BOLETÍN DE
INFORMACIÓN CLÍNICA
ISSN 0188-4883
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

Depresión en enfermedades neurodegenerativas: mecanismos comunes y opciones actuales de tratamiento

► La neurodegeneración se refiere a la pérdida progresiva de neuronas funcionales, asociada a cambios estructurales y a enfermedades neurodegenerativas con una fisiopatología subyacente a esta condición. Algunos ejemplos clave de comorbilidad en estas enfermedades y en la depresión serían las enfermedades de Alzheimer (EA), Parkinson (EP) y Huntington (EH) así como la Esclerosis Múltiple (EM).

La presencia de depresión en cada una de ellas se ha estimado a través de revisiones sistemáticas en un 40% para EA, 35% para EP, 30-45% para EH y 50% para EM.

En todas ellas se han encontrado mecanismos neurobiológicos compartidos con la fisiopatología de la depresión, explicando así su alta comorbilidad. Los más consistentes son:

1) Alteraciones monoaminérgicas y de la neurotransmisión,
2) Fallas en el soporte trófico y alteraciones de la conectividad neuronal,
3) Estrés, desregulación del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HPA) y neuroinflamación,
4) Cambios morfológicos como resultado de los anteriores.

También se pudo detectar una relación con factores genéticos, sin embargo, los resultados asociados a comorbilidad con depresión aún son inconsistentes.

Enfermedad de Alzheimer

En este padecimiento, se ha reportado pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas en el sistema mesolímbico que sugiere una contribución a los síntomas neuropsiquiátricos (NP) en la EA. Varios nucleos monoaminérgicos del tallo cerebral han mostrado una vulnerabilidad selectiva en la EA, siendo de las primeras estructuras afectadas. No obstante, los estudios no han podido demostrar diferencias significativas entre noradrenalina y serotonina, en pacientes con y sin depresión que padecen EA, mientras que en investigaciones con GABA y glutamato, sí se pudo identificarlos como mediadores, a través de alteraciones identificadas en la señalización de glutamato vía el receptor de N-metil-D-aspartato. Un incremento en el número de receptores para GABA en la corteza temporal se ha asociado con la gravedad de los síntomas depresivos en EA.

Tanto en depresión como en EA, se muestra un incremento de activación en la microglia y altos niveles de citocinas proinflamatorias, activando en ambos casos una cascada de excitotoxicidad y estrés oxidativo.

La depresión y la EA muestran bajos niveles del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) y comparten cambios del Factor de Crecimiento Vascular-endotelial (VEGF).

Son varias las opciones de tratamiento de la depresión en EA. La actividad física puede modificar la progresión de depresión en EA. Musicoterapia, terapia ocupacional y terapia de reminiscencia (promover recuerdos y recuento de historias personales) pueden tener alguna efectividad. En cuanto al tratamiento farmacológico, estudios recientes y con buena potencia estadística muestran que una gran mayoría de antidepresivos como los ISRS y los Inhibidores de Recaptura de Noradrenalina Serotonina (IRNS) no superan al placebo. Sin embargo, estudios de mayor antigüedad mostraron cierto beneficio en los tratamientos con escitalopram y sertralina.

Hoy día, la recomendación es iniciar tratamiento con ISRS y, como segunda opción, con bupropión y venlafaxina, apelando a un ligero beneficio en los estudios iniciales. Donepezilo y memantina han demostrado cierta eficacia para disminuir síntomas depresivos, con posible problema de tolerancia. La exploración de otras opciones, como metilfenidato (cuando la apatía es un problema), tandospirona, ácidos Omega-3 y bloqueadores de canales de calcio, son prometedoras, pero aún se requiere investigación.

Enfermedad de Parkinson

En la EP se notan diferencias morfofuncionales en corteza prefrontal, disminución de grosor en lóbulos frontotemporales, cíngulo anterior, hipocampo y amígdala si se comparan casos con y sin depresión. Se ha encontrado infiltración con cuerpos de Lewy en el núcleo del rafé dorsal (serotoninérgico) previa a la degeneración de la sustancia nigra, así como alteraciones en señalización y receptores dopaminérgicos y noradrenérgicos. Las alteraciones en el eje HPA, la neuroinflamación y los bajos niveles de BDNF son más marcadas en pacientes con depresión que en pacientes sin depresión, quedando más clara la comorbilidad de ambas.

La eficacia de los ISRS en este caso está bien establecida. Fluoxetina y paroxetina pueden exacerbar los síntomas extrapiramidales. Sertralina, citalopram, venlafaxina y el antidepresivo tricíclico (ATC) amitriptilina han probado su eficacia. El tratamiento con levodopa en EP puede acelerar los síntomas depresivos, mientras que el pramipexol ha mostrado generar menores tasas de depresión en EP, aunque no debe usarse como un tratamiento primario de la depresión. Se ha reconocido eficacia de la terapia cognitivo conductual (TCC). Una alternativa prometedora que requiere más estudio es la Estimulación Magnética Transcraneal. El ejercicio físico ha mostrado ser parte del tratamiento para frenar la depresión, así como síntomas motores y no motores de la EP.

Enfermedad de Huntington

Se han encontrado diferencias en las alteraciones en el núcleo del rafe, en los niveles de cortisol en saliva y en la hipoactividad del eje HPA; también una mayor neuroinflamación lleva a degeneración hipocámpica en pacientes con EH y mayor comor-

bilidad en pacientes con depresión comparados con aquellos sin depresión. También se encontró disfuncionalidad en BDNF subyacente a depresión y EH.

Dada la baja prevalencia de EH, hay muy pocos estudios para el tratamiento de depresión en EH, por lo que la recomendación actual es usar las mismas pautas que en la depresión primaria. Se ha demostrado en un estudio su eficacia para la terapia motivacional. El ejercicio y actividad física también pueden dar buenos resultados.

Esclerosis múltiple

Se trata de un trastorno desmielinizante del sistema nervioso central heterogéneo en su clínica y fisiopatología, con componentes inflamatorios y degenerativos. La depresión es el predictor más significativo de ideación e intentos suicidas en estos pacientes, siendo el suicidio una causa de mortalidad en EM mayor a la de otros TN y población en general. En estos pacientes (y en el resto de enfermedades neurodegenerativas mencionadas) la fenomenología es distinta a la depresión primaria. En EM irritabilidad, frustración y desesperanza son más prevalentes que los pensamientos de culpa y baja autoestima. Además, síntomas como insomnio, alteraciones en el apetito y fatigabilidad pueden ser atribuidos a la EM por sí misma.

Los cambios encontrados como marcador de depresión en EM con depresión *vs.* EM sin depresión han sido lesiones hiperintensas en el fascículo arcuato izquierdo y corteza medial prefontal inferior, atrofia en lóbulo temporal anterior dominante y atrofía hipocámpica, particularmente en las regiones CA2, CA3 y en el giro dentado. Esta última además se encuentra correlacionada con hipersecreción de cortisol.

Con respecto al tratamiento, la TCC ha mostrado eficacia. Paroxetina y desipramina en un estudio clínico aleatorizado y fluoxetina, sertralina, duloxetina e imipramina en estudios abiertos también resultaron ser benéficos.

En cuanto al tratamiento de los TN mencionados, se deberá considerar, siempre que sea posible, utilizar terapias no farmacológicas que hayan mostrado algún grado de eficacia. En cuanto al tratamiento farmacológico, se deberá tener en cuenta los ajustes que requiere la población adulta mayor y considerar el uso del ATC de segunda línea por su poca tolerabilidad, además por el posible riesgo teórico de precipitar el deterioro cognitivo debido a sus efectos anticolinérgicos.

Eduardo Armando Zambrano Chong

Bibliografía

Galts, C. P. C., Bettio, L. E. B., Jewett, D. C., Yang, C. C., Brocardo, P. S., Rodrigues, A. L. S., ... Gil-Mohapel, J. (2019). Depression in neurodegenerative diseases: Common mechanisms and current treatment options. *Neuroscience and biobehavioral reviews, 102*, 56-84. Doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.002

Selective®
Escitalopram

Rápido y Selectivo

BENEFICIO PERMANENTE PARA SU PACIENTE

1+1

- **Tratamiento accesible y efectivo:**[1] **$18** pesos costo día de tratamiento.
- Más de **65% por debajo del precio** de la marca innovadora.[2]

Referencias: 1. Costo día de tratamiento de Selective en su presentación de 10mg con 28 tabletas (1+1) en Farmacias San Pablo, Del Ahorro y Guadalajara a Enero 2022. **2.** Comparativo entre costo día de tratamiento de Selective y marca innovadora de escitalopram. Precios promedio de Farmacias San Pablo, Del Ahorro y Guadalajara a Enero 2022.

SSA 223300202C1016

Criam®
Valproato de Magnesio

LA SINTONIA de la VIDA

- **200 mg** caja con 40 tabletas
- **400 mg** caja con 20 tabletas
- **Suspensión** 4 g/100 mL Fco 100 mL **(sabor menta)**
- **Solución** 200 mg/40 mL Fco 40 mL **(sabor plátano)**
- **LP 200 mg** caja con 20 tabletas
- **LP 400 mg** caja con 20 tabletas
- **LP 600 mg** caja con 30 tabletas

acepter®
Memantina

RECORDAR
es volver a vivir

La memantina **MÁS ACCESIBLE**

Tableta Recubierta y Ranurada

SSA 173300202C1468

psicofarma®
Al servicio de la salud mental

www.contigoenmente.com