

# DEPRESIÓN

## Washington D.C. A.P.A. Mayo 1999 CONSENSO

Grupo de Trabajo Depresión. DR. ALVARO LISTA VARELA (Uruguay), DR. ENRIQUE RIVERO ALMANZOR (México), DR. PEDRO RUIZ (EE.UU), DR. RODOLFO ZARATIEGUI (Argentina)

### ¿LA DEPRESIÓN PUEDE CONDUCIR A LA NEURODEGENERACIÓN?

*Dr. Alvaro Lista Varela (Uruguay)*

El avance de las técnicas de neuroimagenología cerebral ha permitido el estudio neuroanatómico y funcional del sistema nervioso en los pacientes depresivos.

A la puesta en evidencia de alteraciones funcionales en la depresión, como la disminución del flujo sanguíneo cerebral y el consumo de oxígeno en el lóbulo frontal, se suman datos recientes demostrando cambios estructurales.

Mediante la resonancia magnética nuclear de alta resolución, diferentes grupos de investigadores han demostrado una disminución del volumen de los hipocampos en sujetos con antecedentes personales de depresión mayor (unipolar) recurrente.

Esta disminución del volumen de los hipocampos, con predominancia en el hemisferio izquierdo, sugiere fuertemente cambios neurodegenerativos asociados a la depresión recurrente.

Otras enfermedades psiquiátricas, como el trastorno de pánico, el síndrome de estrés posttraumático y la esquizofrenia se asocian a cambios neurodegenerativos similares en esta zona del cerebro y otras.

Diferentes líneas de evidencia demuestran que estas alteraciones estructurales se deben a los cambios bioquímicos cerebrales y neuroendócrinos producidos por el estrés. El estrés se asocia a la depresión en una doble dimensión: por un lado, como desencadenante o disparador del trastorno del humor y por otro, como consecuencia misma de la patología depresiva.

En modelos animales de estrés crónico, que es uno de los paradigmas más utilizados para estudiar la neuro-

biología y psicofarmacología de la depresión, se pueden demostrar cambios comportamentales y bioquímico-endócrinos similares a la depresión en el hombre.

En estos animales, el aumento de la secreción de cortisol, el aumento de la actividad glutamatérgica, la disminución de la producción de la neurotrofina BDNF, se asocian positivamente al desarrollo de muerte neuronal por apoptosis en los hipocampos y especialmente en la zona del giro dentado.

Esta zona cerebral tiene particularidades que la hacen muy sensible a señales neurotóxicas y a la privación de neurotrofinas. Es la única zona del sistema nervioso donde cuatro sinapsis glutamatérgicas se potencian mutuamente. Es decir, un aumento de la actividad glutamatérgica cortical (corteza entorrinal) puede producir una actividad excitotóxica a nivel de las sinapsis glutamatérgicas en las neuronas granulares del giro dentado y las neuronas piramidales CA3 y CA1.

El aumento de la actividad glutamatérgica a nivel excitotóxico produce un aumento en la concentración intraneuronal del  $Ca^{2+}$ , este puede por sí mismo activar diferentes familias de proteasas calcio sensibles, destacándose las caspasas, que por sí mismas pueden desencadenar la muerte neuronal programada o apoptosis.

El aumento de la actividad glutamatérgica conlleva un incremento marcado en la excitabilidad neuronal, lo que conduce a un estrés energético celular con la consiguiente disfunción mitocondrial y la hiperproducción de especies reactivas del oxígeno como el radical superóxido e hidróxido. Este aumento del estrés oxidativo puede también activar familias de caspasas que desencadenan la apoptosis.

Este escenario bioquímico metabólico es el que se produce en el cerebro de un sujeto con depresión; se suma además el tamaño neuronal que puede producir la hipercortisolemia y la disminución de la neurotrofina BDNF. Los antidepresivos (independientemente de su mecanismo de acción) y el electroshock produce un aumento de la actividad serotoninérgica y noradrenérgica en esta zona del cerebro que regula la producción de AMPc y la actividad del factor de transcripción CREB, el cual estimula el gen que produce BDNF. Este es un mecanismo de acción neuroprotectora de los antidepresivos. Además, los antidepresivos disminuyen la actividad del eje hipotálamo-hipofisoadrenal y por consiguiente la concentración de cortisol. A su vez, la mejoría clínica, asociada al aumento de la actividad serotoninérgica, produce una regulación en la actividad glutamatérgica reduciendo el impacto excitotóxico sobre el hipocampo y otras áreas cerebrales.

En suma, nuevos datos demuestran que un paciente que realiza episodios depresivos mayores tiene la posibilidad de sufrir daños cerebrales por neurodegeneración en zonas precisas del sistema nervioso. El tratamiento farmacológico correcto (precoz, en dosis y tiempo) de la depresión no solamente tiene un enorme impacto en el manejo de sufrimiento personal y familiar que produce la enfermedad sino también en la protección del cerebro del paciente depresivo. Es probable que otras estrategias de neuroprotección, hoy de demostrada eficacia en otras situaciones clínicas, puedan ser también de utilidad en el tratamiento del paciente depresivo.

## **DEPRESIÓN COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

*Dr. Rodolfo Zaratiegui (Argentina)*

La depresión se encuentra frecuentemente asociada a la insuficiencia coronaria, de modo que su prevalencia en pacientes con esta enfermedad es del doble al triple que en la población general.

Esta asociación es perdurable, de tal forma que más de un tercio de los deprimidos cardíacos continúan con su enfermedad afectiva un año luego del diagnóstico. Ya no debe entenderse más como una reacción natural y explicable ante la vivencia de enfermedad grave. Es más, su presencia debe considerarse uno de los factores de riesgo más importantes para la aparición en el futuro de eventos cardíacos mayores tales como el reinfarcto o la muerte. La presencia de la depresión pos-

tinfarcto multiplica el riesgo de mortalidad por un factor de 4 a 8 según algunos estudios.

Además, la depresión no sólo es un modificador desfavorable de la patología cardíaca ya establecida sino que debe considerarse sin vacilar como un factor de riesgo para contraer la misma enfermedad coronaria.

La influencia de la depresión va más de la potenciación de conductas asociadas al riesgo vascular, como el fumar o el sedentarismo, sino que se están empezando a conocer algunos factores biológicos que subyacen a la asociación. Mala regulación simpática del miocardio, menor variabilidad de la frecuencia cardíaca, aumento de la grasa intraabdominal, aumento del factor plaquetario 4 y beta-tromboglobulina, son sólo algunos de los vínculos biológicos que se proponen como explicación. Todo esto permite avizorar nuevos campos de intervención en la prevención de la enfermedad coronaria.

La asociación con un aumento de la incidencia y mortalidad por causa cardiovascular refuerza sin lugar a dudas la importancia que debe dársele a la depresión como problema sanitario mayor y a la necesidad de su reconocimiento y terapéutica por parte del médico internista.

Si bien faltan estudios más definitivos, los ISRS se constituyen en fármacos de primera línea para el tratamiento de este trastorno del ánimo en los sujetos cardíacos.

Deben prescribirse con conocimiento cabal de su disímil perfil de interacciones farmacocinéticas, que incluyen en algunos casos a drogas de uso cardiovascular.

Por ejemplo, los bloqueantes beta y los antiarrítmicos, tales como la flecainida y la encainida son metabolizados por el citocromo P450 2D6 (CYP 2D6), el que puede ser inhibido potentemente por la fluoxetina y la paroxetina y sólo en forma débil por los restantes. El descenso resultante de la metabolización tiene como consecuencia el aumento de los niveles plasmáticos de las drogas correspondientes, lo que puede traer consecuencias no deseadas.

El CYP 3A3/4 es el más abundante citocromo en el ser humano y participa de la oxidación de numerosos fármacos como los bloqueantes calcícos, antiarrítmicos como lidocaina y amiodarona, así como los inhibidores de la HMG CoA reductasa que se utilizan para disminuir el colesterol (las estatinas como la lovastatina, simvastatina y atorvastatina). Estos últimos, en nive-