



El hipocampo en la depresión: Más que la suma de sus partes

► Introducción

La disfunción del hipocampo, el eje principal del sistema límbico, se ha relacionado con la presencia del trastorno depresivo mayor (TDM). Múltiples meta-análisis describen mediante la utilización de RM una reducción en el volumen hipocampal de 4-10% en la presencia de depresión, sin embargo dicho cambio es más notable en la depresión crónica que en los casos de primer episodio.

Los estudios mencionados previamente han sido conducidos en grupos heterogéneos de pacientes con TDM con diferentes grados de severidad, subtipos y respuesta a tratamiento, cambios que podrían verse relacionados con la subestructura hipocampal afectada. La definición de lo que constituye el hipocampo frecuentemente difiere entre investigadores. Una base de datos con 423 estudios por RM sobre el hipocampo muestra que han utilizado aproximadamente 60 distintos parámetros anatómicos. Clásicamente el hipocampo está comprendido por el cornu ammonis allocortical (CA) en sus regiones 1-4. Este circuito opera dentro de la formación hipocampal, la cual incluye en su parte inferior el subículo y el giro dentado medialmente (Fig.1). Se ha descrito la reducción en el volumen en algunas de estas subestructuras. El giro dentado y la CA1-3 se han encontrado reducidos en pacientes sin tratamiento antidepressivo. Otros estudios han encontrado una asociación con el número de episodios depresivos y una reducción del volumen en el giro dentado y el subículo.

En el presente estudio los pacientes con primer episodio depresivo (FPD) y con depresión recurrente (RD) fueron estudiados por segmentación automática de las subestructuras en imagen T1 y T2-FLAIR. La hipótesis del estudio comprende que: a) el impacto de los cambios en el hipocampo en la depresión depende de

la definición anatómica utilizada y b) a mayor especificidad de la definición de hipocampo, será mayor el grado del cambio.

Métodos

Los participantes incluyeron 83 sujetos con TDM divididos en dos grupos, uno con un primer episodio depresivo y otro con depresión recurrente (> 2 episodios), comparados con 83 sujetos controles sanos. Todos los participantes completaron la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del DSM-IV (SCID) y el inventario de depresión de Hamilton (HAM-D). Todos los pacientes requirieron el diagnóstico de TDM por SCID y un puntaje de HAM-D mayor a 20. Los sujetos control requirieron no tener o haber tenido el diagnóstico por SCID y tener un puntaje de HAM-D menor a ocho. El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital Tallaght (comité de ética en investigación del hospital St James, Dublín), el consentimiento informado fue firmado previo a la participación.

Para el estudio por RM se utilizó un equipo Philips (Best, Netherlands) Intera Achieva 3.0 Teslas (antena de cráneo de 32 canales). T1. 180 imágenes anatómicas T1 axiales de alta resolución T2. 60 imágenes anatómicas axiales T2-FLAIR. El análisis de la imagen fue procesado por el software Freesurfer 6.0 para la reconstrucción cortical y segmentación de la imagen.

El análisis estadístico se realizó utilizando el software IBM SPSS versión 24 mediante ANOVA para investigar las diferencias en los grupos según los volúmenes en las subestructuras o compuestos estudiados, además de la relación entre subestructuras o compuestos y hemisferio izquierdo y derecho del hipocampo.

Resultados

Participaron ochenta y tres pacientes y ochenta y tres controles. No se encontraron diferencias sociodemográficas, el análisis volumétrico hipocampal ANOVA de método mixto reveló una fuerte tendencia significativa para el efecto principal entre los grupos ($F 3.69 (1\text{dof}), p = 0.057$, parcial $\eta^2 = 0.03$, poder = 0.48). Se encontró

una interacción significativa entre grupo y hemisferio con una reducción del volumen subestructural izquierdo en el grupo con depresión ($F_{6.55}$ (1 dof), $p = 0.012$, parcial $\eta^2 = 0.05$, poder = 0.72). Un análisis ANCOVA post-hoc reveló que la interacción era provocada por un menor volumen hipocampal bilateralmente en CA2/3, CA4, subículo y giro dentado, y diferencias lateralizadas en hemisferio izquierdo en cola, CA1 (disminuido) y corteza molecular (aumentado).

En cuanto a los sujetos controles comparados con los deprimidos, el análisis ANOVA reveló un efecto principal significativo para grupos pero no para hemisferios ($F_{6.97}$ (1 dof), $p = 0.009$, parcial $\eta^2 = 0.045$, poder observado = 0.75). Se encontró una interacción significativa entre grupo y hemisferio con reducción del volumen compuesto izquierdo en depresión ($F_{7.66}$ (1 dof), $p = 0.006$, parcial $\eta^2 = 0.05$, poder = 0.79).

Se realizó un análisis ANOVA de modelo mixto revelando un patrón de menor volumen en RD comparado con FPD, lateralizado hacia el hemisferio izquierdo con un efecto principal para grupo ($F_{6.97}$ (1 dof), $p = 0.024$, parcial $\eta^2 = 0.05$, poder observado = 0.69), una interacción significativa entre grupo y hemisferio ($F_{5.09}$ (2 dof), $p = 0.007$, parcial $\eta^2 = 0.065$, poder = 0.81) y un efecto principal significativo para volumen compuesto ($F_{20.96}$ (1.1 dof), $p = 5.0E-6$, parcial $\eta^2 = 0.13$, poder = 0.99).

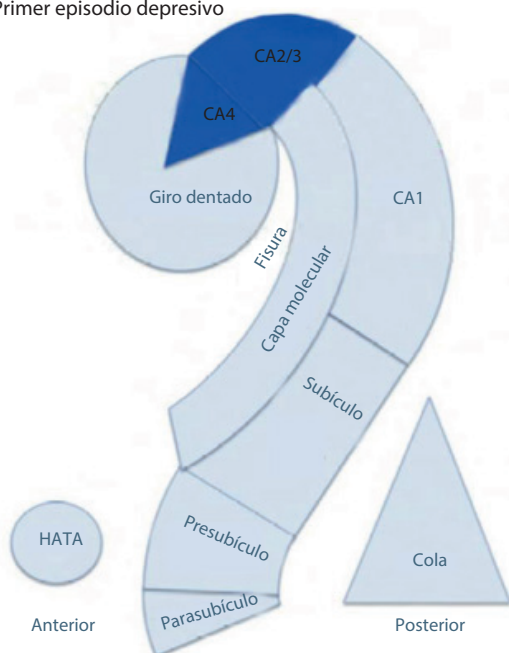
Un análisis jerárquico de regresión múltiple reveló que el volumen en CA1 izquierdo fue la única subestructura con una relación predictiva entre duración de la enfermedad y volumen subestructural, con un 6% de variancia en CA1 explicado por la duración de la enfermedad (R^2 cambio = 0.057, F cambio (1,63) = 4.6, $p = 0.036$).

Discusión

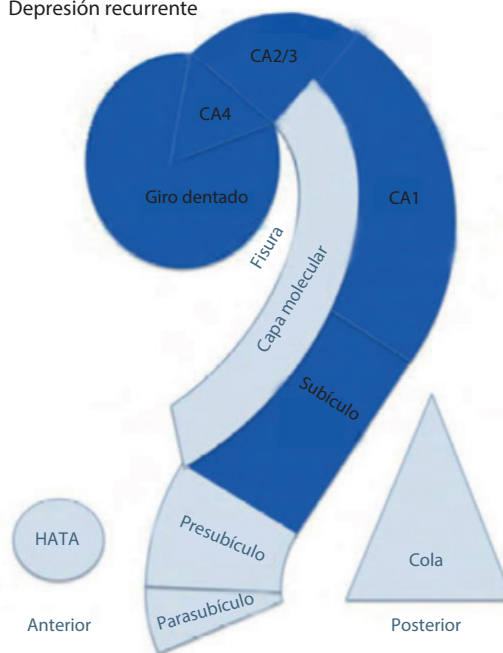
El presente estudio evaluó el volumen estructural de 83 pacientes deprimidos comparado con 83 controles sanos utilizando un software avanzado de segmentación automatizada. Se encontró una reducción extensa en el volumen hipocampal bilateral en múltiples subestructuras principales en los pacientes con TDM con mayor reducción en el hemisferio izquierdo y ascendente según la cronicidad del padecimiento. En la figura 1 se demuestran las subestructuras principales que componen el hipocampo y las regiones afectadas tanto en el grupo de FPD como en el RD (figura 1).

Sólo las principales subestructuras del hipocampo demuestran cambios relacionados con la depresión, únicamente se encontraron cambios en CA1-4, giro dentado, subículo, cola (compuesta por CA y giro dentado) y la capa molecular (porción superior del subículo y CA). No se encontraron diferencias en las subestruc-

Primer episodio depresivo



Depresión recurrente



turas hipocampales “no clásicas”, presubiculo, parasubiculo, fimbria, HATA y fisura hipocampal. Al igual que en otros estudios no se encontró una correlación entre la duración del trastorno depresivo y una subunidad en específico. Los hallazgos del presente estudio coinciden ampliamente con estudios previos acerca de subestructura hipocampales en pacientes con depresión. Sin embargo, un hallazgo sin antecedente del presente estudio fue la lateralización a la izquierda de la reducción de volumen en CA1 y cola. CA1 se ha visto involucrado con la memoria autobiográfica, la memoria contextual y la conciencia de sí mismo. También se ha visto que CA1 posee una particularmente alta expresión de receptores 5-HT por lo que puede ser especialmente susceptible a alteraciones serotoninérgicas.

La reducción en el volumen de CA2/3 y CA4 fue demostrada individualmente tanto en pacientes con RD como con FPD. Estos resultados identifican esta región como un blanco para un impacto temprano en el proceso de la enfermedad. También denotan la característica progresiva de la enfermedad hacia otras regiones y la posibilidad de que una intervención temprana prevenga la extensión de la patología a través del hipocampo.

Conclusión

La utilización de nuevas técnicas para estudios de imagen y procesamiento de información permiten una delimitación más precisa de los componentes a estudiar, a mayor restricción en la definición de hipocampo existe una mejor detección de los cambios originados por la depresión. Los hallazgos relacionados con la reducción de volumen en CA1 poseen un valor predictivo sobre la duración del TDM. La presencia de afección temprana a CA2/3/4 y su extensión a subestructuras adyacentes con la cronicidad sugieren un potencial proceso patológico. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de una intervención temprana en el proceso de la enfermedad y detener así su posible progreso.

Rodrigo Guiza Zayas

Bibliografía

Roddy DW, Farrell C, Doolin K, Roman E et al. The hippocampus in depression: More than the sum of its parts? Advanced hippocampal substructure segmentation in depression. *Biological Psychiatry*, 2019 March 15;85(6):487-497. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.08.021