



Fisiopatología de la depresión, alteraciones estructurales en el sistema de recompensa y reestructuración mediante el uso de antidepresivos

► La depresión es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel internacional, con una prevalencia entre 3 y 5%. Sin embargo, en una revisión reciente de la literatura, se ha reportado, después de la pandemia por SARS-CoV-2, un incremento de hasta el 25% (IC 95%, 18-33%) (Bueno-Notivol et al., 2021).

A pesar de los costos humanos y económicos de la depresión, los modelos generados hasta la actualidad sólo han podido identificar los factores genéticos y ambientales, responsables del 60% de los riesgos de padecer depresión. Las nuevas propuestas hacen hincapié en la necesidad de una mejor comprensión de la depresión y de sus perfiles, proponiendo, incluso, subtipos basados en la presencia de síntomas cognitivos, de síntomas afectivos, de severidad autopercebida de los síntomas y en la medición de los niveles de catecolaminas y monoaminas (Kwak et al., 2022). Conviene agregar que, en una reciente revisión sistemática, se está cuestionando la utilidad real de los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina en el tratamiento de la depresión (Moncrieff et al., 2022) y que las discrepancias entre el modelo monoaminérgico y sus resultados clínicos, y las deficiencias en los modelos de investigación de la depresión pueden deberse a que se fundamentan en la presencia de estrés crónico (por su similitud con la depresión) y que estos modelos se han realizado en animales lo que los aleja de la experiencia humana y no integra otros síntomas cardinales de la depresión que requieren de observaciones subjetivas como son la concentración, la atención, la fatiga, los sentimientos de inutilidad, entre otros. A pesar de dichas limitantes, estos modelos son una mejor herramienta para comprender el origen, las consecuencias y las respuestas al tratamiento, por lo que a continuación se describen los cambios neuroplásticos ocasionados por la depresión y la respuesta al tratamiento.

El cerebro es un órgano con gran capacidad de adaptación, siendo los glucocorticoides (GC) uno de los principales mediadores de la plasticidad cerebral ante estímulos agudos. Sin embargo, la elevación persistente de los niveles de GC, mediante la hiperactivación del eje hipotálamo hipofisario adrenal debido a la exposición crónica al estrés, termina por generar la disrupción de los sistemas de recompensa y regulación emocio-

nal, con alteraciones, principalmente, en el núcleo accumbens (NAc), la corteza prefrontal (PFC), la amígdala, el hipocampo y el área tegmental ventral (VTA).

Hipocampo

La exposición prolongada a GC ocasiona muerte neuronal, atrofia distal de las dendritas de las células piramidales y pérdida de las espinas dendríticas, aparentemente por la depleción de niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), de su receptor ($\text{trk}\beta$) y de los receptores de AMPA (rAMPA). Estos cambios producen disminución del volumen hipocampal (siendo de especial interés los cambios producidos en el giro dentado (GD) en las regiones CA1 y CA3), además limitan la potenciación a largo plazo, lo que reduce el aprendizaje por recompensa, la interacción social y la resiliencia. En cambio, la disfunción del circuito hipocampo-corteza prefrontal (CPF) contribuye al incremento en la rumiación negativa.

Respuesta a tratamiento. El uso crónico de serotonina, fluoxetina e imipramina es capaz de reestablecer la memoria y, posiblemente, la respuesta hedónica mediante la inducción de sinaptogénesis y regulación de la función sináptica, lo cual se logra con la activación del rAMPA y del GluA1. En cuanto a la ketamina, los mecanismos de acción postulados contemplan el incremento de actividad neuronal sincrónica gamma (30-80 Hz), promoción de la expresión de BDNF y GluA1, incremento de la neurogénesis en el giro dentado y reactivación del potencial de largo plazo, siendo de especial importancia la rapidez con que estos cambios pueden ser observados.

Corteza prefrontal

La CPF es un importante mediador de respuestas, a través de la integración de la información tanto del medio interno como del ambiente social del individuo, estableciendo el control de la excitación o inhibición neuronal. Su adecuado funcionamiento permite una correcta evaluación cognitiva de estresores, además de tener el control directo del afecto y de la recompensa. Se ha demostrado que los episodios depresivos disminuyen el volumen y la actividad de la CPF, probablemente debido a la pérdida o disfunción de las sinapsis excitatorias, a la disminución de las dendritas apicales de las neuronas piramidales, de la sinapsis axoespinosas de las dendritas apicales y de la expresión de genes sináptogénicos de proteínas como GluA1 y GluN1.

Respuesta a tratamiento. Después de un mes de tratamiento con antidepresivos monoaminérgicos, fue notorio el restablecimiento de la capacidad de toma de decisiones. Es importante recalcar la estrecha relación entre la mejoría en esta zona y la disminución de la sintomatología depresiva, situación que se está explorando a profundidad para el desarrollo de otros tratamientos alternos no invasivos como la estimulación transcraneal. La ketamina es capaz de restaurar las espinas dendríticas mediante la activación de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), además de promover la actividad neuronal gamma a través de la supresión de la actividad de interneuronas GABAérgicas.

Núcleo accumbens

El núcleo accumbens (NAc) y el área tegmental ventral (VTA) forman parte del circuito que integra la información proveniente de la CPF, del hipocampo y de la amígdala (Amyg), tomando relevancia en la motivación, reforzando las respuestas a estímulos positivos o inhibiendo la respuesta a estímulos adversos. La depresión por estrés en los modelos animales está relacionada con la disminución de la excitabilidad y con la atrofia de las neuronas espinosas medianas de tipo D1 (MSN D1) y de sus espinas dendríticas, evitando la liberación de dopamina en el VTA, lo que clínicamente se observa como anhedonia. Por otro lado, el BDNF incrementa a nivel del VTA, promoviendo así el desarrollo de redes neuronales inmaduras.

Respuesta a tratamiento. El uso crónico de fluoxetina y escitalopram pueden reestablecer la excitabilidad de las MSN D1, restaurándose así el circuito de NAc-VTA. El escitalopram, en particular, es capaz de restablecer la respuesta a la recompensa con el restablecimiento de la liberación de dopamina en ratas expuestas a estrés crónico; conviene precisar que el restablecimiento de este circuito resulta ser una pieza clave para la correcta respuesta al tratamiento. Por su parte la ketamina está relacionada con el restablecimiento de los circuitos NAc-CPF y NAc-hipocampo y, además, con la restauración de la función de las neuronas dopaminérgicas de VTA y del incremento de los niveles de dopamina en el NAc en modelos animales. La infusión directa es capaz de disminuir la activación de rAMPA, lo que indica un mecanismo de potenciación de las sinapsis del NAc.

Habénula lateral

Este es otro nodo de gran relevancia en el desarrollo de la sintomatología afectiva y de la alteración del circuito de la recompensa, ya que integra los estímulos glutamatérgicos provenientes del hipotálamo lateral y de las cortezas cinguladas anterior y prefrontal medial; además está vinculado a respuestas afectivas negativas y a la disminución del estímulo de recompensa por su intervención en las vías dopaminérgicas, serotoninérgicas y GABAérgicas. En los modelos de estrés crónico se observa, por lo tanto, un incremento de la actividad en esta área, mediado por la disminución de los canales K⁺ acoplados a proteínas G, lo que permite la hiperpolarización celular que se puede observar clínicamente con la presencia de indefensión aprendida y estrés por restricción crónica. En modelos experimentales, la disminución de la hiperfunción de la habénula lateral normaliza el comportamiento de indefensión aprendida. De esta área sólo se hace hincapié en su relevancia en el desarrollo de la depresión, sin, aún, contar con resultados sobre los posibles mecanismos implicados en la respuesta a tratamiento.

Conclusiones

El estrés crónico altera regiones del cerebro encargadas del procesamiento de los estímulos relacionados con la recompensa, de los procesos cognitivos, de aprendizaje y de memoria. Estos cambios se deben a la alteración de la estructura, de la composición y de la función de las sinapsis excitatorias, en particular de las encargadas de la liberación de dopamina; son similares a los encontrados en la depresión y, como se menciona

con anterioridad, representan el método más eficiente para determinar la fisiopatología y la respuesta a tratamiento de esta condición; sirven además para asociar la variabilidad en la presentación clínica de la depresión con mayor o menor afección en las estructuras implicadas.

Es, por tanto, necesario profundizar en el diseño de nuevos modelos teóricos que permitan una mejor comprensión de las alteraciones de estas estructuras y del cómo cada agente en particular puede actuar para regularizar su funcionamiento. Al respecto queda pendiente dilucidar los mecanismos de acción específicos de los antidepresivos de acción crónica y de acción lenta e, incluso, mejorar los perfiles de acción de cada agente con el fin de obtener tratamientos más eficaces y facilitar la selección del tratamiento de primera intención.

Es preciso agregar que los mecanismos fisiopatológicos considerados, al menos en el contexto de la publicación comentada, buscan llevar al clínico una mejor comprensión de la implicación de la neuroplasticidad; sin embargo, de esta manera se limita la integración de otras alteraciones y circuitos de gran relevancia para el entendimiento de este trastorno; entre ellos se encuentran las alteraciones del sueño (Goldschmied, Cheng, Armitage, & Deldin, 2019) –en particular, la cantidad de sueño de ondas lentas y de movimiento ocular rápido–, y las alteraciones del sistema circadiano, área del conocimiento actualmente en crecimiento, que además profundiza en la desregulación del eje HHA que es uno de los ejes fundamentales de los modelos de estrés crónico. Estudios recientes han hecho patente la estrecha relación entre la alteración del sistema nervioso autónomo y los diversos trastornos psiquiátricos como los trastornos afectivos; es relevante que estas alteraciones se relacionan con fenotipos de mayor gravedad sintomatológica (Buijs et al., 2016).

Juan H. Macías

Bibliografía

- Bueno-Notivol, J., Gracia-García, P., Olaya, B., Lasheras, I., López-Antón, R., & Santabárbara, J. (2021). Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. *International Journal of Clinical and Health Psychology: IJCHP*, 21(1), 100196. doi: 10.1016/j.ijchp.2020.07.007
- Buijs, F. N., León-Mercado, L., Guzmán-Ruiz, M., Guerrero-Vargas, N. N., Romo-Nava, F., & Buijs, R. M. (2016). The circadian system: A regulatory feedback network of periphery and brain. *Physiology*, 31(3), 170-181. doi: 10.1152/physiol.00037.2015
- Goldschmied, J. R., Cheng, P., Armitage, R., & Deldin, P. J. (2019). A preliminary investigation of the role of slow-wave activity in modulating waking EEG theta as a marker of sleep propensity in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 257, 504-509. doi: 10.1016/j.jad.2019.07.027
- Kwak, S., Kim, H., Oh, D. J., Jeon, Y.-J., Oh, D. Y., Park, S. M., & Lee, J.-Y. (2022). Clinical and biological subtypes of late-life depression. *Journal of Affective Disorders*, 312, 46-53. doi: 10.1016/j.jad.2022.06.005
- Moncrieff, J., Cooper, R. E., Stockmann, T., Amendola, S., Hengartner, M. P., & Horowitz, M. A. (2022). The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Molecular Psychiatry*, 1-14. doi: 10.1038/s41380-022-01661-0
- Thompson, S. M. (2023). Plasticity of synapses and reward circuit function in the genesis and treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*, 48(1), 90-103. doi: 10.1038/s41386-022-01422-1

5 razones para prescribir **Selective**[®]

Escitalopram

1 Rapidez de acción:

Provee **mejoría significativa** en los síntomas core de la depresión **desde la 1ª semana** de tratamiento.¹



2 Altas tasas de remisión:

85% de los pacientes remiten a la semana 8 de tratamiento.²



3 Bajo riesgo de interacciones medicamentosas:

Útil en pacientes con depresión y otras **comorbilidades y/o pacientes polimedicados**.³



4

Su perfil favorece la adherencia al tratamiento:

98.7% de los pacientes alcanzaron tasas de cumplimiento superiores al 80%.⁴



5

Economía:

Selective es la marca de escitalopram **más accesible del mercado**.⁵



SSA 223300202X2068

1. Wade A, Pils Andersen M. The onset of effect for escitalopram and its relevance for the clinical management of depression. *Curr Med Res Opin*. 2009 Nov;22(11):2101-10. doi: 10.1185/0300799090148019. PMID: 19270970. 2. Wade A, Michael Lemming O, Bang Pedersen K. Escitalopram: 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002 May;17(3):95-102. doi: 10.1097/JCP.0000000000000001. PMID: 11981549. 3. Cappelletti L. Escitalopram: A New SSRI for the Treatment of Depression in Primary Care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2002 Dec;4(6):209-214. doi: 10.4088/pcc.v04n0601. PMID: 15014711. PMID: PMC315490. 4. Jiang K, Li L, Wang X, Fang M, Shi J, Cao Q, He J, Wang J, Tan W, Fu C. Efficacy and tolerability of escitalopram in treatment of major depressive disorder with anxiety symptoms: a 24-week, open-label, prospective study in Chinese population. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Feb;17:13-515-526. doi: 10.2147/NDT.S120190. PMID: 28255239. PMID: PMC5022810. 5. Tomado de precios promedio de Selective y otras marcas de escitalopram en Farmacias San Pablo, Del Ahorro, Guadalupe y Benavides a diciembre 2022.

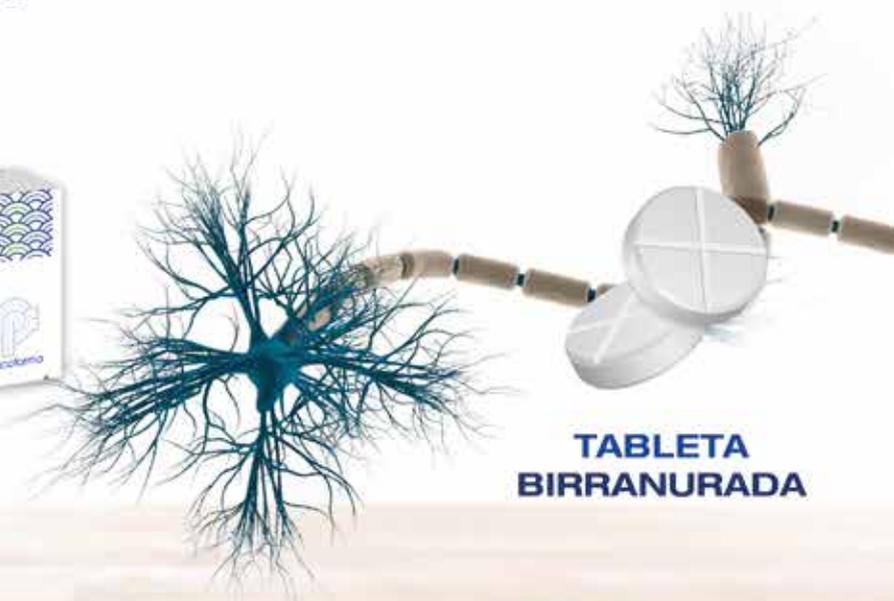
Fluoxac[®]

Fluoxetina

PRECISIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN



POTENTE Y SEGURO



**TABLETA
BIRANURADA**