACIÓN DEL “PUZZLE” DE LA DEPRESIÓN. AFECTOS POSITIVOS Y NEGATIVOS

#### AFECTO NEGATIVO:

- Tristeza
- Sufrimiento
- Cansancio
- Ansiedad
- Sensibilidad emocional
- Malestar subjetivo
- Pesimismo
- Rumiación o mentismo
- Apatía

#### AFECTO POSITIVO:

- Alegría
- Capacidad para disfrutar
- Energía y vitalidad
- Tranquilidad
- Estabilidad emocional
- Bienestar
- Optimismo
- Claridad mental
- Motivación

Figura 2

## XVIII Congreso Nacional de Psiquiatría

### EFICACIA DE AGOMELATINA SOBRE LOS AFECTOS NEGATIVOS Y POSITIVOS

**Dra. Marina Díaz Marsá**

*Hospital Clínico San Carlos, Madrid*



La depresión es una enfermedad con una alta incidencia en Europa, que provoca mucha discapacidad y que, además, suele cronificarse y ser recurrente. Por ello, conseguir un control de los síntomas de la depresión no es un asunto banal.

“El objetivo de mi charla será hacer una estructuración de los síntomas que nos ayudarán a abordar mejor la enfermedad” puntualizó la Dra. Díaz Marsá.

Siguiendo el modelo de Watson (1985)<sup>6</sup>, podríamos decir que **en un polo del espectro existe un afecto negativo con síntomas como la tristeza, irritabilidad, temor, ansiedad, etc.** En el otro **polo del espectro, estaría el afecto positivo, que sería un estado saludable en el que la persona tiene capacidad de disfrute, tiene iniciativa, es entusiasta, está motivada.** Y entre ambos polos, habría una situación intermedia en la que no hay un afecto negativo, pero tampoco se consigue un afecto sano.

Hasta ahora, la depresión se ha entendido como una enfermedad que va de la mano de la existencia de afectos negativos, pero también de la pérdida del afecto positivo. Ambas situaciones van a constituir la sintomatología depresiva.

Para conseguir la remisión total de todos los síntomas que componen la sintomatología depresiva se necesitaría un fármaco que **fuera eficaz, no solo mejorando los afectos negativos, sino también recuperando los positivos.**



En este contexto, encontramos Agomelatina, un antidepresivo agonista de los receptores de melatonina (MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub>) y de los receptores 5HT<sub>2C</sub><sup>7</sup>.

“Se ha comprobado que la acción sinérgica de Agomelatina sobre dopamina y noradrenalina va a producir un efecto único de este fármaco sobre los síntomas de la depresión, pues favorece la liberación del factor neurotrópico cerebral y activa la neurogénesis, que es el núcleo de la enfermedad a nivel neurobiológico”, puntualizó la Dra. Díaz Marsá.

En un individuo sano, los afectos siempre tienden a la parte positiva del círculo (placer, interés). Lo que sucede en la depresión es que estas emociones empiezan a desplazarse hacia el lado de los afectos negativos (humor deprimido, ansiedad). Los antidepresivos tradicionales consiguen eliminar los afectos negativos y los síntomas dependientes del estrés.

En este sentido, Agomelatina ha resultado ser tan eficaz como los antidepresivos convencionales mejorando los afectos negativos. La experta citó un estudio<sup>8</sup> que demuestra la **eficacia de Agomelatina para controlar síntomas del espectro de los afectos negativos**, como el humor deprimido, el sentimiento de culpa o la ansiedad (**Figura 3**). Además, en los pacientes graves y muy graves, en dicho estudio se observó la misma eficacia sobre el humor deprimido y otros afectos negativos con el tratamiento con Agomelatina.

Este fármaco también ha demostrado eficacia específica en la sintomatología ansiosa. Algunos estudios han demostrado que Agomelatina es tan eficaz para el control de la ansiedad como los ISRS y los antidepresivos duales<sup>9</sup>.

Pero como ya se ha dicho, si solo eliminamos los afectos negativos, estamos tratando la mitad de los síntomas de la depresión. Quedarían muchos pacientes con depresiones que se presentan con características como falta de motivación, de placer o de iniciativa, y no se estaría tratando a la totalidad del espectro de los pacientes.

**Agomelatina da un paso más allá y recupera también los afectos positivos<sup>10</sup>**. La experta citó un estudio<sup>10</sup>

donde se evalúa la eficacia de Agomelatina sobre la anhedonia, uno de los síntomas característicos de la depresión endógena, en comparación con venlafaxina XR, uno de los antidepresivos que se consideran más eficaces para tratar síntomas depresivos graves.

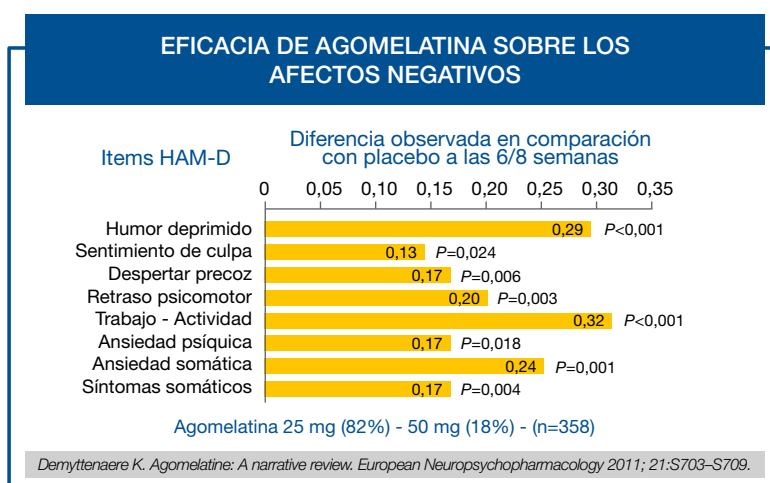


Figura 3

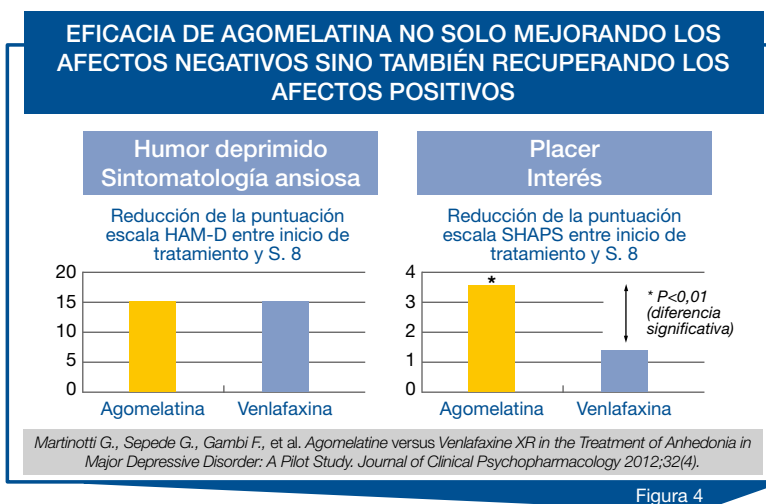
Los pacientes que estaban en tratamiento con Agomelatina mejoraron de forma significativa la anhedonia medida por la escala SHAPS, desde la primera semana hasta la semana 8, con claras diferencias comparativamente con venlafaxina (**Figura 4**).

## CONCLUSIÓN

En conclusión, se puede afirmar que Agomelatina es tan eficaz como otros antidepresivos ya contrastados en la recuperación del afecto negativo, en la mejoría del humor deprimido y la sintomatología ansiosa y es mejor que los antidepresivos habituales en la recuperación del afecto positivo. Es decir, en la mejora de la anhedonia y la capacidad de recuperar las emociones<sup>10</sup>.



*Se puede afirmar que Agomelatina es eficaz en la recuperación del afecto negativo, en la mejoría del humor deprimido y la sintomatología ansiosa, y es superior a los antidepresivos habituales en la recuperación del afecto positivo<sup>10</sup>*



## XVIII Congreso Nacional de Psiquiatría

### RECUPERACIÓN DE LA FUNCIONALIDAD DE LOS PACIENTES DEPRIMIDOS CON AGOMELATINA

**Dr. Koen Demyttenaere**

Centro Universitario Psiquiátrico KuLeuven, Bélgica



El Dr. Koen Demyttenaere comenzó su ponencia explicando la definición de episodio de depresión mayor según el DSM, donde se indica que al menos cinco síntomas deben estar presentes en las mismas dos semanas para que se considere dicho diagnóstico. Además, los síntomas deben suponer un **cambio respecto al funcionamiento previo del paciente**. Asimismo, **el DSM especifica que, entre ellos, siempre debe aparecer el humor depresivo, la disminución del interés y la capacidad de experimentar placer**.

Según señaló el ponente, en el diagnóstico de la depresión abundan frecuentemente los falsos positivos, por la amplia variabilidad de criterios para establecer un diagnóstico que se basa en el estrés y la discapacidad que causa la depresión en los pacientes, y por los sesgos que existen en los conceptos de remisión y recuperación del paciente.

El Dr. Demyttenaere citó un estudio<sup>4</sup> donde se definen los factores que los pacientes ambulatorios identifican como signos de remisión. Tres de los seis rasgos que los pacientes consideran mejorías se refieren a la recuperación de la funcionalidad. Pues mencionan el regreso al nivel habitual de funcionamiento en el trabajo y la vida doméstica, la participación y el disfrute de la vida familiar y las relaciones con los amigos.

Además, mencionan la presencia de una salud mental positiva con pensamientos optimistas y de autoconfianza; el sentimiento de estar cómodos con ellos mismos, el control emocional, y la ausencia de síntomas de depresión (Figura 5).

Para demostrar la superioridad de Agomelatina en la restauración de la funcionalidad social se mencionó un trabajo<sup>11</sup> en el que se medía la actividad social, familiar y laboral en pacientes tratados con Agomelatina a lo largo de ocho semanas. La recuperación de la funcionalidad se midió con la subescala Sheedan de discapacidad, y dicha recuperación ya se notó desde la primera semana, con resultados estadísticamente significativos (Figura 6).

### FACTORES IDENTIFICADOS POR PACIENTES AMBULATORIOS CON DEPRESIÓN COMO ALGO MUY IMPORTANTE PARA DEFINIR LA REMISIÓN

#### ORDEN DE CLASIFICACIÓN:

- Presencia de salud mental positiva (ej. optimismo, vigor, auto-confianza).
- Sensación de costumbre, estado normal.
- Retorno a niveles habituales de funcionalidad en el trabajo y en casa.
- Sensación en control emocional.
- Participación y disfrute de las relaciones con familia y amigos.
- Ausencia de síntomas de depresión.

Zimmerman M., Mc. Glinchey J. B., Posternak M. A. How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):148-50.

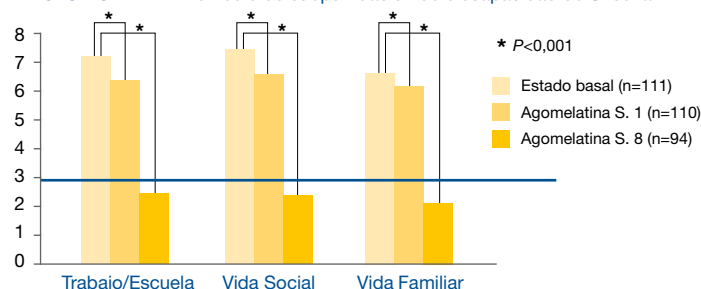
Figura 5

## CONCLUSIÓN

A modo de conclusión, el Dr. Demyttenaere explicó que una evaluación más cuidadosa de la discapacidad funcional podría ser útil para afinar el diagnóstico de trastorno de depresión mayor. Asimismo, señaló que las mejoras en el funcionamiento consiguen una alta puntuación en las expectativas que los pacientes tienen en el tratamiento antidepresivo. Por otra parte, las remisiones funcionales son mucho más frecuentes en los pacientes sintomáticamente en remisión, mientras que la falta de recuperación funcional puede ser un predictor de recaída.

### FUNCIONALIDAD EN PACIENTES TRATADOS CON AGOMELATINA

ESTUDIO VALID: Promedio de subpuntuación de discapacidad de Sheehan



Novotny V., Pezenak J. Agomelatina in everyday medical practice: results from the VALID-Study. *Int J Psychiatry Clin. Pract.* 2011;15(S2):15-42.

Figura 6

“ En este sentido, Agomelatina es un antidepresivo que permite una recuperación de la funcionalidad desde las primeras semanas de tratamiento<sup>11</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Dryer R. A., et al. *General Hospital Psychiatry*. Volume 28, Issue 4, July–August 2006, Pages 306–312.
- 2 Luby J. L., Mrakotsky C., Heffelfinger A. Characteristics of depressed preschoolers with and without anhedonia: evidence for a melancholic depressive subtype in young children. *Am J Psychiatry*. 2004;161(11):1998-2004.
- 3 Davidson K. W., Burg M. M., Kronish I. M. Association of anhedonia with recurrent major adverse cardiac events and mortality 1 year after acute coronary syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(5):480-8.
- 4 Zimmerman M., Mc. Glinchey J. B., Posternak M. A. How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):148-50.
- 5 Nutt D., Demyttenaere K., Janka Z. The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *J Psychopharmacol*. 2007;21(5):461-71.
- 6 Clark L. A., Watson D. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol*. 1991;100(3):316-36.
- 7 Racagni G., Riva M.A., Molteni R. Mode of action of agomelatine: synergy between melatonergic and 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12(8):574-87.
- 8 Demyttenaere K. Agomelatine: A narrative review. *European Neuropsychopharmacology* 2011;21:S703–S709.
- 9 Stein D. J., Picarel-Blanchot F., Kennedy S. H. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine for anxiety symptoms in major depression. *Hum Psychopharmacol*. 2013;28(2):151-9.
- 10 Martinotti G., Sepede G., Gambi F. Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(4):487-91.
- 11 Novotny V., Pezenak J. Agomelatina in everyday medical practice: results from the VALID-Study. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2011;15(S2):15-42.

## XVIII Congreso Nacional de Psiquiatría

## TALLER: ¿CÓMO, CUÁNDO Y POR QUÉ UTILIZAR AGOMELATINA?

**Dr. Luis Caballero Martínez***Hospital Puerta de Hierro, Madrid***Dr. José Luis Gálvez Velasco***Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla*

Tras una introducción sobre el uso de Agomelatina en la práctica clínica por el Dr. Luis Caballero Martínez, el Dr. José Luis Gálvez Velasco presentó tres casos de su práctica clínica donde se demuestra la eficacia de Agomelatina.

**CASO CLÍNICO 1: PRIMER EPISODIO DEPRESIVO: “ME SIENTO HUNDIDO”**

Se trataba de un paciente varón de 63 años, casado y prejubilado hacía dos años por un ERE. Sufría rumiaciones, se sentía **triste** y **había perdido el interés por todo**. Además, presentaba pensamiento de muerte sin ideación suicida y anorexia con pérdida de 4 kg de peso.

“Le diagnosticamos un episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos con síndrome somático. Como tratamiento de elección se le prescribió Agomelatina 25 mg al acostarse, añadiendo medio comprimido de 1 mg de Lorazepam por la noche durante siete días, para tratar los problemas de insomnio tardío con despertar precoz” describió el Dr. Gálvez.

**Evolución del tratamiento:**

El experto detalló que se produjo la remisión recuperando su funcionamiento familiar y social y la puntuación de la escala MADRS disminuyó de 42 a 2 a la octava semana. El propio paciente **notó mejoría de los síntomas desde la primera semana**, alcanzando la remisión. Recuperó **su funcionalidad y su vida enseguida**. No se observaron efectos adversos y los niveles de transaminasas se mantuvieron normales tras realizar los controles pertinentes según ficha técnica.

“Acertar con el tratamiento antidepresivo a la primera tentativa fue crucial, pues la posibilidad de alcanzar la remisión disminuye con cada intento” afirmó el Dr. Gálvez, y siguió: **“Agomelatina es un antidepresivo eficaz para acertar y para equivocarse, por lo que es un antidepresivo de primera elección”**.

**CASO CLÍNICO 2: DEPRESIÓN MAYOR RECURRENTE CON RESPUESTA INSUFICIENTE A TRATAMIENTO CON DUALES: “NO SIRVO PARA NADA, SOY UN ESTORBO”**

El segundo caso presentado por el Dr. Gálvez fue el de una paciente mujer de 39 años, casada y con dos hijos. Ama de casa y su marido mayoral de ganadero. No tenía ganas de vivir a pesar de no tener problemas. Presentaba **sentimiento de**

\* Kasper S., Corruble E., Hale A. Antidepressant efficacy of agomelatine versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control. *Int Clin Psychopharmacol.* 2013;28(1):12-9.

**culpa y había perdido la ilusión por las cosas**, no salía a la calle por miedo e inseguridad, y había sufrido un intento autolítico hacía una semana. Sufría anorexia con importante pérdida de peso y abandono de su cuidado personal e hipersomnía.

Este era el tercer episodio depresivo. El primero hacía dieciocho años y el segundo hacía tres años, en tratamiento con Venlafaxina 75 mg, hasta hace un año que abandonó. Tenía antecedentes familiares: padre fallecido que sufría depresiones.

“Le diagnosticamos trastorno depresivo recurrente con episodio actual grave sin síntomas psicóticos”.

### Evolución del tratamiento:

“El objetivo del tratamiento fue potenciar la eficacia del tratamiento anterior, que era insuficiente en una paciente grave con riesgo de suicidio. Ante la buena respuesta anterior a Venlafaxina se le prescribió inicialmente dosis de 225 mg. Ante la falta de respuesta pasado un mes, le añadimos Agomelatina 50 mg al acostarse. Al noveno mes alcanzó la remisión y estaba recuperada. **Actualmente, solo toma Agomelatina 50 mg al acostarse que mantendremos indefinidamente junto a las otras medidas, como el ejercicio físico diario y el aprendizaje de nuevas actividades, además, disfruta de las relaciones sexuales**”. Los niveles de transaminasas se mantuvieron normales tras realizar los controles pertinentes según ficha técnica.

## CASO CLÍNICO 3: EPISODIO DEPRESIVO MAYOR CON RESPUESTA INSUFICIENTE AL TRATAMIENTO EN ADULTO MAYOR DE 65 AÑOS: “YA NO CANTO”

El último caso presentado fue el de un paciente varón de 74 años, viudo y cantautor de profesión. Presentaba impulsos suicidas que persistían por respuesta insuficiente a Fluoxetina. **No disfrutaba con las actividades que antes le resultaban placenteras y no tenía proyectos ni ilusiones. Estaba triste** y tenía poco apetito. Se le diagnosticó un episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos.

### Evolución del tratamiento:

El objetivo del tratamiento fue acertar a la segunda en un paciente grave con riesgo de suicidio. El médico de familia le prescribió Fluoxetina 20 mg y Diazepam 5 mg hacía un mes y medio sin respuesta. **Se le cambió a Agomelatina 25 mg al acostarse, con retirada progresiva del anterior tratamiento.** A la semana 4, **mejoró su ansiedad** e ideas de suicidio y **tenía mejor ánimo, recuperó sus relaciones sociales y su actividad laboral.** A la semana 8, el paciente permaneció remitido hasta el punto de referir que **se encontraba mejor que antes de caer enfermo.** Los niveles de transaminasas se mantuvieron normales tras realizar los controles pertinentes según ficha técnica. Mantuvo la recuperación clínica tras 9 meses de seguimiento y se le retiró la medicación dándole de alta.

## CONCLUSIONES SOBRE AGOMELATINA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Agomelatina es un antidepresivo eficaz con un mecanismo de acción sinérgico (agonista MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub> y antagonista 5HT<sub>2c</sub>) del que se pueden beneficiar pacientes diferentes de una forma diferente o más completa (**Figura 7 y Figura 8**).

### CONCLUSIONES

- Buena respuesta: espectro amplio de síntomas y perfiles clínicos incluyendo anhedonia, astenia, apatía, anergia, ansiedad fóbica e intolerancia previa a ISRS.
- Mala respuesta: no perfil sintomático definido, pero trastornos de personalidad, distimias y algunos (no todos) casos resistentes fueron frecuentes en este grupo.
- Algunos casos con fenotipos sintomáticos muy parecidos presentaban distintas respuestas a Agomelatina.
- Algunos casos que no habían respondido previamente a ISRS/ISRNS lo hicieron con Agomelatina y viceversa.

*Caballero L., Cordero A., García del Castillo I., López J., Montes A., Ochoa E., Peláez C., Sanz B., a qualitative method to identify phenotypes that respond and don't to monotherapy with agomelatine (166 APA Meetings, San Francisco (CA), may 2013).*

Figura 7

### AGOMELATINA: RESUMEN DE USO

#### CUÁNDO:

- En pacientes nuevos en monoterapia (para empezar a manejar y conocer la molécula).
- En pacientes tratados con otro AD respuesta insuficiente: cambio y combinación.
- Perfil de eficacia: anhedonia, anergia, ansiedad.
- Para evitar efectos secundarios de ISRS.

**CÓMO:** antidepresivo de primera línea y en combinación.

**POR QUÉ:** por su mecanismo de acción sinérgico (agonista de los receptores MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub> y antagonista de los receptores 5HT<sub>2c</sub>) del cual se pueden beneficiar pacientes diferentes, de una forma diferente o más completa.

*Racagni G., Popoli M. The pharmacological properties of antidepressants. International Clinical Psychopharmacology 2010, 25:117-131.*

Figura 8

## 26th Congress ECNP

## IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LAS ALTERACIONES EN ESTRUCTURAS CEREBRALES EN DEPRESIÓN

**Dr. Julio Bobes**

Universidad de Oviedo, España

**Dra. Ellen Frank**

Universidad de Pittsburgh, USA

**Dra. Catherine Harmer**

Universidad de Oxford, Reino Unido

**Dr. Philippe Fossati**

Universidad Xavier Bichat, Francia

**Dr. Göran Hajak**

Universidad de Regensburg, Alemania



Tal como la Dra. Elen Frank y el Dr. Julio Bobes, moderadores del Simposio, comentaron al inicio del mismo, el tema abordado fue el conocimiento sobre la forma en que los antidepresivos modulan el estado de ánimo, resaltando la importancia de la recuperación emocional a la hora de mejorar el funcionamiento en pacientes con depresión.

La Dra. Harmer comenzó el simposio presentando los efectos de los antidepresivos sobre las emociones. La depresión está asociada con un sesgo negativo. Cuando se les presentan diferentes expresiones faciales, los pacientes con depresión tienden a identificar las expresiones faciales negativas y a reducir la percepción de las positivas. De forma similar, en una tarea de memoria emocional, estos pacientes suelen recordar más los estímulos negativos que los positivos. Teniendo esto en cuenta, la Dra. Harmer evaluó la capacidad de Agomelatina para reducir de forma específica este sesgo emocional. Ella demostró que Agomelatina reduce de manera específica el reconocimiento de las expresiones faciales negativas relacionadas con la tristeza, y además mejora la memoria emocional positiva en comparación con la negativa. **Estos datos muestran que Agomelatina restablece el equilibrio emocional normal en los pacientes deprimidos.**

A continuación, el Dr. Fossati habló de otro de los principales sesgos que se observan en los pacientes deprimidos. Estos suelen prestar mucha atención a sí mismos, pues tienden a pensar que cada estímulo tiene relación con ellos. Este sesgo es cuantitativo, por ejemplo con rumiaciones, y cualitativo, por ejemplo con un sentimiento continuo de rechazo. Las consecuencias de este sesgo son un mal funcionamiento social y la aparición de anhedonia. El Dr. Fossati decidió evaluar los efectos de Agomelatina sobre el cerebro utilizando RMNf (Imágen de resonancia magnética funcional) en el transcurso de una tarea autorreferencial en pacientes con depresión. El resultado fue que Agomelatina, en tan solo 7 días, normaliza la actividad del córtex prefrontal ventrolateral CPFVL (Cortex prefrontal ventrolateral)\*\*, una zona estrechamente relacionada con el procesamiento emocional de la anhedonia\*\*\*. **El Dr. Fossati concluyó que la mejoría del procesamiento emocional con Agomelatina puede estar relacionada con la recuperación de la funcionalidad social observada en la práctica clínica.**

Por último, el Dr. Hayak estableció la relación entre estos estudios preclínicos y los datos clínicos. Comenzó su presentación exponiendo que la relajación y la concentración están íntimamente relacionadas. Ambos estados requieren del aislamiento de determinadas áreas cerebrales para evitar la constante intrusión de emociones que podrían confundirnos. Sin embargo, los pacientes con depresión presentan una conectividad aumentada entre redes, lo que quiere decir que no son capaces de separar el procesamiento emocional del procesamiento cognitivo y sensorimotor. Agomelatina puede ayudar a recuperar el equilibrio del procesamiento emocional en los pacientes con depresión.

**Según el Dr. Hayak, en la práctica clínica, estos datos se traducen en una mejoría de la funcionalidad emocional y cognitiva percibida por los pacientes.** Además, esto da lugar a un mejor funcionamiento diario pues se observa en los pacientes una mejoría en todos los ítems de la escala de discapacidad de Sheehan: funcionamiento profesional, social y familiar (Figura 9). **El Prof. Hayak concluyó que esta eficacia global puede estar relacionada con el mecanismo de acción único de Agomelatina como agonista de los receptores MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> y antagonista de los receptores 5-HT<sub>2c</sub>.**

\* Harmer C., Goodwin G. et al. *J Psychopharmacol.* 2010.

\*\* Fossati P. et al. *Eur Psychiatry.* 2013.

\*\*\* Light et al., *biol psychiatry* 2011;70:962-968.

## MEJORÍA EN LA FUNCIONALIDAD SOCIAL CONFIRMADA POR LOS MÉDICOS

Escala de discapacidad de Sheehan (SDS) subescalas pasadas 4-8 semanas

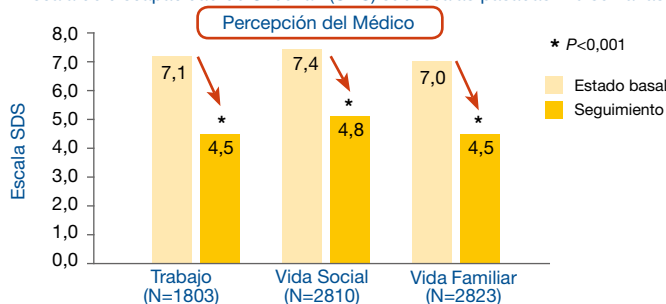
EMouchabac S. et al., *Eur Psychiatry* 2013 suppl. 2.

Figura 9



# 26th Congress ECNP

## EL RETO QUE SUPONE EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN ANSIOSA



**Dr. Giorgio Racagni**

Universidad de Milán, Italia

**Dr. David J. Kupfer**

Universidad de Pittsburgh, USA

**Dr. Stephen M. Stahl**

Universidad de California, USA

**Dr. Koen Demyttenaere**

Centro Universitario Psiquiátrico KuLeuven, Bélgica

Aunque los procesos fisiopatológicos que subyacen a los trastornos depresivos y de ansiedad son diversos y complejos, comparten signos y síntomas, así como ratios de respuesta comparables a varios tipos de tratamientos, incluidos los antidepresivos. Esta idea del continuo ansiedad-depresión fue ampliamente discutida en el Simposio de Servier. El Dr. Kupfer revisó los cambios en los criterios diagnósticos del DSM-5. El diagnóstico del trastorno depresivo no ha sufrido apenas cambios con respecto al DSM-IV: basta con presentar estado de ánimo deprimido o disminución del interés o placer acompañados por otros cuatro síntomas. Una de las modificaciones más destacadas en el capítulo del trastorno depresivo es la eliminación de la excepción del duelo. Por último, se han introducido diversos indicadores de estado de ánimo deprimido, como el distrés ansioso y el ataque de pánico, abriendo el camino para que consideremos los trastornos mentales como continuos y no como trastornos claramente separados o diferenciados.

El Prof. Stahl explicó la disfunción específica del circuito neuronal asociada con los síntomas nucleares del trastorno depresivo mayor y de los trastornos de ansiedad. Destacó que ambos trastornos están ligados a un procesamiento ineficiente de la información en diferentes zonas del cerebro. Así, al producirse un acontecimiento estresante, se da una sobreactivación de la amígdala, lo que da lugar a una emoción de miedo. El portador del genotipo SERT s a diferencia del portador del genotipo SERT I tiene una amígdala menos resiliente y presenta un mayor riesgo de desarrollar un trastorno de ansiedad o un trastorno depresivo. Esto tiene consecuencias graves, ya que ambos trastornos generan atrofia cerebral. El estrés impide la producción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor esencial en el desarrollo neuronal. La ausencia de BDNF provoca la reducción del tamaño de zonas del cerebro como el hipocampo. **Agomelatina incrementa los niveles de BDNF en el córtex prefrontal. Del mismo modo, reduce la liberación de glutamato durante un acontecimiento inductor de estrés. El Prof. Stahl concluyó que estas dos acciones pueden explicar la eficacia de Agomelatina, tanto sobre el estado de ánimo depresivo, como sobre la sintomatología ansiosa.**

En último lugar, el Dr. Demyttenaere habló sobre “los tratamientos de la depresión en el contexto del DSM-5”. Comenzó mostrando que la diferencia observada en cuanto a eficacia entre los antidepresivos y el placebo, ha ido disminuyendo con el paso del tiempo desde los años 70, y que ahora existe un 11% de diferencia en la tasa de respuesta. Una de las hipótesis del Dr. Demyttenaere para esta tendencia es que las poblaciones incluidas en ensayos recientes no eran de pacientes depresivos bien definidos, lo que ha podido generar un aumento del efecto placebo. Esto ha sido observado en un estudio de larga duración donde la tasa de recaídas con placebo fue extrañamente baja, por lo que la diferencia respecto a Agomelatina no fue significativa. Al incluir pacientes bien caracterizados, **Agomelatina redujo el riesgo de recaídas en más de un 50%\*\***. De forma similar, en un estudio reciente llevado a cabo en pacientes de edad avanzada, una población difícil de tratar, **la diferencia en la tasa de respuesta entre Agomelatina y placebo fue del 20,9% en la población total y del 27,8% en la población más ansiosa\*\*\***. Por último, el Dr. Demyttenaere concluyó su ponencia destacando **la eficacia de Agomelatina en el tratamiento de la depresión mayor frente a antidepresivos como escitalopram, fluoxetina y sertralina (Figura 10)**.

\* Racagni G., Popoli M. The pharmacological properties of antidepressants. *International Clinical Psychopharmacology* 2010, 25:117-131.

\*\* Goodwin G. M., Boyer P., Emsley R., Rouillon F., de Bodinat C. Is it time to shift better characterization of patients in trials assessing novel antidepressants? An example of two relapse prevention studies with agomelatine. *International Clinical Psychopharmacology*, 2013; 28(1):20-8.

\*\*\* Más ansiosos, items HAM-D 10 + 11 > 5 a la semana 0.

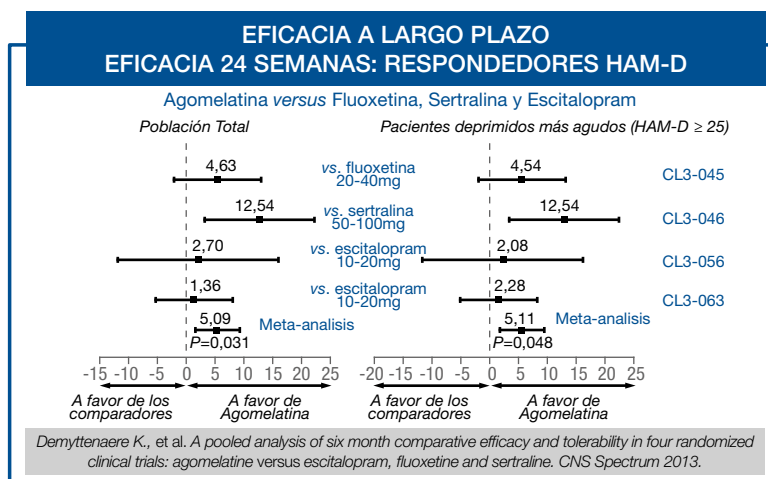


Figura 10