

Tratamiento del trastorno depresivo en niños y adolescentes

Dra. Soledad Romero Cela

Servicio de Psiquiatria y Psicologia Infantil y Juvenil

URPIJ

Hospital Clinic Barcelona

Epidemiología y curso

- Generalmente se acepta una prevalencia de:
 - *Niños 1-2%
 - *Adolescentes 3 - 8%
- La proporción por sexo sería de 1:1 en niños y 2:1 (femenino vs. masculino) en adolescentes.
- Principal causa de morbilidad y mortalidad en la edad pediátrica
- Se asocia a una disminución significativa del funcionamiento académico en la escuela , aumento del abuso de drogas y de suicidio consumado.

Curso

- La depresión es una condición recurrente en niños y adolescentes:
 - 40% segundo episodio en 2 años.
 - 75% en 5 años
 - Aprox 100% presentan una recurrencia en la edad adulta
 - Kovacs 1996

Clínica

- Los criterios DSM-IV son los mismos para niños y adolescentes.
- Generalmente los niños suelen presentar menos signos neurovegetativos que los adultos.
- La irritabilidad puede aparecer en vez del humor depresivo.

Variantes del desarrollo

Niños:

- Más síntomas de ansiedad (i.e. fobias, ansiedad de separación), quejas somáticas, y alucinaciones auditivas.
- Depresión se expresa como rabietas frecuentes y problemas conductuales.
- Menor frecuencia de síntomas delirantes y tentativas suicidas graves.
- Durante la niñez media, preocupaciones con la muerte, baja autoestima, tendencia al aislamiento/rechazo social y mal rendimiento escolar.

Adolescentes:

- Mayor número de cogniciones negativas/depresivas que los niños.
- Mayor evidencia de sentimientos de culpa y desesperanza. Endogenicidad/melancolia.
- Mayor alteración del sueño, y apetito, síntomas psicóticos, y conducta suicida.
- Comparado con los adultos mayor número de problemas conductuales y menores alteraciones neurovegetativas.



Variantes Clínicas de depresión mayor

- Depresion unipolar
- Depresion psicotica
- Depresion Bipolar
- Depresion Atipica
- Trastrono afectivo estacional
- Depresion subclinica o subsindromica
- Depresion resistente al tratamiento

Comorbilidad

- La mayoría de los niños y adolescentes con depresión mayor presentan comorbilidad con otro trastorno psiquiátrico:
 - *40 – 90% presentan un segundo trastorno psiquiátrico
 - *20 – 50% tienen dos o mas comorbididades
 - Distimia y trastornos de ansiedad (30 – 80%); Trastorno disruptivos (10 – 80%); y trastorno por uso de sustancias (20 – 30%)
 - DM normalmente aparece después del inicio de otro trastorno psiquiátrico, excepto el caso de abuso de sustancias.
 - El trastorno de conducta puede desarrollarse secundario a la depresión y persistir después de que la depresión haya sido tratada.
 - La ansiedad por separación es más común en niños, mientras que uso de sustancias, trastorno de conducta, fobia social y TAG son más comunes en adolescentes.
- Birmaher et al, 1996; Goodyer et al, 1997; Kovacs, 1996; Rohde et al, 1991; Biederman et al, 1995; Weissman et al, 1997

Diagnostico diferencial

- Trastrono adaptativo con estado de ánimo depresivo
- Duelo
- Patología Médica (i.e., hipotiroidismo, cancer, lupus, anemia, HIV, diabetes, epilepsia, etc.)
- Síndrome de fátiga cronica
- Secundario a tratamiento medico (estimulantes, neurolepticos, corticosteroides, ACO)

Diagnostico Diferencial (2): Otros trastornos psiquiatricos no afectivos

- Trastornos de ansiedad
- TDAH
- Trastornos externalizantes
- Trastornos de aprendizaje
- Trastorno por uso de sustancias
- TCA
- Trastornos de la personalidad
- Trastorno disfórico premenstrual

Curso Clínico

- Duración media:
Poblaciones clínicas: 7 – 9 meses; comunidad: 1 – 2 meses
- Predictores de aumento de duración: severidad de la depresión, comorbilidad, acontecimientos vitales negativos, trastorno psiquiátrico de los padres, funcionamiento psicosocial pobre
- 90% de los episodios depresivos remiten en 1-2 años después del comienzo
- 6 – 10% de los episodios de DM son extensos
 - Clarke et al, 1992; Goodyer et al, 1997; Kovacs, 1996; Lewinsohn et al, 1997; Reinecke et al, 1998; Sanford et al, 1995; Warner et al, 1992

Fases de tratamiento y objetivos

- Fase de tratamiento agudo: aprox 12 semanas, objetivo alcanzar respuesta clínica (↓ 50% de síntomas de depresión o CGI ≤ 2)
- Fase consolidación: 12 semanas, objetivo alcanzar remisión episodio (2 semanas-2 meses)
- Fase de tratamiento de continuación 6-12 meses, para mantener remisión del episodio y alcanzar la recuperación del episodio (al menos dos meses sin síntomas depresivos).

Recaídas

- Recaída se refiere a un episodio de DM durante el período de remisión (2 semanas-2 meses)
- 40 – 60% de jóvenes con DM presentan una recaída después de haber remitido los síntomas con tratamiento (indicando la necesidad de tratamiento continuo tras remisión de los síntomas)
- Predictores de recaída: curso natural DM, incumplimiento tratamiento, acontecimientos vitales negativos, descenso rápido o discontinuación precipitada del tratamiento farmacológico
 - Emslie et al, 1997; Kovacs, 1996; Lewinsohn et al, 1994; Vostanis et al, 1996; Wood et al, 1996

Recurrencia

- Recurrencia es la aparición de síntomas de DM durante el período de recuperación (período asintomático de más de dos meses) Un nuevo episodio
- Poblaciones clínicas y comunitarias muestran una probabilidad de recurrencia del 20 – 60% 1-2 años tras la remisión y un 70% después de 5 años
- Predictores de recurrencia: Edad temprana, número elevado de episodios previos, gravedad de episodio inicial, psicosis, estresores psicosociales, distimia y otras comorbilidades, incumplimiento del tratamiento.
 - [Boylan, Romero, Birmaher 2007.](#)

Riesgo de Trastorno Bipolar

- 20 – 40% de los niños y adolescentes con depresión desarrollan TB a los 5 años del episodio inicial de DM

Predictores para el desarrollo de un TB:

- Edad temprana de inicio de DM
- Enlentecimiento psicomotor
- Síntomas psicóticos
- Historia familiar de TB
- Historia familiar de depresión psicótica
- Importante carga genética de trastornos afectivos en la familia
- (Hipo)mania inducida farmacológicamente
 - Geller & Luby, 1997; Kovacs, 1996; Strober & Carlson, 1982



Tratamiento

- Variedad de opiniones en cuanto a comenzar tratamiento con psicoterapia, farmacos o ambos
- La psicoeducacion al paciente, a los padres y profesores es crucial
- Temas relacionados con la salud mental de los padres (y otros miembros de la familia) deberan ser tratados
- Sin duda, el punto de inicio debe ser el tratamiento y lugar menos restrictivo

Criterios de exclusion tipicos en los estudios de Depresion pediatricos

- TDAH
- PTSD
- Trastorno Bipolar
- Trastornos generalizados del desarrollo
- Retraso mental
- Trastornos externalizantes
- Psicosis
- Cualquier tto reciente (en 2-4 semanas)
- OH/drogas
- TCA
- Reciente tto con psicoterapia
- Pacientes potencialmente suicidas (tentativas en el ultimo año)

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

- La familia de AD más utilizada: fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluoxamina, citalopram y escitalopram.
- Aprobados por la FDA para tto depresion en adolescentes: Fluoxetina (2003) y escitalopram (2009). Para los preadolescentes fluoxetina.
- Meta-análisis RCT n =4000, NNT=10 (respuesta tto 60%, respuesta placebo 49%). En los estudios que solo incluyen fluoxetina NNT=5

Serotonin Specific Reuptake Inhibitors

- Numerosos estudios abiertos refieren un 70 – 90% respuesta a los ISRS en adolescentes
 - Ambrosini et al, 1999; Apter et al, 1994; Masi et al, 1997; McConville et al, 1996; Rey-Sanchez & Gutierrez-Casares, 1997; Rodriguez-Ramos et al, 1996; Simeon et al, 1998
- Simeon et al (1990) realizo el primer estudio randomizado doble ciego placebo control con ISRS en 32 adolescentes (13 – 18 y/o) con 60 mg fluoxetine (Prozac®) vs. placebo
 - Escalas incluian Ham-D and Clinical Global Impression
 - Los resultados no alcanzaron significancia clinica
- One historical case-control study (Strober et al, 1999) found fluoxetine superior to imipramine in a severely ill inpatient adolescent population

ISRS (2): Fluoxetina

Dos estudios randomizados DBPC por Emslie et al demostraron la superioridad de fluoxetina sobre placebo, lo que llevo a que fluoxetina fuera aprobado por la FDA para el tto de la depresion pediatrica (edad 7 – 17):

1. 1997 Single Site Study (financiado por NIMH)
*n = 90, estudio 8-semanas, nonpsychotic MDD, 20 mg de fluoxetina vs. placebo; CDRS-R & CGI
→56% (fluoxetina) vs. 33% (placebo) mostraron mejoria en el CGI; diferencias significativas semanales fueron encontradas en el CDRS-R (fluoxetine vs. placebo); no se encontraron diferencias en la remision completa de los sintomas
2. 2002 Multisite Study (financiado por Eli Lilly)
*n = 219, estudio 9-semanas, nonpsychotic MDD, 20 mg de fluoxetina vs. placebo; CDRS-R & CGI
→52% (fluoxetine) vs. 37% (placebo) mostraron mejoria en el CGI; fluoxetina presento una mayor mejoria en la primera semana en la escala CDRS-R (manteniendose a lo largo del estudio); las tasas de remision fueron de 41% (fluoxetina) vs. 20% (placebo)

Medication + Therapy: The TADS Study

- Estudio multicéntrico adolescentes (n = 439), 12 semanas de tto (fase aguda)
- Adolescentes se asignaron de forma randomizada a fluoxetina (10 – 40 mg/d), TCC, fluoxetina + TCC, placebo; medicaciones ciego; TCC no ciego
- Resultados CDRS-R y CGI
- Respuesta basada en CDRS-R encontro superioridad en el tratamiento combinado (fluoxetina + TCC) con respecto a fluoxetina y TCC
- Fluoxetina se mostró superior a la TCC (que no fue diferente a placebo)
- Porcentajes de respuesta en la CGI: fluoxetina + TCC (71%), fluoxetina solo (61%), TCC solo (43%), y placebo (35%)
- NNT para fluoxetina =4

ISRS : Paroxetina

- Keller et al (2001) estudio multicéntrico DBPC (n=275 adolescentes) de paroxetina vs. imipramine vs. placebo (sponsored by GSK)
 - A priori primary outcomes (all not significant) included:
 - Ham-D score ≤ 8 or a $>50\%$ reduction
 - Statistically significant change in mean Ham-D score
 - Post hoc analysis of primary and secondary outcomes (statistically significant) included:
 - Revised Ham-D outcome to ≤ 8 “only”
 - Depression item sub-scores on Ham-D and K-SADS-L
 - CGI (66% for paroxetine vs. 52% for imipramine and 48% for placebo)
- Berard et al (2006): adolescentes (n=286). Negativo para el resultado principal. Análisis secundario: CGI (69% vs 57%, p+ 0.045).

ISRS (4): Sertralina

- Wagner et al (2003) reported on two multisite-international separate controlled trials; data were aggregated (sponsored by Pfizer)
 - N = 376; age range 6 – 17 years
 - Primary outcome measures were mean change from baseline in CDRS-R, and CGI & CGAS
 - Changes in mean CDRS-R & CGI between drug & placebo were significant
 - Based on a 40% decrease in adjusted CDRS-R total score at study endpoint, 69% vs. 59% were responders
 - The treatment effect was only noted for adolescents (when broken down by age groups)
 - When the trials are considered separately, no effect was noted, possibly due to very high placebo rates (59% for CDRS, 53% for CGI)

ISRS (5): Citalopram

- Wagner (2004) : Multicentrico DBPC . N=178 (7 – 17 años); 20 – 40 mg/d citalopram o placebo (8 semanas)
 - Primary outcome measure was CDRS-R; secondary measure included CGI
 - Statistically significant improvement on the CDRS-R was noted by week #1; by week #8 36% of citalopram-treated patients vs. 24% of placebo patients demonstrated a statistically significant treatment response
 - **CGI results were not significant (47% vs. 45%)**
- Von Knorring (2006): Multicentrico DBPC adolescentes (n=244, 13-18 años) (resultados negativos: 60% respuesta farmaco, 60 % placebo). (Europa)

ISRS (5): Escitalopram

- Wagner (2006): Multicéntrico DBPC. N=268 (6-17 años).
 - No diferencias significativas según CGI (63% escitalopram, vs 52% placebo).
 - Post hoc :Analizando solo adolescentes superior escitalopram segun la CDRS
- Emslie et al (2009): Multicéntrico DBPC. N=312 (12-17 años).
 - Escitalopram es superior a placebo segun CGI. (64% vs 53%, $p=0.03$) y CDRS ≤ 28 (42% vs. 36%)
- Aprobado desde 2009 para tto DM en adolescentes por la FDA.



Diferencia entre niños <12 años y adolescentes

- Fluoxetina es superior a placebo en niños < 12 años y adolescentes
- Escitalopram ha demostrado superioridad sólo en adolescentes.
- Otros estudios con venlafaxina y sertralina tampoco encontraron diferencias en niños pero si en adolescentes.
- Meta-analisis (Bridge 2007) solo fluoxetina demostro ser superior a placebo en niños <12 años.
- En general niños muestran mayores porcentajes de respuesta a placebo, y de efectos adversos.

Elevada respuesta placebo

- Efecto placebo:
 - numero de centros participantes en los estudios
 - Inversamente relacionado con la gravedad de la DM al inicio.
- Efecto del tamaño respuesta a ISRS en global 0.20 para DM. (modesto)
- TADS tamaño del efecto (0.68)
 - DM con comorbilidad (52%)
 - Mayor severidad al inicio (CDRS 60)



Elevada respuesta placebo

- Elevada proporción de pacientes podrán mejorar con acudir a visitas inespecíficas: higiene del sueño, habilidades de afrontamiento, intervención familiar.
- Medicación: decisión personalizada teniendo en cuenta gravedad de la depresión, riesgo suicida, respuesta a tto de familiares, recurrencia, no respuesta a psicoterapia, preferencia familiar y estresores psicosociales.

Venlafaxina

- Mandoki (1997) : RCT n=33 (8-17 años) DM- DBPC durante 6 semanas (venlafaxina + TDC, placebo +TDC). Dosis en niños: 37.5 mg/d; adolescentes 75 mg/d
 - No se hallaron diferencias significativas entre las dos opciones.
 - Autores sugieren resultados negativos: dosis bajas, incremento metabolismo hepático en niños, corta duración de tto, y el hecho de que la TCC haya influenciado en los resultados.
- Emslie 2007. Two DBPC multistage studies n=332 (7-17 años), venlafaxina retard (dosis flexible) vs placebo.
 - No se hallaron diferencias en ninguno de los 2 estudios (CDRS).
 - *Post hoc* análisis en adolescentes demostraba mejoría.

Antidepresivos tricíclicos

- Hasta 11 estudios randomizados a doble ciego comparando tricíclicos con placebo no muestran diferencias entre placebo y ATC (5 en adolescentes, 6 en niños)
 - [Dulcan et al, 1998](#); [Ryan & Varma, 1998](#)
- Un estudio (Preskorn, 1987; n = 22) de niños con depresión (edad 6 – 14) tratados con imipramina fue positivo.
- Meta-Analysis (Hazell et al, 1995) no encontró efecto en TC

Antidepresivos triciclicos (2)

Problemas con los estudios TC en niños y adolescents:

- Tamaño de la muestra pequeño
- Heterogeniedad dx (depresión leve, moderada, severa) e inclusion de pacientes con depresión secundaria (mayor respuesta a placebo)
- Duración limitada de los estudios (6 – 8 semanas)
- Utilización de dosis mas bajas por los problemas de seguridad cardiaca.
- Uso exclusivo de ATC noradrenergicos. Sistema noradrenergico no termina su desarrollo hasta la edad temprana adulta
- Elevada prevalencia de comorbilidad
- Mayor conversion de adolescents en trastorno Bipolar que en adultos (y depresion BP parece responder peor a los TCs)
- El metabolismo hepático de los farmacos es mas eficiente en niños

Problemas de seguridad con los ATC

- Preocupacion en relacion en al menos 8 casos descritos en la literatura de muerte subita en niños y adolescentes en tto con ATC por depresion.
- Prolongación del QT y consecuente torsade de pointes es la causa posible de las muertes.
- Riesgo real es incierto

Bupropion

- No ensayos clínicos controlados randomizados (RCT)
- Daviss (2001) tto de 24 adolescentes (11 – 16 años) con TDAH y comorbilidad con DM o distimia en un estudio abierto con bupropion
- Tras 1-2 semanas de inicio con placebo, todos los sujetos recibieron bupropion hasta llegar a una dosis de 3 mg/kg BID durante 10 semanas
- Mejoría se definía según CGI
- 30% mejoría durante la etapa inicial de placebo seguido de un 88% de mejoría en los síntomas depresivos según la CGI

Mirtazapine

- One published study; a multicenter open label study of mirtazapine in adolescents (12 – 18 y/o) with MDD (Haapasalo-Pesu et al, 2004); n = 24
- Rating scales included Ham-D, BDI, & CGI
- Doses of mirtazapine varied from 30 – 45 mg/d
- Statistically significant improvement noted on all rating scales (Ham-D = 78%; CGI = 74%)
- RCT (no publicado) resultados negativos: Bridge 2007

Currently FDA Approved Antidepressants & Indications

- Major Depressive Disorder
 - Fluoxetine (Prozac®) 8 – 17 y/o
- Obsessive Compulsive Disorder
 - Fluoxetine (Prozac®) 7 – 17 y/o
 - Sertraline (Zoloft®) 6 – 17 y/o
 - Fluvoxamine (Luvox®) 8 – 17 y/o
 - Clomipramine (Anafranil®) 11 – 17 y/o

Recent FDA

Antidepressant Controversy

- 9 drugs included in FDA review (fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, citalopram, bupropion, venlafaxine, nefazodone, mirtazapine)
- Approximately 4400 patients
- 25 placebo controlled studies (ranging from 4 – 16 weeks in duration):
 - 16 in MDD
 - 4 in OCD
 - 2 in GAD
 - 1 in social anxiety disorder
 - 2 in ADHD

Recent FDA

Antidepressant Controversy (2)

- Pooled analyses of these studies found an excess of SI and attempts noted in children and adolescents taking antidepressants (roughly 4% in those taking medication vs. 2% in those taking placebo)
- No suicides occurred in these trials
- FDA could not rule out an increased risk of suicidality for any of these medications
- Data was adequate to establish effectiveness in MDD only for fluoxetine based upon Emslie et al's two studies
- Black Box Warning to apply to all antidepressants

FDA Recommended Guidelines

- “After starting an antidepressant, your child should generally see his/her healthcare provider:
 - Once a week for the first 4 weeks
 - Every 2 weeks for the next 4 weeks
 - After taking the antidepressant for 12 weeks
 - After 12 weeks, follow your healthcare provider’s advice about how often to come back
 - More often if problems or questions arise”
 - FDA Medication guide (rev 1/26/05)
 - <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/default.htm>

Suicidabilidad

- Los AD incrementan aprox 2 veces el riesgo de suicidabilidad espontanea en comparacion con placebo (diferencia de riesgo entre 0.9-2%)
- La mayoría de estos eventos adversos se refieren a ideación suicida, pocas tentativas, ningun suicidio consumado, y tienden a ocurrir al inicio del tto.
- Factores de riesgo: elevada ideación suicida, irritabilidad, conflicto familiar y uso de OH o drogas

Suicidabilidad

- Eventos suicidas es más probable que aparezcan en pacientes con mucha sintomatología que no tiene una respuesta clara al inicio
- Hipotéticas causas (ninguna ha sido probada en muestras pediátricas):
 - Desinhibición
 - Conversión a manía
 - Acatisia
 - Irritabilidad
 - No adherencia seguido de clínica de abstinencia

Otros efectos adversos

- En general son bien tolerados. (efectos adversos dosis dependiente)
- Efectos adversos más comunes:
 - Síntomas GI
 - Sueño (insomnio, hipersomnias, sueños vívidos)
 - Inquietud motora
 - Acatisia
 - Cefalea
 - Cambios en el apetito
 - Disfunción sexual
- Aprox 5% (sobre todo niños): activación conductual (dd manía/hipomanía)
- Infrecuentes: sdre. Serotoninérgico, incremento tiempo hemorragia (afectación coagulación)

Efectos adversos específicos

- Venlafaxina: aumento PA y taquicardia
- Mirtazapina: aumento del apetito, aumento de peso y somnolencia.
- Bupropion: disminución umbral convulsivo (mayor riesgo con la formulación de liberación inmediata, dosis > 400 mg/d, pacientes con TCA).
- Todos los AD excepto la fluoxetina han de ser retirados gradualmente para evitar sintomatología abstinencia

How Real is the Concern?

- 12.5% (11 of 88) adolescents enrolled in a 12-16 week psychotherapy for depression trial (randomly assigned to CBT, systemic behavioral family therapy, or nondirective supportive therapy) reported suicidality at some point during treatment (no meds used) even though they denied suicidality on initial intake interview.
- The detection of suicidality was improved by specific and systematic assessment, whereas in prior clinical trials of depression adverse events were reported by patients or observed. Self-reported suicidality in the week prior to intake predicted the onset of emergent suicidality to a much greater extent than did interview-rated suicidality, treatment assignment, cognitive distortions, and depression severity.

• Bridge et al 2005: Emergent Suicidality in a Clinical Psychotherapy Trial for Adolescent Depression

Electroconvulsive Therapy

- Case reports in children and adolescents dating to 1942; most cases suffer from lack of diagnostic clarity, small samples, and heterogeneous diagnoses
- Since 1990 numerous studies (all retrospective) have reported success with ECT in adolescents with a variety of psychiatric disorders (but primarily unipolar or bipolar mood disorders)
 - Response rates vary from 51 – 100% in these studies, with higher response rates noted among those with mood disorders (Ghaziuddin et al, 2004)
 - Only one study (Kutcher & Robertson, 1995) compared treated patients with those who refused treatment
 - Significant improvements noted among those who received ECT
 - Treated patients had shorter hospital stays (74 vs. 176 days)

ECT (2)

- Use estimates vary worldwide
 - NIMH Study (Thompson & Blaine, 1987) revealed about 1.5% of all ECT performed in 1980 in the USA (or about 500 cases) were between 11 – 20 y/o
 - No mandatory reporting system currently exists
- Safety
 - Guttmacher & Cretella (1988) noted that ECT was ineffective in 4 cases and that prolonged seizures (>4 minutes) were caused
 - This finding has not been replicated; all other studies have found ECT effective and with no greater side effects than those routinely found in adult studies

Psychotherapy Studies

- 7 of 9 studies indicate that CBT is more efficacious than a wait-list condition or than a non-CBT alternative psychotherapy (Curry, 2001)
- Harrington et al's (1998) systematic review of CBT in depressed children & adolescents indicated a beneficial effect in 62% of treated patients vs. 36% in placebo groups
- CBT is associated with more rapid remission of symptoms than is family or supportive therapy (Brent et al, 1997)
- Long term follow-up indicates high rates of remission or recovery among adolescents with MDD but no superiority of CBT over other psychotherapies (Birmaher et al, 2000)
- No single type of CBT has been shown to be more efficacious than any other
- IPT has been shown more efficacious than a wait-list condition or minimal clinical management in two acute treatment studies (Mufson et al, 1999; Rossello & Bernal, 1999)

Tratamiento depresión resistente

- Primero valorar diagnóstico, posible TBP, tto comorbilidad medica o psiquiátrica (ansiedad, TDAH, abuso sustancias) y no adherencia al tto.
- Estrés psicosocial: bullying, abuso, problemas de identidad sexual, conflicto familiar o depresion en progenitor.

TORDIA

- NIMH sponsored “Treatment of Resistant Depression in Adolescents” (TORDIA)
 - Ensayo Clínico controlado muticéntrico
 - Adolescentes n=334 (12 – 18 años) con dx DM y que no respondieron a tto inicial con ISRS durante 2 meses
 - Se compararon 4 estrategias (12 semanas):
 - Cambio a un segundo ISRS (fluoxetina, paroxetina, citalopram) solo o combinado con TCC
 - Cambio a venlafaxina (150-225 mg/d) solo o combinado con TCC
 - CGI ≤ 2 y CDRS-R (disminución 50%)

TORDIA

- Resultados

- TCC + cambio a otro farmaco (venlafaxina o ISRS) mostró una mejor respuesta (55%) en comparación con solo cambio de antidepresivo (40%).
- No se encontraron diferencias entre un segundo ISRS y venlafaxina.
- No diferencias en ninguna de las escalas, ideación suicida, SIB.
- Venlafaxina: incremento en PA diastolica y FC. Mayor numero de reacciones dermatológicas.



TORDIA

- Analisis 12-24 semanas. Fase abierta, pacientes no respuesta.
- TORDIA post hoc analisis: fase abierta, eficacia de añadir antispicótico, en un tercer cambio venlafaxina fue superior a un tercer ISRS



Otras alternativas (no estudios concluyentes)

- Carbonato de litio: estudios abiertos, resultados contradictorios.
- En estudios en adultos: Antipsicóticos atípicos o T3 pueden ser eficaces y bien tolerados
- TEC: casos resistencia a tratamiento, sobre todo en depresión bipolar, o depresión psicótica

Predictores de respuesta tto

- **Conflicto familiar** disminuye la probabilidad de respuesta al tratamiento
- Otros factores que predicen pobre respuesta:
 - Cronicidad
 - Severidad al inicio
 - Mayor edad
 - Desesperanza
 - Mayor ideación suicida al inicio
 - autolesiones

Tratamiento depresión prepuberal

- AD excepto fluoxetina son menos eficaces en niños que en adoelscentes (NNT 15 vs 7).
- Superioridad de fluoxetina frente a los demas ISRS y venlafaxona puede deberse propiedade farmacocineticas
- Tb puede deberse al diseño de los estudios con niños presentando depresión leve/moderada con elevada respuesta a placebo
- TCC adaptada a esta poblacion resultados prometedores

Antidepressant Augmentation

Lithium:

- Strober et al (1992) examined the effect of LiCO₃ augmentation (300 mg TID) on imipramine in 24 treatment refractory adolescent MDD (DSM-III or DSM-III-R) patients in a 3-week open label trial. Mild beneficial effects noted
- Walter et al (1998) noted effective LiCO₃ augmentation of venlafaxine (Effexor XR®) in two adolescent cases
- Ryan et al (1988) found LiCO₃ augmentation in adolescents with a partial response to imipramine effective in a chart review

Emerging Data

- NIMH sponsored “Treatment of Adolescents with Depression Study” (TADS)
 - Multicenter controlled clinical trial
 - 12 – 17 y/o with MDD
 - Aims to compare the efficacy of fluoxetine, CBT, combination, and placebo at 36 weeks with 1 year f/u

Conclusiones

- ISRS eficaces en tto DM aunque la magnitud del efecto es pequeña, moderada. ISRS que ha demostrado mayor eficacia es la fluoxetina-
- Depresión leve o moderada comenzar por visitas de apoyo, higiene del sueño, psicoeducación.
- TCC indicada en combinación en depresión severa
- Diferencias en respuesta entre prepuberes (elevada respuesta a placebo) y adolescentes.
- A mayor severidad mayor respuesta AD con respecto a placebo
- Depresión resistente considerar un segundo ISRS y si resistencia venlafaxina. (Asociado a TCC)



Conclusiones

- Personalizar el tto, según severidad de la depresión y afectación en el funcionamiento
- Tener en cuenta, respuesta del propio paciente a otros ISRS o en la familia
- Considerar estresores ambientales para manejo de la sintomatología actual
- Valorar comorbilidades y vigilar aparición de sintomatología (hipo)maniaca.