

SUBTIPIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS UNIPOLARES:

Inflamación, Genética, Género, Neurobiología e Impacto en el tratamiento

Jorge M Tamayo, M.D., B.Sc.(Pharm.)
Dpto. Psiquiatría, Universidad CES, Medellín, Colombia
Dpto. Psicología, U.P.B., Medellín, Colombia



Diferencias de Género en Depresión Mayor

- 2 Interacción Genética x Entorno en Depresión Mayor
- 3 Procesos Inflamatorios en Depresión Mayor
- 4 Neurobiología en Depresión Mayor



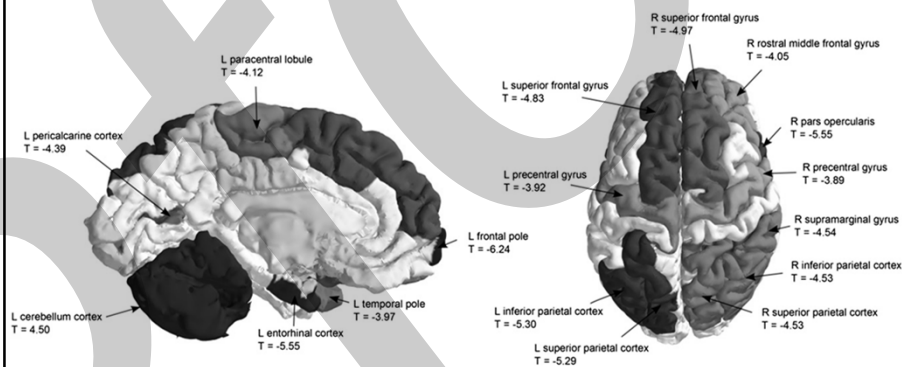
Diferencias de Género en Prevalencia y Génesis del TDM

- La proporción típica 2: 1 de la depresión (M vs. H) se alcanza desde los 12 años y se mantiene hasta la vejez.
- Los estudios de Interacción Gen x Entorno indican efectos pleiotrópicos de los genes, lo que influye en la distribución desigual de fenotipos de internalización / externalización por género.
- Las adolescentes son particularmente susceptibles a los efectos de activación de las hormonas sexuales. Estas hormonas interactúan con las relaciones intrapersonales, incluida la generación de estrés.
- La experiencia del abuso sexual infantil, más común en las niñas y la inequidad de género, contribuye al aumento del riesgo.
- Una respuesta aplanada del cortisol al estrés en períodos con altas concentraciones de estrógenos, exponen a depresión atípica (hipoactivación del eje HHA).

Kuehner C. Lancet Psychiatry 2017; 4:146–58; Salt RH et al. Psychol Bull 2017; Apr 27 [Epub ahead of print]

© PÍOL 2017

Diferencias de Género en el Conectoma Estructural del Cerebro Humano



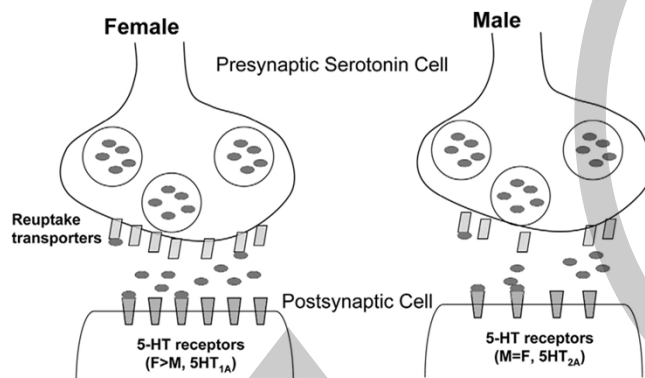
Rojo indica mejor conectividad en mujeres y azul, en hombres

Los cerebros masculinos están estructurados para facilitar la conectividad entre la percepción y la acción coordinada (habilidades motoras y espaciales). Los cerebros femeninos han evolucionado para facilitar la comunicación entre el procesamiento analítico e intuitivo (habilidades cognitivas sociales y de memoria)

Ingalhalikar M et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2014;111:823-8

© PÍOL 2017

Diferencias de Género en la Sinapsis Serotoninérgica



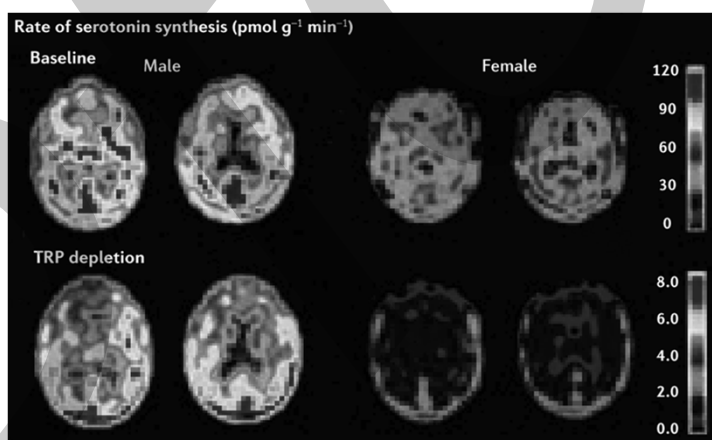
Activación de los receptores de estrógeno por el estradiol disminuye el número de receptores 5-HT_{1A} pre y postsinápticos.

La activación de los receptores de estrógenos también incrementa la expresión del transportador de serotonina, la liberación de BDNF y la fosforilación del receptor TrkB.

Cosgrove KP et al. Biol Psychiatry 2007;62:847-855; Borrow AP & Cameron NM. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 2014;54:13-25

© PÍOL 2017

Tasa de Síntesis de Serotonina Hombres y Mujeres



En hombres y mujeres saludables:

La tasa promedio de síntesis de 5-HT fue 52% mayor en hombres que en mujeres tanto al inicio como después de la depleción de triptófano

Nishizawa S et al. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:5308-5313; Sakai Y et al. Neuroimage 2006;33:815-24

© PÍOL 2017



Diferencias en Respuesta a Antidepresivos Según el Género

- No hay consenso al respecto debido a las diferencias metodológicas y diagnósticas empleadas en los diferentes estudios.
- Algunos estudios sugieren que las mujeres en edad reproductiva responden mejor a los ISRS mientras que los hombres responden mejor a los ATC. Esto es rebatido por estudios recientes.
- En depresión atípica un estudio sugiere que los IMAOs son superiores a los ATC en mujeres mientras en hombres es lo contrario.
- Un par de meta-análisis descartan algún efecto del género en la respuesta a ATC u otros antidepresivos.

Sramek JJ et al. Dialogues Clin Neurosci 2016;18:447-457

© PFOU 2017

Interacciones Género-Edad-Remplazo Hormonal y Remisión con Antidepresivos

Subgroup	Women			Men		
	PBO ^a	SSRI	VEN	PBO	SSRI	VEN
<50 years	26% (54/211)	36% (127/350)	44% (172/394)	28% (35/123)	36% (72/200)	45% (106/233)
≥50 years	17% (11/65)	28% (37/131)	48% (78/161)	21% (10/47)	35% (24/68)	41% (26/63)
HRT -	16% (7/45)	27% (28/105)	50% (63/127)	NA ^b	NA	NA
HRT +	20% (4/20)	35% (9/26)	44% (15/34)	NA	NA	NA

Meta-análisis de 8 estudios clínicos doble-ciego controlados.

PBO, placebo; SSRI, Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina; VEN, venlafaxina; HRT, Terapia de Reemplazo Hormonal; NA, no aplicable

En Mujeres, la pobre respuesta a ISRS en el grupo de mayor edad ($p < .04$) es compensada con la adición de la terapia de reemplazo hormonal

Thase ME et al. Journal Of Women's Health 2005;14:609-616

© PFOU 2017



Interacción Genética x Entorno en Depresión Mayor

- 1 Diferencias de Género en Depresión Mayor
- 3 Procesos Inflamatorios en Depresión Mayor
- 4 Neurobiología en Depresión Mayor



© PFOL 2017

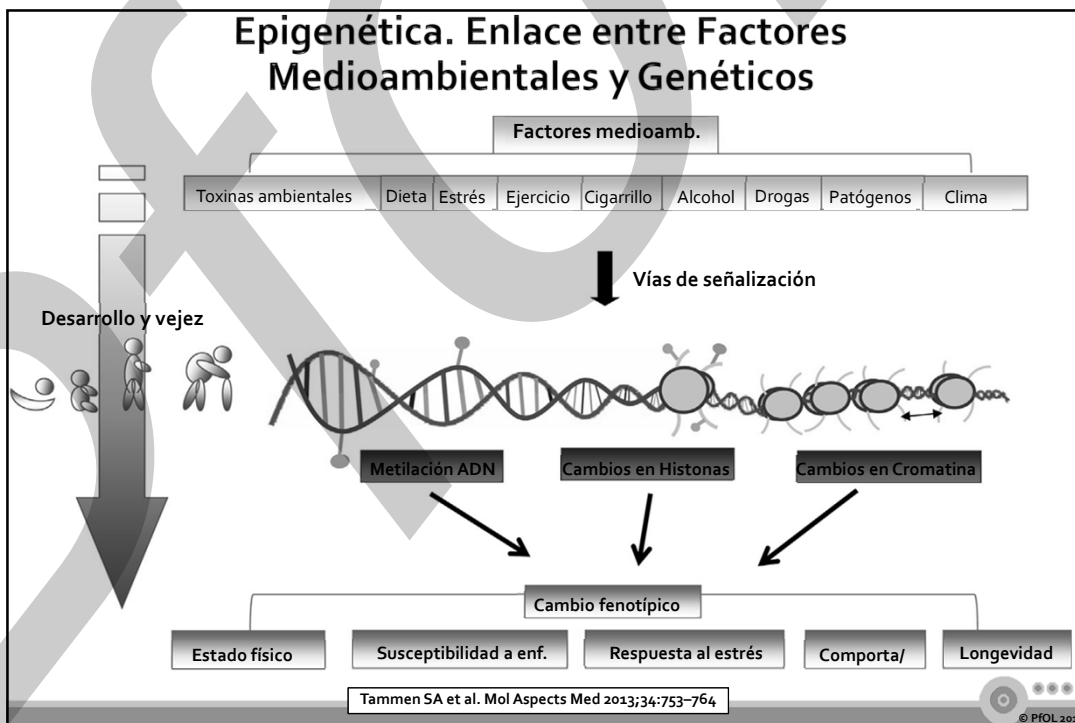
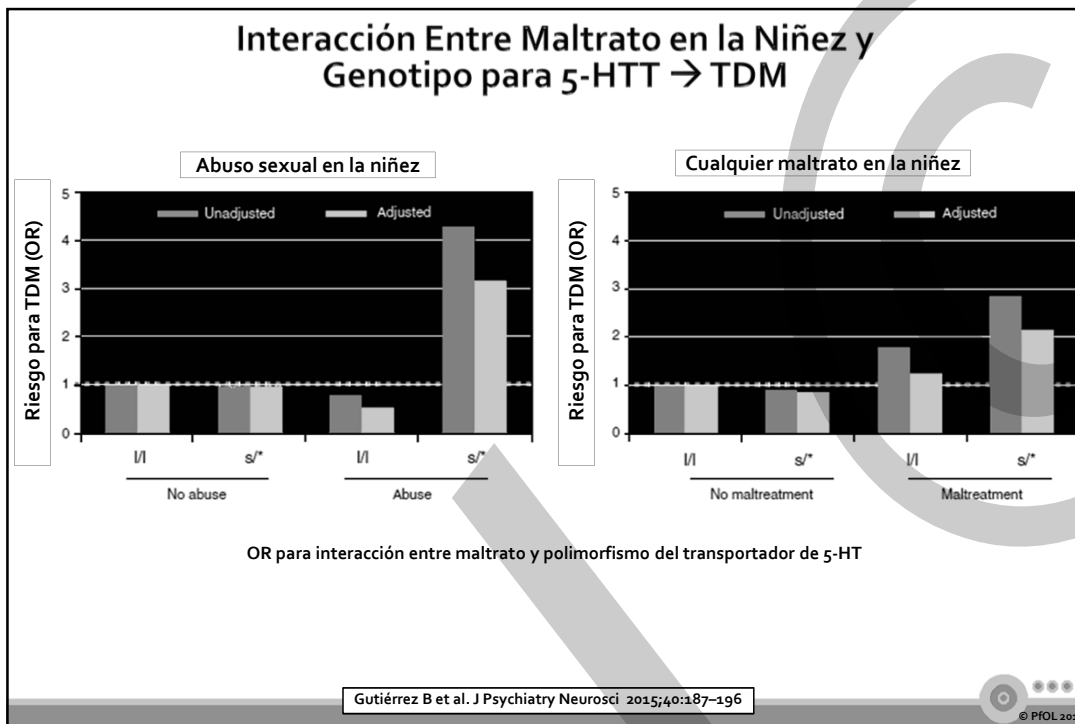
La Psicobiología de la Depresión. Más Allá de Un Único Fenotipo

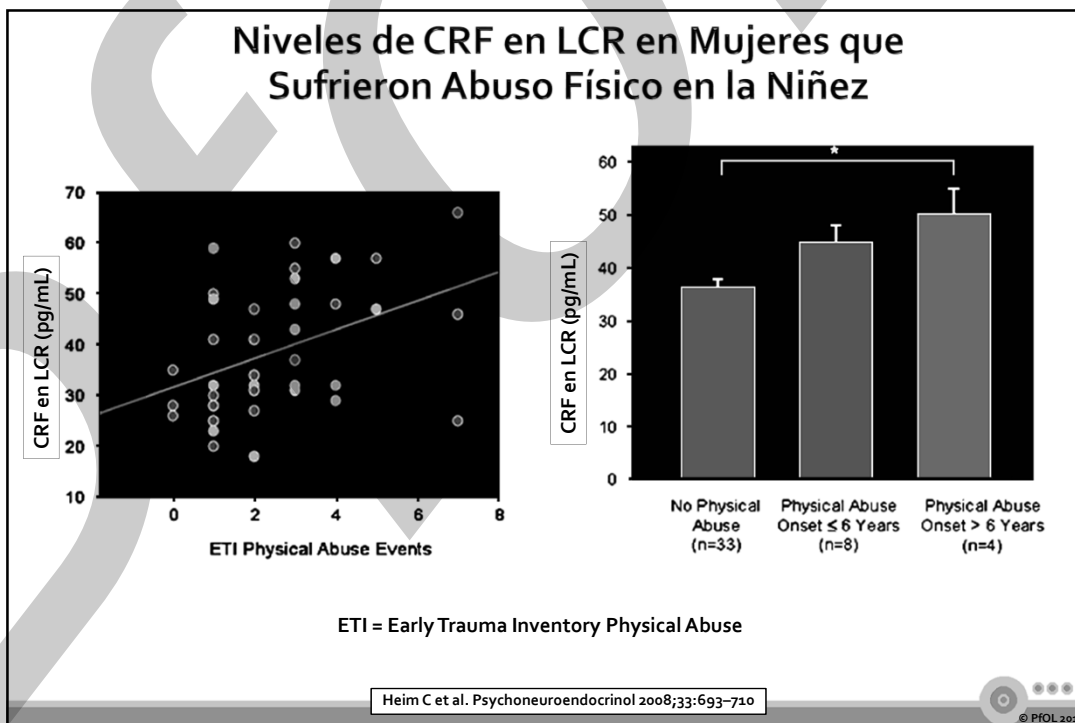
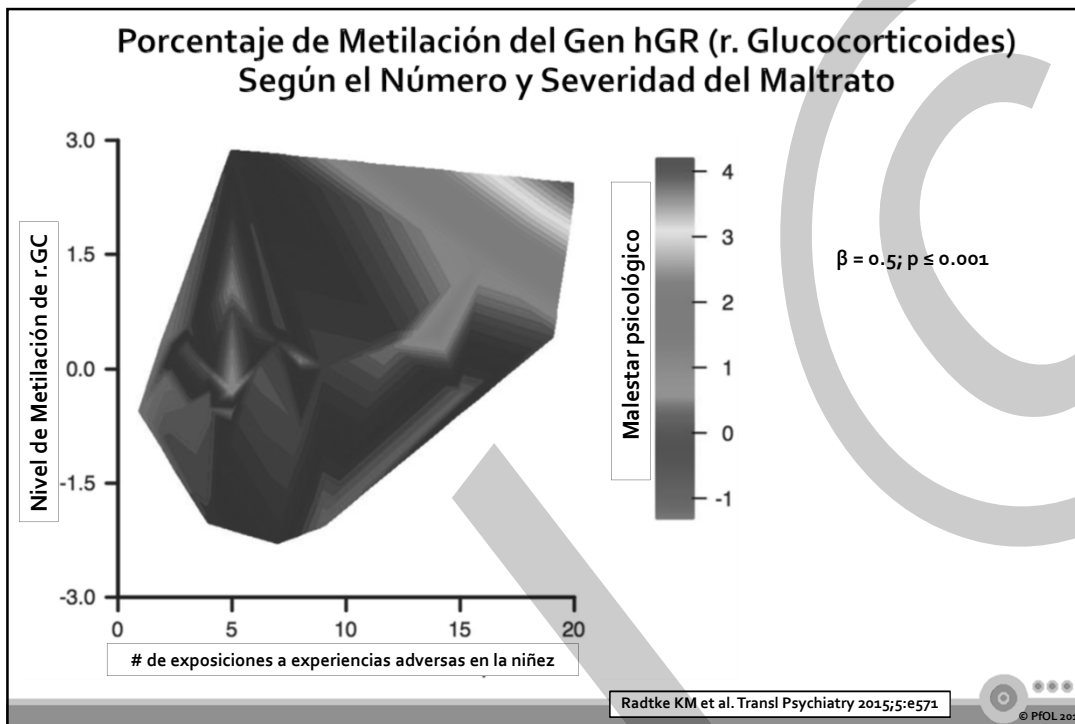
- La diátesis genética da cuenta de una heredabilidad del 31% al 42%
- El maltrato en la niñez y otras experiencias tempranas adversas también se asocian a un aumento en el riesgo de depresión.
- Los factores de personalidad (moderadamente heredables) interactúan con factores sociales y cognitivos. El neuroticismo, un sesgo negativo del procesamiento de información, se asocia a depresión de inicio temprano.
- Estilos de personalidad autonómico y sociotrópico dan cuenta de dos tipos de depresión:
 - autonómico o melancólico (marcadamente sensible al estrés y con distancia interpersonal)
 - sociotrópico o atípico (marcada inhibición al estrés y con sensibilidad y dependencia interpersonal)

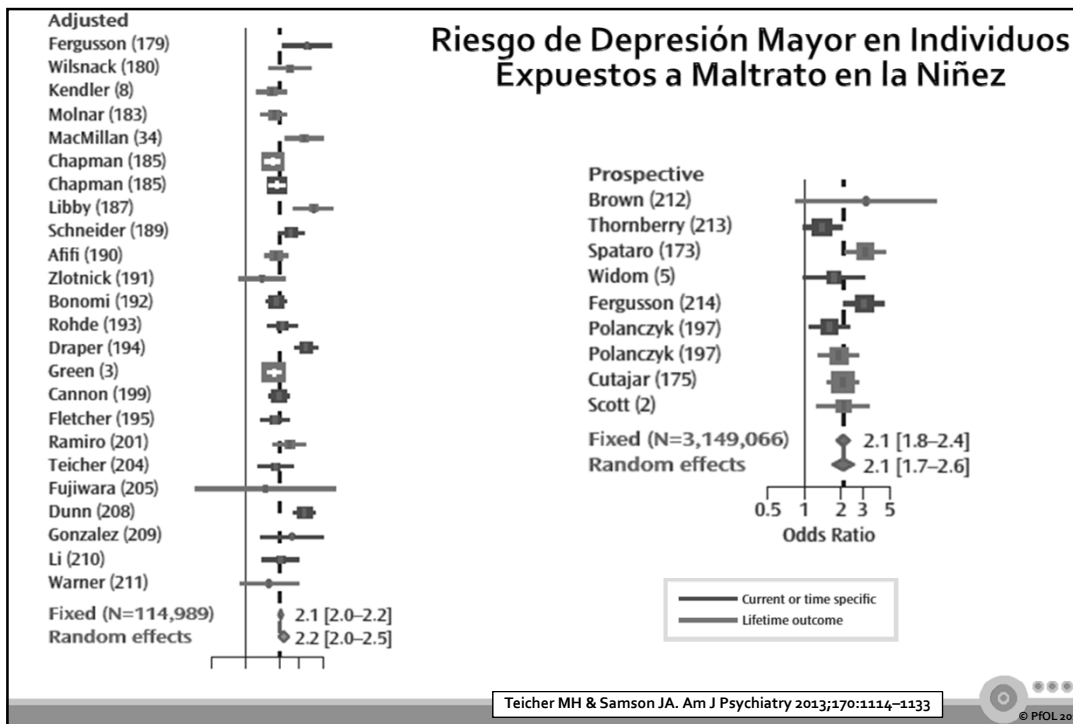
Willner P et al. Neurosci Biobehav Rev 2013;37:2331-2371



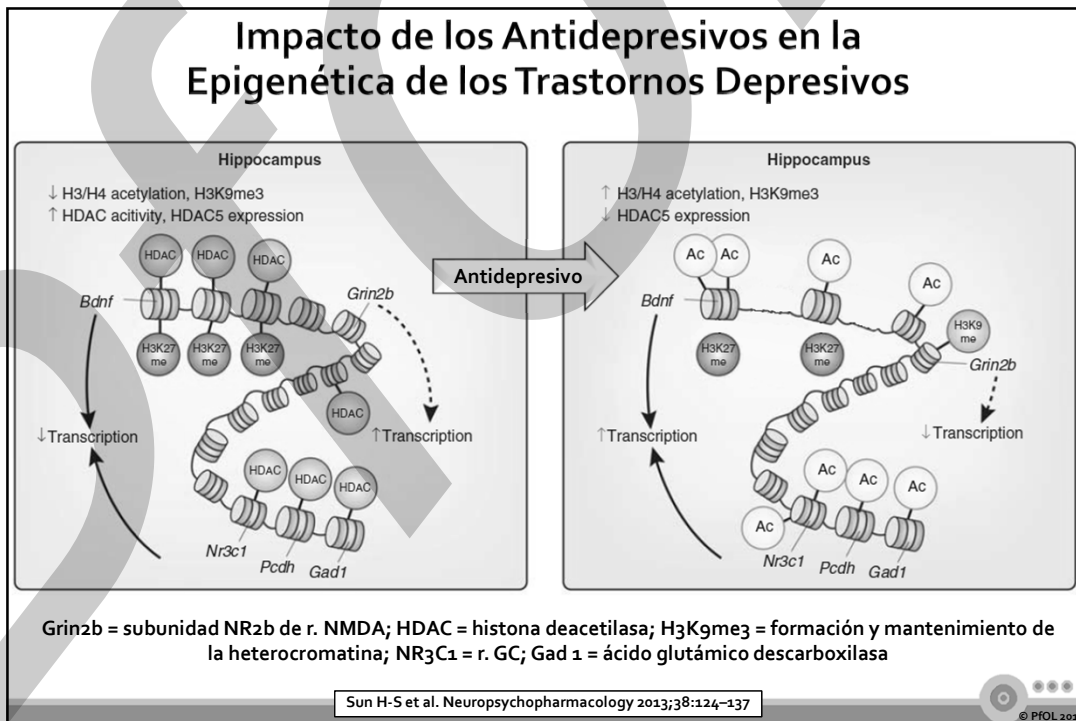
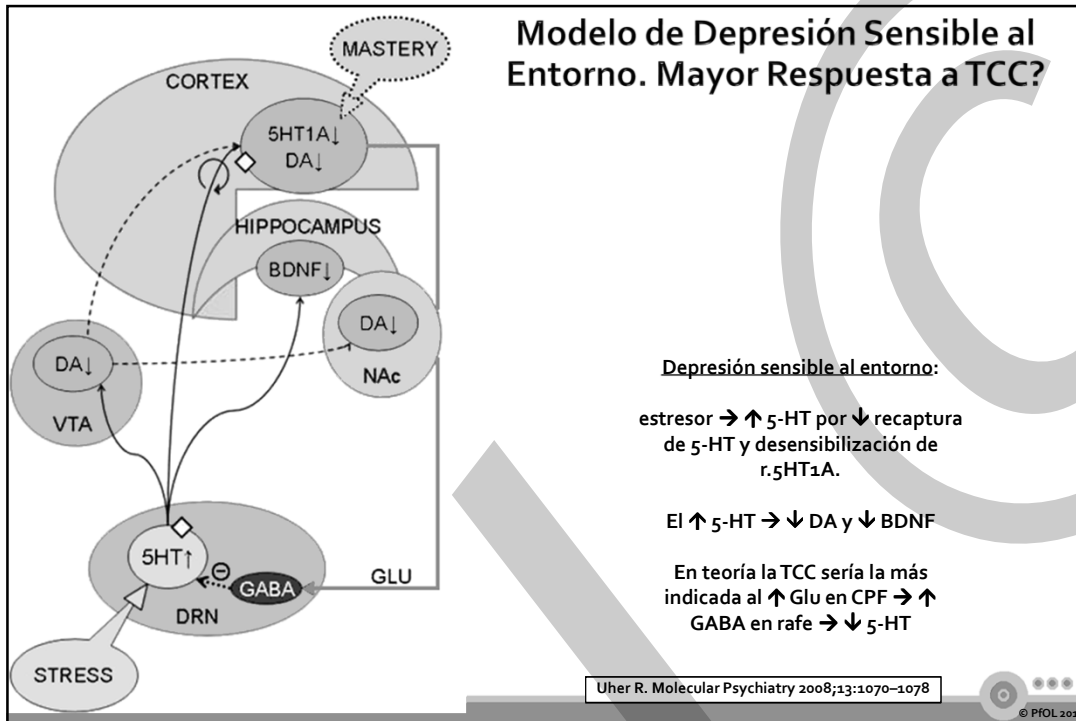
© PFOL 2017

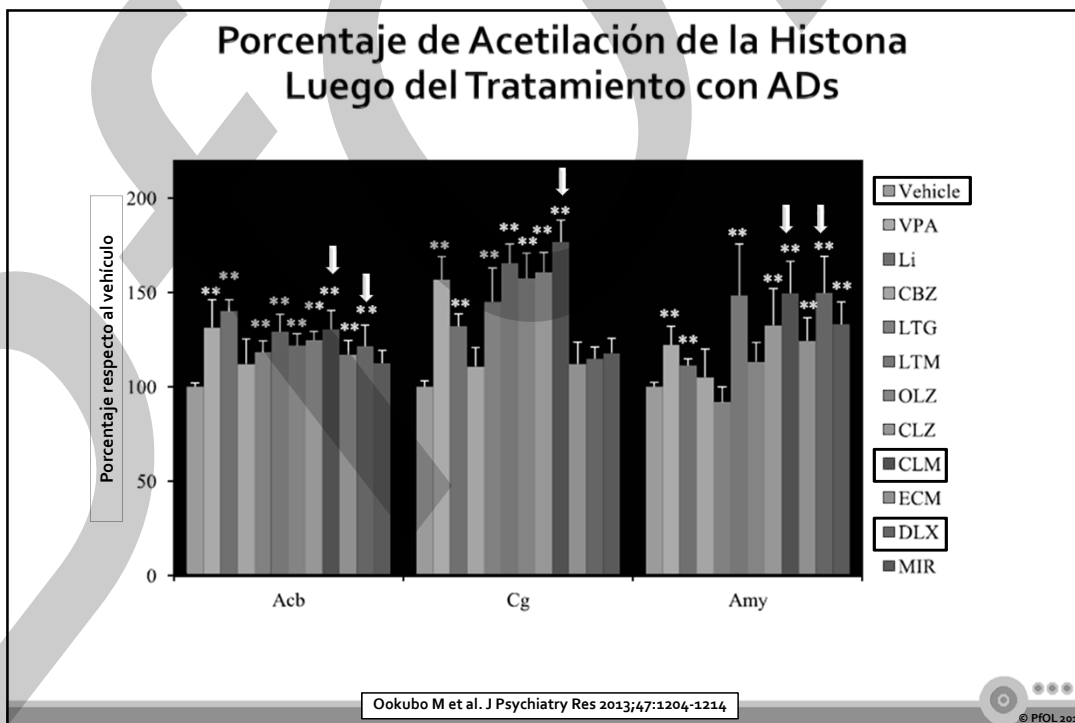
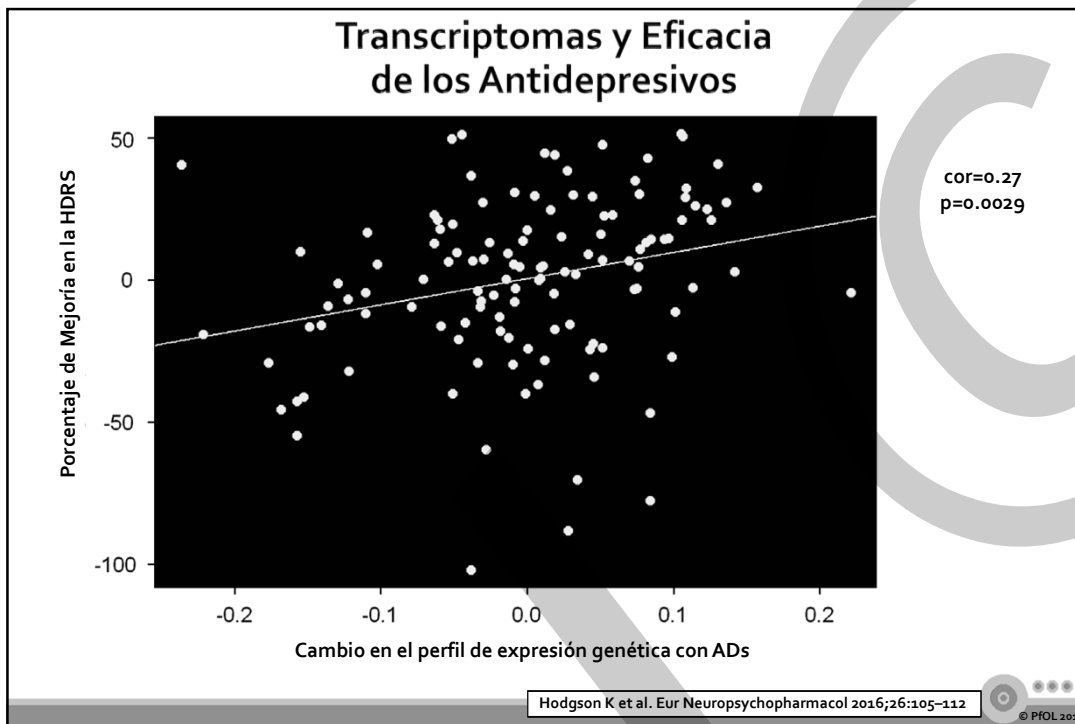




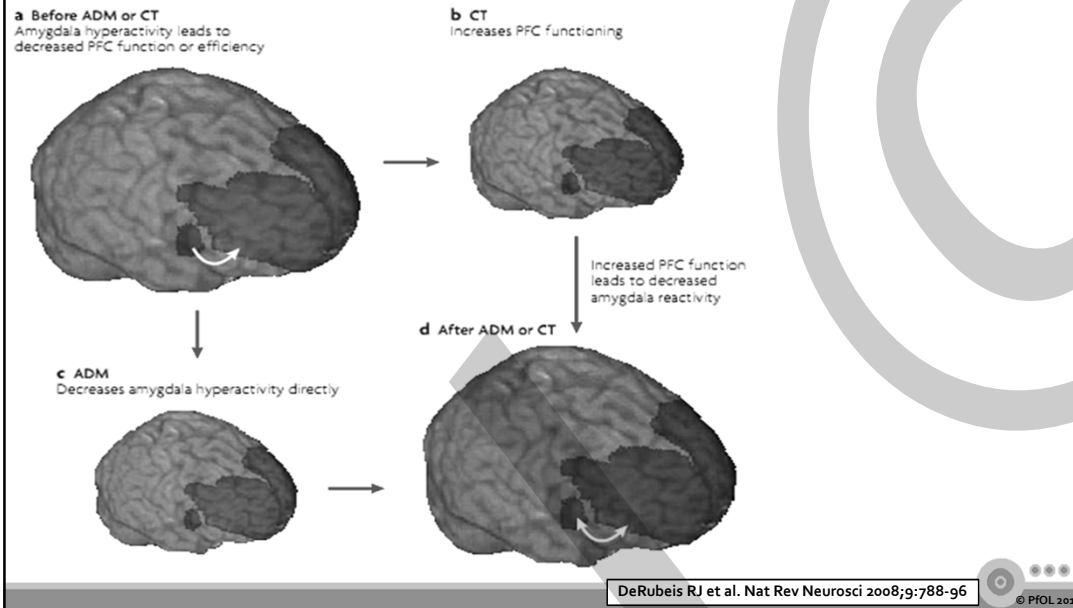


Historia Predictiva para Depresión Mayor en la Adulterez Según Tipo de Maltrato





Otros Modelos Proponen un Mecanismo de Acción Diferente Para Psicoterapia y Farmacoterapia en TDM



La Evidencia Muestra Mayor Beneficio con la Combinación Farmacoterapia y Psicoterapia en TDM

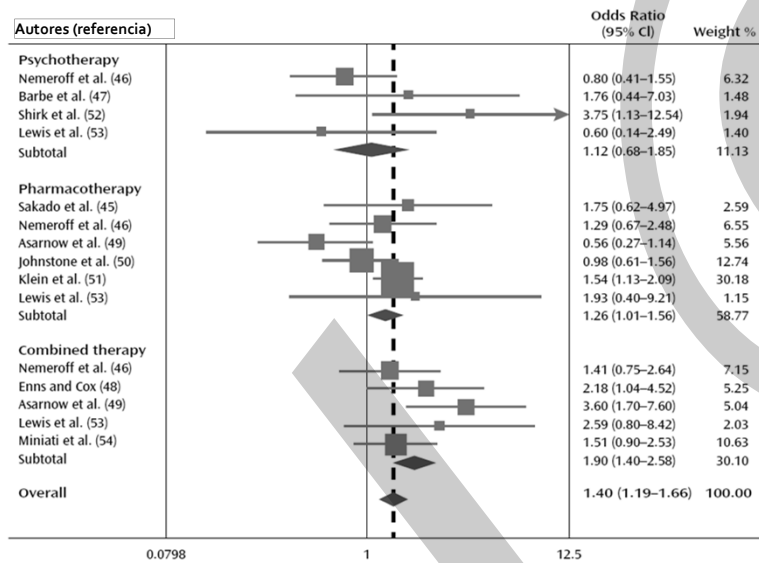
Variables	N (estudios)	OR (IC 95%)	I ² (%)
Respuesta ≥ 6 meses (Combo vs. CBT)	5	1.51 (0.79-2.86)	0
Respuesta ≥ 1 año (Combo vs CBT)	4	1.48 (0.59-3.71)	0
Respuesta ≥ 6 meses (Combo vs. ADs)	13	2.93 (2.15-3.99)	0
Respuesta ≥ 1 año (Combo vs ADs)	8	2.23 (1.43-3.41)	0

Meta-análisis de 23 ECAs con 2184 participantes. La psicoterapia es una alternativa adecuada al tratamiento combinado en la fase aguda y de mantenimiento de pacientes con TDM

Karyotaki E et al. J Affect Disord 2016;194:144-152

© PFDL 2017

Asociación entre Maltrato en la Niñez y Respuesta al Tratamiento en Depresión



Nanni V et al. Am J Psychiatry 2012;169:141-51.

© PFO 2017



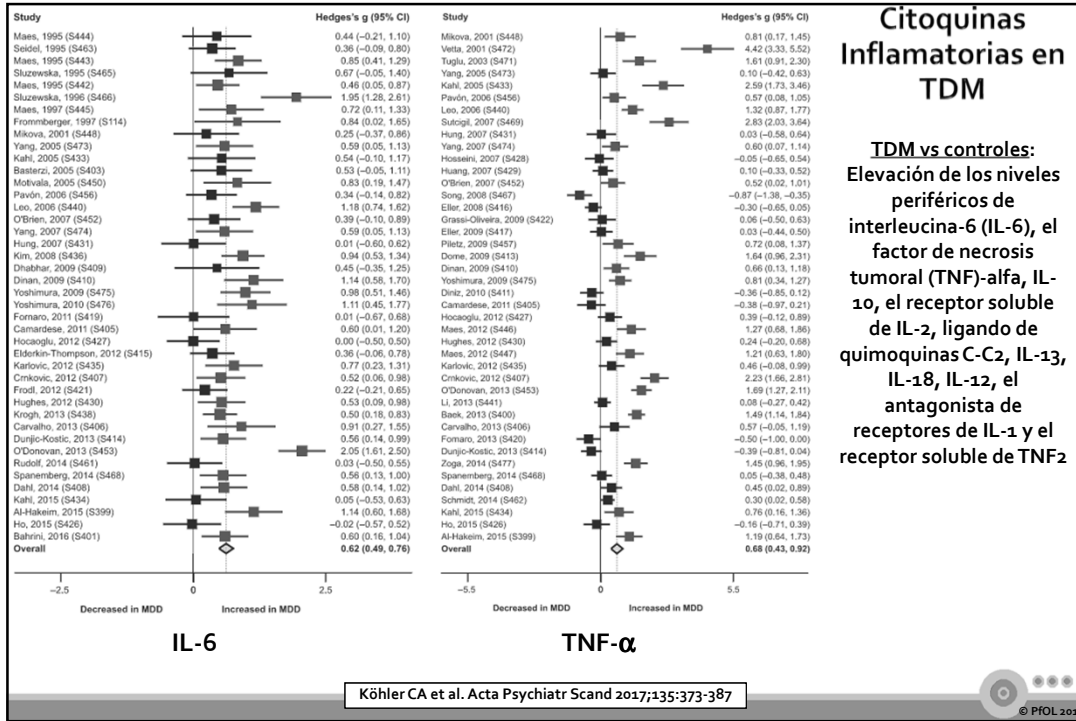
Procesos Inflamatorios en Depresión Mayor

1 Diferencias de Género en Depresión Mayor

2 Interacción Genética x Entorno en Depresión Mayor

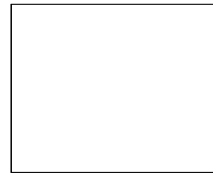
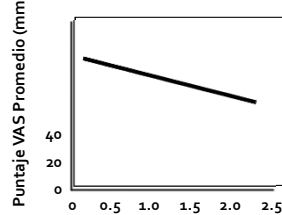
4 Neurobiología en Depresión Mayor

© PFO 2017

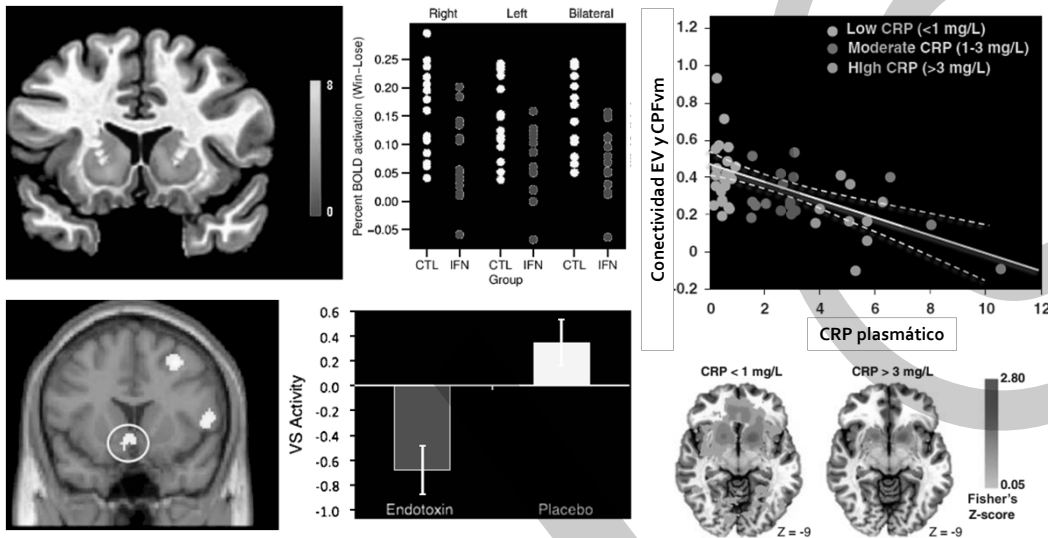


Niveles de IL-6 se Asocian a la Severidad del TDM

A. Concentración



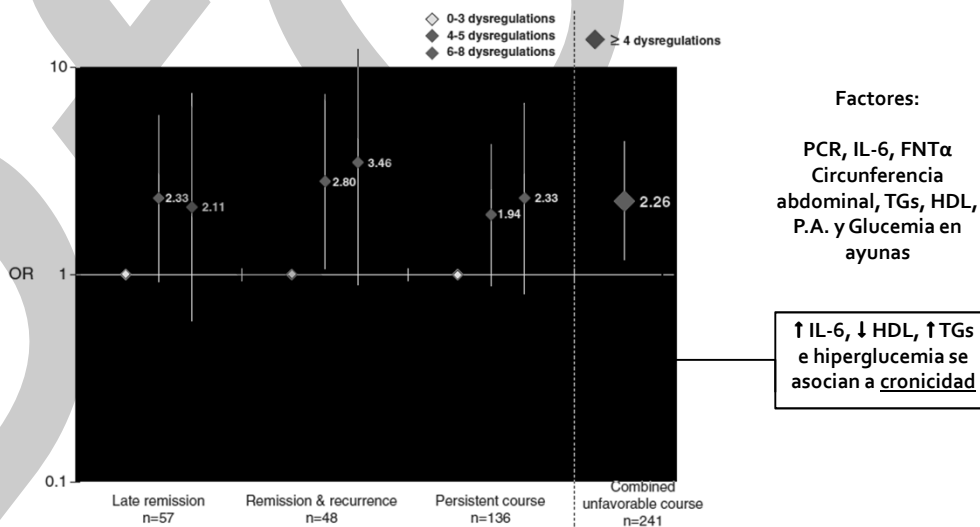
Marcadores Inflamatorios Disminuyen la Actividad o Conectividad del Estriado Ventral (n. Acc.)



Capuron L et al. Arch Gen Psychiatry 2012;69:1044-53; Eisenberger NI et al. Biol Psychiatry 2010;68:748-54; Felger JC et al. Mol Psychiatry 2016;21:1358-65

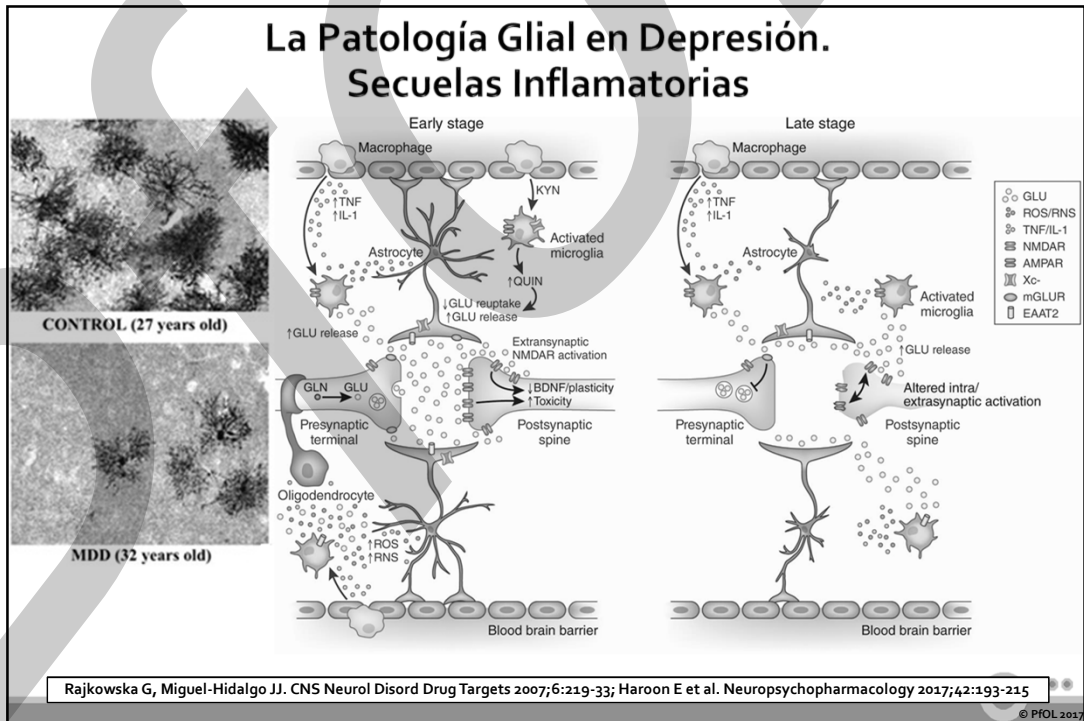
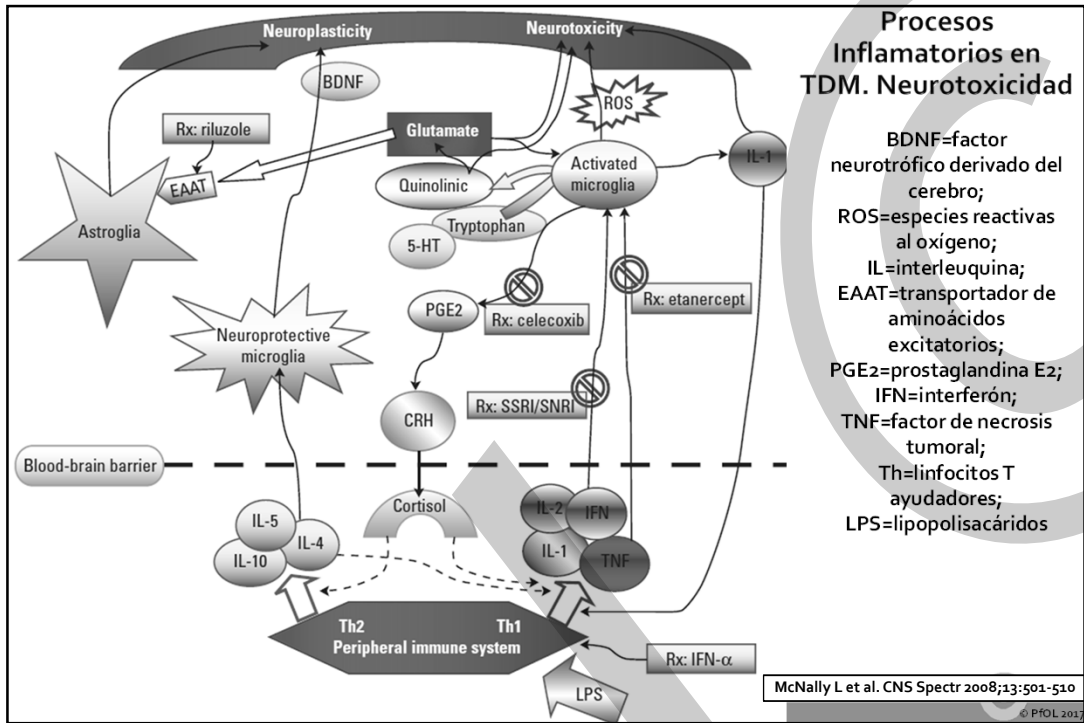
© PÍOL 2017

Impacto de Factores Inflamatorios y Metabólicos en el Curso de la Depresión

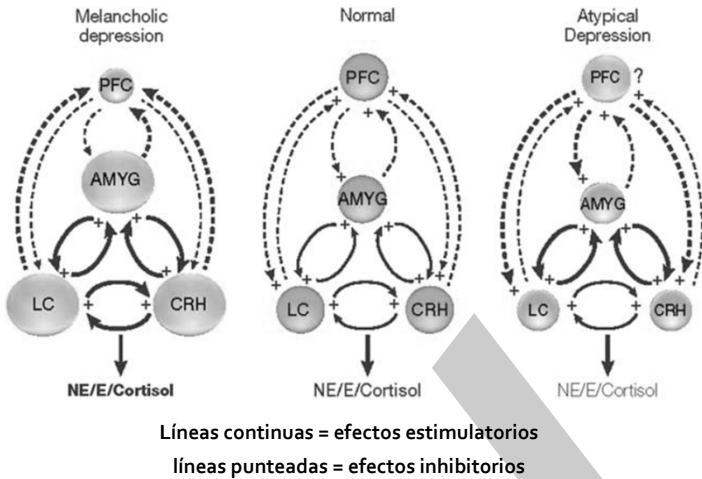


Vogelzangs N et al. Neuropsychopharmacol 2014;39:1624-1634

© PÍOL 2017



Diferencias en Actividad Cerebral en Depresión Melancólica y Atípica



Depresión melancólica:

Ansiedad con sentimientos de minusvalía, anhedonia, rumiación, hipercortisolemia, activación NA, insomnio temprano, pérdida de apetito e interés sexual, empeoramiento matutino.

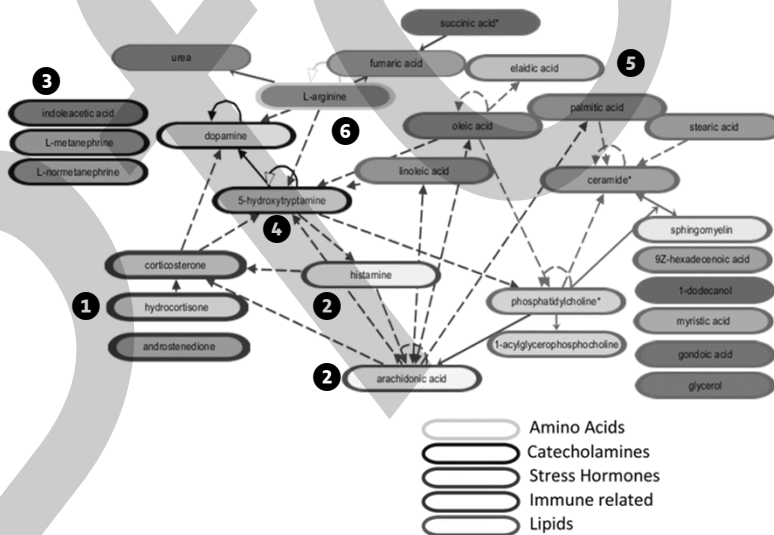
Depresión atípica:

Disforia y anhedonia, letargia, fatiga, hiperfagia, sensación de vacío, empeoramiento vespertino por ↓CRH y NA. La ↓ cortisol predispone a un estado proinflamatorio

Gold PW. Mol Psychiatry 2015;20:32-47

© PFO 2017

Huella Metabolómica de la Depresión Melancólica



1) Activación crónica del eje HHA

2) Represión inmune

3) Estado de estrés crónico

4) Severidad de la depresión

5) Aumento de triglicéridos y ácidos grasos con IMC normal

6) Elevación de aminoácidos de cadena ramificada

Liu Y et al. BMC Genomics 2016;17:669

© PFO 2017

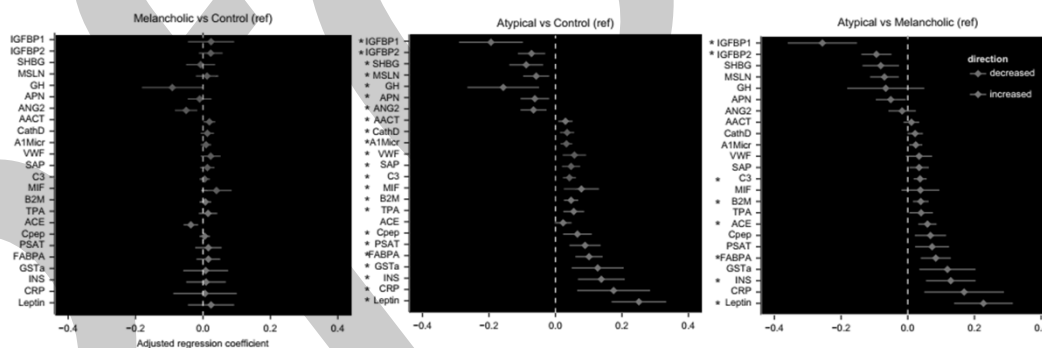
Diferencias en Actividad del Eje HHA, Inflamación y Síndrome Metabólico (Depresión Melancólica vs. Atípica)

Parámetros	Promedio			Cohen's <i>d</i> – A vs M
	Control	Melancólica	Atípica	
Circunferencia abdominal (cm)	87.9	85.5	95.5	0.82 (0.55 a 1.09)
Triglicéridos (mmol/l ⁻¹)	1.08	1.06	1.26	0.35 (0.09 a 0.61)
Colesterol HDL (mmol/l ⁻¹)	1.63	1.63	1.52	-0.28 (-0.54 a -0.02)
Glucemia en ayunas (mmol/l ⁻¹)	5.11	5.13	5.27	0.20 (-0.06 a 0.45)
# de componentes de Sindr. Metab.	1.4	1.3	1.8	0.52 (0.26 a 0.78)
IMC	25.1	23.9	28.8	1.03 (0.75 a 1.30)
PCR (mg/l ⁻¹)	1.18	1.05	1.67	0.39 (0.12 a 0.65)
IL-6 (pg ml/l ⁻¹)	0.75	0.69	1.00	0.40 (0.14 a 0.66)
FNTα (pg ml/l ⁻¹)	0.84	0.77	1.02	0.42 (0.16 a 0.68)
Cortisol (ABC)	18.44	21.57	17.47	-0.59 (-0.93 a -0.24)
Curva de cortisol diurno	0.74	0.90	0.62	-0.61 (-0.94 a -0.26)

Lamers F et al. Mol Psychiatry 2013;18:692–699

© PLOL 2017

Perfiles Proteómicos Séricos de Subtipos Depresivos

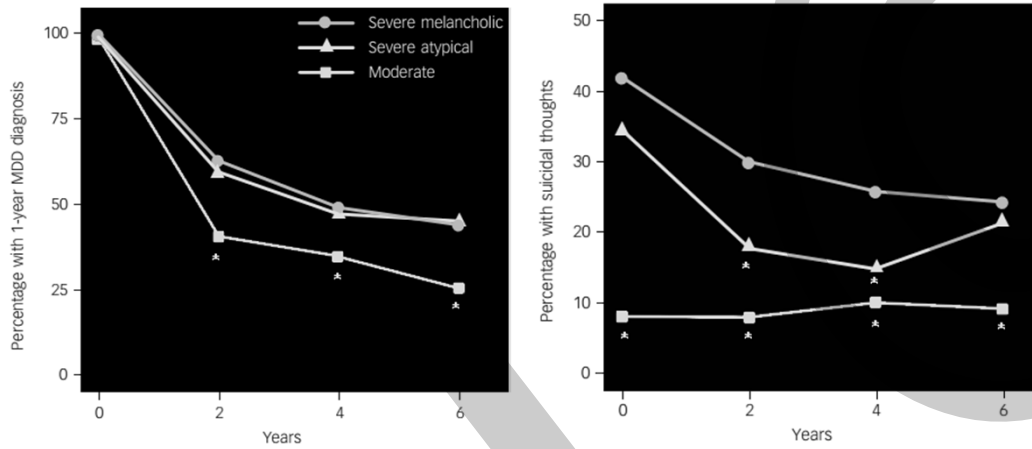


A1Micr, alfa-1-microglobulina; AACT, alfa-1-antiquimotripsina; ACE, enzima convertidora de angiotensina; ANG2, angiotensina-2; APN, adiponectina; B2M, beta-2-microglobulina; C3, Complemento C3; CathD, Catepsina D; Cpep, péptido C; CRP, proteína C-reactiva; FABPA, proteína de unión a ácidos grasos; GH, hormona de crecimiento humano; GSTa, glutatión S-transferasa alfa; IGFBP1/2, proteína de unión al factor de crecimiento insulínico 1/2; INS, insulina; MIF, factor inhibitorio de la migración de macrófagos; MSLN, mesotelina; PSAT, fosfoserina aminotransferasa; SAP, amiloide sérico P; SHBG, globulina de unión a hormona sexual; TPA, activador del plasminógeno tisular; VWF, factor de von Willebrand

Lamers F et al. Transl Psychiatry 2016;6:e851

© PLOL 2017

Curso Longitudinal (6 Años) de los Subtipos Depresivos

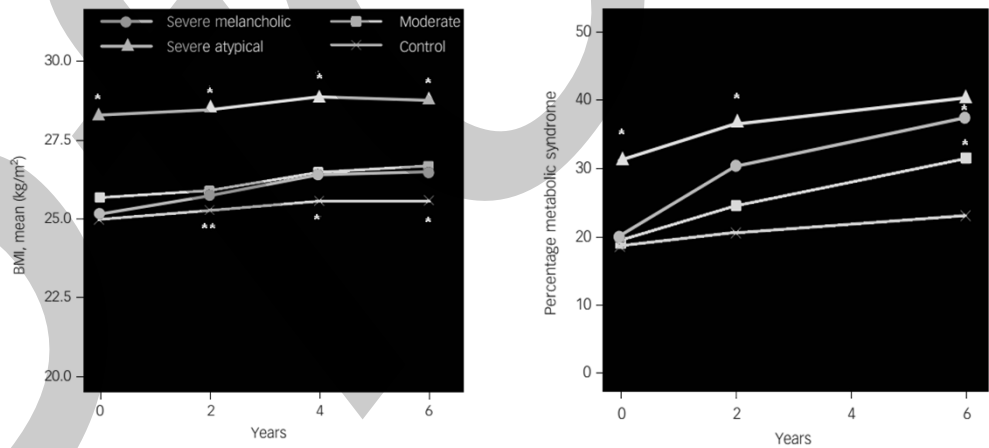


Estudio Holandés de Depresión y Ansiedad (n=648 sujetos con depression vs. 600 controles
Subtipos: melancólicos severos (n=308); atípicos severos (n=167); moderados (n=173)
* P < 0.05

Lamers F et al. Br J Psychiatry 2016;208:62-68



Curso Longitudinal (6 Años) de los Subtipos Depresivos

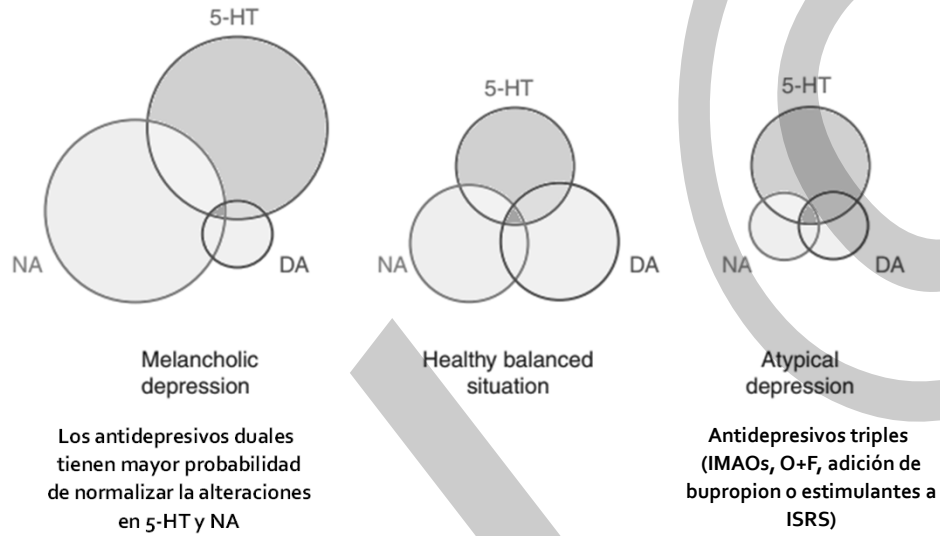


Estudio Holandés de Depresión y Ansiedad (n=648 sujetos con depression vs. 600 controles
Subtipos: melancólicos severos (n=308); atípicos severos (n=167); moderados (n=173)
* P < 0.05

Lamers F et al. Br J Psychiatry 2016;208:62-68



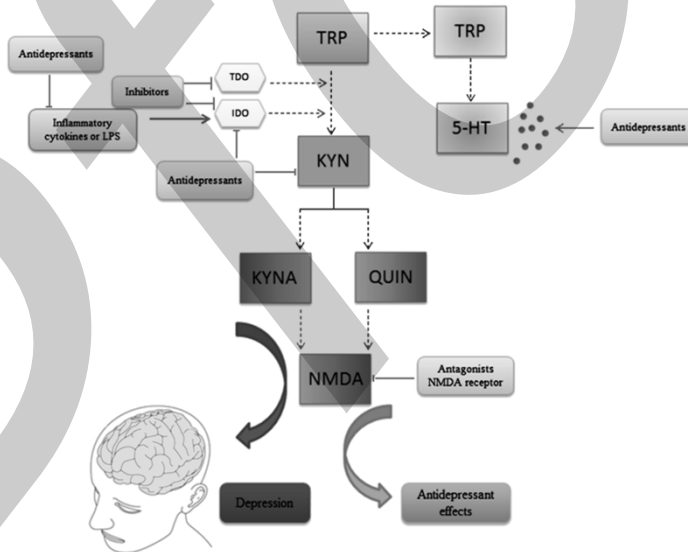
Modelo de las Diferencias Monoaminérgicas de los Subtipos de Depresión Mayor



Prins J et al. Expert Opin Investig Drugs 2011;20:1107-1130

© PFDL 2017

La Vía de la Kinurenina en la Patofisiología de la Depresión y su Tratamiento

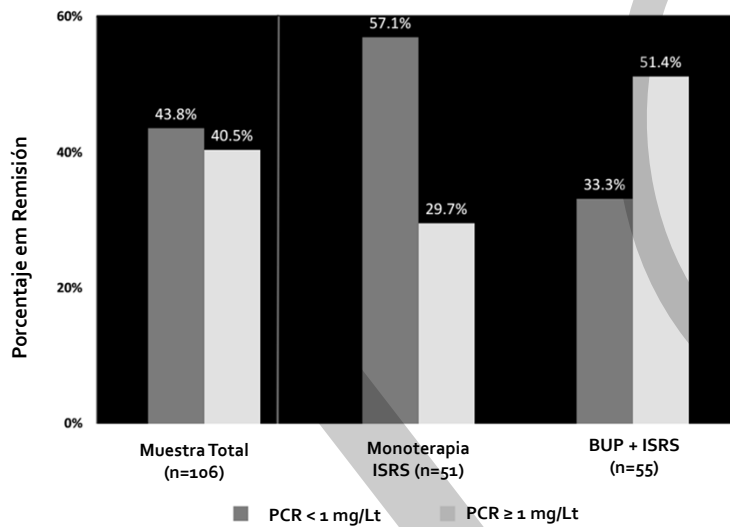


LPS = lipopolisacáridos
 IDO = indolamina 2,3-Dioxigenasa
 TDO = triptofano 2,3-dioxigenasa
 KYN = kinurenina
 QUIN = ácido quinolínico
 KYNA = ácido kinurénico

O'Brien SM et al. J Psychiatr Res 2007;41:326-331; Zhu H et al. PLoS ONE 2013;8(7): e68283

© PFDL 2017

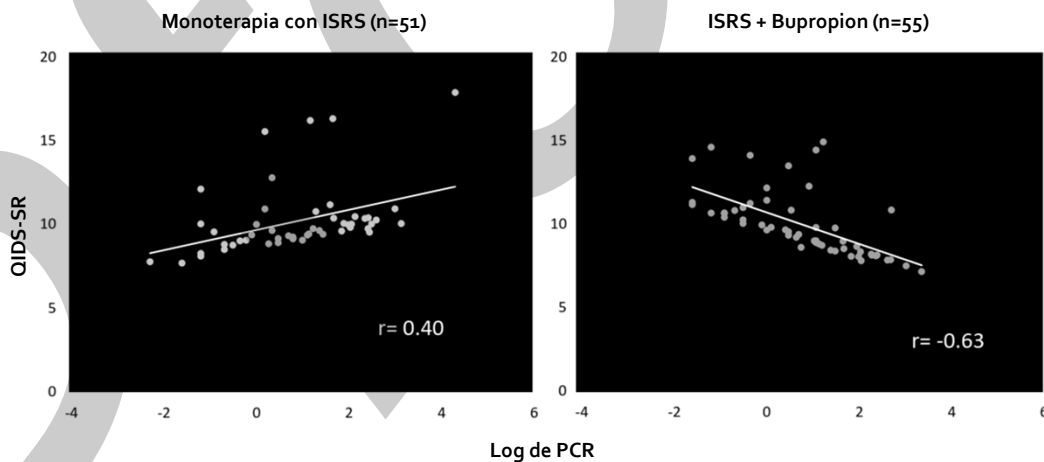
La Elevación en la PCR se Asocia con Bajas Tasas de Remisión con ISRS



Jha MK et al. Psychoneuroendocrinology 2017;78:105-113

© PFOI 2017

La Elevación en la PCR se Asocia con Pobres Resultados con ISRS

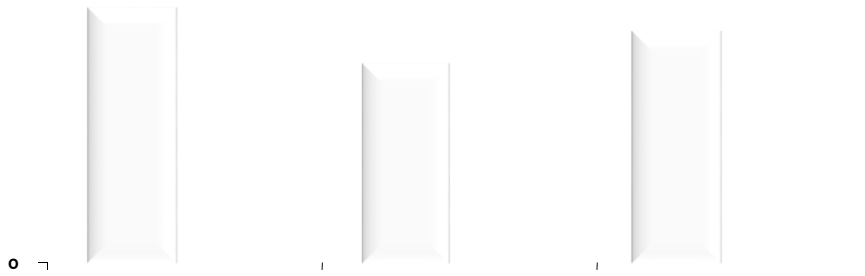


QIDS-SR = Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report
 La mayoría de los sujetos (69.8%, 74/106) tienen PCR al inicio mayor de 1 mg/L

Jha MK et al. Psychoneuroendocrinology 2017;78:105-113

© PFOI 2017

Tasas de Remisión de ADs Duales, ISRS y ADT (ITT) en Depresión Melancólica



* $P < 0.001$ y † $p < 0.05$ vs. Duales y ADT
Tasas de abandono por EAs: Duales = 10.3%; ISRS = 8.3%; ADT = 19.8%

Machado M, et al. Curr Med Res Opin 2006;22:1825-1837



4

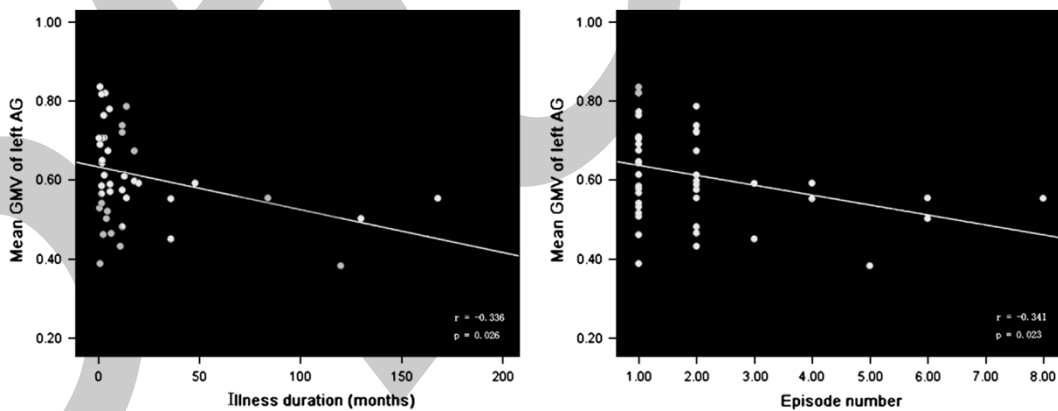
Neurobiología/fisiología en Depresión Mayor

- 1 Diferencias de Género en Depresión Mayor
- 2 Interacción Genética x Entorno en Depresión Mayor
- 3 Procesos Inflamatorios en Depresión Mayor



© PFOL 2017

Duración de la Depresión y Número de Episodios Depresivos se Asocian a Reducción en Sust. Gris

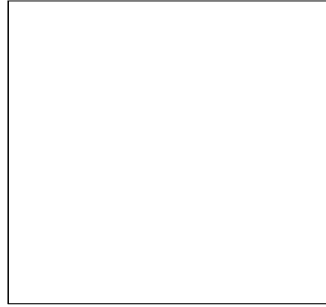


GMV = gray matter volume; AG = angular gyrus

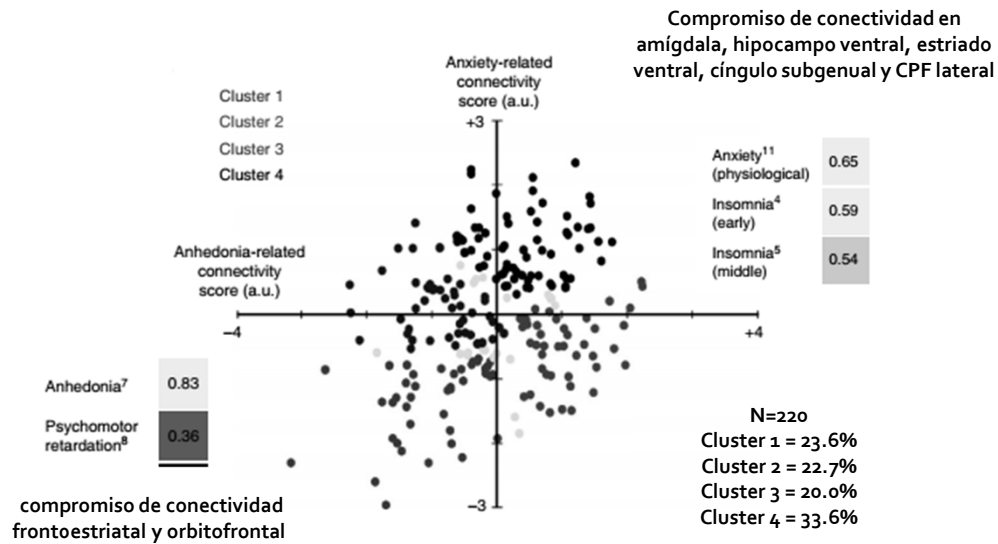
Guo W et al. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 2014;54:1-6



© PFOL 2017



Subtipos Neurofisiológicos de Depresión (RMf)



Drysdale AT et al. Nat Med 2017;23:28-38



Subtipos Neurofisiológicos de Depresión y Predicción de Respuesta a EMTr

Drysdale AT et al. Nat Med 2017;23:28-38



Conclusiones (1)

- La depresión mayor es más prevalente en mujeres y se asocia a disregulación serotoninérgica/estrogénica y mayor actividad de áreas relacionadas con actividades cognitivas sociales. Pero, sólo en posmenopáusicas se observa una disminución en las tasas de remisión con ISRS.
- La depresión mayor depende de polimorfismos poligénicos y cambios epigenéticos (experiencias tempranas adversas) pero el predominio de una u otra causa no favorece a un tipo de intervención en particular. La combinación psicoterapia-farmacoterapia es lo más eficaz en depresión secundaria a maltrato.



© PFOL 2017

Conclusiones (2)

- La depresión mayor puede claramente dividirse en melancólica y atípica según predominio de hipercortisolemia o componentes inflamatorio/metabólicos, respectivamente. En la melancólica los duales y ATC son superiores a los ISRS, mientras en la atípica, los triples o asociación de un ISRS + bupropion son la elección. (pedir siempre PCRas y eritrosedimentación!)
- La conectividad entre estructuras prefrontales y estriato-talámicas permite definir 4 biotipos de depresión mayor con RMf. Sólo el predominio de ansiedad o anhedonia se asocia a mayores tasas de respuesta a EMTr que su ausencia o combinación.



© PFOL 2017