



Una nueva visión de la Depresión



Desde la Neurobiología al Tratamiento



Introducción

- **El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) afecta a más de 340 millones de personas (Greden, 2001)**
- **El TDM será la segunda causa de morbilidad y discapacidad en el año 2020 (Murray & Lopez 1997, Greden, 2001)**



Principales causas de años de vida vividos con discapacidad (DALYs)

Predicciones

	2000	2020
1	Infecciones respiratorias de vías bajas	Enfermedad cardíaca isquémica
2	Condiciones perinatales	Trastornos depresivos
3	VIH/SIDA	Accidentes de tráfico
4	Trastornos depresivos	Enfermedad cerebrovascular
5	Diarreas	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica



La Depresión

- Los **síntomas** más importantes son humor depresivo, anhedonia, irritabilidad, dificultades de concentración, trastornos de sueño y apetito y síntomas dolorosos².
- Además de **mortalidad** relacionada con el suicidio, los pacientes depresivos tienen mayor probabilidad de tener problemas coronarios, infecciones, tumores y diabetes tipo 2 y peor pronóstico de otras **enfermedades crónicas**^{3,4,5}.
- A pesar de su prevalencia, el conocimiento de su fisiopatología es menor al de otras patologías crónicas como la diabetes tipo 2, debido fundamentalmente a que la observación de los cambios patológicos en el cerebro es complicada y a que los modelos animales son difícilmente extrapolables al ser humano



Evolución de Conceptos

Antes	Ahora
Exógena y endógena	Interconexión entre la biología y factores ambientales ¹
Enfermedad episódica con restitución <i>ad integrum</i>	Enfermedad progresiva con peores resultados a lo largo del tiempo ²
Posible “alteración neuroquímica”	Evidencia creciente y objetiva de de afectación neuronal y de células glia ³
Objetivos del tratamiento basados en conseguir la respuesta y en tolerancia	La Remisión como objetivo desde el principio

1. National Human Genome Research Institute [en línea]. Disponible en www.genome.gov/10000865 [Fecha de consulta: octubre de 2008]

2. Kendler KS, et al. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1243-1251.

3. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2007; 6:219-233.

4. Thase ME. *J Clin Psych* 2003; 64(suppl 13): 18-25



EPISODIO DEPRESIVO MAYOR CLINICA

- Síntomas afectivos
- Síntomas cognitivos
- Síntomas somáticos



Sintomas DSM-IV y síntomas asociados

Rumiación excesiva

Obsesiones

Irritabilidad

- Humor deprimido
- Menor interés o placer
- Cambios significativos en el apetito y/o peso
- Fatiga
- Insomnio o hipersomnias
- Alteraciones psicomotoras
- Poca autoestima/ culpa
- Mala concentración
- Pensamientos de muerte/ suicidio

Llanto incontenible

Dolor

Preocupación excesiva sobre la salud física

Anxiedad o fobias

Síntomas asociados

Criterios diagnósticos DSM-IV



DIAGNOSTICO

- Las 4 categorías de trastornos depresivos que figuran en el DSM IV son:
 - 1-Trastorno depresivo mayor :subtipos melancólico y delirante
 - 2-Trastorno distímico
 - 3-Trastorno adaptativo con estado de ánimo deprimido
 - 4-Trastorno de ánimo debido a una afección médica general o al efecto fisiológico de una sustancia



MELANCOLIA

A - Presencia de uno de estos síntomas:

- 1- Pérdida de placer en las actividades
- 2- Falta de reacción a estímulos placenteros.

B- Tres ó mas de los siguientes:

- 1-Cualidad definida del estado anímico
 - 2-Empeoramiento matutino
 - 3-Despertar precoz
 - 4-Marcado retardo psicomotriz o agitación
 - 5-Anorexia ó pérdida de peso significativas
 - 6-Culpa excesiva ó inapropiada
-



TRASTORNO DISTIMICO

- Presencia de dos o más de los siguientes síntomas :
- 1- pérdida o aumento de apetito
- 2- insomnio o hipersomnias
- 3- falta de energía o fatiga
- 4- baja autoestima
- 5- dificultad de concentración
- 6- sentimientos de desesperanza



DEPRESION DEBIDA A ENFERMEDAD MEDICA

1- Enfermedades neurológicas

infecciones, ACV, TCE, tumores, esclerosis múltiple, epilepsia temporal enf de Wilson .

2- Enfermedades endocrinológicas

3- Neoplasias

4- Infecciones

5- Enfermedades reumáticas

6- Intoxicaciones

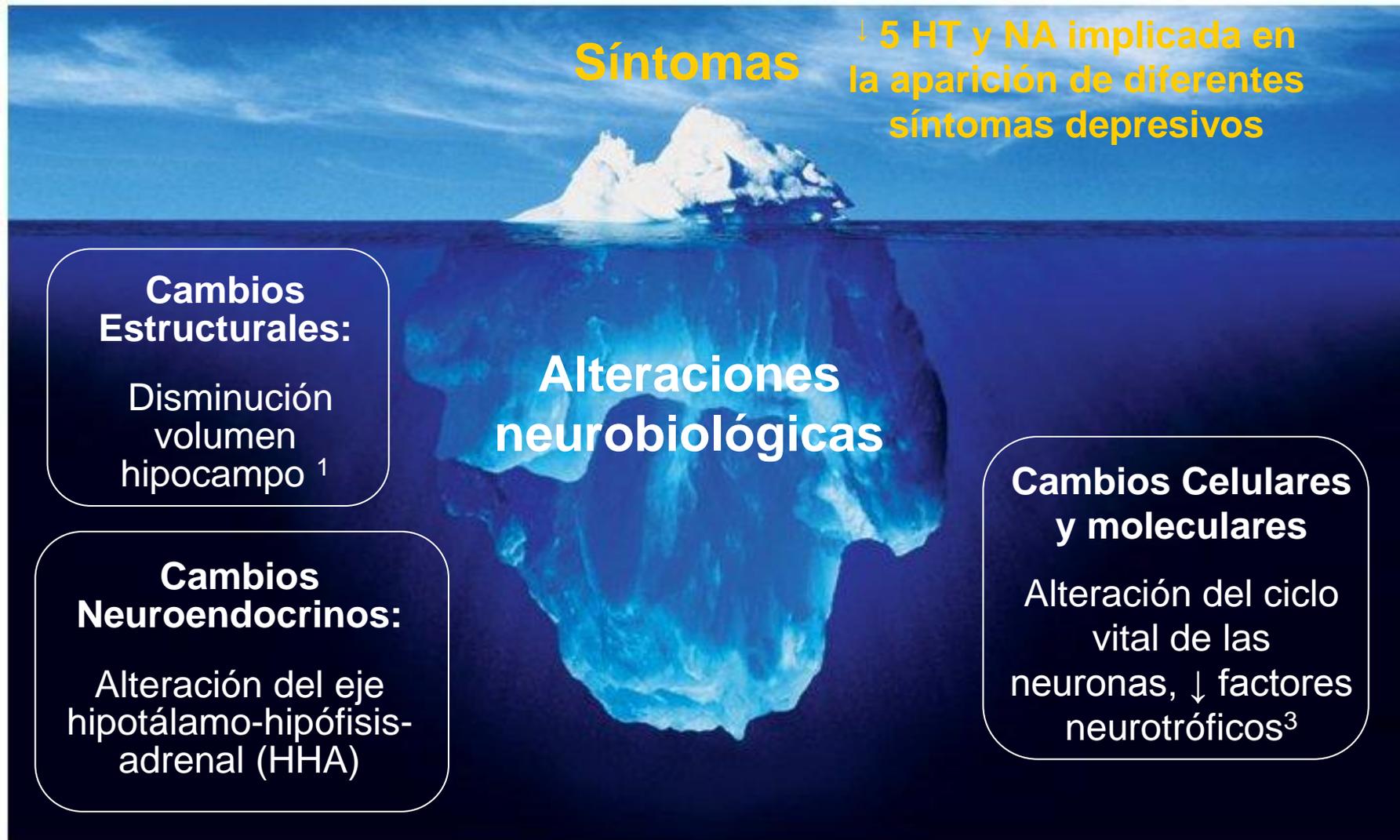


FARMACOS INDUCTORES DE TDM

- BETABLOQUEANTES
- AINES
- CORTICOIDES
- OPIACEOS
- LEVODOPA Y AMANTADINA
- BRONCODILATADORES
- DIGITAL
- PSICOFARMACOS



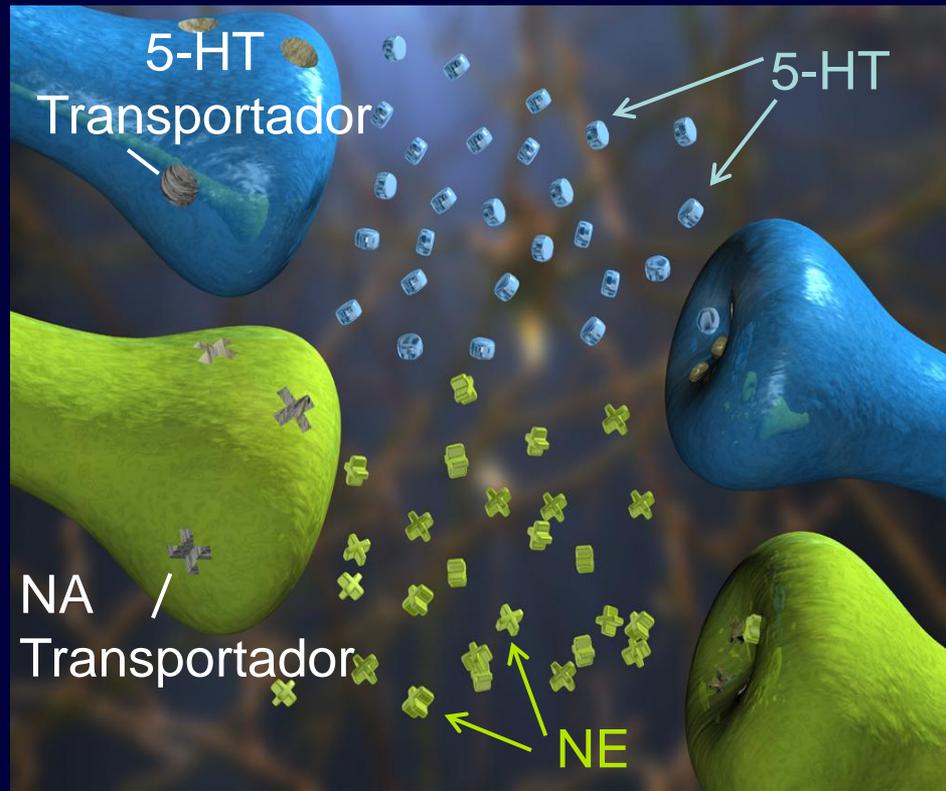
Alteraciones Neurobiológicas de la depresión



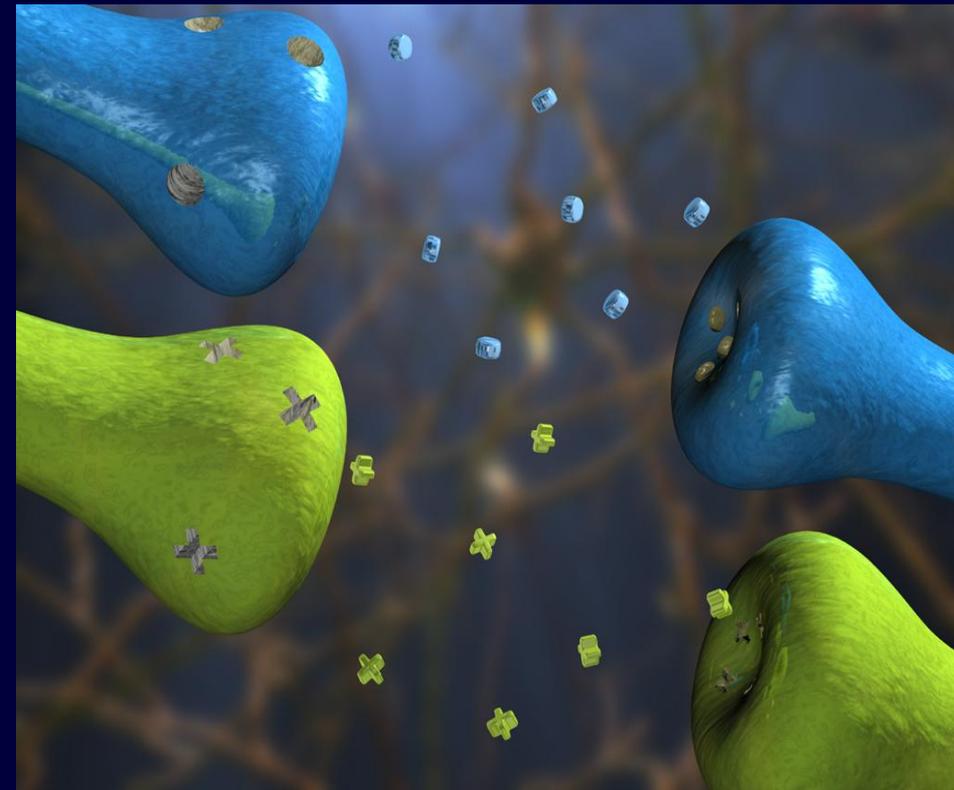


Disfunción Serotonina y noradrenalina-Origen de la depresión

Sano



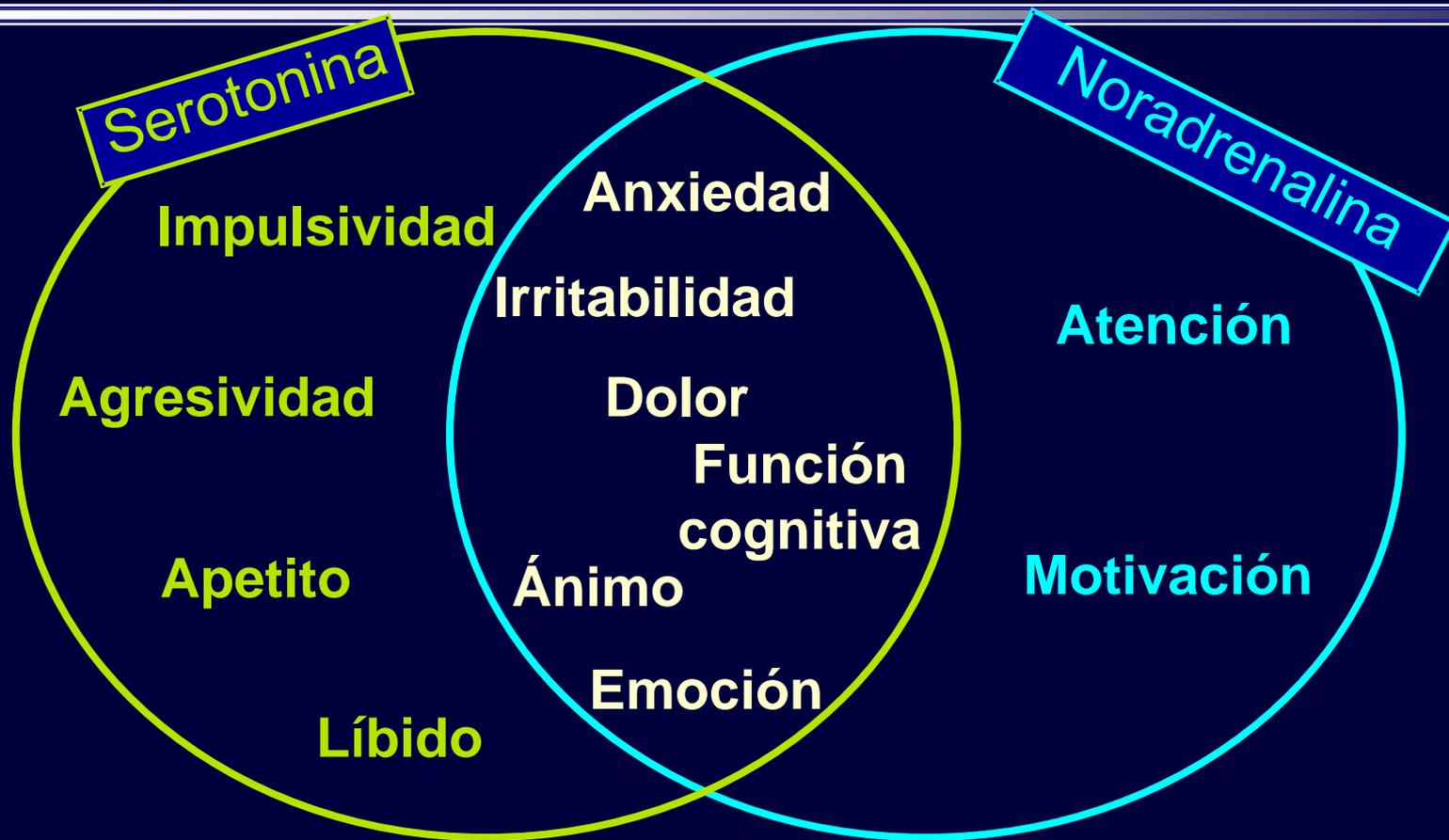
Depresión



Theoretical Representation



Áreas reguladas por la Serotonina y la Noradrenalina ¹⁻⁵



1. Adapted from: Stahl SM. *Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorder*. Cambridge University Press, United Kingdom. 2000: 65-109.
2. Verma, S, et al. *Int Rev Psychiatry*. 2000;12:103-114.

3. Blier P, et al. *J Psychiatry Neurosci*. 2001;26:37-43.
4. Doraiswamy PM, *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl12):30-35.
5. Frazer A, *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl12):16-23.

¿Por qué existen síntomas emocionales de ansiedad y también somáticos en la depresión?

Ansiedad

Alteraciones
psicomotoras

Ideas
de suicidio

Ideas
Obsesivas

Tristeza



Alteraciones
del sueño

Fobias

Sentimientos de
culpa/incapacidad

Falta de
Concentración

Irritabilidad

Anhedonia

Llanto

Alteraciones
del apetito/peso

Falta de energía

Dolor

Excesiva
preocupación
por la salud

Síntomas
Gastro-I

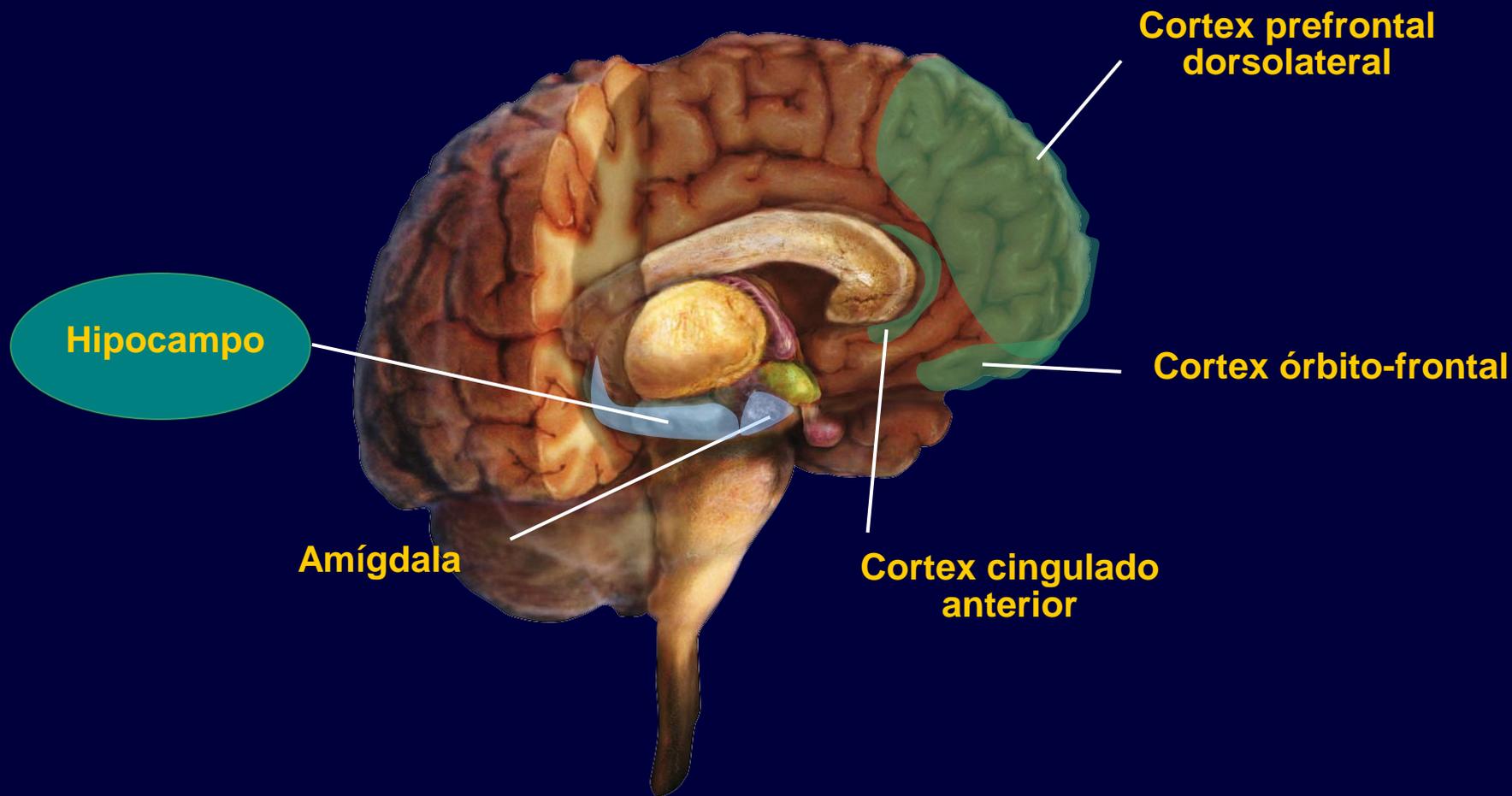
Múltiples
Síntomas físicos

1. U.S. Agency for Health Care Policy and Research. Depression in Primary Care: Vol. 1. Detection and Diagnosis. Rockville, MD: 1993.

2. Leuchter A, Jain R. Presented at the 15th Annual US Psychiatric and Mental Health Congress, October 28-31, 2002; Las Vegas, NV.



Estructuras cerebrales implicadas en la depresión



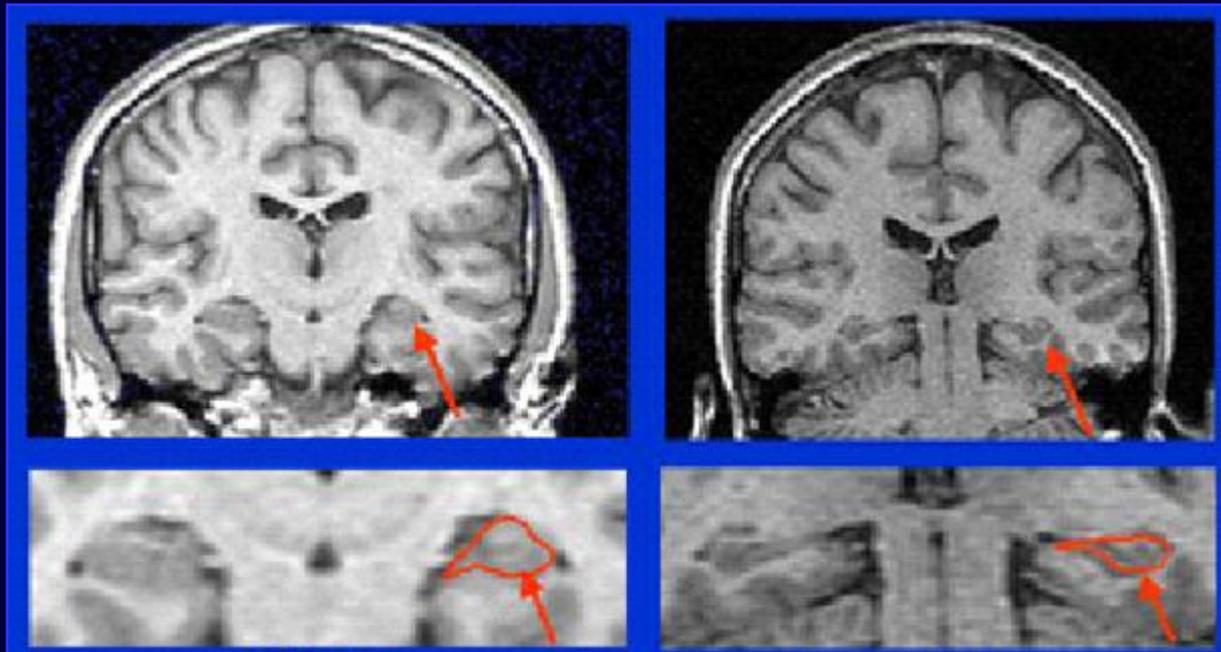
Adaptado de Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology, 2008.

Adaptado de Gibert Rahola J, et al. Todo lo que quiso saber de los psicofármacos y nunca se atrevió a preguntar. 3ª ed, Aula Médica, 2006



Cambios en el volumen del hipocampo asociado a la depresión

Atrofia del hipocampo en la depresión¹



Normal²

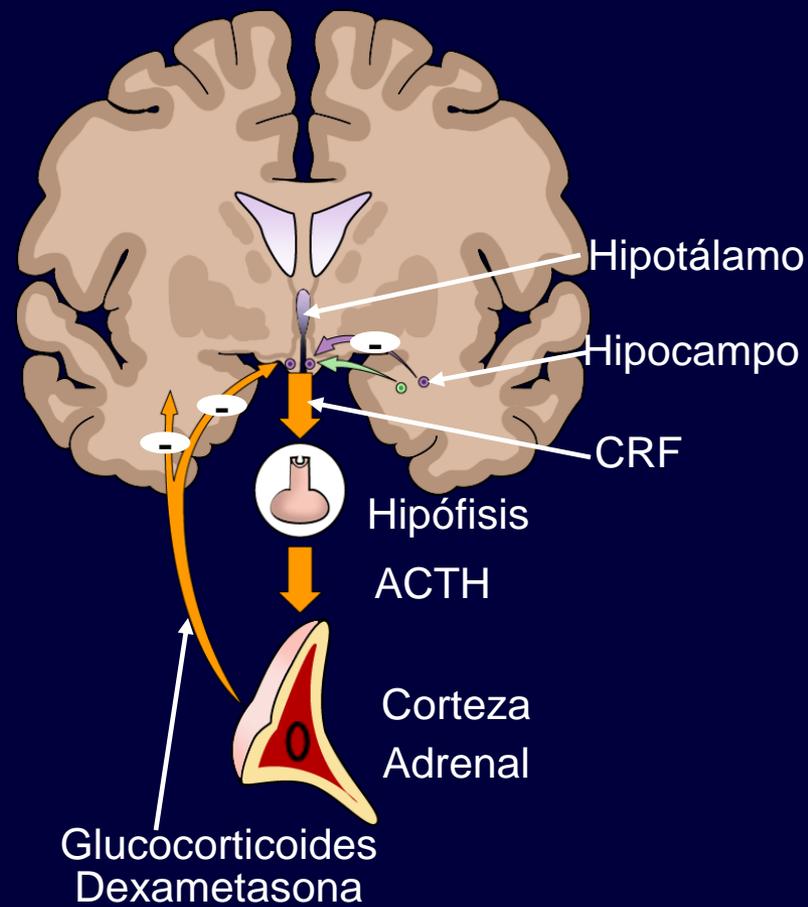
Depresión²

1. Bremner JD, et al. *Am J Psychiatry*. 2000;157(1):115-118.
2. Images courtesy of J Douglas Bremner, MD, Yale University.



Interacción entre el Hipocampo y el eje del estrés

La disfunción del hipocampo puede contribuir al **deterioro cognitivo** y a la **alteración neuroendocrina** observada en la depresión (\uparrow cortisol y de catecolaminas)^{1, 2}



CRF: Factor liberador de corticotropina

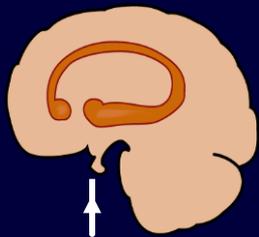
ACTH: Hormona adrenocorticotropa

1. Sheline YI. Biol Psychiatry. 2000;48(8):791-800.
2. Manji HK, et al. Nat Med. 2001;7(5):541-547.

Nestler et al. Neuron. 34 (1):13-25 (2002).



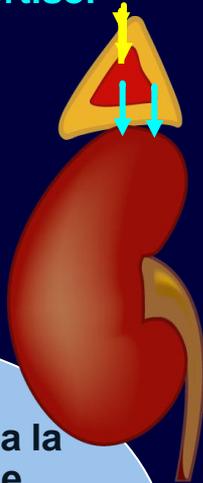
Las consecuencias sistémicas de la depresión



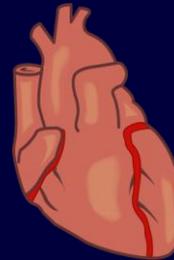
ACTH

1. El hipotálamo estimula la glándula pituitaria, que segrega de forma excesiva ACTH, que regula de forma continua las glándulas suprarrenales

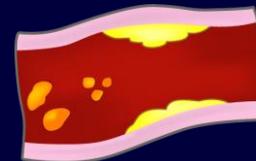
2. Las glándulas suprarrenales segregan una cantidad excesiva de **catecolaminas** y **cortisol**



5. El **Cortisol** antagoniza la **insulina** contribuyendo a la **dislipidemia**, **diabetes tipo 2** y **obesidad**; los **aumentos del cortisol** también **suprimen el sistema inmune**



3. Un aumento de **catecolaminas** puede llevar a la **isquemia miocárdica**, disminuir la variabilidad de la frecuencia cardíaca y contribuir a las **arritmias ventriculares**



4. Un aumento de las **catecolaminas** causa la activación plaquetaria; un aumento de citoquinas e interleuquinas puede también contribuir a la **aterosclerosis** y posible **hipertensión**



Factor Neurotrófico (BDNF), estrés y neurogénesis en el cerebro adulto

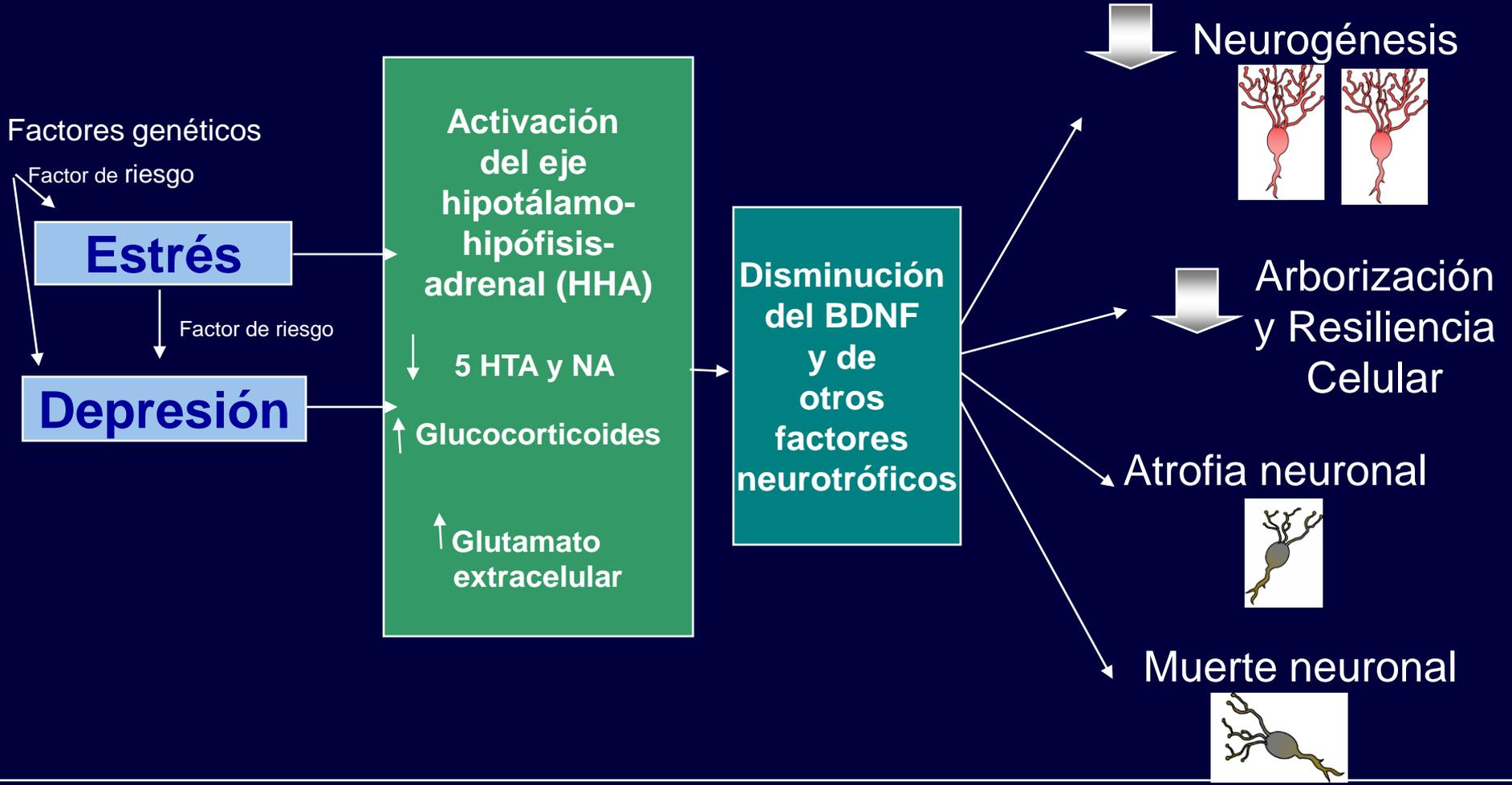
- El **hipocampo** es una de las áreas donde parece producirse neurogénesis¹
- La neurogénesis y el crecimiento y desarrollo neuronal se ven favorecidos por los **factores neurotróficos**, entre los que destaca el **BDNF**^{2*}
- Los factores neurotróficos modifican la transmisión sináptica de una manera dependiente de su actividad^{3*}
- La neurogénesis y la producción de BDNF están mediados por el **estrés**^{2,4*}

*En estudios preclínicos

1. Gould E. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21(2 suppl):46S-51S.
2. Duman RS, et al. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(7):597-606.
3. Kojima M, et al. *Neurosci Res*. 2002;43(3):193-199.
4. Eriksson PS, Wallin L. *Acta Neurol Scand*. 2004;110(5):275-280.



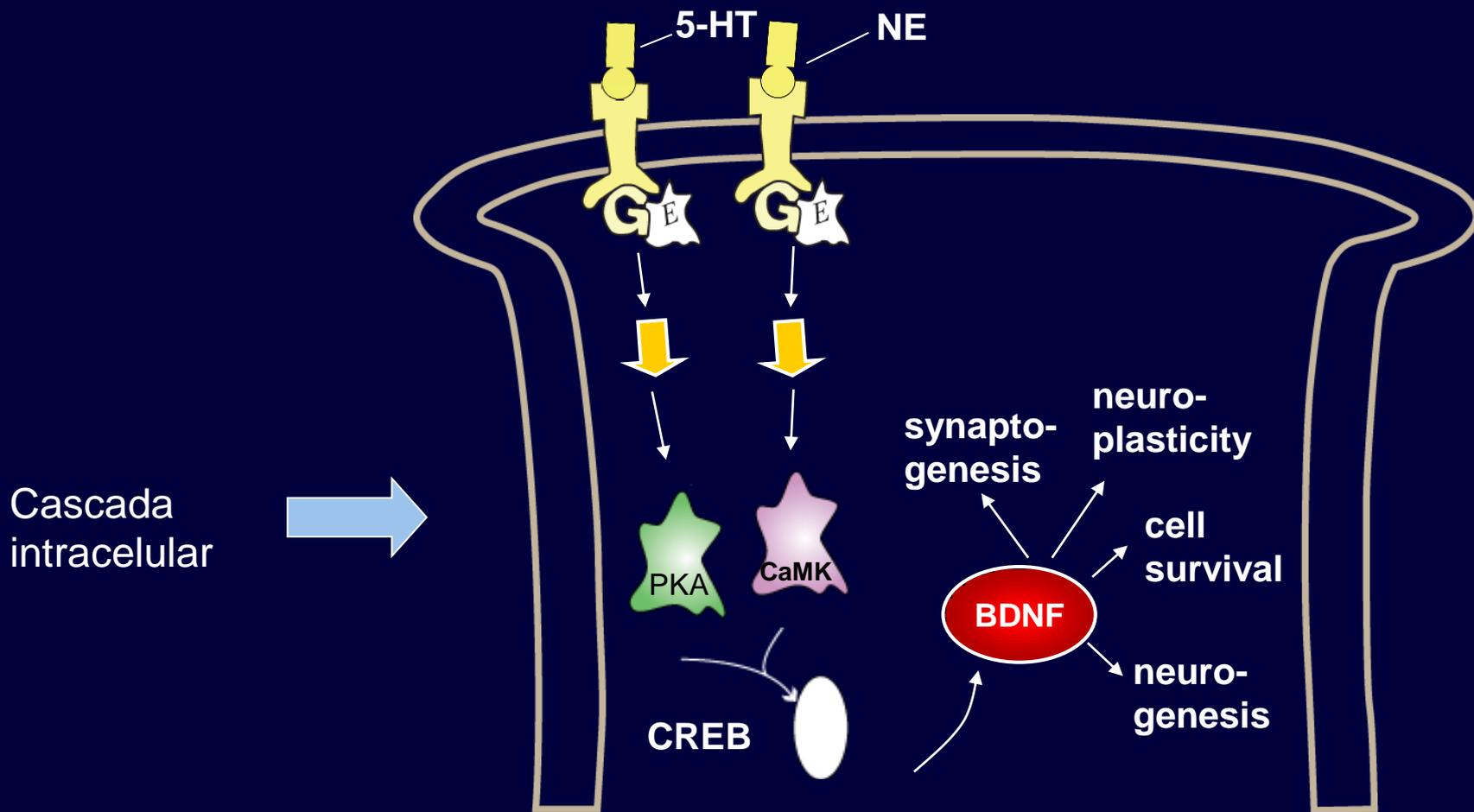
Depresión y neuroplasticidad



1. Adaptado de Manji HK et al. Nature Medicine 2001; 7: 541-547



Serotonina y noradrenalina aumentan el BDNF





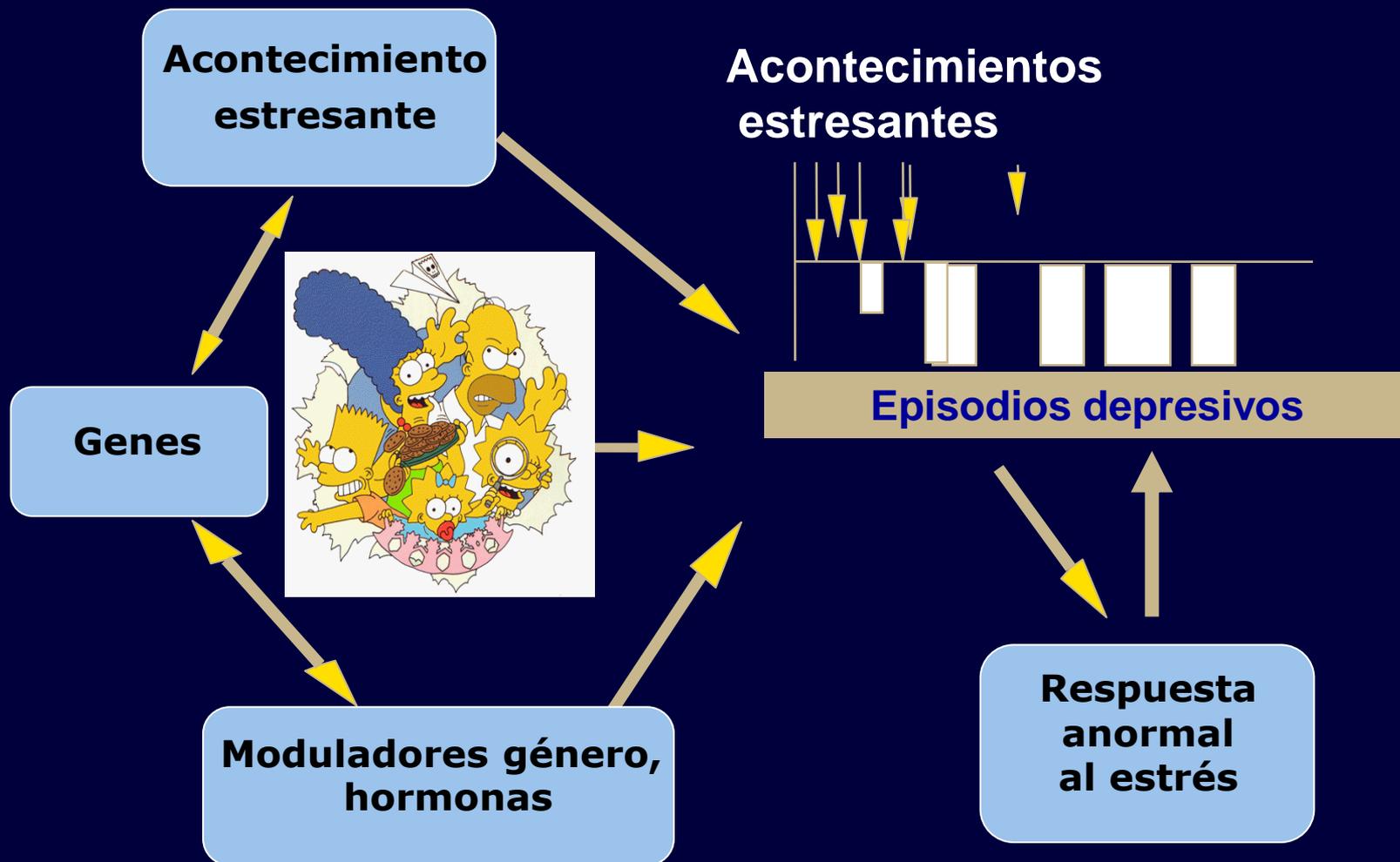
INCREMENTOS DEL BDNF

- LOS ANTIDEPRESIVOS
 - LAS TERAPIAS PSICOLÓGICAS
 - EL LITIO
 - LA TEC
 - EL EJERCICIO FÍSICO
 - LA INTERACCIÓN SOCIAL POSITIVA
-





Las enfermedades complejas se caracterizan por la interacción entre la vulnerabilidad biológica y su interacción con los factores ambientales





OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN (I)

- **Tratamiento personalizado valorando los factores predisponentes, precipitantes y cronificadores.**
- **Abordar las estrategias adaptativas disfuncionales y las distorsiones cognitivas.**
- **Aclarar y educar al paciente sobre la depresión y su tratamiento.**
- **Comprometer al paciente con el tratamiento con un manejo clínico a largo plazo.**



OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN (II)

- **Buscar la remisión completa de los síntomas.**
- **Disminuir el riesgo de recaídas y recurrencias.**
- **Minimizar el riesgo de suicidio.**
- **Restablecer el funcionamiento socio-laboral.**



TRATAMIENTO DE INICIO

El tratamiento ideal es combinado:

- **1º Psicofarmacológico:**
 - **Antidepresivos.**
 - **Benzodiazepinas al inicio, si fuera necesario.**
- **2º Psicoterapia. Las más usadas son⁽¹⁾:**
 - **La terapia cognitivo conductual (TCC).**
 - **La terapia interpersonal.**
 - **T. entrenamiento en resolución de problemas.**

⁽¹⁾ *Ebmeier K, Donaghey C, Steele. Novedades y debates actuales sobre la depresión. www.intramed.net 17 enero 2007*



TRATAMIENTO

- Metaanálisis Cochrane (Cil y Hatcher 03)

demostró que TODOS los antidepresivos mejoran los síntomas de la depresión en pacientes con una gran variedad de enfermedades con una frecuencia significativamente mayor que el placebo o que la ausencia de tratamiento.



PSICOTERAPIAS REGLADAS

- **Terapia cognitivo conductual (TCC)⁽¹⁾:**
 - Su premisa principal es que los síntomas depresivos surgen a partir de creencias disfuncionales y mediante procesos que resultan de experiencias tempranas del aprendizaje.
- **Terapia interpersonal⁽¹⁾:**
 - Se centra principalmente en las relaciones actuales y los procesos interpersonales más que en las relaciones pasadas y procesos intrapsíquicos.
- **Terapia de entrenamiento en resolución de problemas⁽¹⁾:**
 - Se utiliza un enfoque cognitivo conductual y el objetivo principal es modificar la naturaleza problemática de la situación actual, la reacción del paciente ante esta situación o ambas.

⁽¹⁾ Ebmeier K, Donaghey C, Steele. *Novedades y debates actuales sobre la depresión.*
www.intramed.net 17 enero 2007



FASES DE TRATAMIENTO DE LA DEPRESION

FASE	DURACIÓN	OBJETIVOS
Aguda	6/12 sem	Respuesta/Remisión
Continuación	4/9 meses	Prevención recaídas
Mantenimiento	≥ 1 año	Mantener remisión Prevención recurrencias



TASA DE RECURRENCIAS





Duración del tratamiento de la depresión según el número de episodios

Primer episodio		6/12 meses
Segundo episodio		3 a 5 años
Tercer episodio		INDEFINIDO



EVOLUCIÓN DE LA DEPRESIÓN (I)

- 1. Respuesta: reducción de la mitad o más de los síntomas con que debutó el trastorno depresivo.**
 - Respuesta parcial⁽¹⁾: reducción > 25% pero < 50%.
 - No hay respuesta⁽¹⁾: reducción < 25% de la escala basal.
- 2. Remisión: restablecimiento de la capacidad normal para su funcionamiento psicosocial y laboral.**
 - Hamilton D¹⁷ inferior o igual a 7.
- 3. Recuperación: remisión mantenida 6 meses o más.**

⁽¹⁾ Pérez V, Safont G, Álvarez E. Estrategias farmacológicas en la depresión resistente. En: Nuevas perspectivas en la depresión. Madrid: Aula Médica Ediciones. Edita Gilabert I; 2004.



EVOLUCIÓN DE LA DEPRESIÓN (II)

- 1. Recaída: reaparición TD antes de recuperación⁽¹⁾:**
 - Con criterios DSM-IV. En teoría es un retorno al episodio original⁽¹⁾.
- 2. Recurrencia: reaparición TD tras recuperación:**
 - Con criterios DSM-IV. En teoría es un nuevo episodio⁽¹⁾.
- 3. Resistencia: ausencia de mejoría suficiente tras el tratamiento con el fármaco, dosis y tiempo adecuados⁽²⁾.**
- 4. Depresión crónica: duración de 2 años o más de episodio depresivo⁽²⁾.**

⁽¹⁾ Pérez V, Safont G, Álvarez E. Estrategias farmacológicas en la depresión resistente. En: Nuevas perspectivas en la depresión. Madrid: Aula Médica Ediciones. Edita Gilabert I; 2004.

⁽²⁾ Vallejo J et al. Consenso español sobre el tratamiento de las depresiones. Fundación Española de Psiquiatría y Salud Mental. Barcelona: Edita Grupo Ars XXI de Comunicación S.L.; 2005.



FACTORES DE RIESGO PARA LA CRONIFICACIÓN DE LA DEPRESIÓN

- **Número de episodios previos.**
- **Antecedentes familiares.**
- **Edad de inicio temprana.**
- **Resistencia al tratamiento.**
- **Pronta recaída o recurrencia.**
- **Gravedad actual.**
- **Enfermedades médicas concomitantes.**



ES URGENTE CONSEGUIR QUE LOS PACIENTES ALCANCEN LA REMISIÓN

- “La **rápida remisión** de los síntomas depresivos es el predictor más importante del resultado favorable a largo plazo...” (N=196, estudio de 2 años)¹
- **La mayor duración** (>12 semanas) del episodio previo redujo la probabilidad de recuperación en un 37% (N=250, estudio de 2 años)²
- **La falta de respuesta adecuada al primer antidepresivo es un predictor de resistencia a futuros tratamientos** (N=996)⁴

1. Szadoczky E, et al. *J Affect Disord.* 2004;83(1):49-57.
2. Spijker J, et al. *J Affect Disord.* 2004;81(3):231-240.
3. Bair MJ, et al. *Arch Intern Med.* 2003;163(20):2433-2445.
4. Oswald P, et al. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15(suppl 3):S326.



Conclusiones finales I

- La **Depresión**:
 - frecuentemente tiene un **curso crónico y progresivo**
 - se asocia a **alteraciones neurobiológicas** cada vez más conocidas.
- El **tratamiento antidepresivo** podría tener una **función neuroprotectora** y limitar la afectación neuronal ligada a la Depresión
- Alcanzar la **remisión** es el factor más relacionado con un buen pronóstico a largo plazo de un episodio depresivo



Conclusiones finales II

Cada vez existen más **evidencias**, tanto clínicas como neurobiológicas, sobre la importancia de **tratar de forma efectiva la depresión desde el principio**. El **tratamiento temprano** puede **prevenir los cambios neurobiológicos** que empeoran el pronóstico de la depresión¹