

Cambio en las Conceptualizaciones del Trastorno Depresivo Mayor

Antes	Ahora
Situacional versus endógena	Interacción: Biología x Entorno ¹
Se esperaban elevadas tasas de respuesta al tratamiento	Trastorno progresivo con peor pronóstico asociado al paso del tiempo ²
Sin patología celular conocida. Se creía en un posible "desequilibrio químico"	Evidencia clara de patología celular ³
Actitud basada en el ensayo-error; prescripción por hábito; tratamientos cortos	Tratamiento agresivo, individualizado y que propende por la remisión sostenida ⁴

1. National Human Genome Research Institute. Available at: www.genome.gov/10000865; 2. Kendler et al. Am J Psychiatry 2000;157:1243-51; 3. Rajkowska et al. CNS Neurol Disord Drug Targets 2007;6:219-33; 4. APA. Am J Psychiatry 2000;157(4 suppl):1-45

PFOL©2016

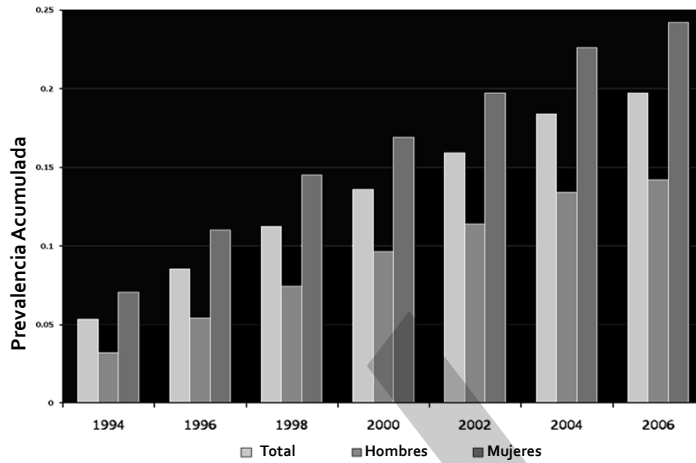
La Prevalencia (%) del TDM en Estudios Transversales/Retrospectivos (WMH)

	Prevalencia en vida	Prevalencia 12 m.	Edad de inicio
I. Países de Ingresos Altos			
Francia	21.0 ± 1.1	5.9 ± 0.6	28.4 (19.3 a 38.9)
Alemania	9.9 ± 0.6	3.0 ± 0.3	27.6 (18.6 a 39.6)
Italia	9.9 ± 0.5	3.0 ± 0.2	27.7 (19.1 a 39.1)
Japón	6.6 ± 0.5	2.2 ± 0.4	30.1 (20.8 a 45.3)
España	10.6 ± 0.5	10.6 ± 0.8	30.0 (19.7 a 44.3)
Estados Unidos	19.2 ± 0.5	8.3 ± 0.3	22.7 (15.1 a 34.6)
TOTAL	14.6 ± 0.2	5.5 ± 0.1	25.7 (17.3 a 37.2)
II. Países de Ingresos Medios y Bajos			
Brazil	18.4 ± 0.8	10.4 ± 0.6	24.3 (17.2 a 35.8)
Colombia	13.3 ± 0.6	6.2 ± 0.4	23.5 (15.6 a 33.6)
México	8.0 ± 0.5	4.0 ± 0.3	23.5 (16.7 a 34.0)
China	6.5 ± 0.4	3.8 ± 0.3	18.8 (14.9 a 23.4)
TOTAL	11.1 ± 0.2	5.9 ± 0.2	24.0 (17.0 a 34.8)

Bromet E et al. BMC Medicine 2011;9:90

PFOL©2016

La Prevalencia de TDM a Largo Plazo es Mayor de lo que se Afirmaba



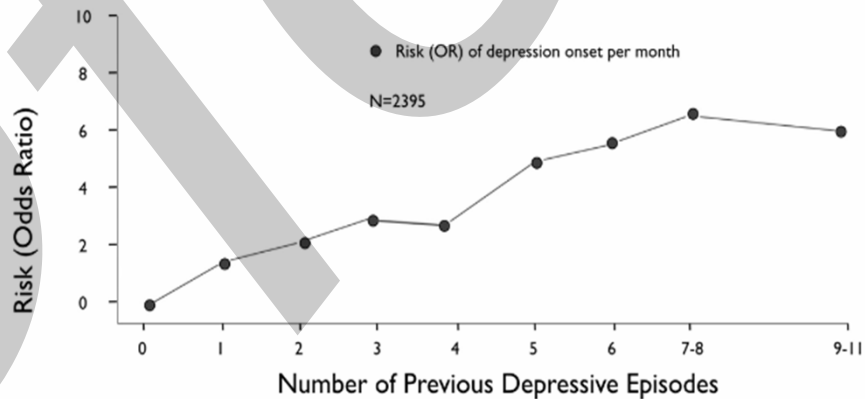
Al menos un EDM durante 12 años:
 M = 24.2%
 H = 14.2%
 Total = 19.7%

Estudio Canadiense longitudinal, National Population Health Survey (NPHS) [1994-2006]

Patten SB. BMC Psychiatry 2009;9:19

PFOL©2016

El Número de Episodios Depresivos Previos Aumenta la Probabilidad de Recurrencia



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

PFOL©2016

Intensidad de la Depresión Luego de 6 Meses de Seguimiento

	<u>Ptes con 1er EDM</u>	<u>Ptes con 2o EDM</u>	<u>Ptes con ≥3 EDM</u>
Número de pacientes	163	157	165
Puntaje HDRS-17	9.4 ± 6.9	10.6 ± 7.3#	12.2 ± 7.2**
Ánimo depresivo	1.8 ± 1.9	2.0 ± 1.8	2.4 ± 1.9**
Alteraciones del sueño	1.9 ± 1.6	1.9 ± 1.6##	2.4 ± 1.6**
Retardo psicomotor	0.5 ± 0.7	0.6 ± 0.7	0.7 ± 0.7*
Ansiedad	1.5 ± 1.2	1.5 ± 1.3	1.7 ± 1.3
Síntomas somáticos	2.0 ± 1.9	2.3 ± 2.0	2.6 ± 2.0**
Disfunción sexual	0.6 ± 0.7	0.7 ± 0.7	0.8 ± 0.7
N (%) de respondedores	118 (72.4%)	100 (63.7%)	92 (55.8%)
N (%) de remitores (HDRS ≤ 7)	80 (49.1%)	64 (40.8%)	52 (31.5%)**

Diferencia entre grupos: 1º y 3º, *p<0.05; **p<0.01; 2º y 3º, #p<0.05; ##p<0.01

Rybakowski et al. Eur Psychiatry 2004; 19:258-263

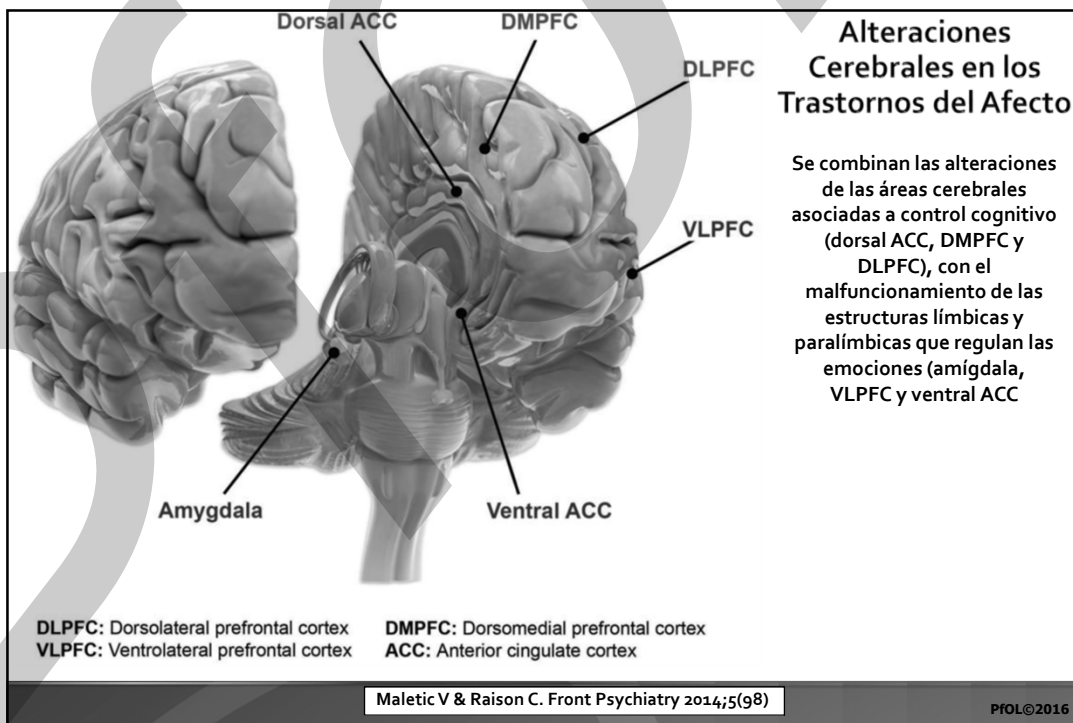
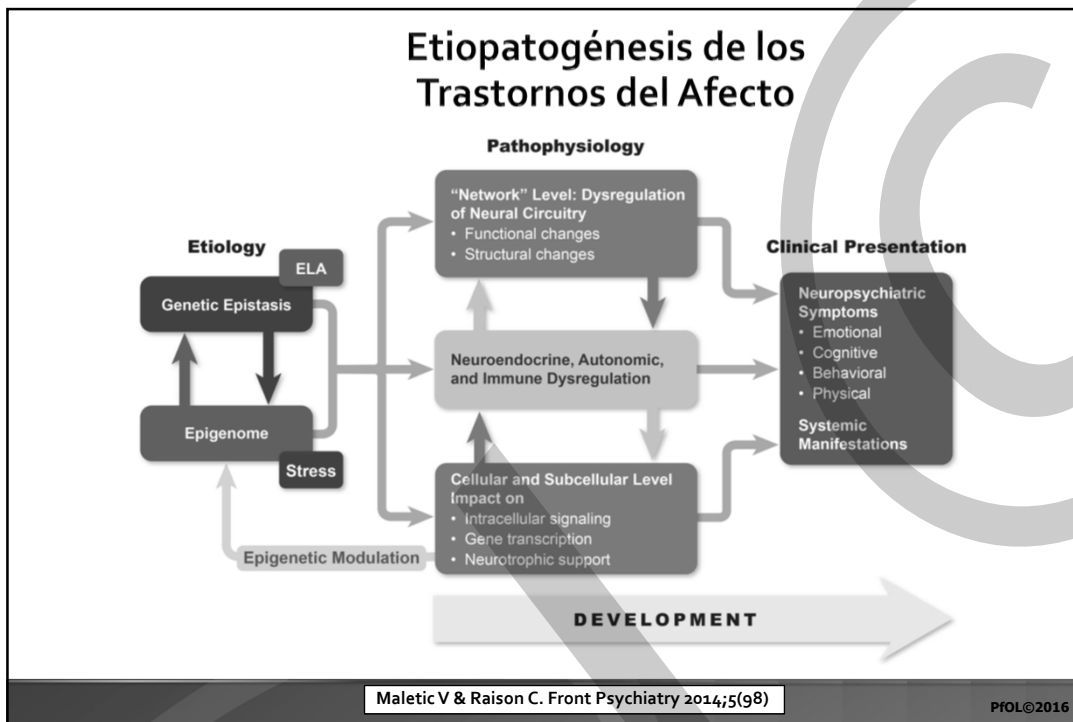
PFOL©2016

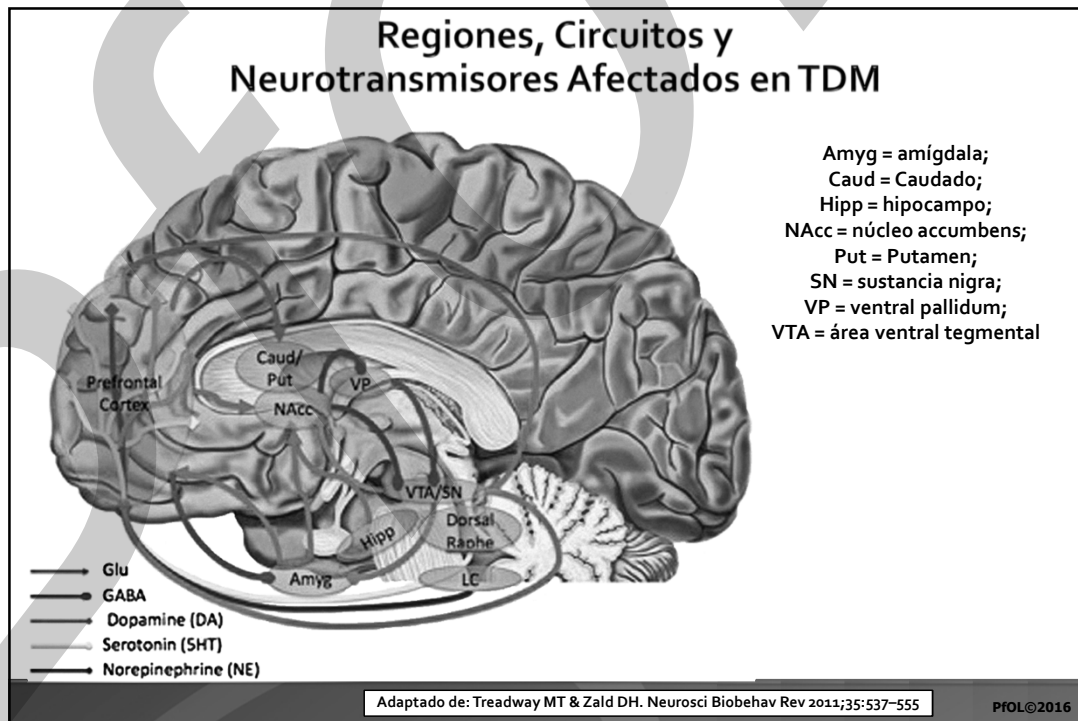
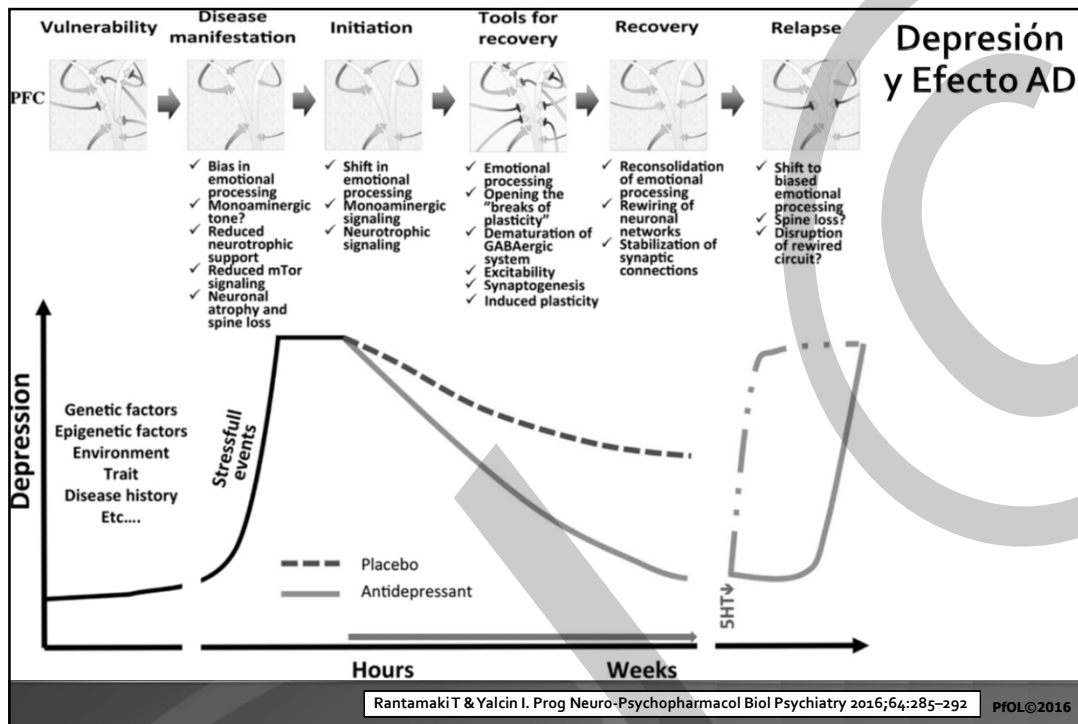
Depresión en Pacientes con Enfermedades NO Psiquiátricas

<u>Comorbid Medical Illness</u>	<u>Prevalence Rate (%)</u>
Cardiac Disease	17–27 (Rudisch and Nemeroff 2003)
Cerebrovascular Disease	14–19 (Robinson 2003)
Alzheimer's Disease	30–50 (Lee and Lyketsos 2003)
Parkinson's Disease	4–75 (McDonald et al 2003)
Epilepsy	
Recurrent	20–55 (Kanner 2003)
Controlled	3–9 (Kanner 2003)
Diabetes	
Self-reported	26 (Anderson et al 2001)
Diagnostic interview	9 (Anderson et al 2001)
Cancer	22–29 (Raison and Miller 2003)
HIV/AIDS	5–20 (Cruess et al 2003)
Pain	30–54 (Campbell et al 2003)
Obesity	20–30 (Stunkard et al 2003)
General Population	10.3 (Kessler et al 1994)

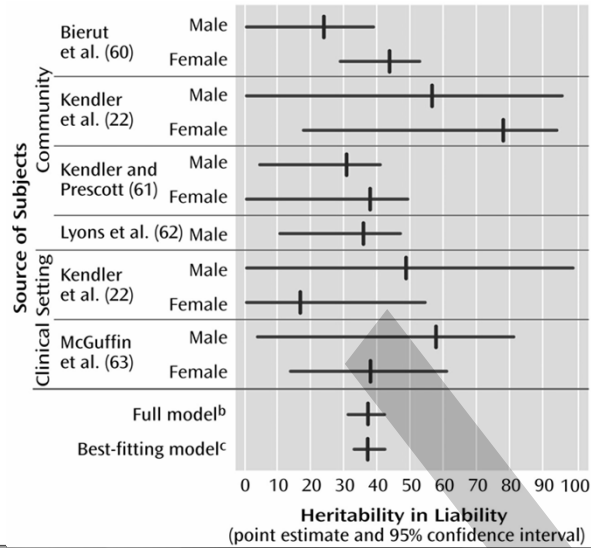
Evans et al. BIOL PSYCHIATRY 2005;58:175–189

PFOL©2016





Heredabilidad General del TDM (Meta-Análisis de Estudios en Mellizos)



En los estudios de mellizos el riesgo de heredabilidad es de 37% (95% CI=31%-42%) con marcado efecto del ambiente individual específico: 63% (95% CI=58%-67%)

Sullivan PF et al. Am J Psychiatry 2000; 157:1552-62

PFOL©2016

Genes con Evidencia de Asociación a Depresión

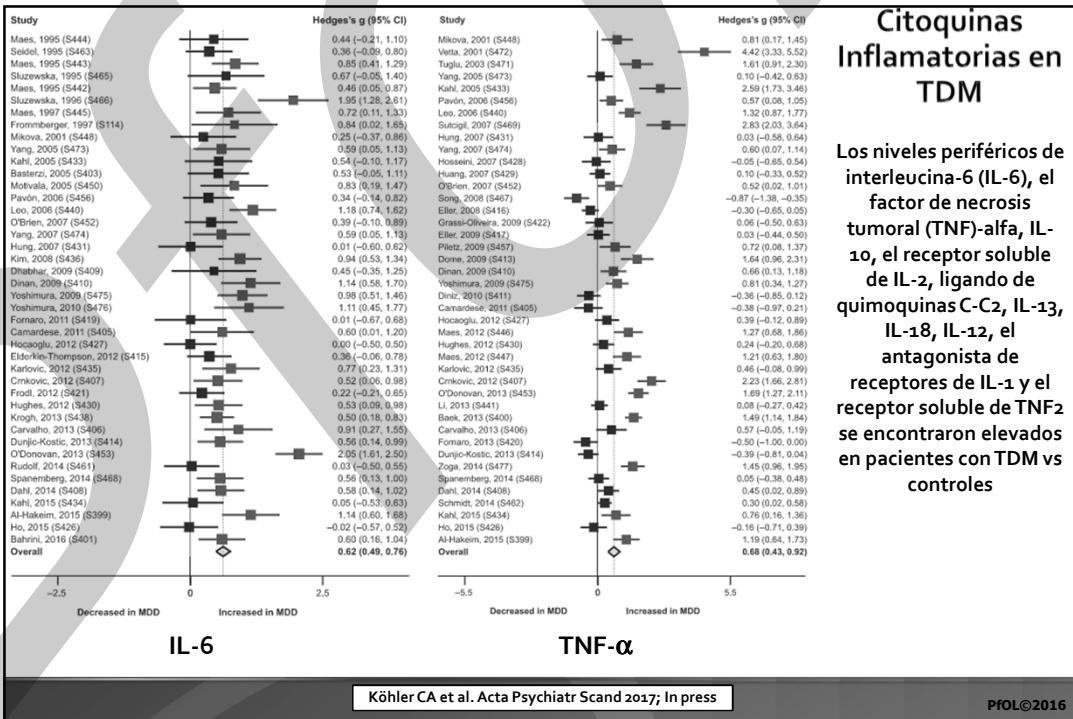
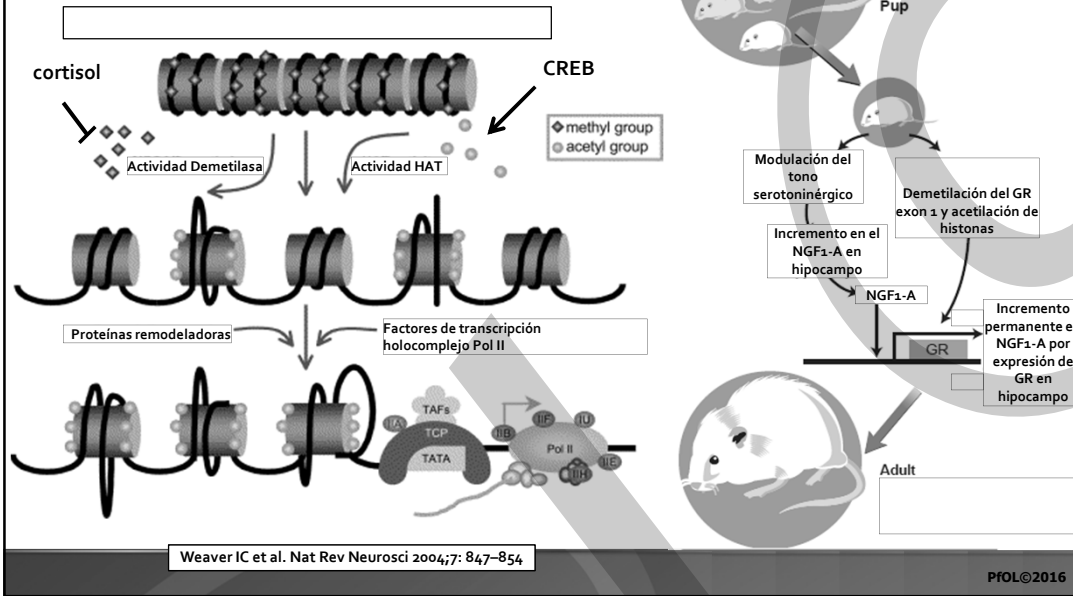
Gen	Polimorfismo	Método de estudio
<i>SLC6A15</i> (Transportador de aminoácidos) Glutamato	SNP: <i>rs1545843</i> - AA = ↓ en vol. hipocampo	GWAS
<i>SLC6A4</i> (5-HTT)	S = < actividad del 5-HTT	CGCC, Meta-análisis
<i>DRD4</i> (r. D4) Inhibe AC y ↓ AMPc	48-bp VNTR: exon 3	CGCC, Meta-análisis
<i>APOE</i> (Apolipoproteína E) Catabolismo de TGs	Dos SNPs: <i>rs429358</i> + <i>rs7412</i> alelo ϵ_3 vs. ϵ_2	CGCC, Meta-análisis
<i>GNB3</i> (proteína de unión a Guanina - proteínas G)	SNP: <i>rs5445</i> TT = > actividad de proteína G	CGCC, Meta-análisis
<i>MTHFR</i> ↓ 5-Metilenetetrahidrofolato reductase = ↓ niveles de homocisteína	SNP: <i>rs1801133</i> TT = < actividad de MTHFR	CGCC, Meta-análisis
<i>SLC6A3</i> (DAT1)	40-bp VNTR: <i>rs28363170</i> = < afinidad a DAT1	CGCC, Meta-análisis
<i>C5orf20</i> (DCNP1) Expresada en células dendríticas, que activan células T y B	SNP: <i>rs12520799</i> TT = DCNP1 corto	GWAS + CGCC
<i>TNF</i>	SNP: <i>rs769178</i> C vs. A	GWAS + CGCC
<i>NPY</i>	SNP: <i>rs16147</i> T = < NPY; SNP: <i>rs16139</i> C = < NPY	GWAS + CGCC
<i>SLC6A2</i> (NET)	SNP: <i>rs5558</i> G = > actividad del NET	GWAS + CGCC
<i>OPML</i> : Molécula de adhesión / proteína de unión opioidérgica a receptores y proteínas G. Colocalizado con 5-HT, GABA	SNP: <i>rs12276491</i> AG vs. AA	Family-based linkage analysis + GWAS for linked regions
<i>FKBP5</i> (Proteína de unión a FK506) Inhibidor de r. de GC	Cinco SNPs = riesgo de depresión por trauma	Estudio CG prospectivo
<i>CRHR1</i> (r. de CRF1)	Múltiples SNPs riesgo de depresión por abuso en la niñez	Estudio CG retrospectivo
<i>BDNF</i>	SNP: <i>rs6265</i> A vs. G = < BDNF	Estudio CG prospectivo

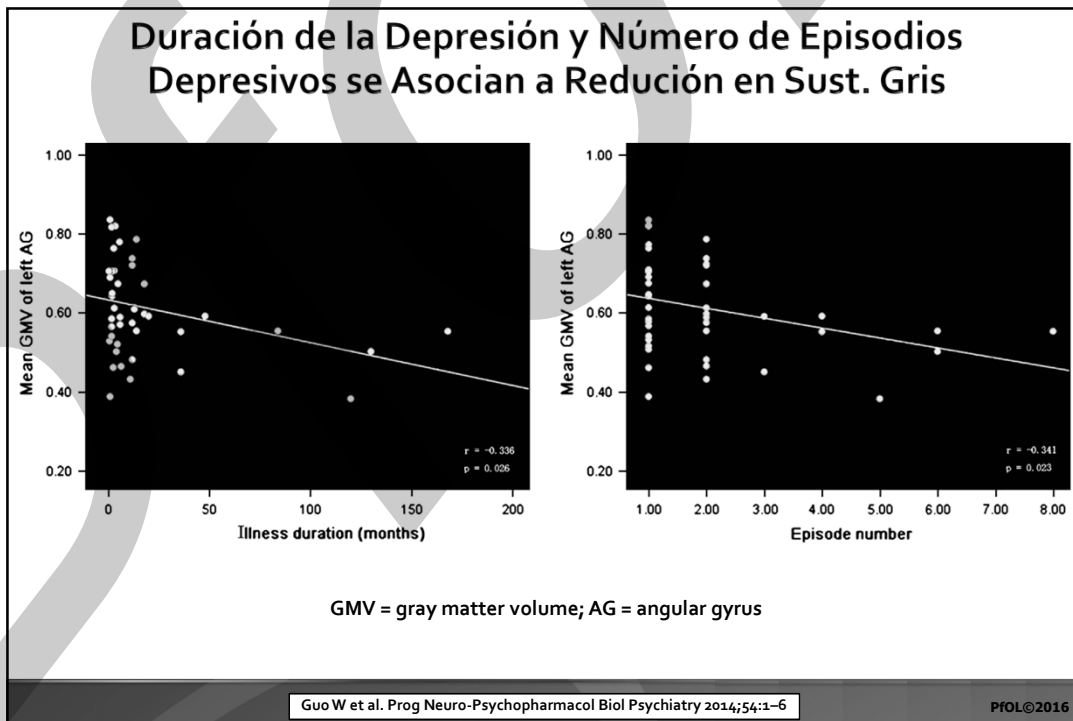
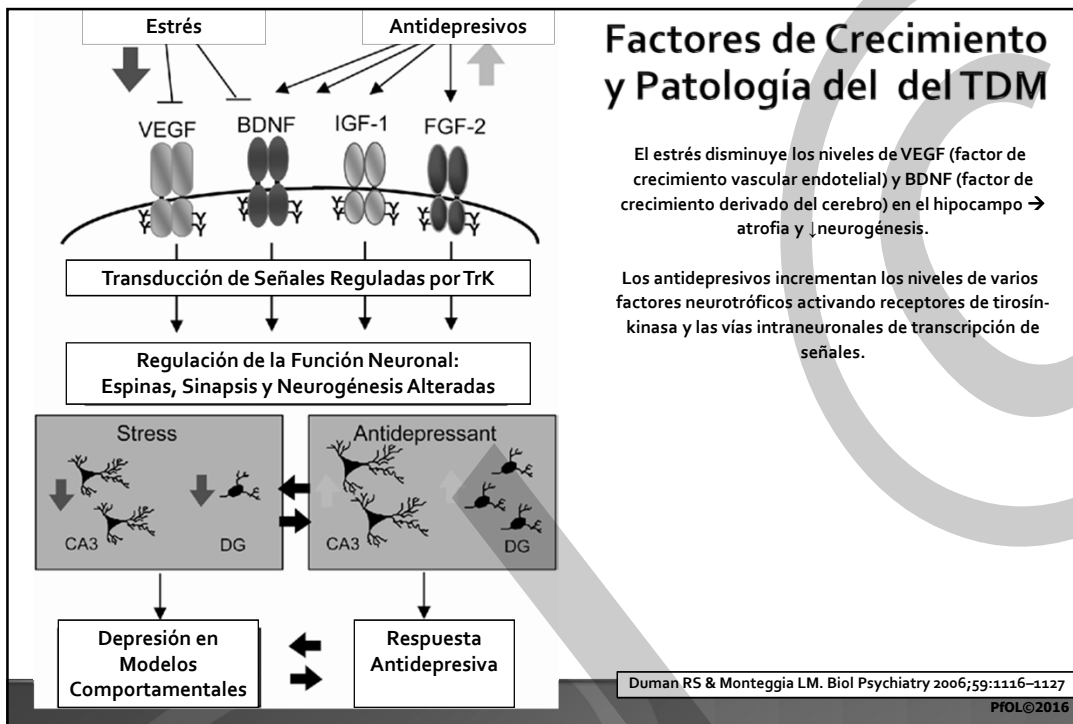
GWAS = Genome-wide association study, CGCC = Candidate gene case-control association studies; SNP = single-nucleotide polymorphisms

Pryce CR & Klaus F. Neurosci Biobehav Rev 2013;37:1380-402

PFOL©2016

El Estrés Puede Afectar la Transcripción Genética por Metilación del ADN





Disminución en Volumen de Sustancia gris en Hipocampo en Pacientes con TDM

