

Avances neurocientíficos en depresión, un paso inicial para el entendimiento del trastorno depresivo y su adecuado enfoque terapéutico

Sebastián Ghiso Jiménez*

* Médico Psiquiatra - Egresado del posgrado de psiquiatría - Universidad El Bosque, ICSN - Clínica Montserrat.

Correspondencia: sghisoj@hotmail.com

Resumen

Introducción: En contraste con los avances vertiginosos de la medicina en las últimas décadas, la psiquiatría apenas está experimentando un despertar en busca de integrar los últimos avances científicos en neurociencias con las bases psicológicas y psicoterapéuticas clásicas.

Objetivo: El objetivo de este artículo fue revisar los avances en la comprensión de la depresión, un trastorno psiquiátrico de alta carga económica y social, y explorar los enfoques diagnósticos y terapéuticos contemporáneos.

Método: Se llevó a cabo una revisión narrativa de la literatura científica para recopilar información relevante sobre la depresión, incluyendo avances en la comprensión neurobiológica, factores de riesgo genéticos, clasificación clínica, diagnóstico diferencial y abordajes terapéuticos.

Resultados: Los estudios han revelado que la depresión tiene una base neurobiológica, incluyendo la inflamación crónica, anomalías en circuitos neurales y disfunción de neurotransmisores. Se han identificado factores de riesgo genéticos y se han propuesto modelos de clasificación clínica para mejorar el diagnóstico y la elección del tratamiento. Además, se ha demostrado la comorbilidad entre la depresión y trastornos de ansiedad, lo cual tiene implicaciones en el pronóstico y el enfoque terapéutico.

Conclusiones: Los avances en la comprensión de la depresión han permitido un enfoque más personalizado y basado en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento. El reconocimiento de la base neurobiológica y los factores de riesgo genéticos pueden ofrecer nuevas perspectivas en la prevención y el manejo de la depresión. Sin embargo, se requiere más investigación para mejorar la comprensión de la enfermedad y desarrollar intervenciones más efectivas.

Palabras clave: depresión, neurobiología, tratamiento.

Summary

Introduction: In contrast to the rapid advances in medicine in recent decades, psychiatry is only now beginning to awaken in its quest to integrate the latest scientific advancements in neuroscience with classical psychological and psychotherapeutic foundations.

Objective: The objective of this article was to review the progress in understanding depression, a psychiatric disorder with significant economic and social burden, and explore contemporary diagnostic and therapeutic approaches.

Method: A narrative review of the scientific literature was conducted to gather relevant information on depression, including advances in neurobiological understanding, genetic risk factors, clinical classification, differential diagnosis, and therapeutic interventions.

Results: Studies have revealed that depression has a neurobiological basis, including chronic inflammation, abnormalities in neural circuits, and neurotransmitter dysfunction. Genetic risk factors have been identified, and clinical classification models have been proposed to improve diagnosis and treatment selection. Additionally, comorbidity between depression and anxiety disorders has been demonstrated, which has implications for prognosis and therapeutic approaches.

Conclusions: Advancements in the understanding of depression have allowed for a more personalized and evidence-based approach to diagnosis and treatment. The recognition of the neurobiological basis and genetic risk factors can provide new perspectives on the prevention and management of depression. However, further research is needed to enhance our understanding of the illness and develop more effective interventions.

Keywords: depression, neurobiology, treatment.

Introducción

Mientras la medicina avanzó a un ritmo vertiginoso en el último siglo, la psiquiatría durmió un profundo sueño del que empieza a despertar, intentando ponerse a la par de los avances científicos del momento. Se busca integrar las bases psicológicas y psicoterapéuticas clásicas a los más grandes adelantos de las neurociencias, desde la neuroimagen funcional hasta la neurofarmacología, pasando por la genética y epigenética; pudiendo establecerse de una manera más rigurosa la base anatómica de la psique y sus trastornos, encontrando a su vez nuevas estrategias terapéuticas a los mismos, basadas en el mayor entendimiento de su origen, curso y potencial tanto de prevención como de recuperación (1, 2).

Discusión

Dentro de los trastornos psiquiátricos, uno de los que más ha sido estudiado ha sido la depresión, en parte por su alta carga económica y social generada, la elevada prevalencia y su cada vez más clara tendencia a la cronicidad e incapacidad, en caso de no realizarse un abordaje temprano y adecuado. Sin embargo, su estudio no ha sido plenamente satisfactorio, la respuesta a los antidepresivos llega sólo al 42% y su clasificación descriptiva carece de valor predictivo a la hora de determinar tratamiento farmacológico o pronóstico, por lo que empezó a tener mayor valor el estudio neurocientífico enfocado a la etiología neurobiológica, determinando que la inflamación, la anormalidad en circui-

tos neurales y la disfunción de los neurotransmisores; que se adicionan a otras conocidas causas de pobre respuesta al tratamiento como las características melancólicas, el trauma temprano y la pertenencia al espectro bipolar.

Por un lado, se han realizado muchos estudios clínicos con el fin de poder clasificar la depresión según su potencial de respuesta al tratamiento, a modo de estadios clínicos y no sólo de forma descriptiva. Surgieron así los modelos de clasificación de Thase y Rush, el modelo europeo de estadificación, el modelo de estadificación del hospital general de Massachussets, el modelo de estadificación de Maudsley y el modelo de estadificación de McGorry. A su vez, se lograron determinar factores biológicos entrelazados a factores psicológicos que producen un mayor riesgo de mal desenlace clínico, como lo son la alteración del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, la disminución del volumen del hipocampo, la hiperactividad amigdalina y el estado proinflamatorio, secundario al estrés crónico, el estrés agudo de alto impacto o el estrés en edades tempranas de la vida.

Por otro lado, se identificaron algunos hallazgos genéticos como polimorfismos en la región precursora del gen del transportador de serotonina, interacción entre polimorfismos del 5HT2A, CREB1, BDNF y el NTRK2; los cuales se han podido evidenciar como factores de riesgo para presentar depresión, para que esta sea más severa o incluso para que su respuesta al tratamiento sea subóptima.

Siendo así, la depresión llegaría a tener un curso más predecible, que favorecería un enfoque terapéutico acertado, la prevención primaria de síntomas depresivos en personas de riesgo y la evitación de la recurrencia a modo de prevención terciaria en pacientes que ya presentaron un primer episodio depresivo (3-6).

En la investigación contemporánea ha tenido relevancia el desarrollo de nuevas hipótesis etiológicas del trastorno depresivo, puesto que la hipótesis monoamérgica y sus variaciones, a pesar de ser un gran paso en la historia del trastorno depresivo, no es suficiente para explicar sus múltiples manifestaciones y la variabilidad de su curso clínico. Una de estas es la inflamación crónica, que tiene la gran ventaja de poderse visualizar a través de la elevación de marcadores como reactantes de fase aguda y citoquinas proinflamatorias, con el desarrollo de depresión; demostrándose que los estímulos proinflamatorios se asocian con la aparición de sintomatología depresiva a través de múltiples vías como el metabolismo de las monoaminas, la función neuroendocrina, la neuroplasticidad, la estructura neuronal, los circuitos relacionados con la regulación del estado de ánimo, la disminución del soporte neurotrófico, la excitotoxicidad glutamatérgica con su consecuente pérdida de elementos gliales y la disminución de la capacidad de respuesta a estresores internos y externos causada por la marcada disminución del BDNF que genera la inflamación. Estos adelantos han favorecido el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas dentro del arsenal farma-

cológico contra la depresión, dentro de estas destacan las cicloxigenasas, la proteína cinasa activada por mitógeno p38, el factor Kappa-Beta nuclear, la eindo-leamina 2-3 dioxigenasa y algunas cito-cinas proinflamatorias; evidenciándose como la inhibición de vías inflamatorias podría favorecer mejoría sintomática y potenciar el efecto antidepressivo, en determinados pacientes. Mientras tanto desde el punto preventivo se plantea como evitar el estrés psicosocial, la obesidad, el desequilibrio entre linfocitos T reguladores y proinflamatorios; dándose en conjunto la posibilidad de plantear tratamientos personalizados enfocados en la causalidad neuro inmunológica de la depresión (8–10).

Cobra importancia a su vez el adecuado abordaje diagnóstico, en el que se puedan identificar trastornos comórbidos, predisponentes o diferenciales del trastorno depresivo; para de este modo poder enfocar de una manera más efectiva el tratamiento a instaurar, predecir la respuesta del mismo y el curso clínico de la enfermedad. Entre los diagnósticos diferenciales del trastorno depresivo está el duelo prolongado, una entidad nosológica con duración mayor a 6 meses, en la que predomina un dolor psíquico de mayor intensidad o duración tras la pérdida definitiva de un ser querido; se asocia a disfunción y discapacidad duradera significativa. El dolor y angustia son devastadores y desestructurantes, siendo progresivos o estables a través del tiempo; dominando la mayor parte de pensamientos, sentimientos o comportamientos del paciente, asociado a esto

pueden darse los síntomas disociativos. Dicho diagnóstico no fue incluido en el DSM-5 y se plantea que requiere mayores estudios para ser incluido en el mismo. Es a su vez un factor de riesgo para desarrollar trastornos depresivos, abuso de alcohol y trastorno de estrés posttraumático, en especial si hay presencia de ideación suicida, deterioro funcional, disociación peri traumática y baja calidad de vida (6).

La ansiedad, por su parte, tiene un inicio temprano y puede ser predictor de depresión, al ser un factor desencadenante de la depresión en personas vulnerables; cursando con alteración en eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) y dis-regulación serotoninérgica. Se encontró además, cómo la depresión y la ansiedad comparten vulnerabilidades genéticas, personalidades donde predomina el neuroticismo y la desesperanza; antecedentes psicosociales como situaciones de peligro, atrapamiento, humillación o pérdida. Dicha comorbilidad empeora el pronóstico de la depresión y adicionalmente se asocia a mayor ideación suicida. Se ha relacionado también con mayor presencia de afectividad negativa premórbida y la presencia de hipomanías sub sindrómicas. En este caso se sugiere en tratamiento de la comorbilidad trastorno de ansiedad y depresión, usar no sólo un antidepressivo, sino añadiendo también medicación ansiolítica, psicoterapia y vigilancia estrecha de la intencionalidad suicida. Tienen mayor evidencia la venlafaxina junto a ciclos cortos de benzodicepinas y en menor grado los ISRS, el alprazolam solo, la

mirtazapina, la moclobemida y la nor-triptilina (11–13).

Conclusión

Con estos avances nosológicos, neurobiológicos, etiológicos, diagnósticos y terapéuticos, el clínico puede abordar de manera más efectiva el trastorno depresivo, evitando así el sufrimiento del paciente y sus complicaciones como la recurrencia, resistencia al tratamiento o la ideación suicida. Se espera que a medida que se desarrollen nuevos elementos terapéuticos, se pueda beneficiar a un mayor número de individuos, para finalmente reducir el impacto de tan frecuente trastorno en el mundo contemporáneo y las futuras generaciones.

Referencias

1. Roffman J, et al. Neuroscience in Psychiatry Training: How Much Do Residents Need To Know? *Am J Psychiatry* 2006; 163:919-926.
2. Kandel ER. (1998) A New Intellectual Framework for Psychiatry. *Am J Psychiatry*, 155:457–469
3. Verduijn J, Milaneschi Y, van Hemert AM, Schoevers RA, Hickie IB, Penninx BW, Beekman AT. Clinical staging of major depressive disorder: an empirical exploration. *J Clin Psychiatry*. 2015 Sep;76(9):1200-8.
4. Guidi J, Tomba E, Cosci F, Park SK, Fava GA. The Role of Staging in Planning Psychotherapeutic Interventions in Depression. *J Clin Psychiatry*. 2017 Apr;78(4):456-463. doi: 10.4088/JCP.16r10736.
5. Murphy JA, Sarris J, Byrne GJ. A Review of the Conceptualisation and Risk Factors Associated with Treatment-Resistant Depression. *Depress Res Treat*. 2017;2017:4176825.
6. van Belkum SM, Geugies HH, Lysen TS, Cleare AJ, Peeters FPML, et al. Validity of the Maudsley Staging Method in Predicting Treatment-Resistant Depression Outcome Using the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry*. 2018 Jan 23;79(1).
7. Robinaugh DJ, et al. Recognizing and treating complicated grief. *Current Psychiatry* Vol. 11, No. 08 / August 2012.
8. aan het Rot M, et al. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ*. 2009 Feb 3;180(3):305-13. doi: 10.1503/cmaj.080697.
9. Hughes MM et al. Stress-Related Immune Markers in Depression: Implications for Treatment. *IntJNeuropsychopharmacol*. 2016 Jan 16. pii: pyw001. doi: 10.1093/ijnp/pyw001.
10. Miller AH, et al. La inflamación y sus desencantos: papel de las citocinas en la fisiopatología de la depresión mayor. *Psic Biol*. 2010;17(2):71–80.
11. Simon NM. Generalized anxiety disorder and psychiatric comorbidities such as depression, bipolar disorder, and substance abuse. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 2:10-4.
12. Nutt D, Argyropoulos S, Hood S, Potokar J. Generalized anxiety disorder: A comorbid disease. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006 Jul;16 Suppl 2:S109-18.
13. Goldberg D, Fawcett J. The importance of anxiety in both major depression and bipolar disorder. *Depress Anxiety*. 2012 Jun;29(6):471-8. doi: 10.1002/da.21939. Epub 2012 May 2.