

Neurobiología de la Depresión. Las Bases Terapéuticas de la Condición

Jorge M Tamayo, MD, BMSS

Depresión: Una Enfermedad Cerebral

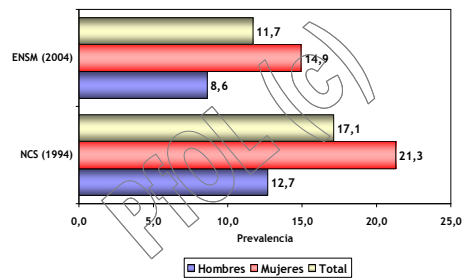
“Los hombres deberían saber que del cerebro, y del cerebro solamente, se alcanzan nuestros placeres, alegrías, risas y bromas, así como nuestras penas, dolores, aflicciones y miedos. Por medio de éste, en particular, nosotros pensamos, vemos, oímos...”

– Hipócrates

Objetivos

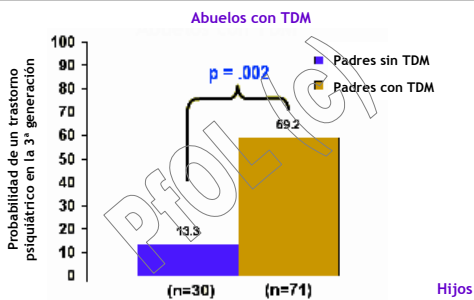
- El objetivo general es explorar la evidencia existente sobre las causas neurobiológicas/genéticas de la depresión y su interrelación con el ambiente, y como esta interrelación puede ser modulada por diversas intervenciones farmacológicas.
- Específicamente se examinará:
 - La relación gen x ambiente en la severidad de la depresión
 - Las áreas cerebrales involucradas en la regulación de los estados de ánimo y el impacto de la depresión mayor en las mismas
 - La participación del eje HHA y del sistema inmunológico en la génesis y mantenimiento de la depresión
 - El papel del cíngulo y la amígdala en el TDM
 - Las alteraciones en los sistemas de neurotransmisión y su impacto en la expresión genética neuronal
 - El efecto del tratamiento antidepressivo en los sistemas ya mencionados

Prevalencia a lo Largo de la Vida de Depresión Mayor por Género (%). National Comorbidity Study y Estudio Nacional de Salud Mental



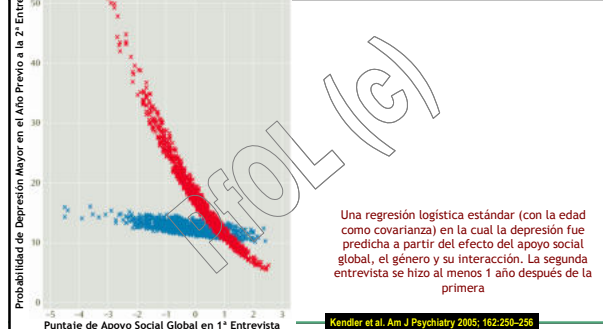
Kessler RC et al. Arch Gen Psychiatry. 1994;51:8-19; Ministerio de Protección Social (Colombia). 2004

Depresión Mayor y Riesgo de Heredar Algún Trastorno Psiquiátrico. Estudio de 3 Generaciones



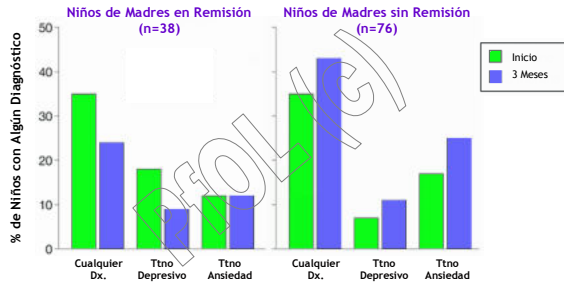
Weissman MM et al. Arch Gen Psychiatry 2005; 62:29-36

Riesgo de Depresión Mayor en Pares de Gemelos de Diferente Género Según el Nivel de Apoyo Social



Kessler et al. Am J Psychiatry 2005; 162:250-258

Psicopatología en Niños y Adolescentes (7-17 Años) de Madres Deprimidas con o sin Remisión (STAR-D)

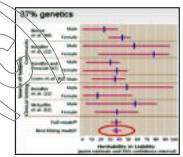


Weissman MM et al. JAMA. 2006;295:1389-1398

PF016/2008

Heredabilidad General del TDM y de los Síntomas Depresivos Individuales

Componente	h ²	e ²	M ²	95% CI
Componente 1. Depressed Affect	0.32	0.22	0.23	(0.22-0.37)
Componente 3. Suicidal Thoughts	0.31	0.07	0.38	(0.07-0.35)
Componente 1. Fearfulness	0.27	0.22	0.00	
Componente 2. Phobias	0.08	0.09	0.00	
Componente 3. Tics/tremor	0.55	0.18	0.35	(0.01-0.36)
Componente 4. Loss of Libido/Anhedonia	0.29	0.05	0.22	
Componente 5. Positive Affect	0.30	0.04	0.18	(0.06-0.33)
Componente 6. Headaches and Pains	0.16	0.12	0.00	
Componente 7. Irritability	0.29	0.23	0.00	
Componente 8. Loss of Appetite	0.20	0.10	0.20	(0.07-0.33)
Componente 9. Interpersonal Troubles	0.31	0.30	0.00	
Componente 10. Guilt and Hopelessness	0.00	0.07	0.30	(0.18-0.43)
Componente 11. Nausea and Headaches	0.04	0.22	0.00	
Componente 12. Psychomotor retardation	0.34	0.33	0.00	
Componente 13. Suicidal Thoughts	0.23	0.02	0.18	(0.05-0.31)
Componente 14. Physical Anhedonia	0.24	0.02	0.20	(0.09-0.30)

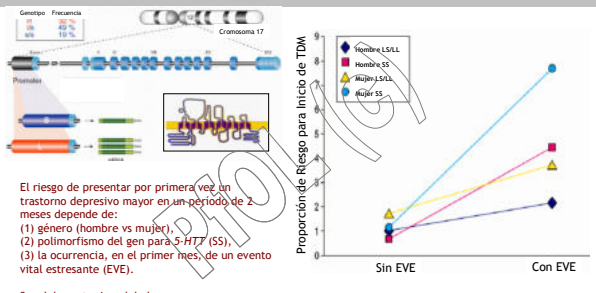


n=180 MZ and 163 DZ pairs

Jang et al. J Affect Dis. 2004;80:125-133; Sullivan et al. Am J Psychiatry 2000

PF016/2008

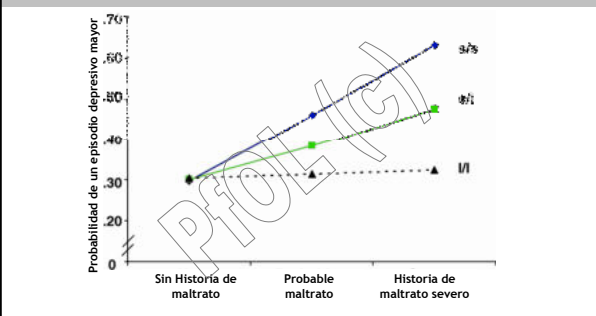
La Interacción Entre Eventos Vitales Estresantes y el Polimorfismo del Transportador de Serotonina en la Predicción de TDM



Kendler KS et al. Arch Gen Psychiatry. 2005;62:529-535; Lesch & Mosner. Biol Psychiatry 1999

PF016/2008

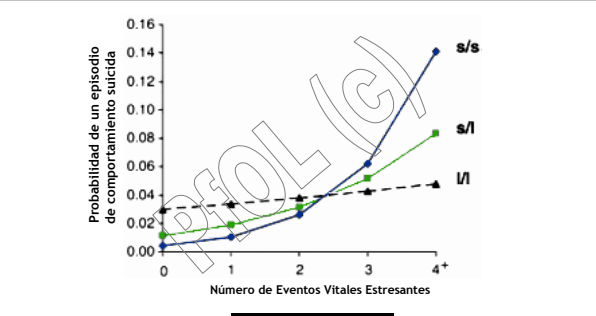
Asociación entre Maltrato en la Niñez (3 a 11 Años de Edad) y Depresión en la Adultez (18 a 26 Años de Edad) en Función del Genotipo de 5-HTT



Caspi et al. Science 2003;301: 386

PF016/2008

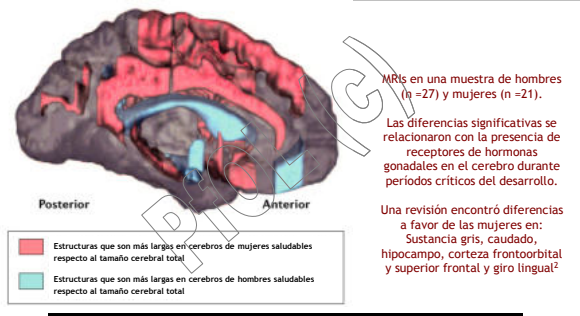
Influencia de los Eventos Vitales Estresantes y Suicidio en Función del Genotipo para 5-HTT



Caspi A et al. SCIENCE 2003;301:386

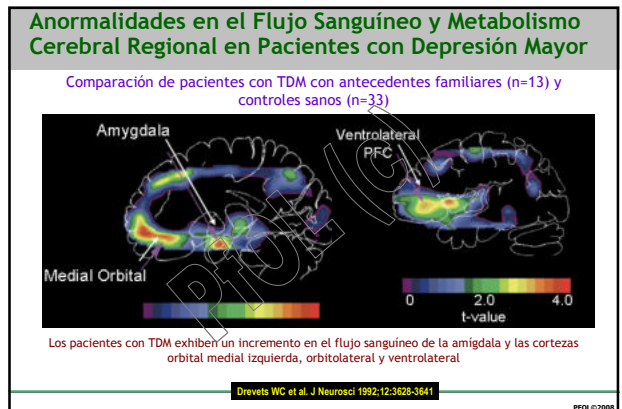
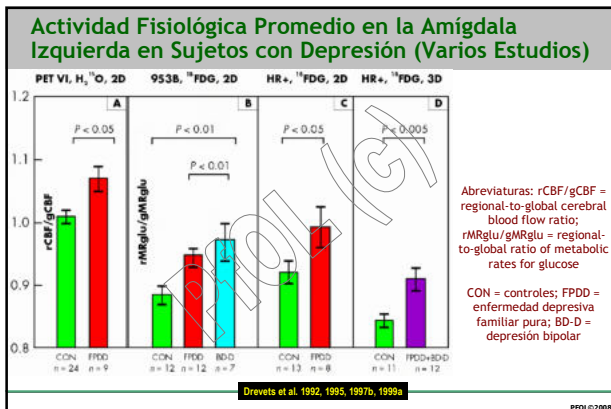
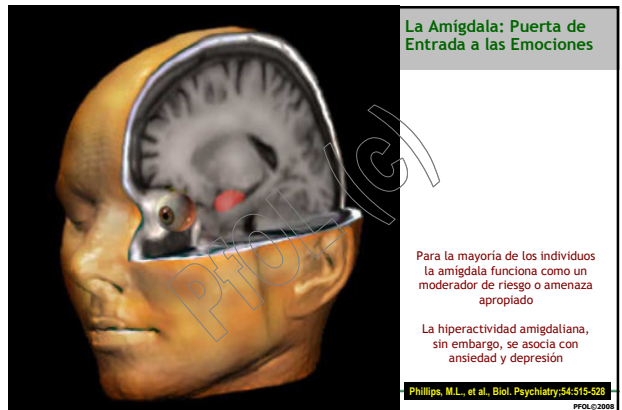
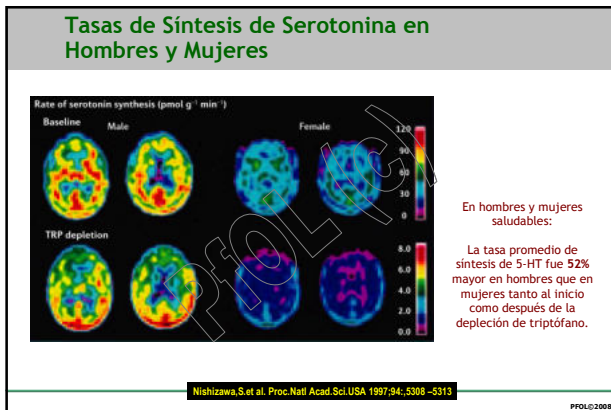
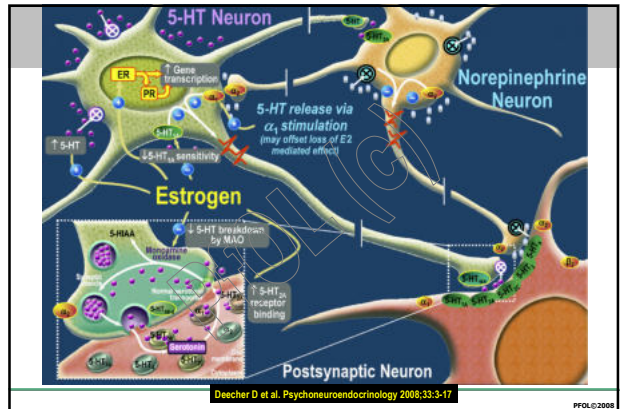
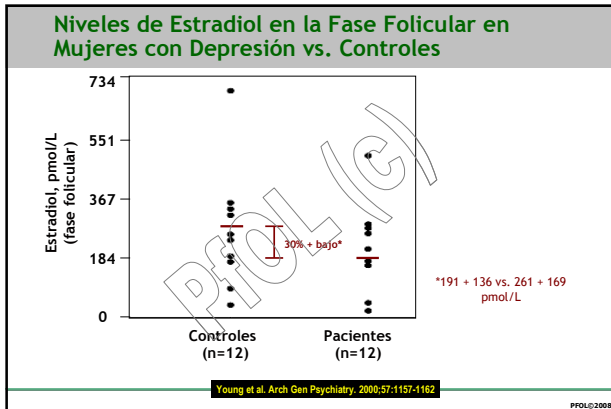
PF016/2008

Diferencias de Género en el Tamaño de Varias Regiones Cerebrales¹

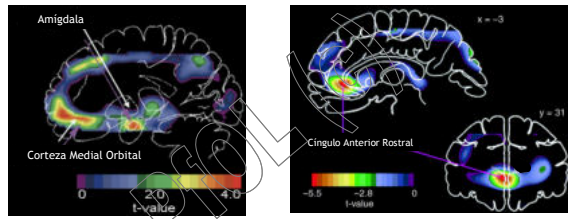


1. Goldstein JM et al. Cereb.Cortex 2001;11:490-497; 2. Cosgrove RP et al. BIOL PSYCHIATRY 2007;62:847-855

PF016/2008



Anormalidades en el Flujo Sanguíneo y Metabolismo Cerebral Regional en Pacientes con Depresión Mayor

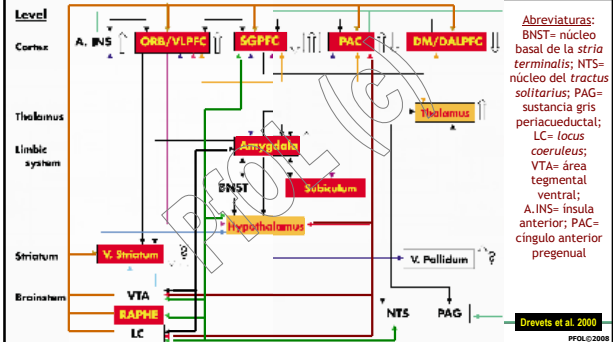


Los pacientes con TDM exhiben un **incremento** en el flujo sanguíneo de la amígdala y las cortezas orbital medial izquierda, orbitolateral y ventrolateral¹

1. Drevets WC et al. J Neurosci 1992;12:3628-3641; 2. Drevets WC. Curr Opin Neurobiol 2001;11:240-249

PFOL02008

Circuitos Anatómicos Implicados en los Trastornos Afectivos Primarios

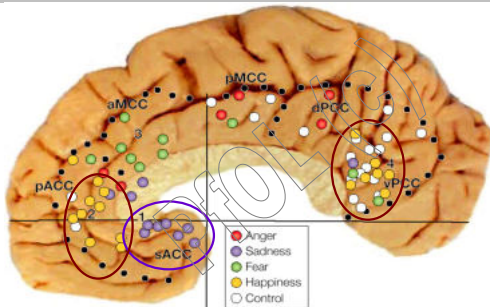


Abreviaturas:
 BNST= núcleo basal de la *stria terminalis*; NTS= núcleo del *tractus solitarius*; PAG= sustancia gris periacueductal; LC= locus *coeruleus*; VTA= área *tegmental ventral*; A.INS= *ínsula anterior*; PAC= *cingulo anterior pregenual*

Drevets et al. 2000

PFOL02008

Procesamiento de las Emociones por el Cíngulo



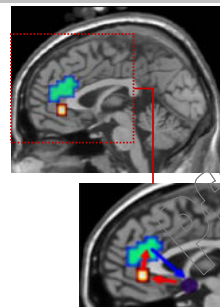
Resumen de 23 estudios mostrando la activación de varios sitios con emociones simples:

1. y 2. pACC y sACC, corteza cingulada pregenual y subgenual anterior
3. aMCC y pMCC, corteza cingulada media anterior y posterior;
4. dPCC y vPCC, corteza cingulada posterior dorsal y ventral;

Vogt BA. Nature Reviews Neurociencia 2005; 6:533

PFOL02008

Especialización Funcional de las Regiones del Cíngulo Anterior y sus Conexiones con la Amígdala

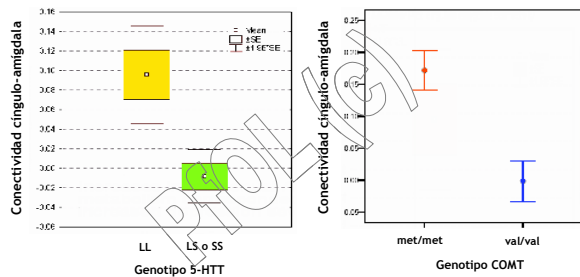


- La amígdala se proyecta directamente sólo al cíngulo subgenual¹
- El cíngulo subgenual se proyecta marcadamente al cíngulo anterior dorsal²
- Existe además una fuerte conexión entre el cíngulo anterior dorsal y la amígdala³

1. Kunishio J. Comp Neurol 1998; 2. Morecraft. Brain Res Bull 1998; Pandya et al. J Comp Neurol 1981

PFOL02008

La Conectividad Cíngulo-Amígdala Depende de Polimorfismos en los Genes para 5-HTT y COMT

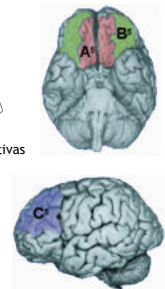


1. Pezawas L et al. Nature Neurosci May 2005; Drabant EM et al. Arch Gen Psychiatry 2006;63:1396-406

PFOL02008

Áreas Cerebrales Involucradas en la Regulación del Estado de Ánimo

- Corteza Prefrontal Ventromedial (VMPFC)¹**
 - Modula el dolor, agresión y los comportamientos alimentarios y sexuales²
 - Regula las respuestas neuroendocrinas y autonómicas
- Corteza Prefrontal Orbitolateral (LOPFC)³**
 - Su actividad se incrementa en depresión, TOC, TEPT y trastorno de pánico
 - Corrige e inhibe las respuestas emocionales maladaptativas y perseverantes
- Corteza Prefrontal Dorsolateral (DLPFC)⁴**
 - Control cognoscitivo, desarrollo de tareas complejas y memoria de trabajo
 - Hipoactiva en depresión



1. Öngür D, Price JL. Cereb Cortex 2000;10:206-219; 2. Swanson LW. In: Bjorklund A, Hoikfelt T, eds. Handbook of Chemical Neuroanatomy; 1987:1-124; 3. Drevets WC. Annu Rev Med 1998;49:341-381; 4. MacDonald AW III et al. Science 2000;200:1835-1838

PFOL02008

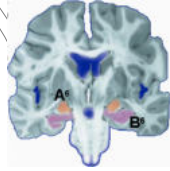
Áreas Cerebrales Involucradas en la Regulación del Estado de Ánimo (2)

A. Amígdala: regula la respuesta cortical y neuroendocrina a estímulos sorpresivos y ambiguos¹

- ♦ Función en el aprendizaje y la memoria emocional
- ♦ Su activación se correlaciona con la magnitud de la depresión²
- ♦ Implicada en la tendencia a ríñmar memorias negativas³

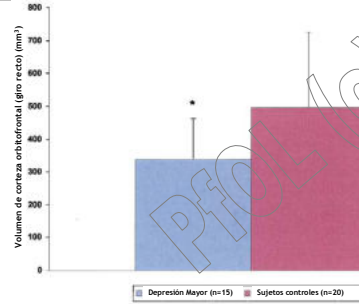
B. Hipocampo: memoria y aprendizaje episódicos y contextuales^{3,4}

- ♦ Rico en receptores de corticoesteroides⁵
- ♦ Regulación del eje HHA
- ♦ Su disfunción es responsable de respuestas emocionales inapropiadas



1. Davidson RJ. *Psychophysiology* 2003;40:655-665; 2. Drevets WC. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:240-249; 3. Squire LR et al. In: Gazzaniga MD ed. *The New Cognitive Neurosciences* 2000;765-779; 4. Farrow MS. *Behav Brain Res* 2000;110:73-81; 5. Reul JM, De Kloet ER. *J Steroid Biochem* 1985;24:269-272

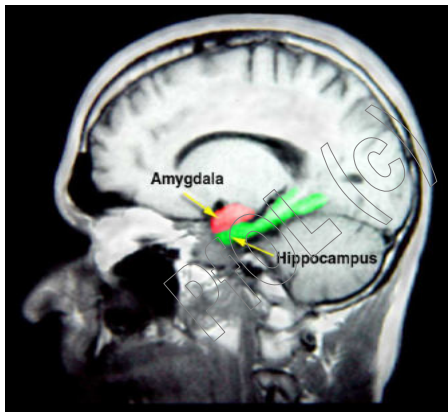
Reducción del Volumen de la Corteza Orbitofrontal en Depresión Mayor



En un estudio de resonancia magnética, se observó una reducción significativa del 32% en el volumen de la corteza orbitofrontal en pacientes con depresión mayor (barra azul; n = 15) respecto a los controles (barra violeta; n = 20).

Bremner et al. *Biol Psychiatry* 2002;51:273-279

PFOL/2008

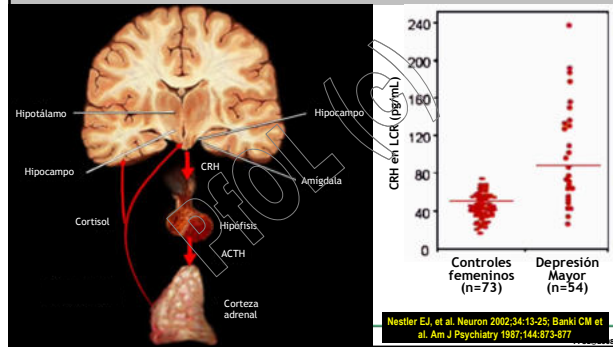


La Hiperactividad Amigdalina y la Reducción del Volumen Hipocampal

Los volúmenes hipocámpales se correlacionan inversamente con la duración del trastorno depresivo

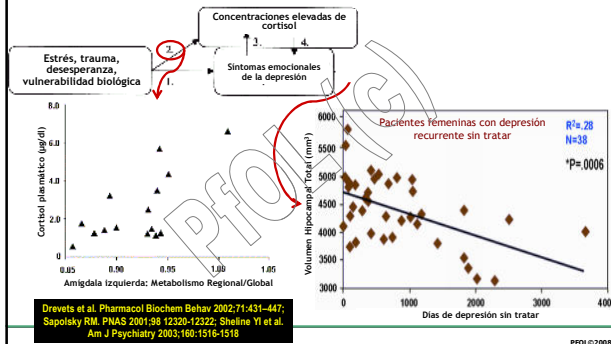
Marik G & Duman RS. *Neural Circuitry and Signaling in Depression*. In: *Brain Circuitry and Signaling in Psychiatry*, American Psychiatric Publishing, Inc., 2002

La Disregulación Neuroendocrina Observada en el Trastorno Depresivo Mayor

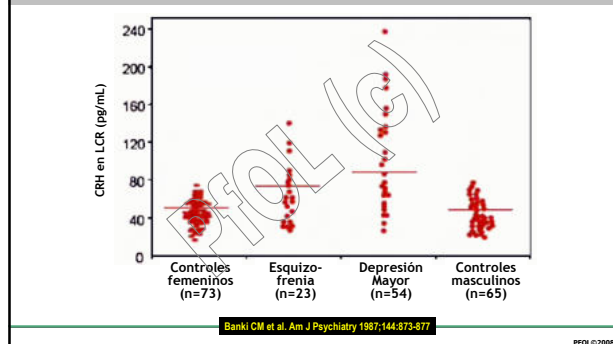


Nestler EJ et al. *Neuron* 2002;34:13-26; Banks CM et al. *Am J Psychiatry* 1987;144:873-877

Efectos de la Hiperactividad Amigdalina y Elevados Niveles de Cortisol en el Volumen Hipocampal



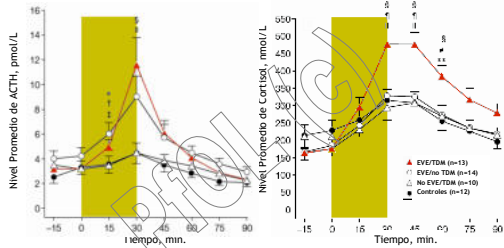
Inmunoreactividad de la Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH) en LCR en Depresión y Esquizofrenia



Banks CM et al. *Am J Psychiatry* 1987;144:873-877

PFOL/2008

Reactividad Pituitario-Adrenal en Mujeres Que Fueron Abusadas Física o Sexualmente en la Niñez

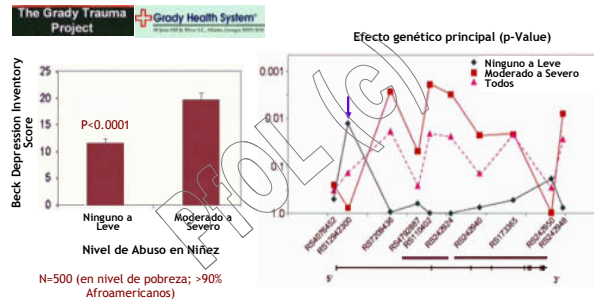


Área sombreada = inducción de estrés. EVE = evento vital estresante; * $p < .05$ (controles vs EVE/no TDM); † $p < .05$ (controles vs EVE/TDM); ‡ $p < .05$ (EVE/no TDM vs no EVE/TDM); § $p < .01$ (controles vs EVE/TDM); ¶ $p < .01$ (EVE/TDM vs no EVE/TDM); †† $p < .01$ (EVE/no TDM vs EVE/TDM); ††† $p < .05$ (EVE/TDM vs no EVE/TDM)

Heim C et al. JAMA 2000;284:592-597

PFOL02008

Los Síntomas Depresivos en el Adulto se Asocian a Historia de Abuso en la Niñez y Polimorfismo de rCRH₁

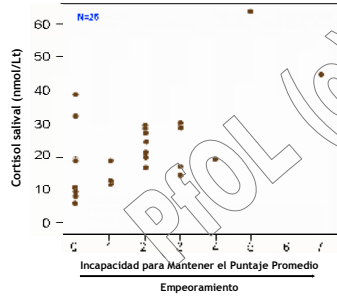


N=500 (en nivel de pobreza; >90% Afroamericanos)

Bradley RG et al. Arch Gen Psychiatry 2008;65:190-200

PFOL02008

Y La Disfunción Endocrina Contribuye a la Disfunción Hipocampal y Prefrontal



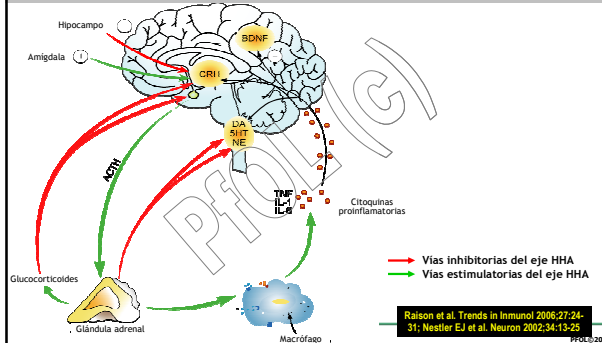
Pacientes con TDM recurrente y HDRS promedio de 21.4

La prueba de Wisconsin Card Sorting Test (WCST) fue empleada para evaluar la función ejecutiva

Egeland J et al. Acta Psychiatr Scand 2005;112:434-441

PFOL02008

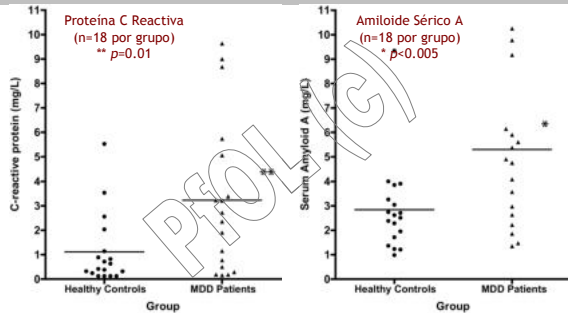
Alteraciones del Eje HHA y del Sistema Inmunológico. El Papel de las Citoquinas en TDM



Raison et al. Trends in Immunol 2006;27:24-31; Nestler EJ et al. Neuron 2002;34:13-25

PFOL02008

Estado Pro-Inflamatorio Sostenido en Mujeres Eutímicas No Medicadas con TDM



Kling MA et al. BIOL PSYCHIATRY 2007;62:309-313

PFOL02008

Restaurando la Homeostasis y Armonía con un Tratamiento Antidepresivo Efectivo y Continuo

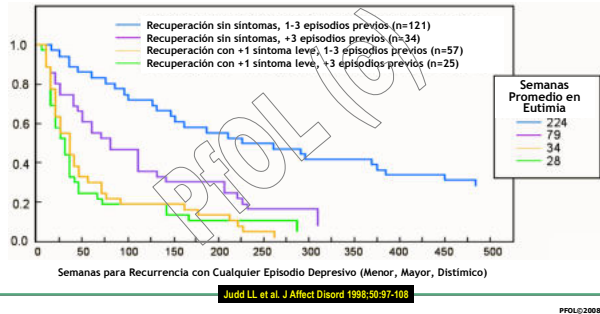
- El tratamiento antidepresivo continuo se asocia a cambios en la actividad de diferentes áreas cerebrales ^{1,2}
- La activación de 5-HT y/o NA puede ayudar a restaurar la homeostasis adaptativa modulando el balance entre aferencias excitatorias e inhibitorias en áreas cerebrales claves, y por medio de la optimización de la neuroplasticidad, la neurogénesis y la neuroprotección ^{2,3}
- La rápida consecución de la remisión (<6 semanas de tratamiento) es un predictor importante del pronóstico a largo plazo del tratamiento antidepresivo (2 años).⁴

1. Mayberg HS, et al. Biol Psychiatry 2000;48(8):830-843; 2. Brody et al. Biol Psychiatry 2001;50:171-178; 3. Duman RS. Neuromolecular Med 2004;5(1):11-25 4. Szadockzy E, et al. J Affect Disord 2004;83:49-57

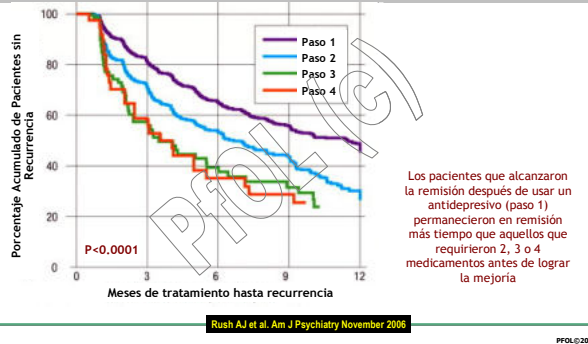
PFOL02008

Los Pacientes con Síntomas Residuales Tienen Peores Pronósticos

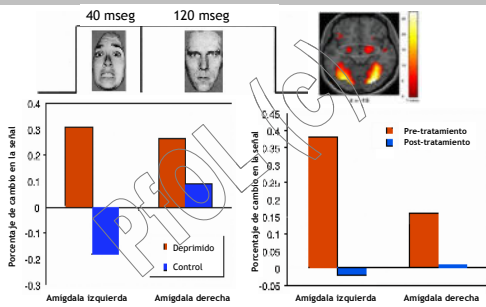
Proporción Acumulativa de Casos Sobreviviendo en un Intervalo Determinado



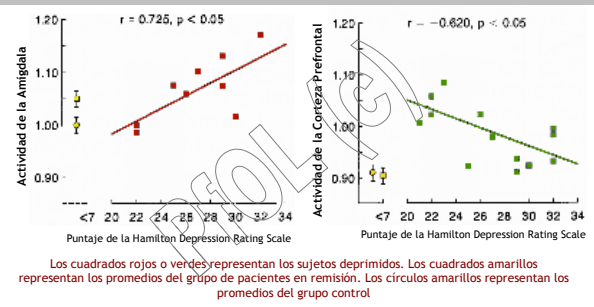
Tiempos de Remisión Luego de Uno o Más Intentos de Tratamiento del TDM. STAR-D



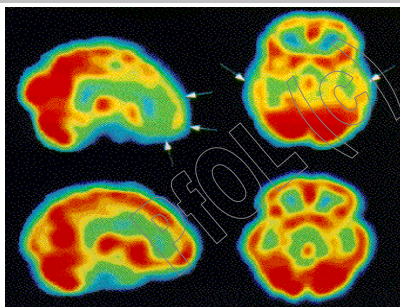
Respuesta Elevada de la Amígdala Ante Rostros Emotivos en Sujetos Deprimidos y la Respuesta al Tratamiento



Correlación entre Normalización de la Actividad Amigdaliana y Reducción en la Severidad del Episodio Depresivo Mayor



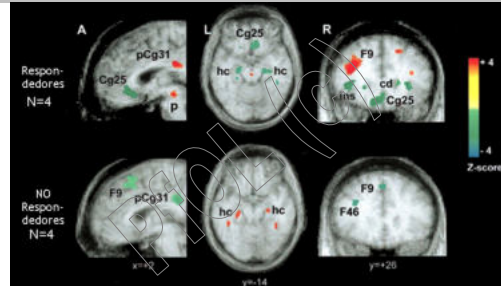
Reducción Bilateral del Metabolismo de Lóbulos Frontales y Temporales



La depresión mayor se caracteriza por la hipofrontalidad y una reducción en la actividad de los polos temporales anteriores y algunas estructuras límbicas como el tálamo

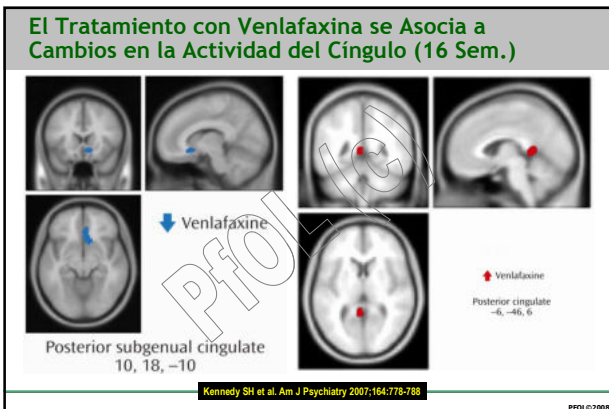
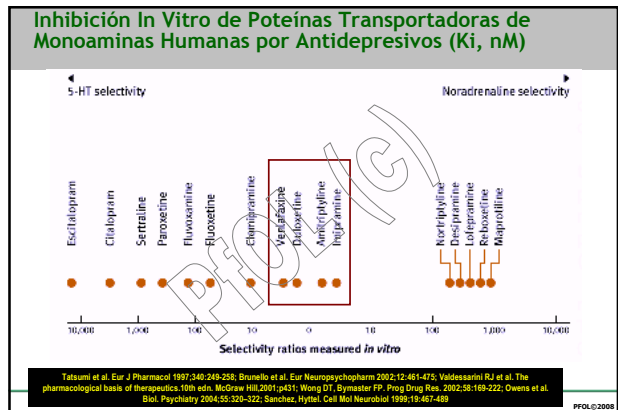
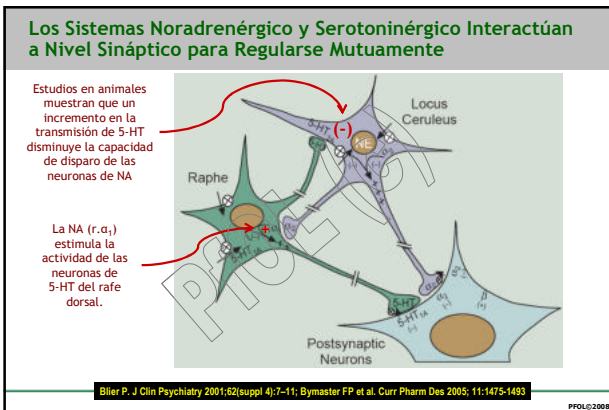
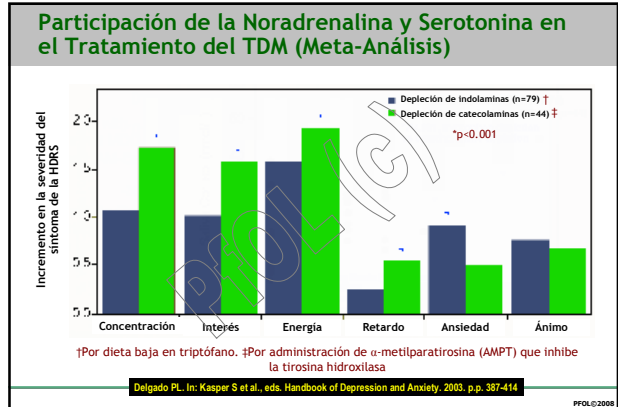
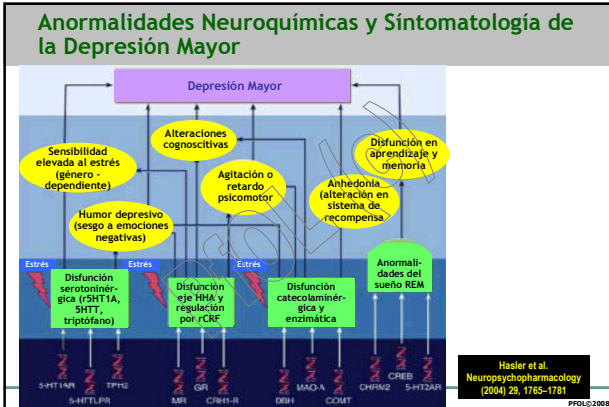
Kennedy et al. Can J Psychiatry. 1997 Jun;42(5):467-75; Mayberg HS. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1994;6:428-442

El Tratamiento Antidepresivo Adecuado se Asocia a Cambios en la Actividad de los Circuitos del TDM



pCg31: cíngulo posterior; Cg25: cíngulo subgenual; hc: hipocampo; F9: corteza prefrontal; Ins: ínsula anterior

Mayberg HS et al. Biol Psychiatry. 2000;48:830-843



Interacciones Género-Edad-Remplazo Hormonal y Remisión con Antidepresivos

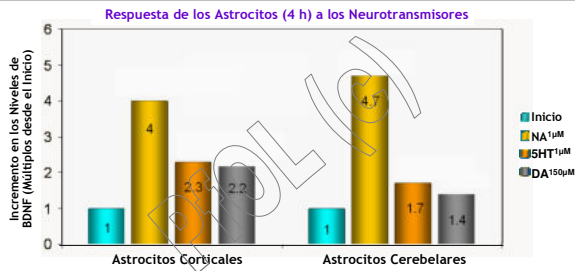
Subgrupo	Población					
	PBO	SSRI	VEN	PBO	SSRI	VEN
<50 years	36% (54/211)	36% (127/330)	44% (172/384)	26% (25/127)	36% (72/200)	45% (106/233)
≥50 years	17% (11/65)	28% (37/131)	48% (58/161)	21% (10/47)	35% (24/68)	41% (26/63)
HRT -	16% (7/45)	27% (35/125)	52% (63/122)	NA ^a	NA	NA
HRT +	20% (4/20)	33% (6/18)	44% (13/24)	NS	NA	NA

Meta-análisis de 8 estudios clínicos doble-cego 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;14:608-616

Las Monoaminas Regulan la Síntesis de BDNF en Astrocitos Cultivados de Roedores

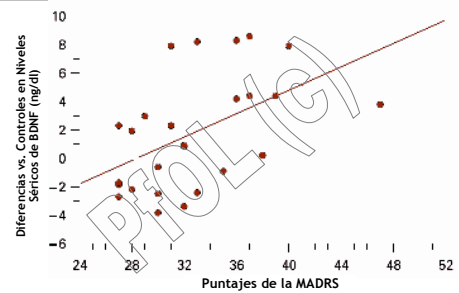


La Noradrenalina eleva los niveles de BDNF más de 4 veces en astrocitos cultivados, mientras serotonina y dopamina los elevan 2 o menos veces

Juric DM et al. Brain Res 2006;1108:54-62

PFOL02008

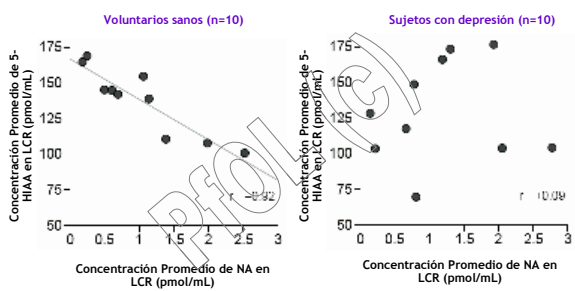
Correlación Entre Puntajes de la MADRS Antes de Tratamiento y los Niveles Séricos de BDNF Durante el Tratamiento



Gervasoni N et al. Neuropsychobiol 2005;51:234-238

PFOL02008

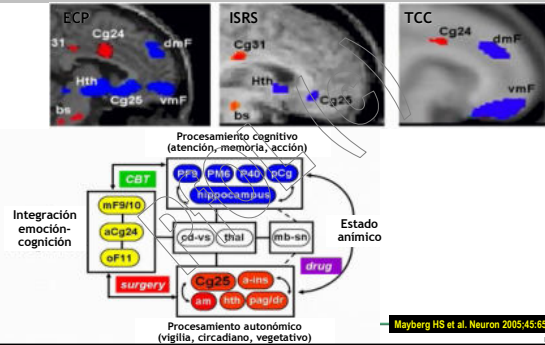
Relación Entre Niveles de NA y 5-HIAA en LCR en Voluntarios Sanos y Sujetos con Depresión



Geraciotti, et al. Depress Anxiety 1997;6:89-94

PFOL02008

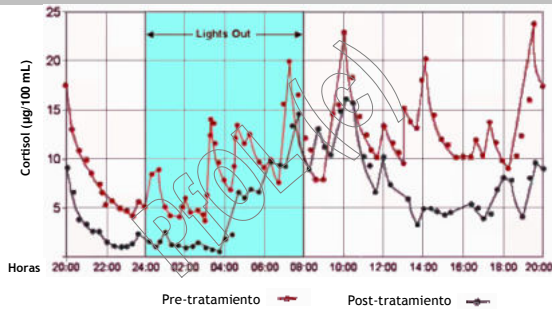
Estimulación Cerebral Profunda (ECP): Impacto Más Amplio que ISRS o TCC por Separado



Mayberg HS et al. Neuron 2005;45:651-660

PFOL02008

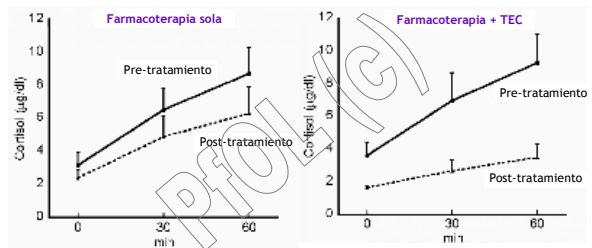
Impacto del Tratamiento Antidepresivo en los Niveles de Cortisol a lo Largo del Ciclo Circadiano



Sachar EJ et al. Arch Gen Psychiatry 1973;28:19-24

PFOL02008

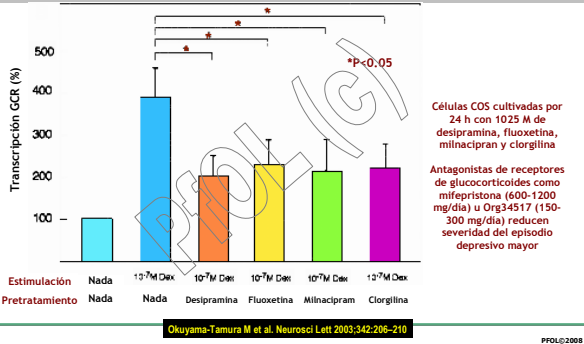
Curvas de Respuesta del Cortisol al Test DEX/CRH



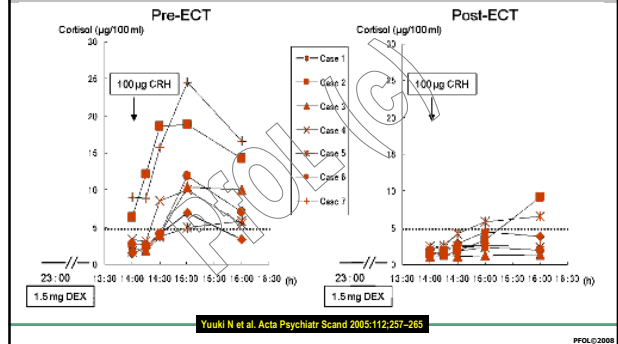
Kunugi H et al. Neuropsychopharmacol 2006;31:212-220

PFOL02008

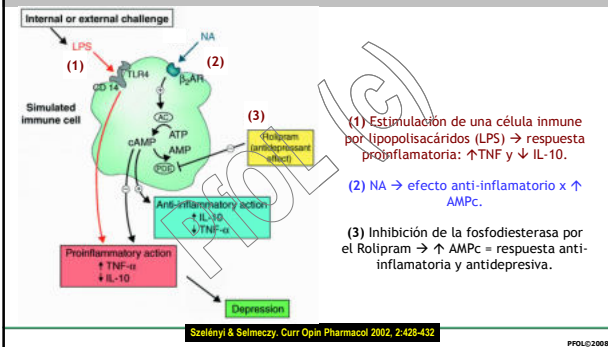
Modulación del Receptor de Glucocorticoides Humano por Agentes Antidepresivos



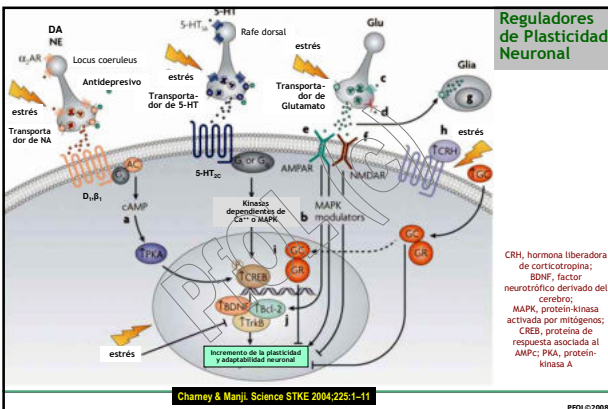
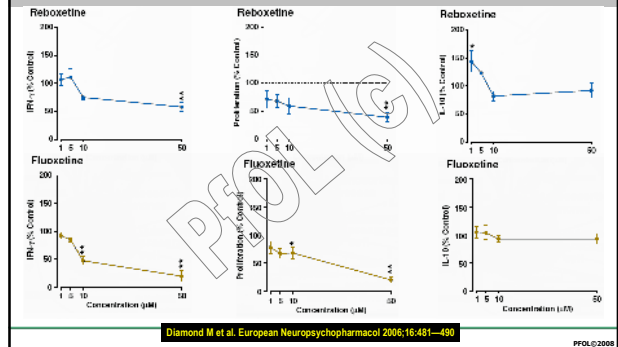
Normalización del Eje HHA Luego de TEC Según Test DEX/CRH



Interacciones del SNC con el Sistema Inmune en el Desarrollo de Síntomas Depresivos



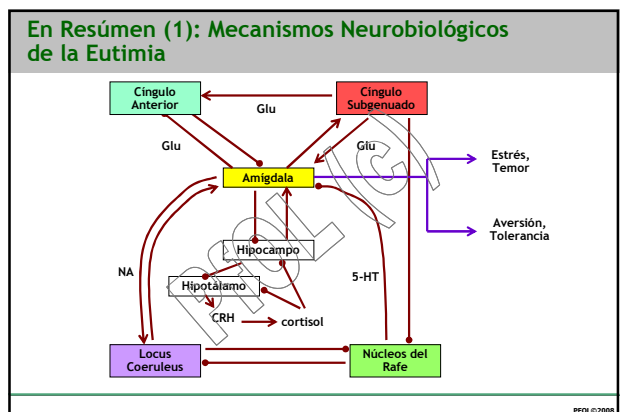
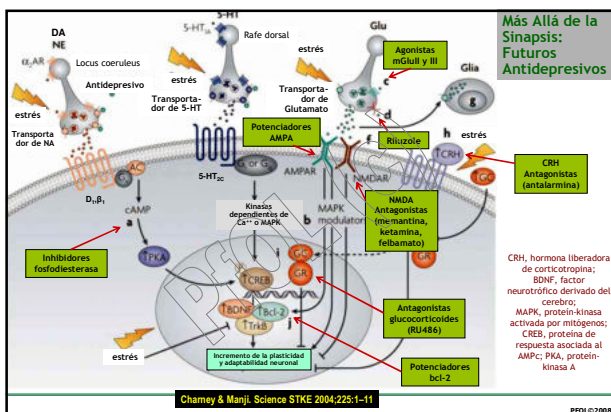
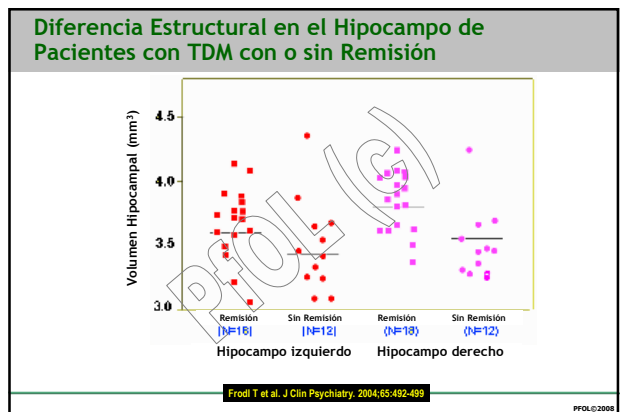
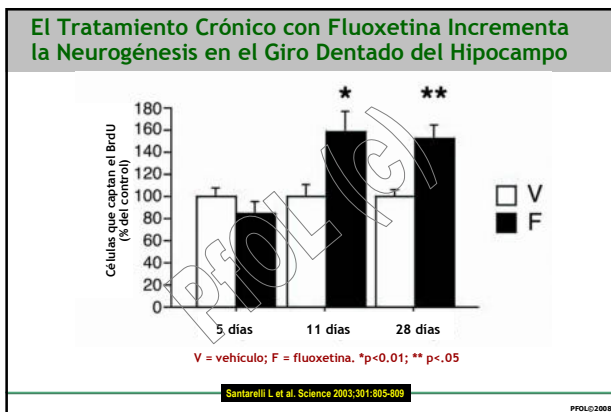
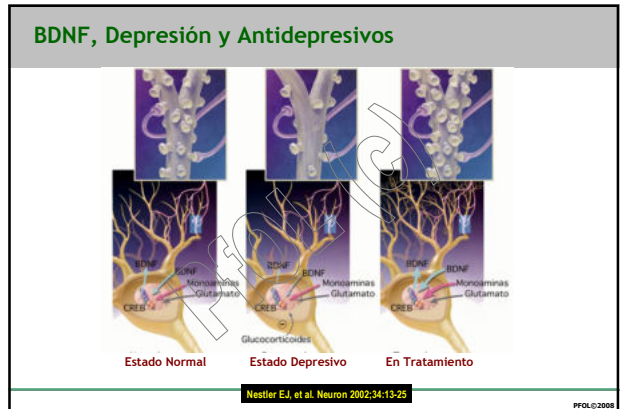
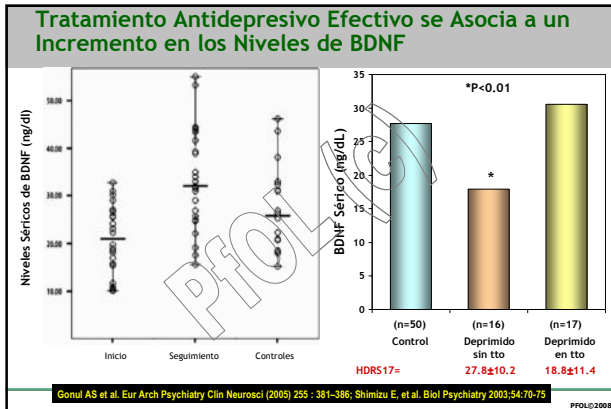
Los Antidepresivos Suprimen la Producción de IFN-γ y la Proliferación de Células T



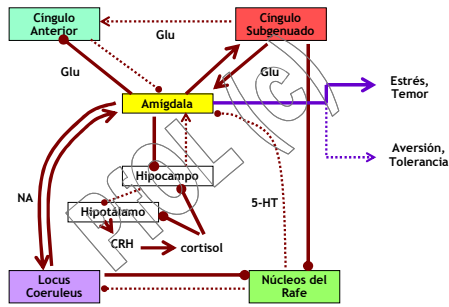
BDNF, Depresión y Antidepresivos

- El BDNF es regulado a la baja en TDM y sus niveles séricos y cerebrales se incrementan con el tratamiento antidepresivo^{1,2}
- El BDNF ejerce un efecto neurotrófico que influye en la regulación del humor² y en la percepción del dolor³ en estudios clínicos y animales
- Al parecer la 5-HT y/o NA modulan la expresión del BDNF¹
- El incremento en los niveles de BDNF promueve las 3 N: Neuroplasticidad, neurogénesis y neuroprotección (adaptabilidad celular)¹

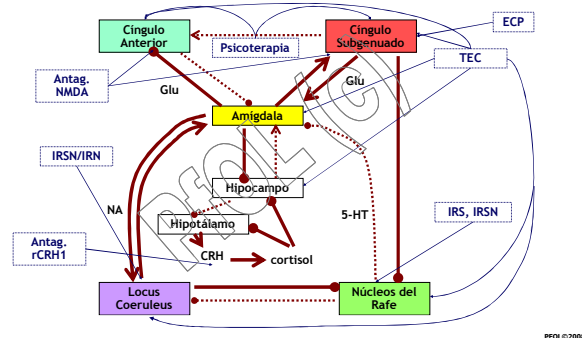
1. Duman RS, et al. Arch Gen Psychiatry 1997;54(7):597-606; 2. Shimizu E, et al. Biol Psychiatry 2003;54(1):70-75; 3. Duric V, McCarron KE. Neuroscience 2005;133(4):999-1006.



En Resumen (2): Mecanismos Neurobiológicos de la Depresión y Ansiedad



En Resumen (3): Mecanismos Neurobiológicos del Tratamiento Antidepresivo



Conclusiones (1)

- La depresión mayor es una enfermedad con un claro componente biológico que afecta estructuras cerebrales y varios otros sistemas.
- Es una enfermedad donde la herencia poligénica interactúa con el ambiente para dar cuenta de su variada expresión endofenotípica.
- Se confirma la importancia del género y el impacto que los estresores ambientales ejercen sobre las mujeres, más allá de las diferencias hormonales.
- La depresión mayor se asocia a la disfunción y deterioro anatómico de varias áreas cerebrales, siendo la corteza prefrontal, el cíngulo anterior y posterior, la amígdala y el hipocampo las más afectadas.

Conclusiones (2)

- La disfunción hipocampal y de los receptores del factor liberador de corticotrofinas afectan la retroalimentación negativa que el incremento de cortisol (fomentado en parte por situaciones estresantes) debería promover a nivel hipotalámico. La alteración del eje HHA y de otros ejes endocrinos compromete además el sistema inmunológico creando un ciclo vicioso autopertuante.
- Uno de los sistemas más estudiados hoy en día confirma que tanto la amígdala como el cíngulo subgenual son como ejes centrales en la comunicación entre diferentes áreas responsables de los estados emocionales.
- Por otro lado, las alteraciones en los sistemas de neurotransmisión descritas desde hace más de 40 años siguen siendo importantes en el entendimiento de los síntomas propios de la condición y por su papel modulador de las estructuras afectadas ya citadas.

Conclusiones (3)

- Los antidepresivos actuales basan su eficacia en el impacto sobre estos sistemas de neurotransmisión y los estudios confirman que su acción terapéutica va más allá de los cambios en los niveles de neurotransmisores a nivel sináptico.
- Los cambios en los sistemas de traducción y transcripción intraneuronales y el consecuente incremento en proteínas que permiten la expresión de genes de respuesta inmediata y tardía, como el CREB, el BDNF y el bcl-2, entre otras, son los que realmente dan cuenta de los efectos terapéuticos a largo plazo de los antidepresivos.
- Los estudios nos permiten ahora confirmar que los antidepresivos que actúan sobre las vías modulatorias monoaminérgicas incrementan los niveles de BDNF y otros factores de crecimiento neuronal, reducen los niveles de cortisol, cambian el patrón de activación de ciertas áreas cerebrales como el cíngulo y la amígdala, restablecen los parámetros inmunológicos, modulan las vías dolorosas (duales únicamente) y facilitan la neurogénesis, la neuroplasticidad y la adaptabilidad neuronal.