

XXV Congreso Argentino de Psiquiatría

“La Salud Mental: Un problema de Salud Pública.
Crisis en la Prevención, el Diagnóstico, y la Terapéutica”

Encuentro Regional del Cono Sur de APAL
22 al 25 abril de 2009 - Sheraton Hotel - Mar del Plata



Con el auspicio de la Asociación
Mundial de Psiquiatría

Co-organizado con la Asociación de
Psiquiatras de Neuquén



SIMPOSIO:

AGOMELATINA

De la farmacodinamia al perfil clínico

Julio Moizeszowicz

Director Docente

F. de Doc. e Inv. Psicofarmacológica (FundoPsi),
Ex Profesor de Salud Mental, F. Medicina (UBA)

Viernes 24 abril 2009 , 11 a 13 hs.

Salón Vélez Sársfield “B”,

Sheraton Hotel Mar del Plata

Perfil farmacodinámico de los Antidepresivos

	MELATONINERGICO		SEROTONINERGICO					NORADRENERGICO			DOPAMINERG.	ACh	HISTAMINERG.
	MT1	MT2	5HT _{1A}	5HT _{2C}	5HT _{2A}	5HT ₃	INH. REC.	α1	α2	INH. REC.	INH. REC.	M1	H1
ATC			Des	A-	A-		Si	A-	A-	Si		A-	A-
Fluoxetina			Des	(déb.)			Si						
Paroxetina			Des				Si		A-	(Si)		A-	
Escitalopram			Des				Si						
Venlafaxina			Des				Si			Si			
Duloxetina			Des				Si			Si	Si (débil)		
Mirtazapina				A-	A-	A-			A-				A-
Valdoxan	A+	A+		A-									

A+: agonista A-: antagonista Des: desensibilización

Efectos adversos según actividad del neurotransmisor y unión a receptores

SSRIs

SNRIs

Peso

Insomnio

Sexualidad

TCAs

Trazodone

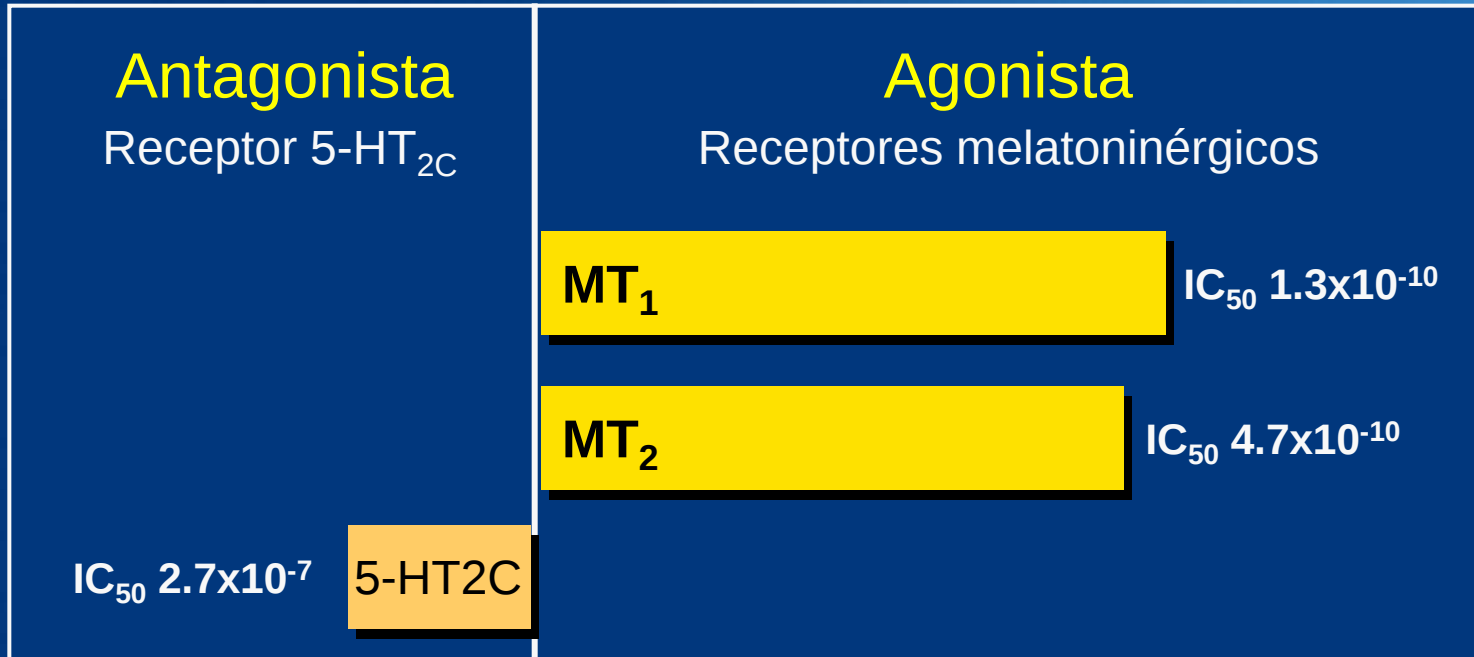
Peso

Sedación

Mirtazapine

Somnolencia

Perfil Farmacodinámico de Agomelatina



- No posee afinidad por otros receptores
- No produce *down regulation* de receptores 5HT_{1A}
- No influye sobre los niveles de 5-HT extracelular

Agomelatina

MODELO
EXPERIMENTAL

FARMACODINAMIA

Estudio fisiológico y
bioquímico de los
efectos que produce
el fármaco

- Resincroniza los ciclos circadianos.

Disminuye la temperatura corporal

Mejora la conciliación del sueño

Aumenta la melatonina

-
- Incrementa la liberación de NA y Da cerebral

-
- Antagoniza el 5-HT_{2c}

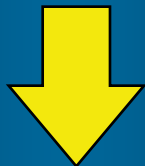
Sin acciones sobre la sexualidad

Sin trastornos de discontinuación

Agomelatina

FARMACODINAMIA

Estudio fisiológico y bioquímico de los efectos que produce el fármaco



Práctica clínica

- Efecto antidepresivo, ansiolítico y de regulación de fase en animales de experimentación
- Se metaboliza por CYP 1A2 (CYP 2C9, 2C19) sin interacción con otros psicofármacos (excepción: fluvoxamina).

AGOMELATINA

Eficacia antidepressiva

Receptores melatoninérgicos MT₁/MT₂ y 5-HT_{2C}

- Alta densidad en el núcleo supraquiasmático¹⁻³
- Están relacionados con la regulación del ritmo circadiano⁴⁻⁶
- MT₁ y 5-HT_{2C} se expresan genéticamente de manera circadiana^{7,8}
- MT₁/MT₂ favorecen el sueño y el antagonismo 5-HT_{2C} promueve las ondas lentas del EEG^{9,10}



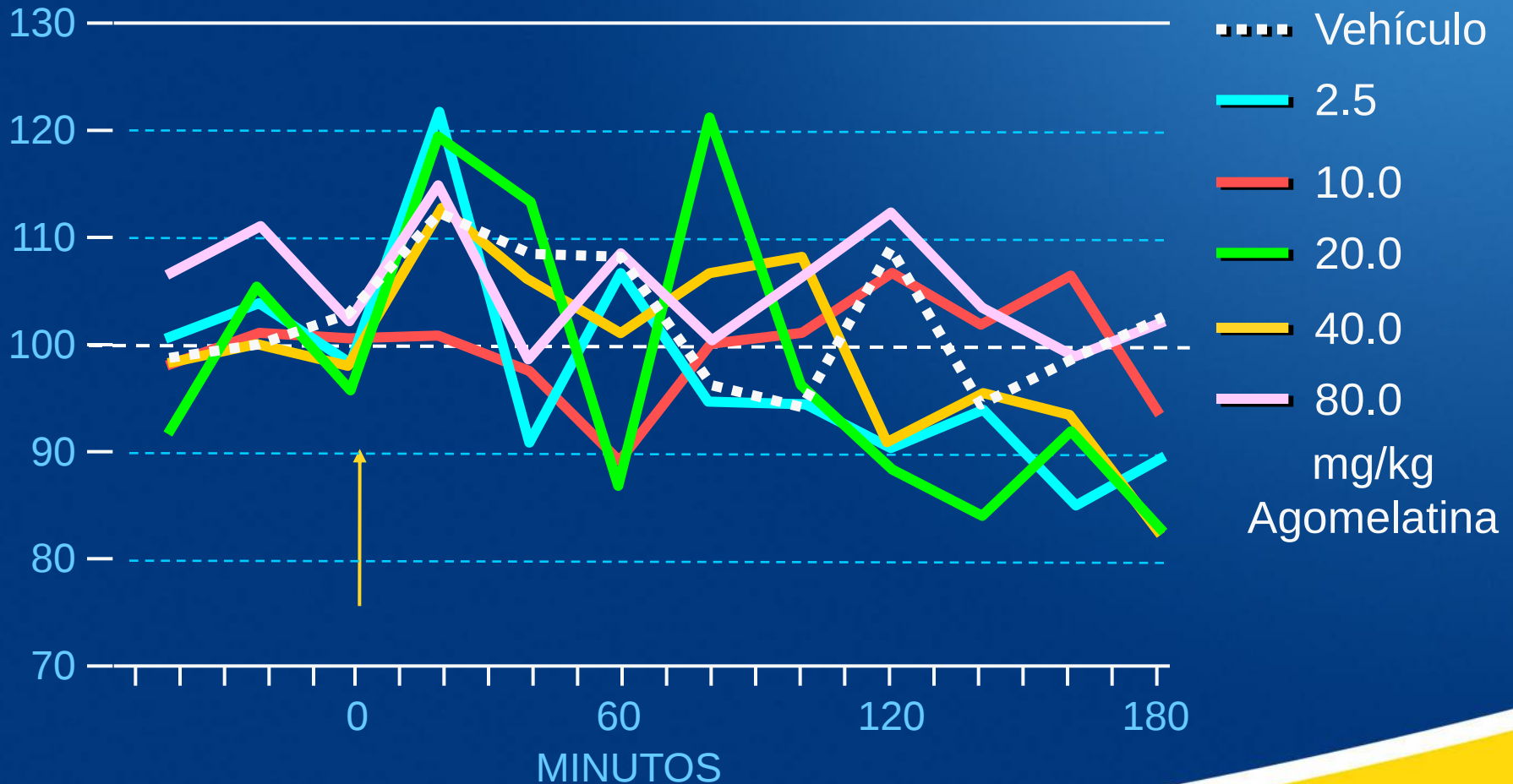
Potenciación sinérgica de MT₁/ MT₂ y 5-HT_{2C}

AGOMELATINA

No influye sobre el 5-HT extracelular

SEROTONINA

(% DE VARIACIÓN RESPECTO DEL BASAL)

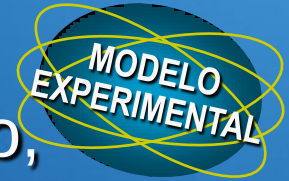


EFFECTO ANTIDEPRESIVO

*"Effect of Agomelatine in the chronic lid stress..." Papp
Neuropsych.2003; 28: 694-703*



Se valora la “anhedonia o inactividad” provocada en ratas por estrés moderado crónico, que produce una disminución/anulación del consumo de alimento (sacarosa).

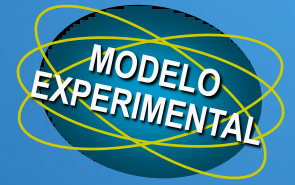


Se provoca el estrés cada 12-14 hs durante 2 semanas por:

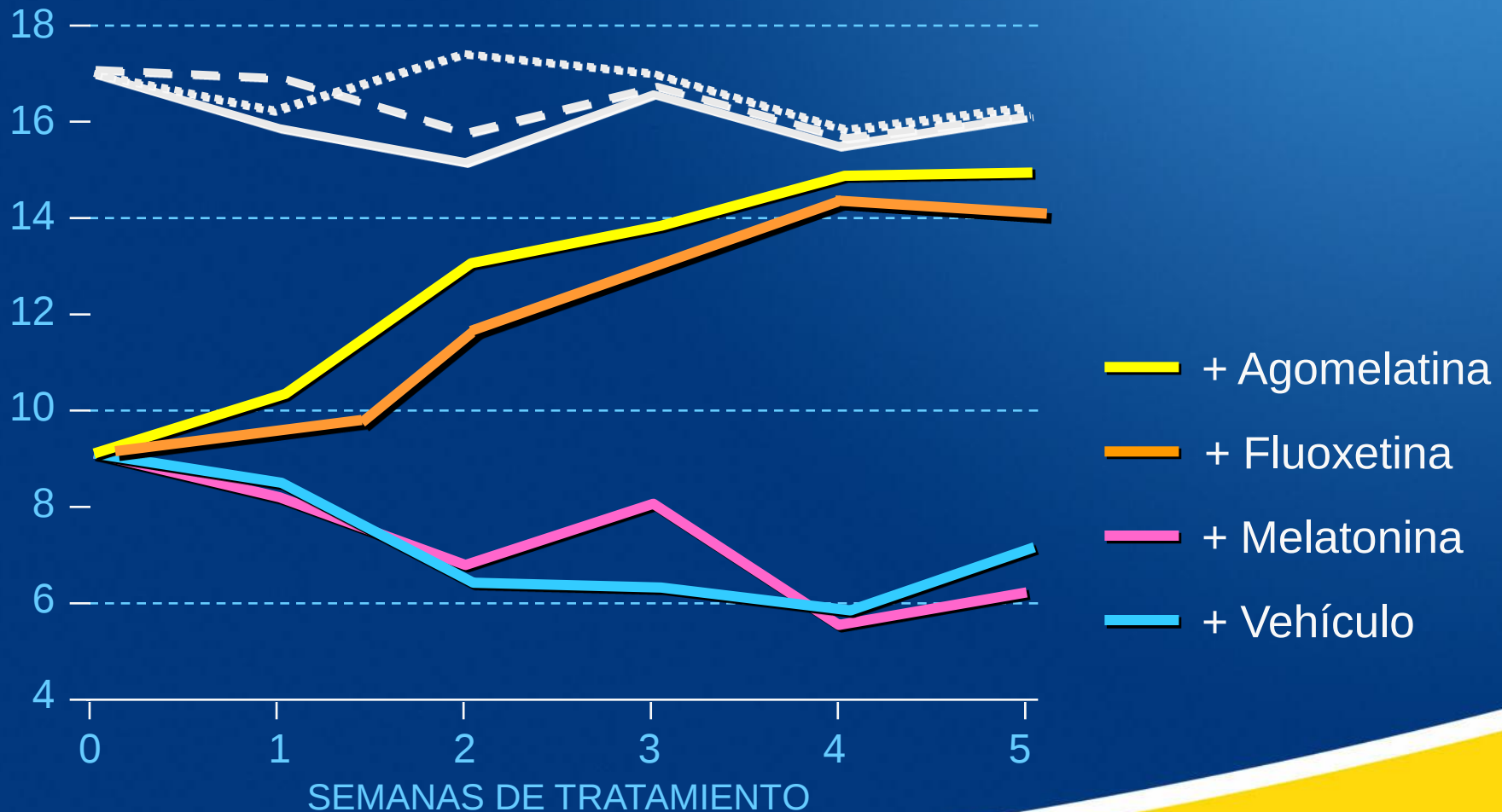
- Deprivación del alimento.
- Iluminación intermitente cada 2 horas.
- Iluminación estroboscópica.
- Plano inclinado, etc.

EFEECTO ANTIDEPRESIVO

Mide el aumento del consumo de sacarosa luego del estrés crónico moderado



CONSUMO DE SACAROSA (g)

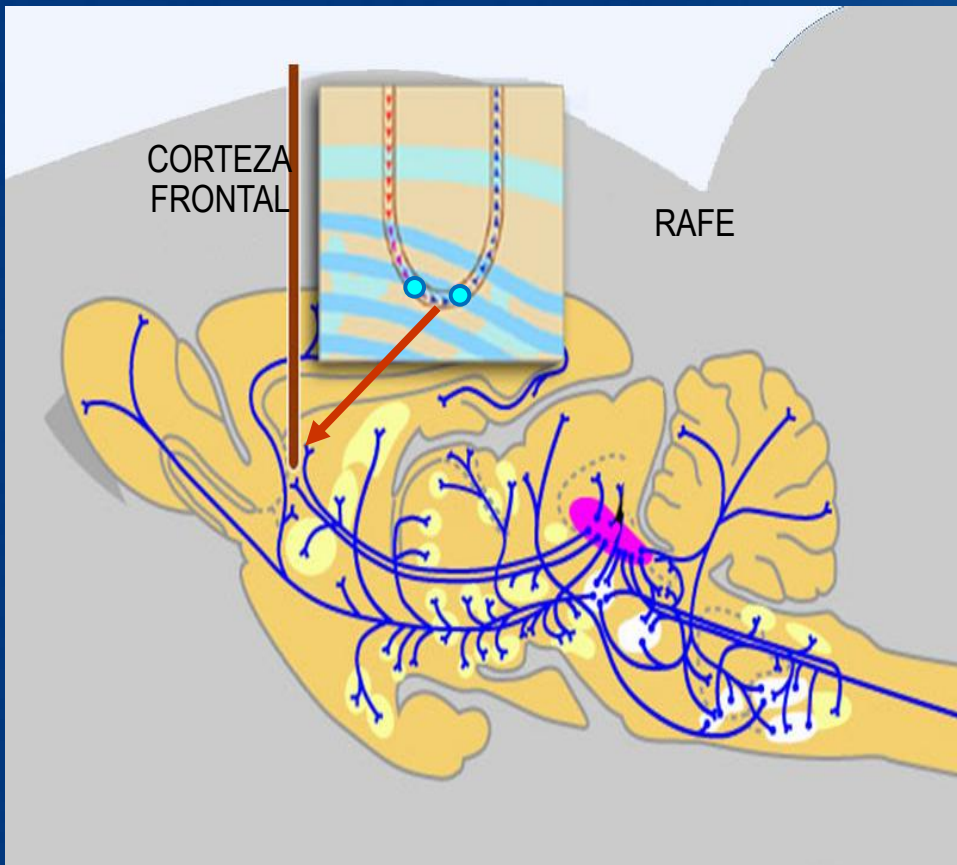


EFEECTO ANTIDEPRESIVO

"The novel melatonin agonist Valdoxan is an antagonist at" Millan, J Pharmacol Ext Ther. 2003; 306: 954-964

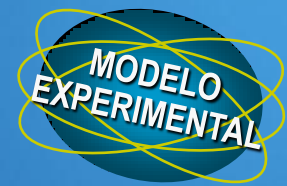


Aumento de la actividad fronto-cortical por liberación de NA y DA por bloqueo del receptor 5-HT_{2c}.

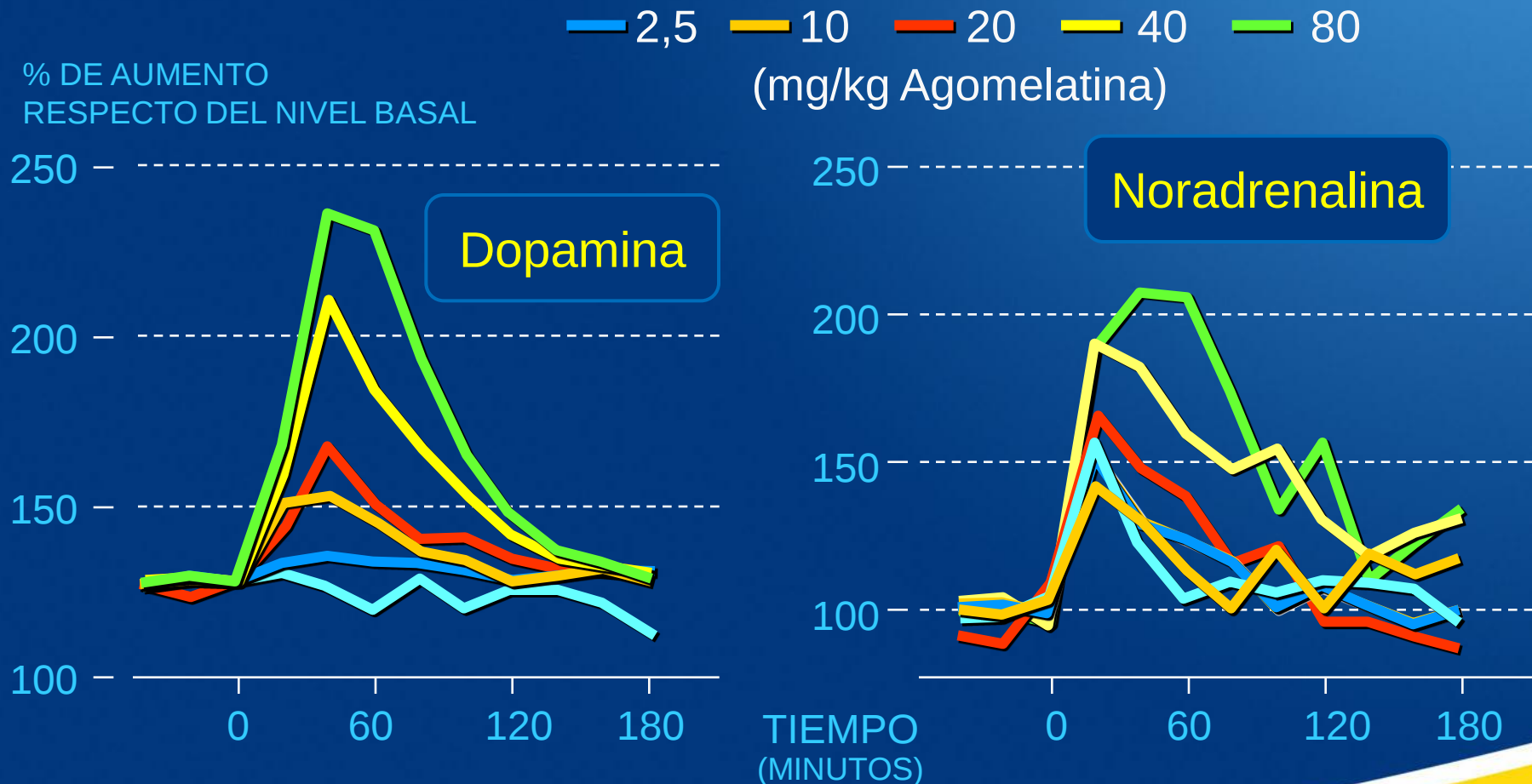


Se mide "*in vivo*" a través de un loop en corteza frontal las diferencias de noradrenalina y dopamina antes y después de administrar agomelatina y el preparado control.

EFEECTO ANTIDEPRESIVO



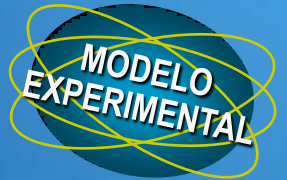
Aumento de la actividad fronto-cortical por liberación de NA y DA por bloqueo del receptor 5-HT_{2c}



“The novel melatonin agonist Valdoxan is an antagonist at”
Millan, J Pharmacol Ext Ther. 2003; 306: 954-964

EFECTO ANSIOLITICO

Test de Vogel



Instinto habitual
de consumir agua

VS.

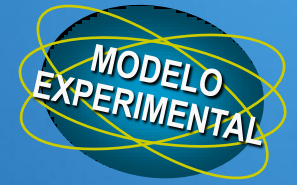
El riesgo de recibir una
descarga eléctrica o acústica
cada vez que lo hacen.



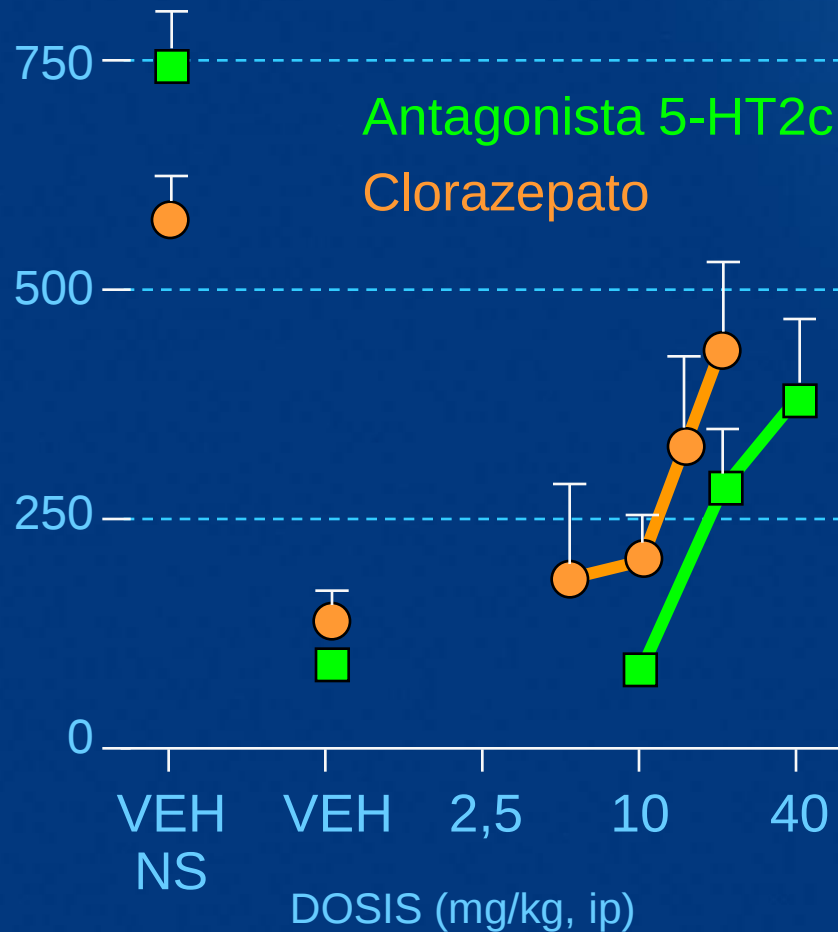
Se mide el consumo
de agua para valorar
el efecto “anticonflicto”
(ansiolítico).

EFEECTO ANSIOLITICO

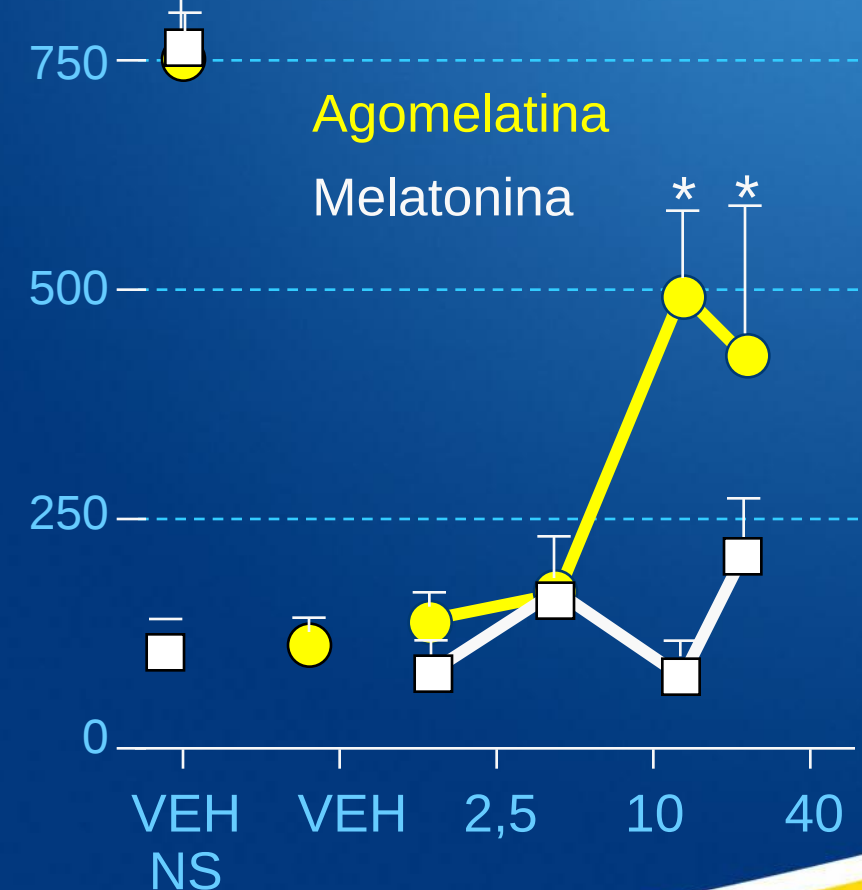
Test de Vogel: Mide el consumo de agua para valorar el efecto “anticonflicto” (ansiolítico).



CANTIDAD DE LAMIDOS



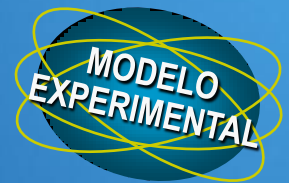
CANTIDAD DE LAMIDOS



“Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with latoninergic and 5-HT2C receptor properties: role of 5-HT2C receptor blockade”, Millan, J. Neuropharmacology 2005; 46: 448-458

EFECTO ANSIOLITICO

Test del laberinto (Plus Maze Test)



En el test del laberinto, los animales tienden a evitar los brazos que están abiertos y muestran una clara preferencia por los cerrados.

Esta tendencia conductual de miedo, disminuye o se anula con ansiolíticos, que aumentan la conductas exploratorias dirigidas al brazo abierto y no al oscuro / cerrado.

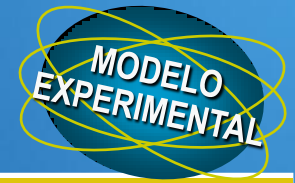


The running experiment

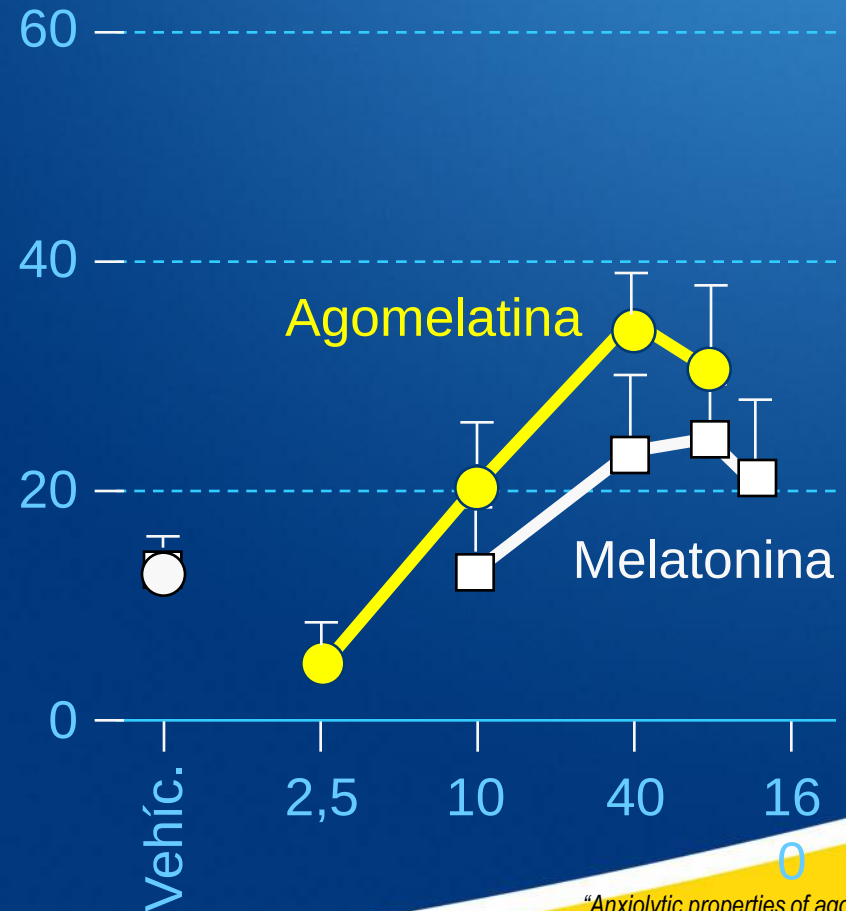
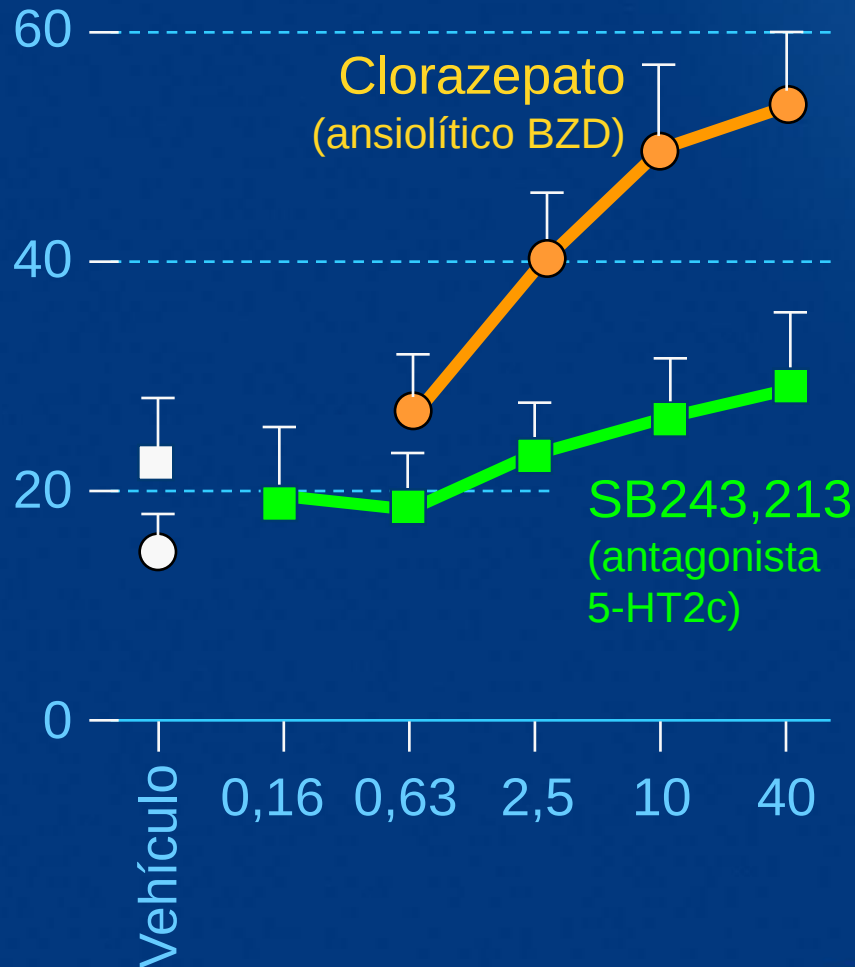
Multi-purpose learning & memory testing systems for small laboratory animals

EFEECTO ANSIOLITICO

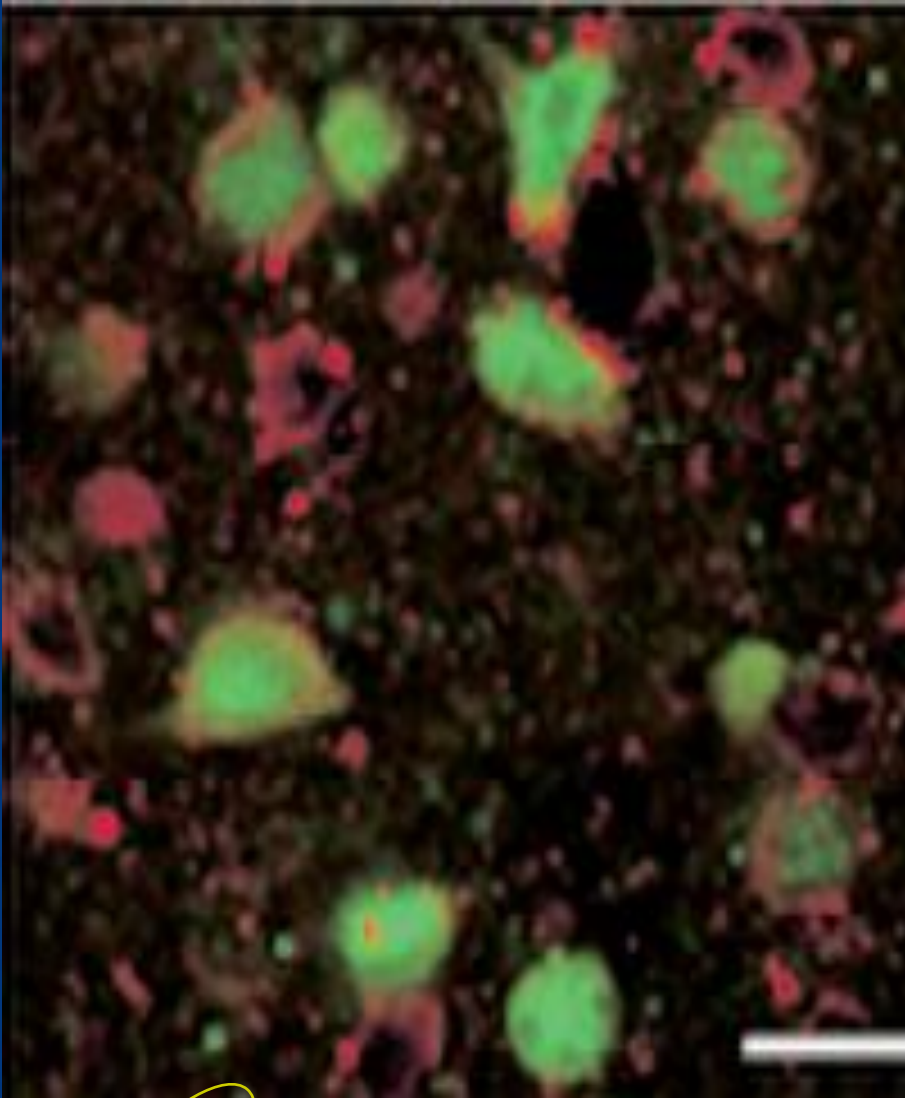
Test del laberinto (Plus Maze Test)



ENTRADAS A LOS BRAZOS ABIERTOS DEL LABERINTO



"Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with serotonergic and melatonergic properties: role of 5-HT_{2C} receptor blockade", Millan, Psychopharmacology 2005; 177: 448-458



Células supraquiásmáticas de hámster que se activan por el estímulo lumínico

Marcación inmunquímica de Guanilciclase Cíclica (cGMP) y Proteinquinasa (PK) citoplasmática y nuclear

Sildenafil accelerates reentrainment of circadian rhythms after advancing light schedules

Patricia V. Agostino, Santiago A. Plano, and Diego A. Golombek*

Laboratorio de Cronobiología, Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes, 1876 Buenos Aires, Argentina

Communicated by Joseph A. Beavo, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, April 12, 2007 (received for review November 2, 2006)

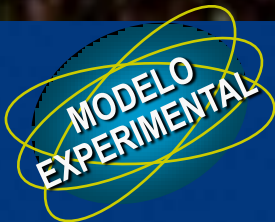
Mammalian circadian rhythms are generated by a master clock located in the suprachiasmatic nuclei and entrained by light-activated signaling pathways. In hamsters, the mechanism responsible for light-induced phase advances involves the activation of guanylyl cyclase, cGMP, and its related kinase (PKG). It is not completely known whether interference with this pathway affects entrainment of the clock, including adaptation to changing light schedules. Here we report that cGMP-specific phosphodiesterase 5 is present in the hamster suprachiasmatic nuclei, and administration of the inhibitor sildenafil (3.5 mg/kg, i.p.) enhances circadian responses to light and decreases the amount of time necessary for reentrainment after phase advances of the light-dark cycle. These results suggest that sildenafil may be useful for treatment of circadian adaptation to environmental changes, including transmeridian eastbound flight schedules.

cGMP phosphodiesterase | resynchronization | suprachiasmatic nuclei | phase advance

tein kinase (PKG) pathway is known to be involved in phase advances but not phase delays (28–32). Therefore, the accessibility of specific signaling pathways is fundamental for regulation of circadian timing.

cGMP levels in the hamster SCN exhibit daily and circadian variations with maximum values during the day. This variation appears to be related to temporal changes in cGMP-specific phosphodiesterase (PDE) activity and not to guanylyl cyclase activity (31). During the night, cGMP levels are increased significantly after light pulses at circadian time (CT) 18 (late night) but are unaffected by the same photic stimulus at CT 14 (early night), confirming its role in mediating phase advances but not delays. Moreover, PKG inhibition blocks light-induced phase advances but not delays (30, 31).

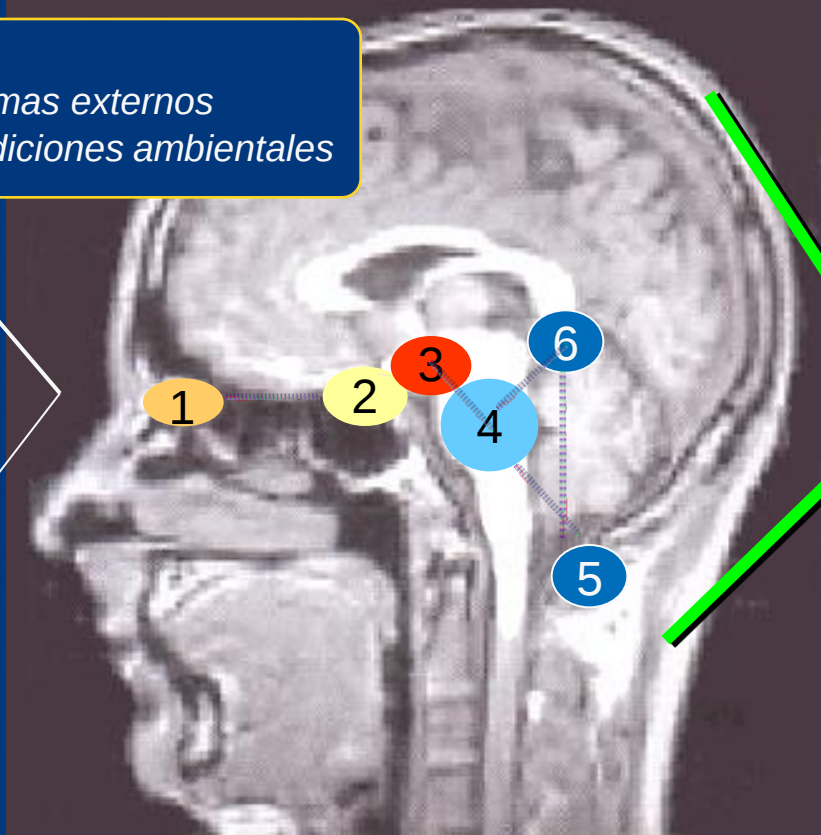
cGMP-specific PDE inhibitors, which prevent the hydrolysis of cGMP, allow the accumulation of this nucleotide in the cells. Sildenafil, which is present in the commercial agent Viagra, used for the treatment of erectile dysfunction, specifically inhibits the break-



Estructuras neurobiológicas que controlan el ritmo circadiano a través de Estímulos Biológicos Externos (Zeitgeber)

Wirz, Medicographia 2007; 29;:84-89

- luz
- traumas externos
- condiciones ambientales



Ritmo circadiano celular (reloj de luz/oscuridad)

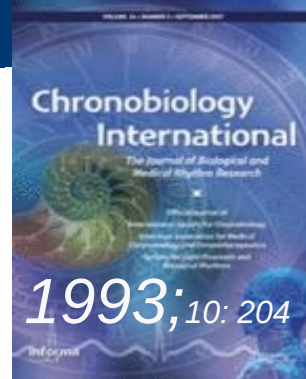
- Cortisol
- GH
- Melatonina
- Temperatura corporal
- Frecuencia cardíaca
- Sueño
- Conductas
- Animo

- 1 Retina
- 2 Núcleo supraquiasmático
- 3 Hipotálamo - anterior (promueve dormir)
- posterior (promueve el despertar)

- 4 Cerebro medio y protuberancia (Cirueles, rafe)
- 5 Ganglio cervical superior
- 6 Glándula pineal

Circadian Time-Dependent Response of Childhood Lymphoblastic Leukemia to Chemotherapy: A Long-Term Follow-up Study of Survival

Leclerc J-M, Rivard C, Infante-Rivard C, Dresse M-F, Leclerc J-M, Champs J, et al. Université de Montréal, Montréal, Canada



La sobrevivencia de 118 niños con leucemia linflobástica aguda mostró una recaída 2.56 mayor para la administración de la medicación diurna que nocturna.

by Kaplan-Meier analysis, was based on the evening versus morning schedule as exposure variable, and age at diagnosis. The results showed that for those surviving free of disease for longer than 78 weeks, the risk of relapse was 2.56 times higher for the evening one.

Article

Growth hormone neurosecretory dysfunction in major depressive illness

Rosana Fiasche^a, Hugo L. Fideleff^a, , Julio Moiseowicz^b, Patricia Frieder^b, Stella Maris Pagano^a and Matilde Holland^a

^a Endocrinology Unit, T. Alvarez Hospital, Aranguren 2701, 1406, Buenos Aires, Argentina

^b Psychopharmacology Foundation (FUNDOPSI), Gurruchaga 2144, 1425, Buenos Aires, Argentina

Received 1 November 1994; accepted 11 April 1995. ; Available online 19 January 2000.

Abstract

Neurotransmitter impairments in MDI can also affect hormonal neuroregulation. Therefore, we decided to study the integrated concentration of growth hormone (IC-GH) and its 24-h secretory profile in this pathology. Ten women with major depressive illness (MDI) (three premenopausal and seven postmenopausal) and four normal matched controls (one premenopausal and three postmenopausal) were evaluated. Samples were obtained every 30 min using a constant withdrawal pump. IC-GH and its 24-h secretory profile were analysed by Cluster System. Twenty-four hour IC-GH was evaluated as area under the curve (AUC) and the following results were obtained: depressed (D) = 429.07 ± 379.77 ($p < .008$); nocturnal IC-GH: D = 220 ± 274.0 vs. C = 739.52 ± 378.15 ($p < .02$). No statistically significant differences were found in diurnal IC-GH or in the number of nocturnal or diurnal pulses. Adrenal (cortisol at 0800h, 2300h and post-stimulus) evaluation with 1 mg of dexamethasone) and GH (IC-GH) evaluations did not show statistically significant differences between D and C women. In conclusion, patients with MDI presented a decrease in GH secretion at the expense of the nocturnal period, probably due to changes in the neurotransmitters that would be involved in depression.

Author Keywords: Depression; Endogeneous depression; Growth hormone; GH neurosecretory dysfunction; GH secretory profiles

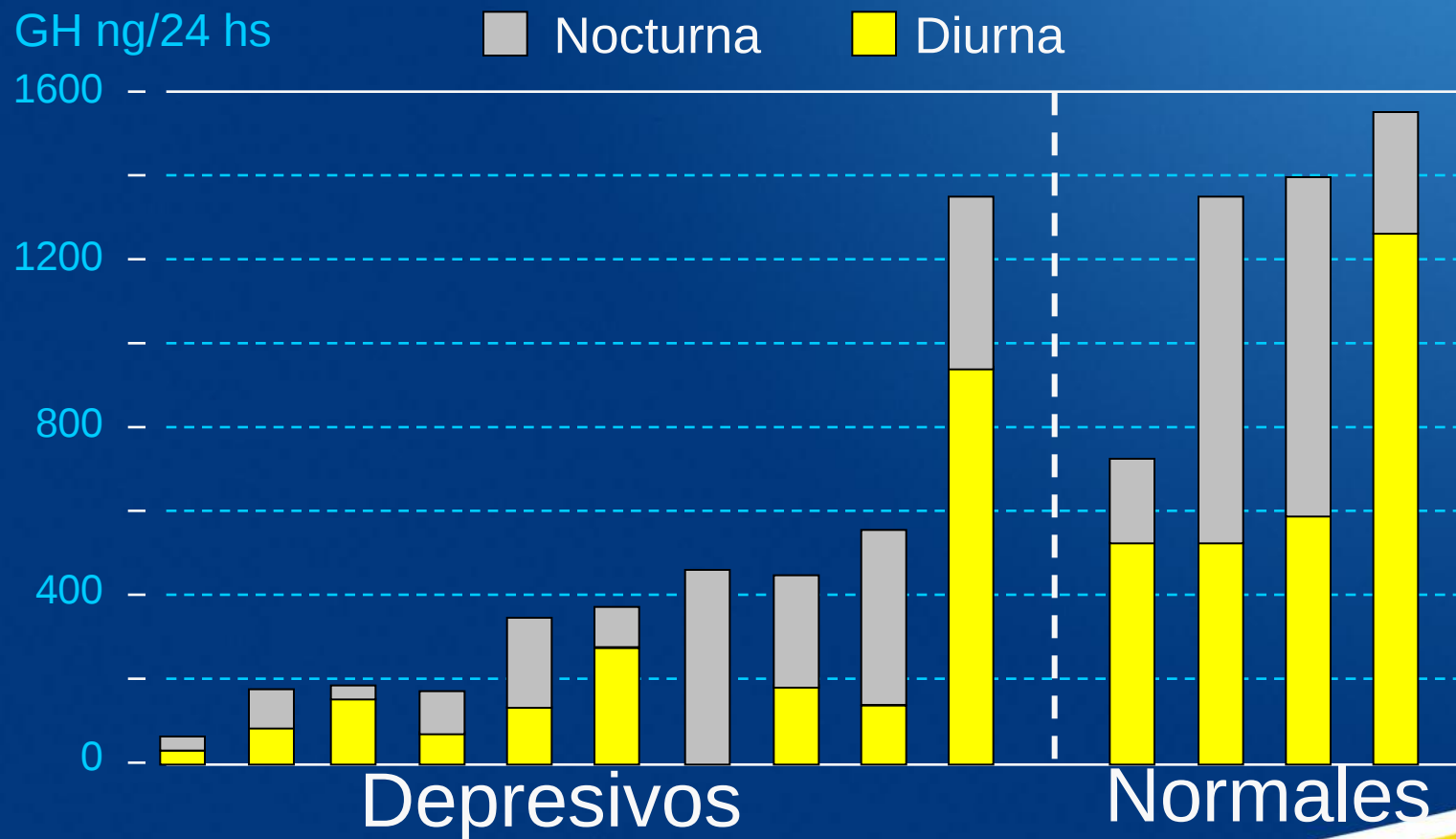
1995



Pacientes con depresión mayor
presentaron un decremento de la GH
a expensas del período nocturno...

GH Secreción pulsátil diaria en Depresivos (n:10) y Normales (n:4)

(Fiasche, Fideleff, Moizeszowicz, Frieder, Pagano, Holland, Psiconeuroendocrinology 1995)



Ritmo Circadiano en IAM

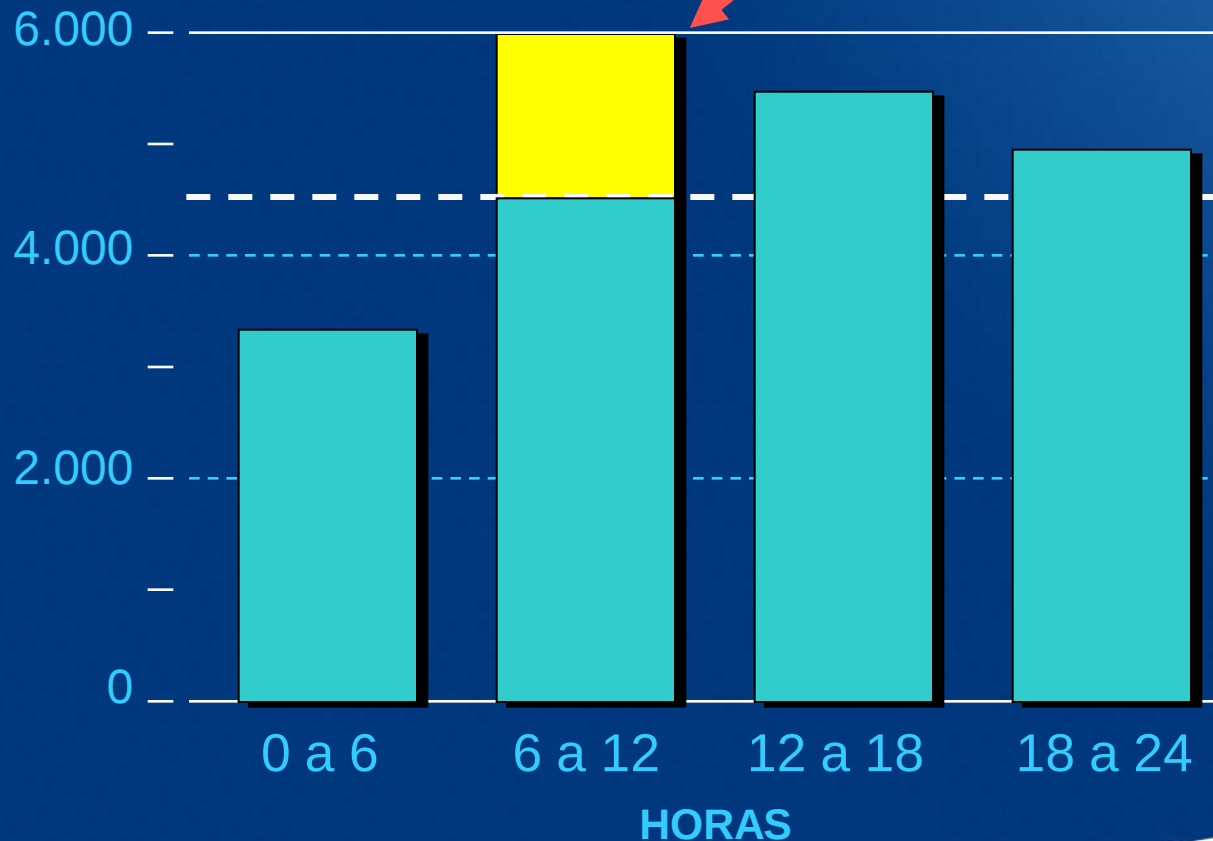
1997 *Cohen,*

The
American Journal
of Cardiology
19th Anniversary — 1958–2008

81: 1512-1516

1/15 muerte súbita
se producen al amanecer

Nº DE MUERTES



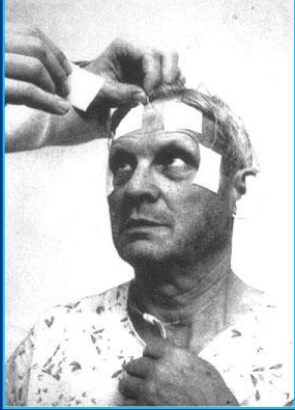
19.390 pac
Muerte súbita
RR= 1,29

■ Muerte súbita
(excedentes)

■ Muerte súbita
(esperados)

1938

Nathaniel
KLEITMAN



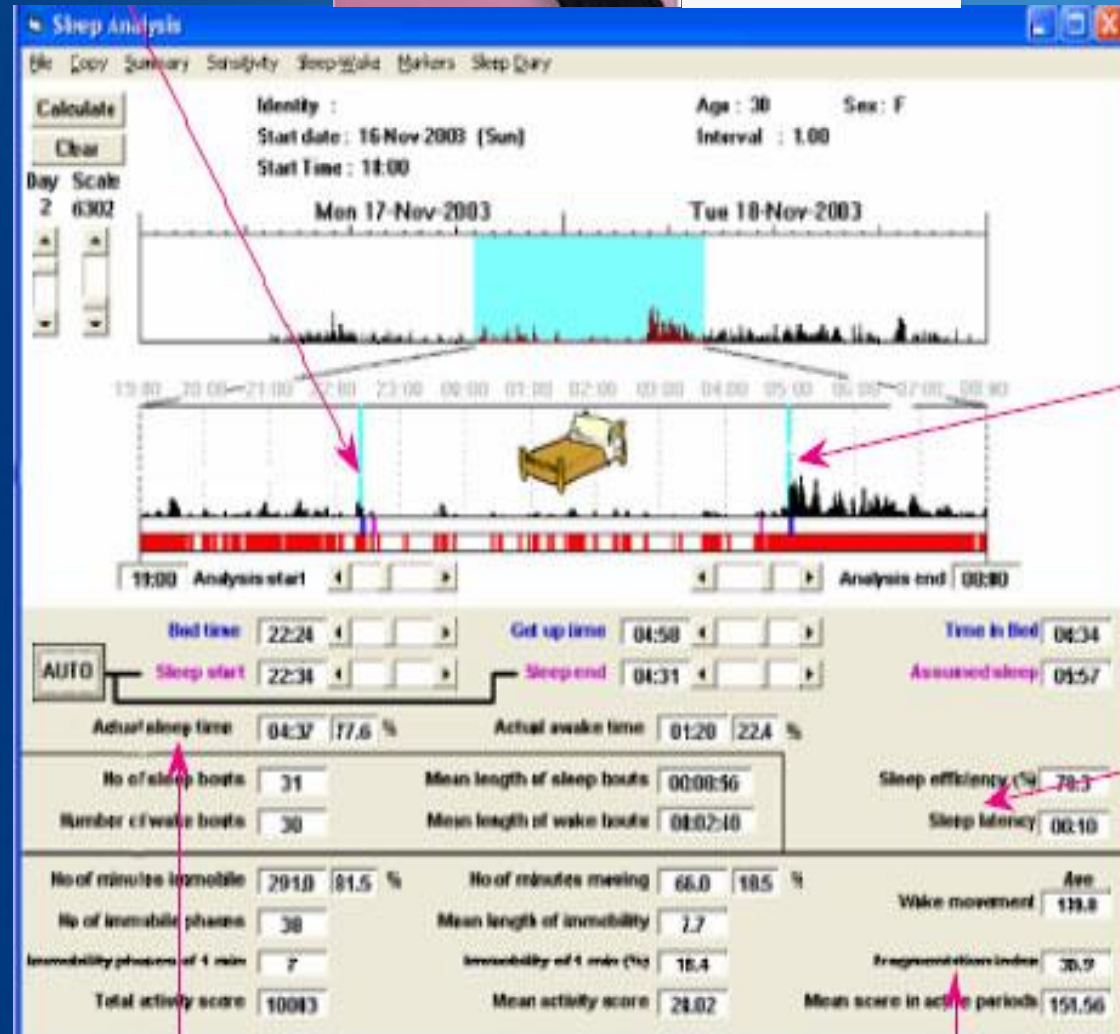
Kleitman y Richardson demostraron en la Cueva de Mammoth (Kentucky, EE.UU.), durante un mes a 50 metros de profundidad,

Que existía un ritmo circadiano, al no poder adelantar las fases del sueño, aún en plena oscuridad.

Medición actimétrica (movimientos de la cama)

2009

ACTIMETRIA

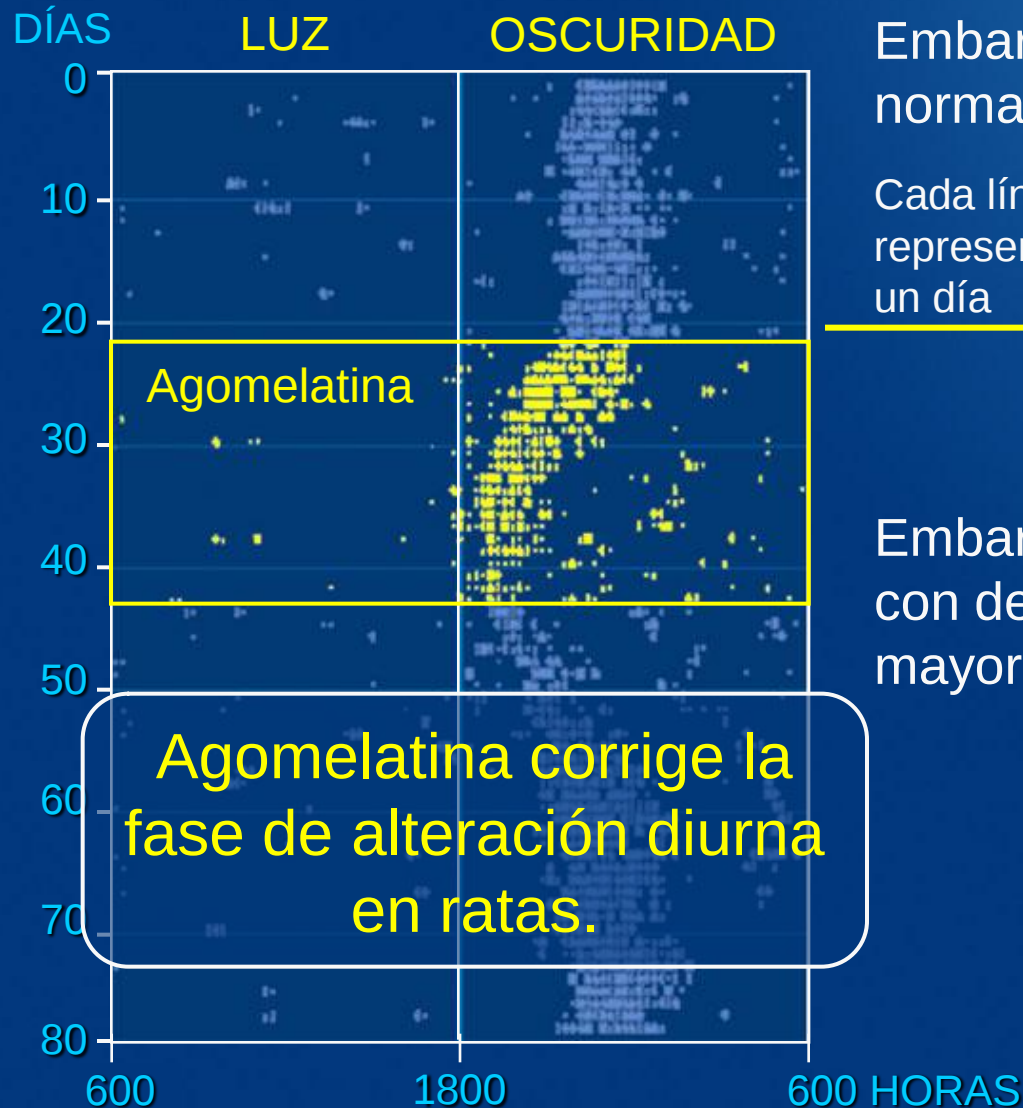


Actimetría

Retraso de la fase diurna

Weibel, Brain Research 2000; 880: 207-211

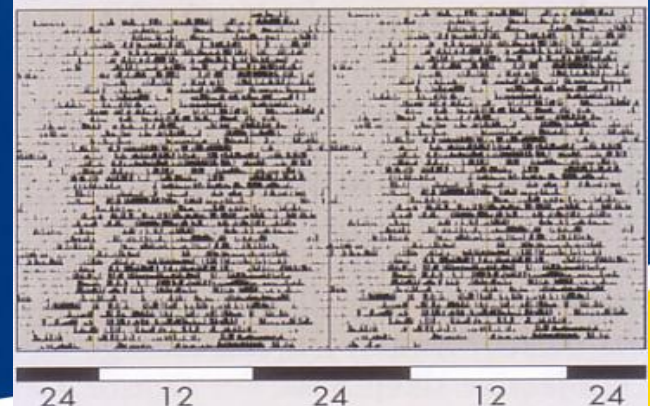
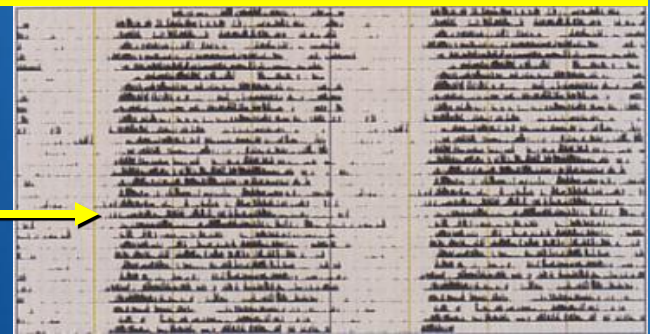
Wirz, Medicographia 2007; 29: 84-89



Embarazada normal

Cada línea representa un día

Embarazada con depresión mayor



ANTIDEPRESIVOS

Melancolía

Una rebaja en el sentimiento de sí

Característica:

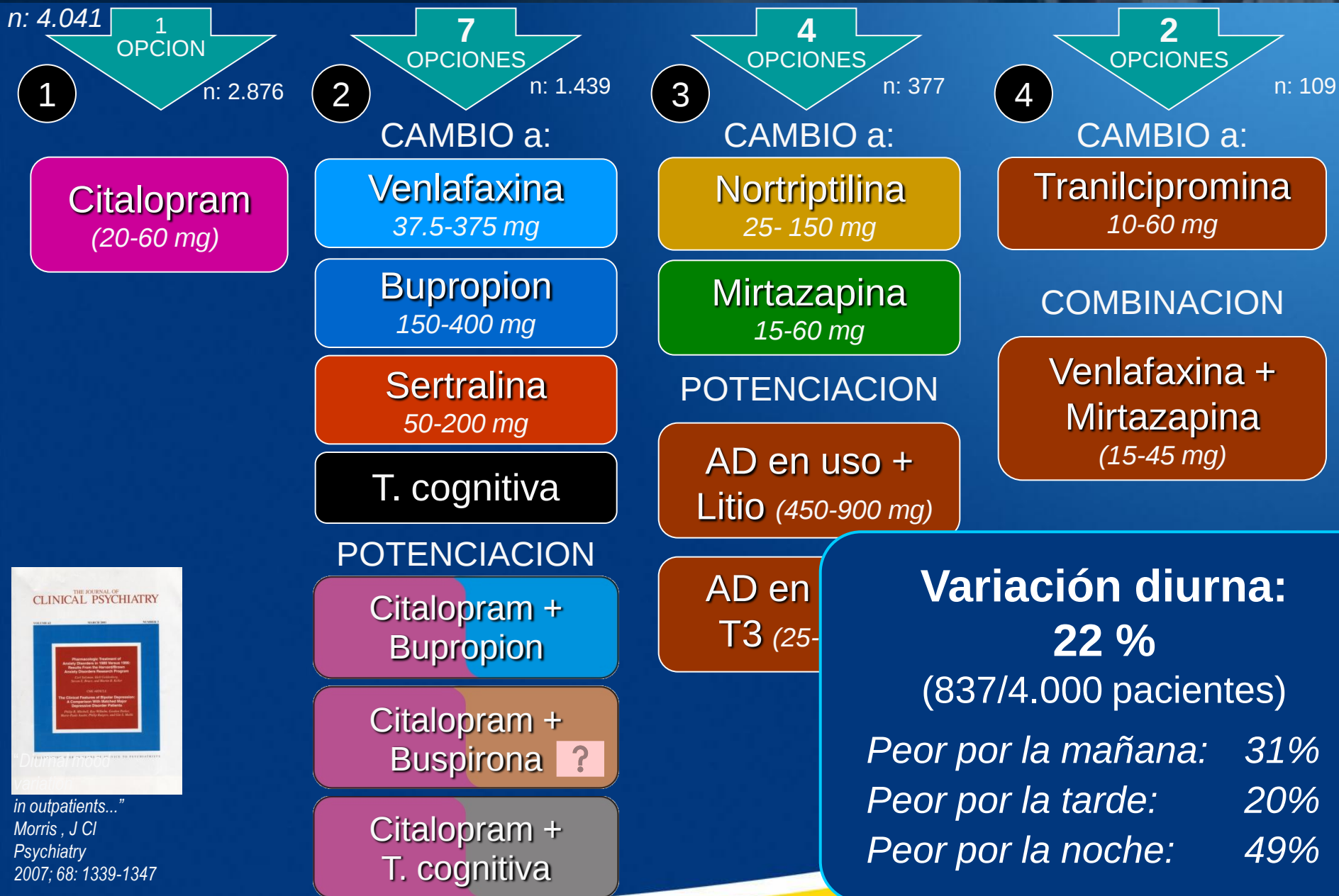
Variación diurna en el estado de ánimo con empeoramiento matutino, despertar temprano, pérdida de placer, en la mayoría de las actividades (diferente a la tristeza por pérdidas).



ALTERACIONES
del ritmo circadiano
no atribuibles al
medio externo



ALTERACIONES
del eje HPA y
temperatura corporal



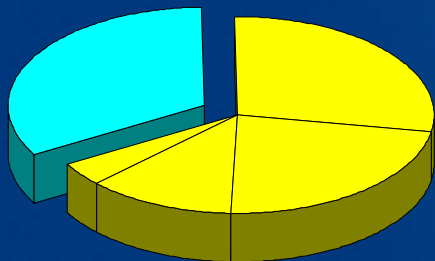
THE JOURNAL OF
CLINICAL PSYCHIATRY



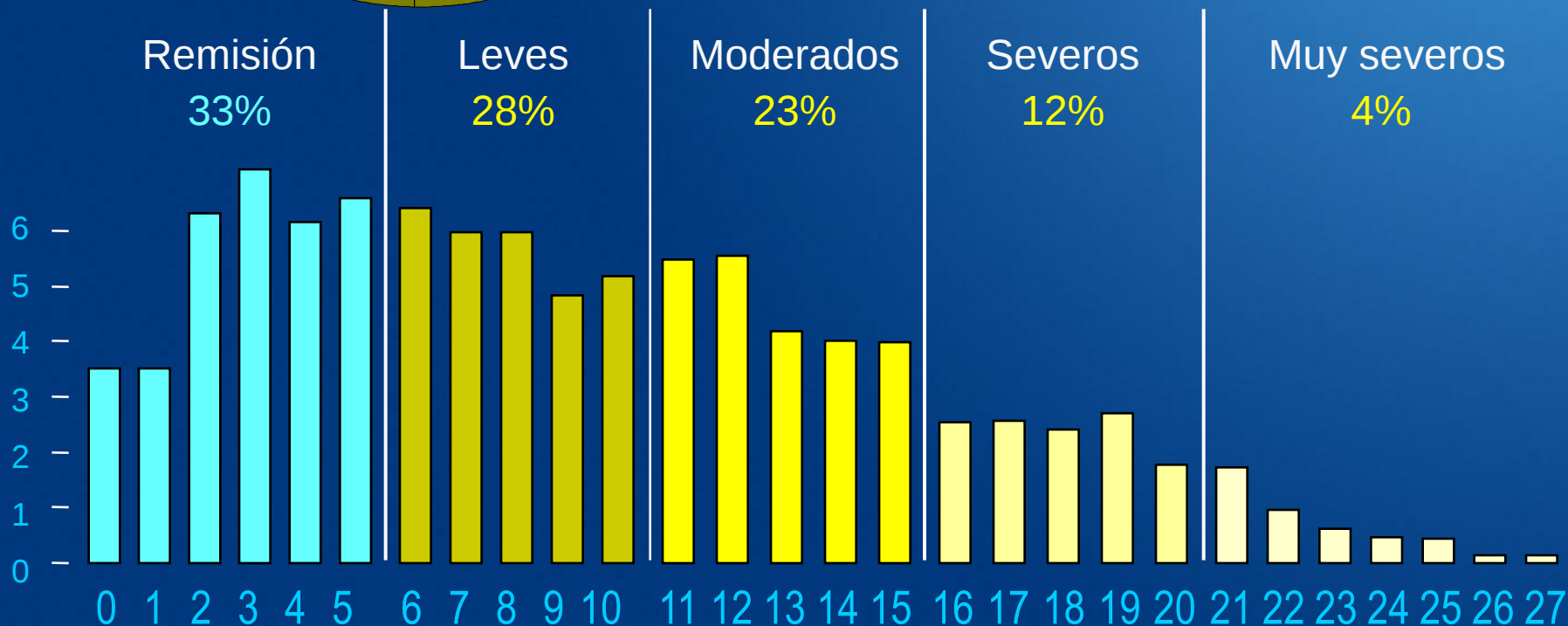
"Dismal mood
in outpatients..."

Morris, J Cl
Psychiatry
2007; 68: 1339-1347

STAR*D (n: 2.876)



**67 %
con síntomas residuales**



Síntomas Depresivos (QIDS-SR-Score)
luego de 12 semanas de tratamiento antidepresivo

Sin remisión = + de 5 puntos
(Min 0 a Máx 27 puntos)



ETAPA 2

Elección de los Pacientes

STAR-D

- | | |
|--|-----|
| 1) Cambio del AD | 48% |
| ----- | |
| 2) Potenciación | 41% |
| ----- | |
| 3) Ter. cognitiva pero... con
cambio o potenciación | 26% |
| ----- | |
| 4) Terapia cognitiva sola | 3% |
| ----- | |
| 5) Cualquier opción | 1% |
| ----- | |



Encuesta a 600 médicos psiquiatras.

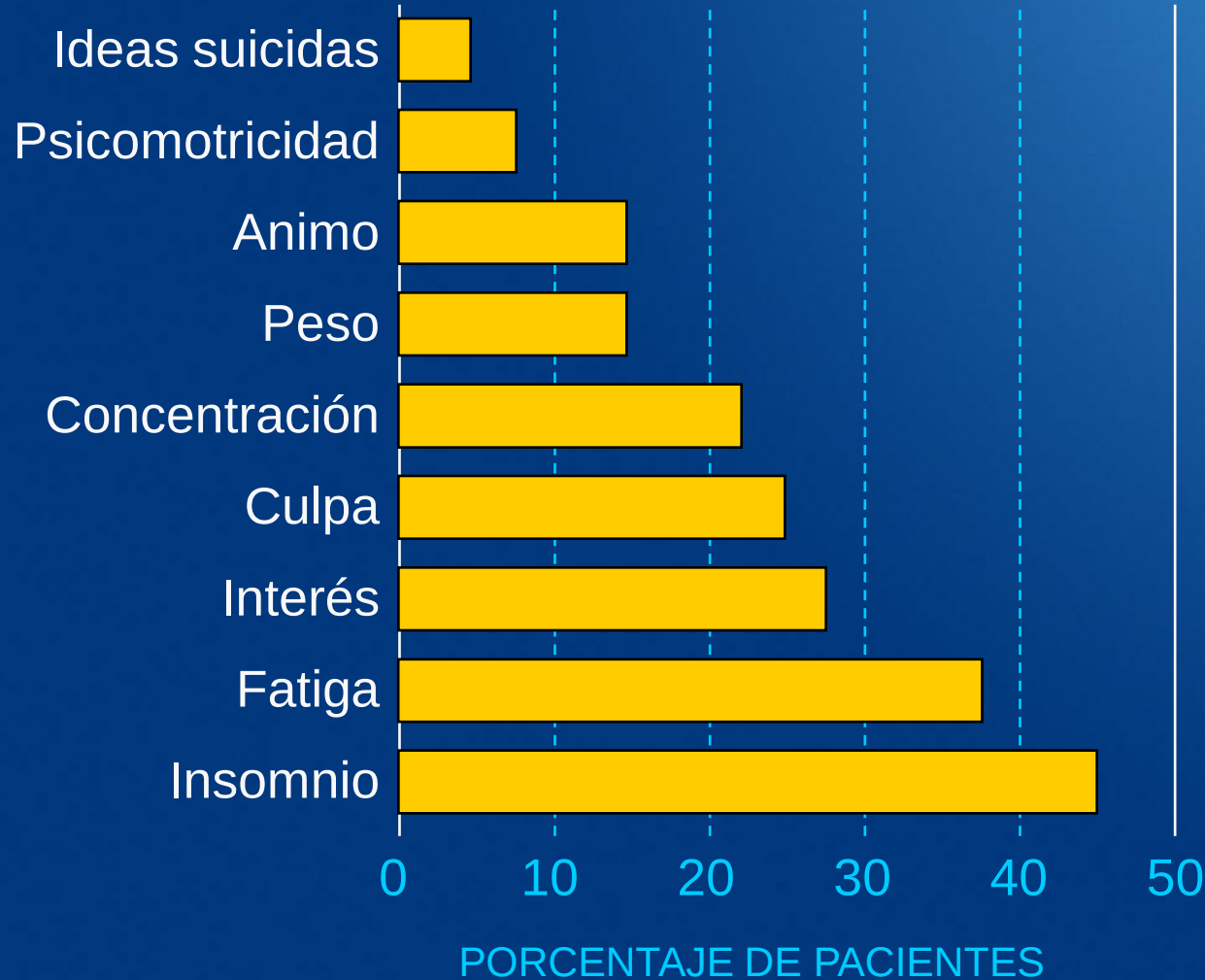


(XVII Curso Intensivo-Interactivo de
Psicofarmacología Clínica, 2007,
La Plaza Bs.As.)

Elección de los Médicos Tratantes

- | | |
|-----------------------|-----|
| 1) Cambio del AD | 31% |
| ----- | |
| 2) Potenciación | 40% |
| ----- | |
| 3) Combinación del AD | 29% |
| ----- | |

Síntomas residuales en pacientes con Depresión en remisión



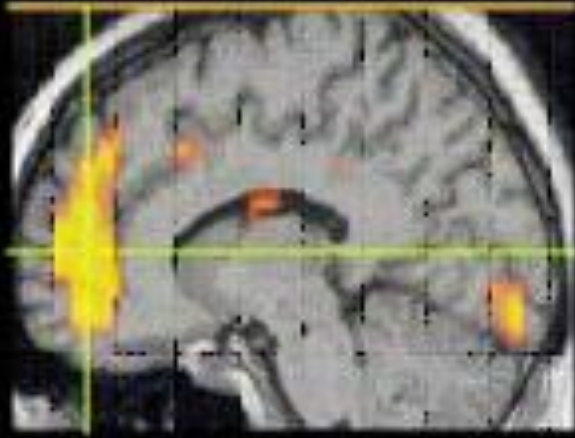
Disociación en la respuesta frontal según la evocación de tristeza y felicidad* entre Normales y Depresivos

1
f RMN

FELICIDAD

*: Recuerdos propios más imágenes visuales

Depresivos > Normales

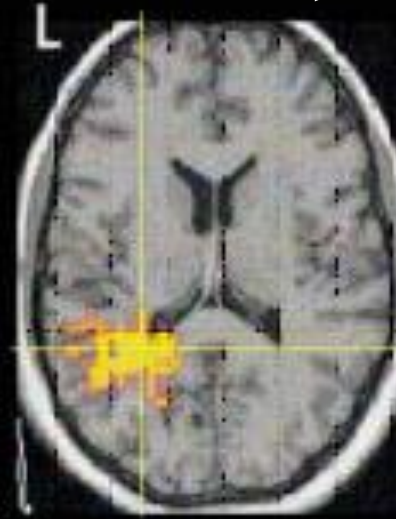


Corteza prefrontal ventro medial (VMPFC)

Creación de imágenes positivas como sistema de recompensa voluntaria.

*Procesamiento del estrés negativo
(¿Resiliencia biológica automática
frente a lo negativo?)*

Normales > Depresivos

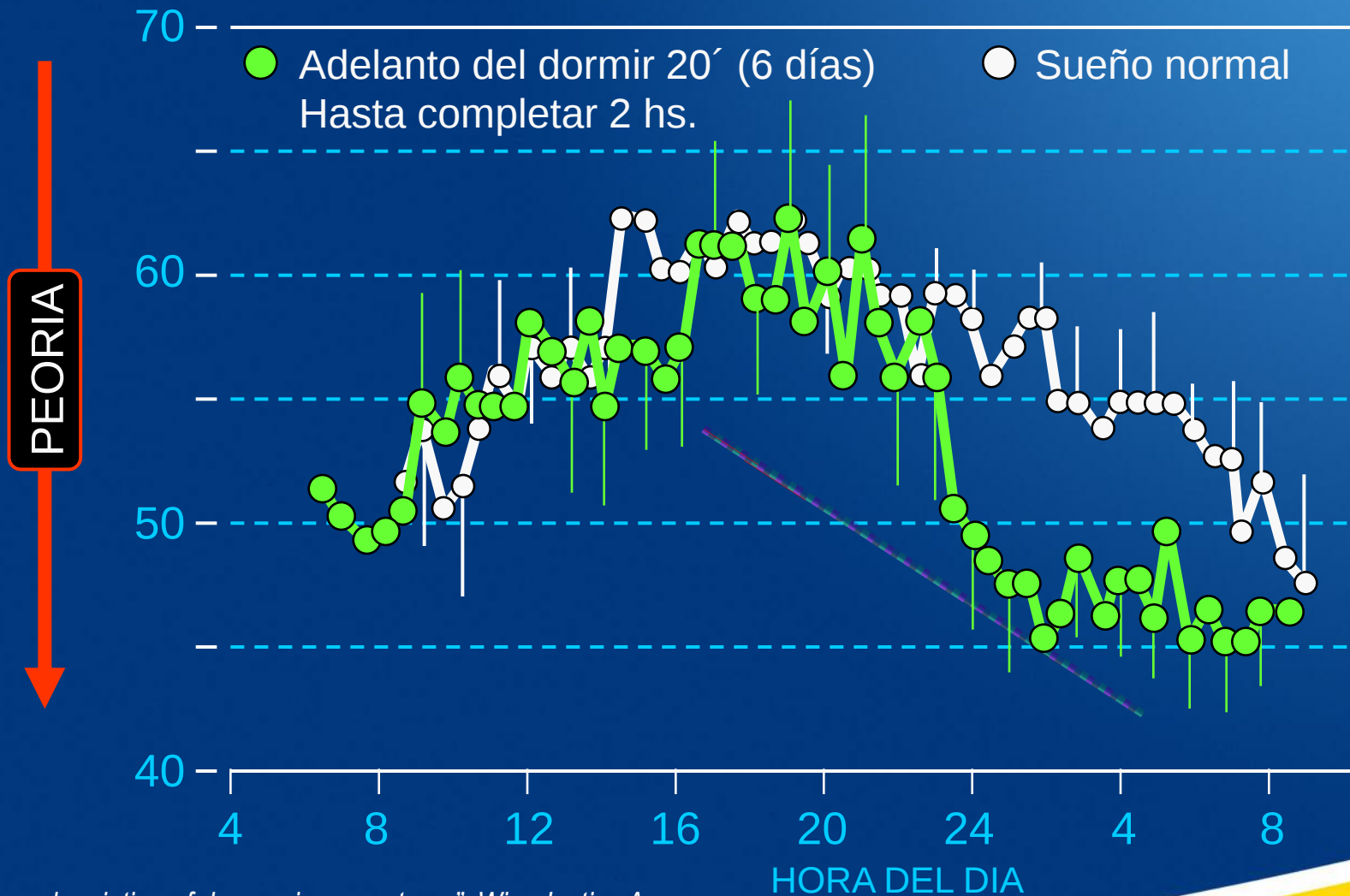


Corteza
temporal
posterior

Relacionada a los objetos
visuales positivos

Keedwell,
"A double dissociation
of ventromedial prefrontal cortical
responses to sad"... Biol Psychiatry 2005; 58: 495-503

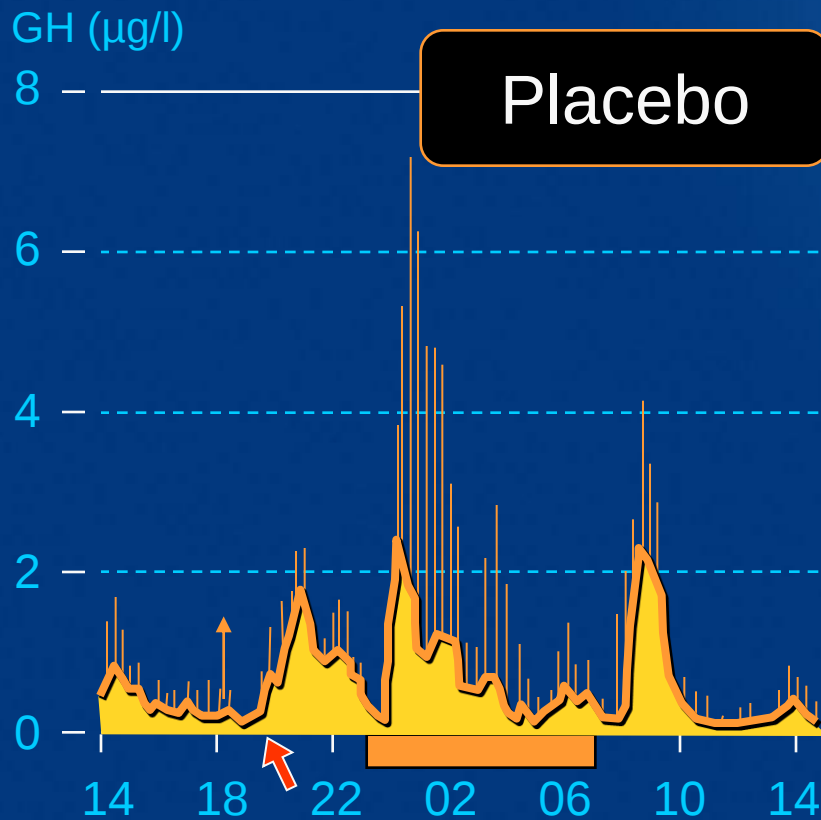
Cambio del ánimo provocado por el avance de la fase del sueño



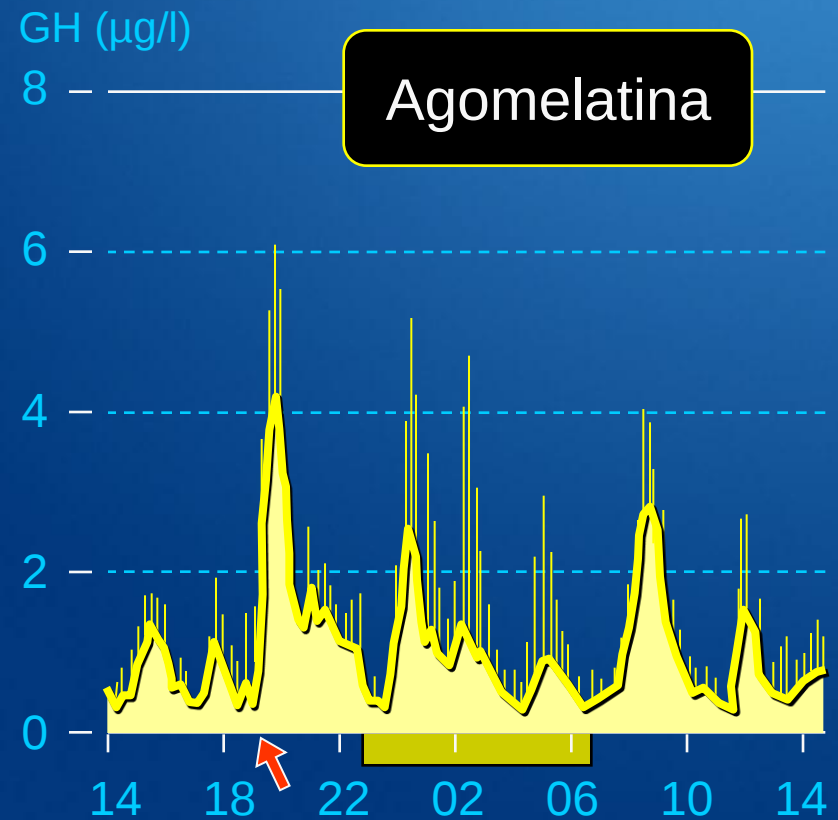
“Diurnal variation of depressive symptoms” Wirz-Justice A,
Dialogues in clinical Neuroscience 2008; 10 (3): 337-343

Aumento de la GH con Agomelatina durante la fase de sueño en sujetos normales de edad madura

(n: 8, 51-76 años)

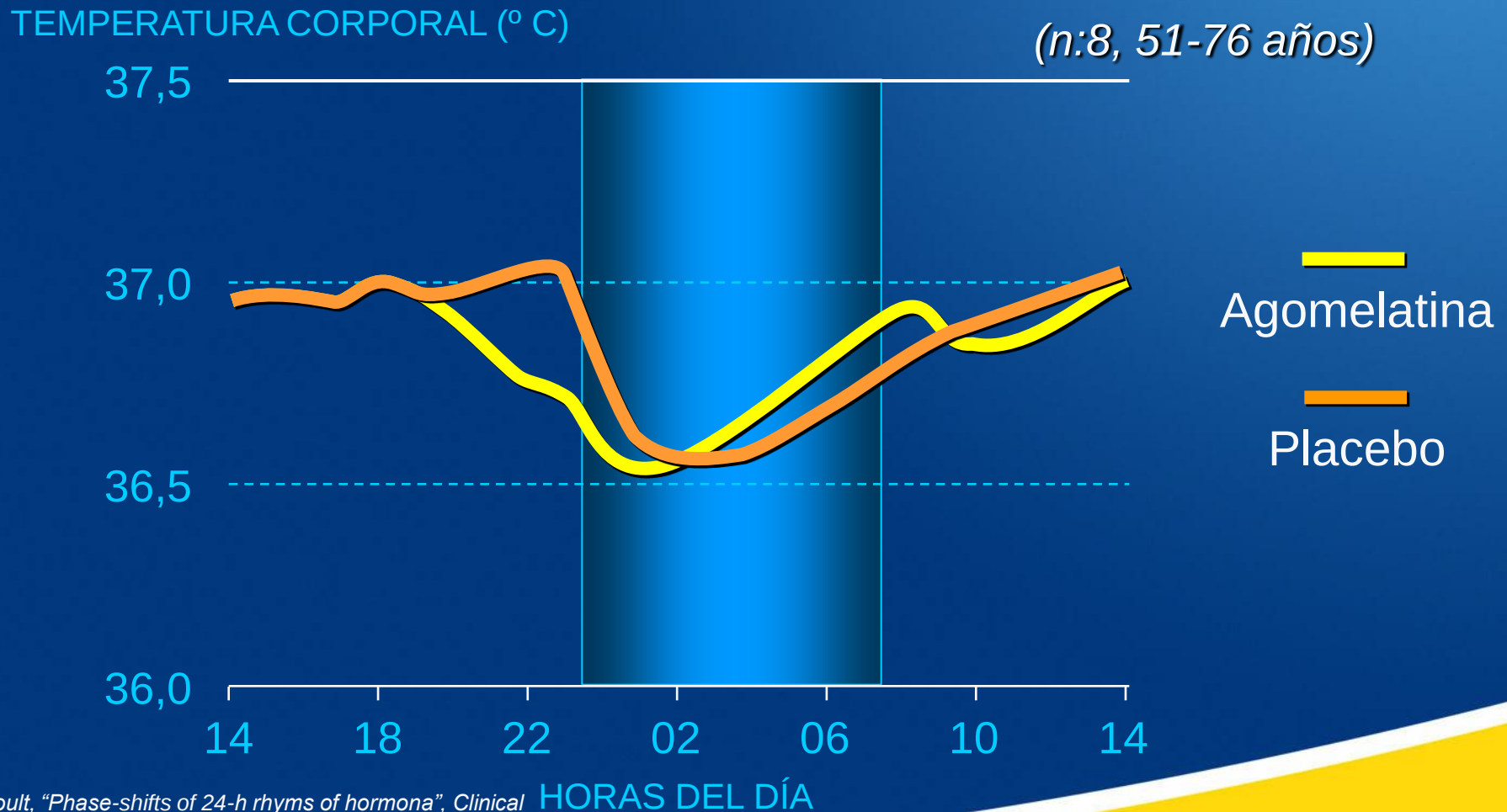


HORAS DEL DÍA

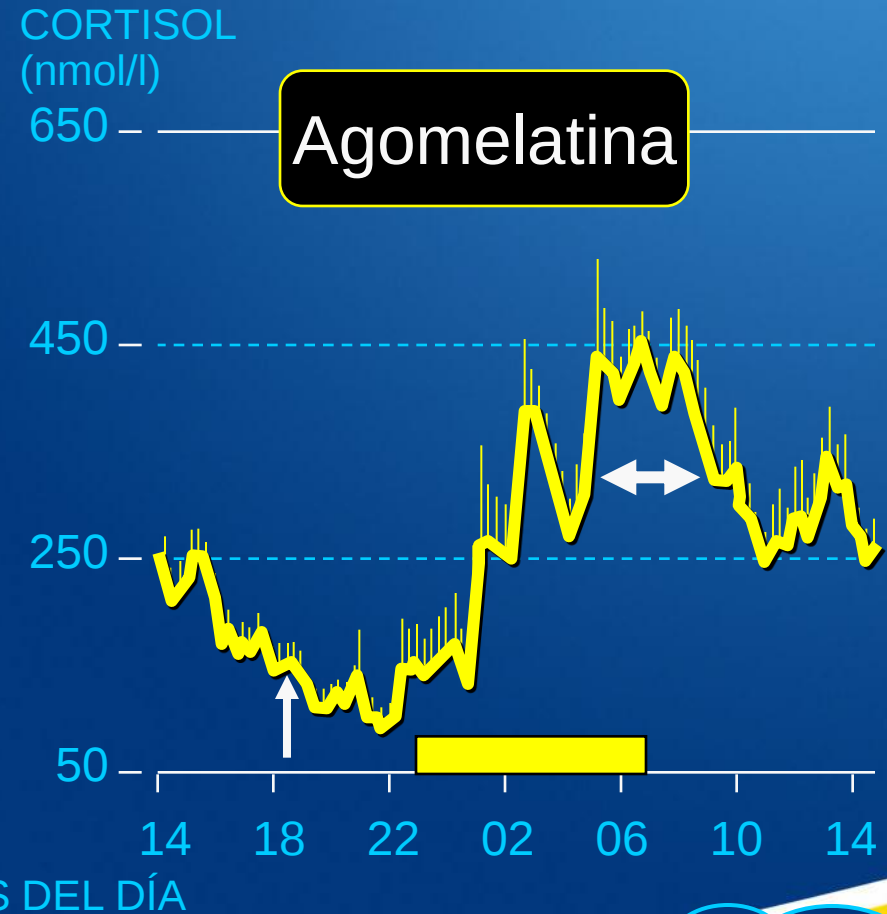


Avance de la fase de sueño

Descenso de la temperatura corporal en normales por Agomelatina en comparación con placebo

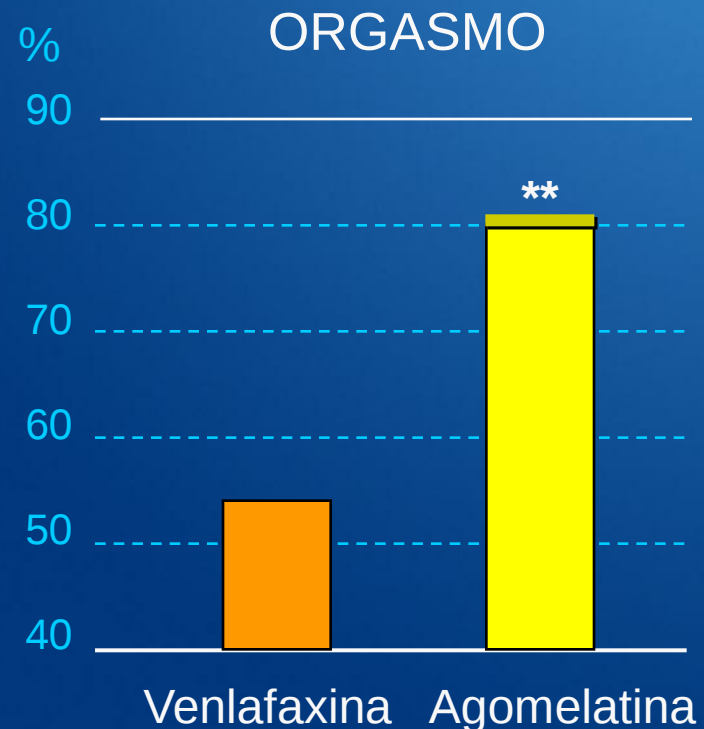
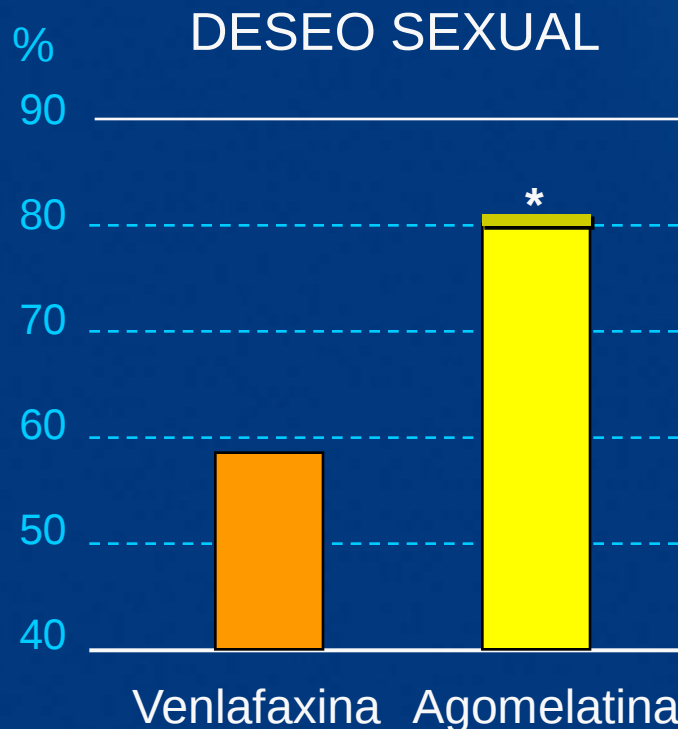


Aumento del Cortisol con Agomelatina durante la fase de sueño en sujetos normales de edad madura ($n: 8, 51-76$ años)



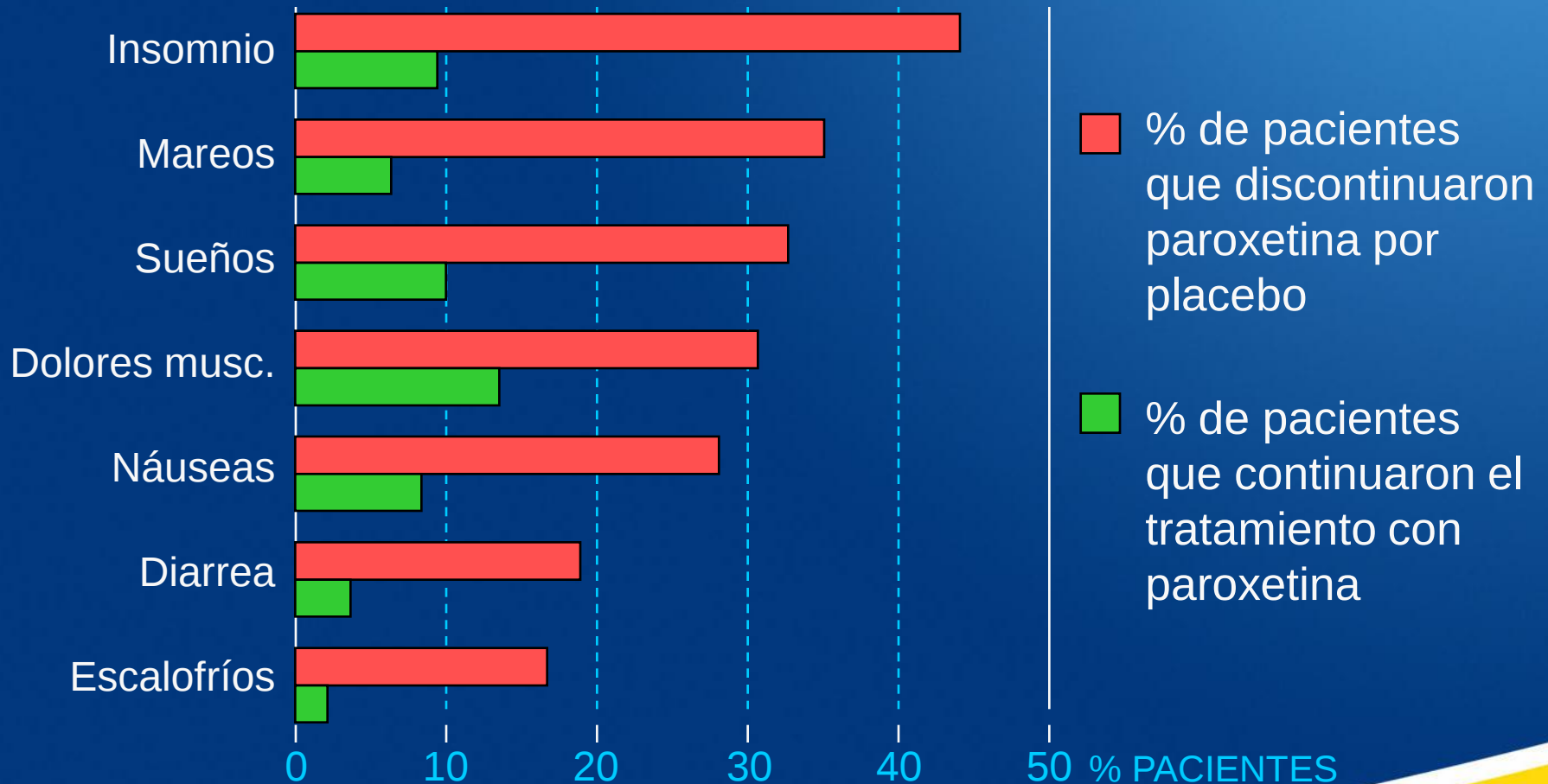
Sexualidad durante el tratamiento con Agomelatina Vs. Venlafaxina

(Sexualidad normal al comienzo)



* $P < 0,05$ vs venlafaxina; ** $P < 0,01$ vs. venlafaxina

Síntomas de discontinuación con Paroxetina Vs. Agomelatina ($n=335$)



CONCLUSIONES

Comprender y adecuar
el Ritmo Circadiano
del paciente

CONCLUSIONES

Considerar la Agomelatina como un antidepresivo diferente por sus acciones clínicas, su novel mecanismo de acción y escasos efectos secundarios frente a otros antidepresivos.