



## **LA DEPRESIÓN: RETOS Y CONFLICTOS EN EL SIGLO XXI**

Ignacio Zarragoitia Alonso, Miriam de la Osa O' Reilly, Sara Gilda Agudín Depestre, Milagros Marot Casañas e Ignacio Zarragoitia Alonso.

[ignacio.alonso@infomed.sld.cu](mailto:ignacio.alonso@infomed.sld.cu)

### **INTRODUCCIÓN**

Se considera que la Depresión ha estado con la humanidad desde el principio de su formación y a lo largo de su historia. Su símil en la antigüedad recibía el nombre de melancolía y sus síntomas están en casi todos los registros literarios y médicos de la humanidad.

La Biblia cuenta el fin del rey Antioco Epifanes (Macabeos 1ª, 6), su tristeza y sus palabras después de una derrota militar: "Huye el sueño de mis ojos y mi corazón desfallece de ansiedad".

La palabra Melancolía nació como término médico, fruto de la doctrina llamada "humorista", que ocupó la mayor parte de nuestra historia de la Medicina, siendo "humorismo" la doctrina médica antigua definida ya por Hipócrates, siglo V antes de nuestra era, que explicaba la salud y la enfermedad por la acción equilibrada o desequilibrada de los humores en el cuerpo. La crisis era el equilibrio entre los cuatro humores básicos (sangre, flema, bilis y atrabilis -humor negro o melancolía); y se llamaba crisis a la expulsión de los humores mediante el sudor, los vómitos, la expectoración, la orina y las deyecciones. En el proceso de la enfermedad los médicos tenían estudiado cuál era el "momento crítico", es decir aquel en el que se debía producir la expulsión de los malos humores.

Los antiguos griegos ya hacían mención a un estado de locura delirante con ánimo exaltado. Soranus (I a. C.), ya había constatado una posible relación entre el estado de locura delirante y la melancolía, e incluso describió los episodios mixtos.

Areteo de Capadocia, siglo I de nuestra era (dne.), escribe: "La melancolía es una alteración apirética del ánimo que está siempre frío y adherido a un mismo pensamiento, inclinado a la tristeza y a la pesadumbre", causada también por la bilis negra hizo la conexión entre episodios depresivos y maníacos: "la melancolía es el principio y parte de la manía"... "algunos pacientes después de ser melancólicos tienen brotes de manía... de manera que la manía es una posible variedad del estar melancólico". Para él la melancolía era la forma fundamental de locura, de la que derivarían las otras variedades. Cuando se agravaba la enfermedad se producía una afectación del cerebro, por vía simpática, dando lugar a la aparición de la manía. Por su parte, Hipócrates explicaba la salud y la enfermedad por la acción equilibrada o desequilibrada de los humores en el cuerpo: sangre, bilis amarilla, bilis negra, flema; el fuerte

## LA DEPRESIÓN: RETOS Y CONFLICTOS EN EL SIGLO XXI

desequilibrio de alguno de ellos era la génesis de la aparición de distintas enfermedades, el leve predominio de un "humor" sobre los otros determinaba un temperamento, una manera de ser. Para los griegos cuatro eran las esencias: tierra, aire, fuego, agua; cuatro los puntos cardinales; cuatro las estaciones, cuatro eran las edades del hombre, infancia, juventud, madurez, vejez; a qué escapar de esa armonía, cuatro eran los temperamentos: sanguíneo, colérico, melancólico, flemático. El temperamento es una predisposición que se manifiesta ante la impresión producida por una idea, un recuerdo, un acontecimiento exterior; es una manera repetitiva de reaccionar. El melancólico, si bien sensible, es poco reactivo, pero de guardar por mucho tiempo sus impresiones, pesimista, pasivo.

Un aforismo de Hipócrates sintetiza la postura griega y que hoy podemos traducir como: "Si el miedo y la tristeza se prolongan, es melancolía". Lo negro, lo agrio, lo pesado, lo triste, encerrado en un término, "melancolía". También Hipócrates parece tener razón al haber relacionado los síntomas propios de los melancólicos con los dos principales: el temor y la tristeza. Es como consecuencia de esta tristeza que los melancólicos odian todo lo que ven y parecen continuamente apenados y llenos de miedo.

El modelo imperante del pensamiento médico griego, que influyó por más de dos mil años, estaba aferrado a las variaciones hereditarias que afrontaban a las diferentes noxas.

Los romanos tenían en latín su propia manera de llamar a la bilis negra (atra bilis). Pero prefirieron llamarla como les sonaba a ellos la fonética es decir melancholía.

La palabra depresión deriva del latín "de" y "premere" (apretar, oprimir) y "deprimere" (empujar hacia abajo).

Otros pensadores como Galeno de Pérgamo (131-201) describen a la melancolía como una alteración crónica que no se acompaña de fiebre y que presenta síntomas como temor, miedo o desesperación, suspicacia, misantropía y cansancio de la vida, entre otros.

El árabe Isaq ibn Imran, siglo X, Bagdad describe: En la melancolía hay "un cierto sentimiento de aflicción y aislamiento que se forma en el alma debido a algo que el paciente cree que es real pero que es irreal. Además de todos estos síntomas psíquicos, hay otros somáticos como la pérdida de peso y sueño... La melancolía puede tener causas puramente psíquicas, miedo, aburrimiento o ira, de manera que la pérdida de un ser querido o de una biblioteca insustituible pueden producir tristeza y aflicción tales que tengan como resultado a la melancolía."

Constantino, el africano, siglo XI, planteaba: "La melancolía perturba el espíritu más que otras enfermedades del cuerpo. Una de sus clases llamada hipocondríaca, está ubicada en la boca del estómago; la otra está en lo íntimo del cerebro. El cuerpo sigue al alma en sus acciones y el alma sigue al cuerpo en sus accidentes".

Por su parte, Aldous Huxley, entre literario y descriptivo bordea el tema de esta manera:

## LA DEPRESIÓN: RETOS Y CONFLICTOS EN EL SIGLO XXI

“Los cenobitas de la Tebaida se hallaban sometidos a los asaltos de muchos demonios. La mayor parte de esos espíritus malignos aparecía furtivamente a la llegada de la noche. Pero había uno, un enemigo de mortal sutileza, que se paseaba sin temor a la luz del día. Los santos del desierto lo llamaban daemon meridianus, pues su hora favorita de visita era bajo el sol ardiente. Yacía a la espera de que aquellos monjes que se hastiaran de trabajar bajo el calor opresivo, aprovechando un momento de flaqueza para forzar la entrada a sus corazones. De repente a la pobre víctima el día le resultaba intolerablemente largo y la vida desoladoramente vacía. Iba a la puerta de su celda, miraba el sol en lo alto y se preguntaba si un nuevo Josué había detenido el astro a la mitad de su curso celeste. Regresaba entonces a la sombra y se preguntaba por qué razón él estaba metido en una celda y si la existencia tenía algún sentido. Volvía entonces a mirar el sol, hallándolo indiscutiblemente estacionario, mientras que la hora de la merienda común se le antojaba más remota que nunca. Volvía entonces a sus meditaciones para hundirse, entre el disgusto y la fatiga, en las negras profundidades de la desesperación y el consternado descreimiento. Cuando tal cosa ocurría el demonio sonreía y podía marcharse ya, a sabiendas de que había logrado una buena faena mañanera.

Por otra parte, en nuestra América, según las narraciones de los conquistadores españoles recopiladas por Elferink, la depresión era la enfermedad mental más frecuente entre los Incas, quienes tenían un afianzado conocimiento de las plantas medicinales y de los minerales a usar contra la enfermedad, así como los ritos mágicos y religiosos para combatirla: El español Poma describe así a la esposa del tercer gobernante Inca: “La tercera Coya fue miserable, avarienta y mujer desdichada, y no comía casi nada y bebía mucha chicha y de cosas insignificantes lloraba, y de puro mísera no estaba bien con sus vasallos; era triste de corazón”.

Santo Tomas (1225-1274) sostenía que la melancolía era producida por demonios e influencias astrales e incluso que era a causa del pecado de pereza.

En la Edad Media los líderes religiosos creían que la depresión era causada por posesión de los espíritus malos. El reformador religioso alemán Martín Lutero escribió: "Toda la pesadez de la mente y la melancolía vienen del diablo." A lo largo de los años la depresión ha sido tratada con diferentes remedios como azotes, sangrías, exorcismo y baños.

A lo largo de la Edad Media este demonio fue conocido con el nombre de acedia. Aunque los monjes seguían siendo sus víctimas predilectas, realizaba también buen número de conquistas entre los laicos. La acedia o taedium cordis era considerada como uno de los ocho vicios capitales que subyugan al hombre. Algunos desacertados psicólogos del mal suelen hablar de la acedia como si fuera la llana pereza. Más la pereza es tan sólo una de las numerosas manifestaciones del vicio sutil y complicado que es la acedia. Los que pecaban por acedia irían a encontrar su morada eterna en el quinto círculo del Infierno. Allí se les sumerge en la misma ciénaga negra con los coléricos, y sus lamentos y voces burbujean en la superficie”.

## LA DEPRESIÓN: RETOS Y CONFLICTOS EN EL SIGLO XXI

San Isidoro de Sevilla indica cuatro derivadas de la tristeza: el rencor, la pusilanimidad, la amargura, la desesperación; y seis de la acedia propiamente dicha: la ociosidad, la somnolencia, la indiscreción de la mente, el desasosiego del cuerpo, la inestabilidad, la verbosidad, la curiosidad.

Evagrio Póntico, describía al acedioso diciendo que era flojo para la oración y ciertamente jamás pronunciará las palabras de la oración; como efectivamente el enfermo jamás llega a cargar un peso excesivo así también el acedioso seguramente no se ocupará con diligencia de los deberes hacia Dios: a uno le falta, efectivamente, la fuerza física, el otro extraña el vigor del alma. La paciencia, el hacer todo con mucha constancia y el temor de Dios curan la acedia. "Dispón para ti mismo una justa medida en cada actividad y no desistas antes de haberla concluido, y reza prudentemente y con fuerza y el espíritu de la acedia huirá de ti".

De ahí podemos dar un salto hasta el siglo XIV, cuando Paracelso habla tanto de la depresión endógena como de la exógena.

Robert Burton escribe su libro "La Anatomía de la Melancolía" en 1621, haciendo referencia a los aspectos, hasta entonces conocidos, sobre el padecimiento donde era fácil identificar los estados depresivos.

Thomas Willis (1621 - 1675) desdeña la teoría de los humores como etiología de la melancolía y, siguiendo los conocimientos de su época, atribuye a las alteraciones químicas producidas en el cerebro y el corazón las causas de esta enfermedad. Menciona cuatro tipos de melancolías, de acuerdo a su origen: a) por desorden inicial del cerebro, b) derivada de los hipocondrios (bazo), c) la que comprende todo el cuerpo, d) originada en el útero.

Bonetus en 1679 escribe sobre la "Manía de la melancolía" y en otra publicación de 1686 habla acerca de la relación y significación etiopatogénica existente entre la melancolía y la manía.

Se usó en Inglaterra en el siglo XVII. Así Richard Blackmore, en 1725, habla de "estar deprimido en profunda tristeza y melancolía".

Robert Whytt, 1764, relaciona 'depresión mental' con 'espíritu bajo, hipocondría y melancolía.

Chiarugi (1784) propuso y defendió la idea de que en el curso de una misma enfermedad se pueden suceder diversos estados psíquicos. Estableció la hipótesis según la cual existirían tres formas de locura: la melancolía, la manía y la demencia, que para este autor era una forma de delirio con alteraciones cognoscitivas y volitivas.

En 1808 J. Haslam habla de aquellos que están bajo la influencia de pasiones depresivas. Para ese entonces el término depresión gana terreno y se usa junto al de melancolía para designar a la enfermedad, mientras melancolía siguió conservando su uso popular y literario.

Wilhem Griesinger introdujo el término estados de depresión mental como sinónimo de melancolía.

## LA DEPRESIÓN: RETOS Y CONFLICTOS EN EL SIGLO XXI

A. Pitcairn al inicio del siglo XVIII explicaba que el desorden de la hidrodinámica de la sangre afectaba el flujo de los espíritus animales de los nervios produciendo pensamientos desordenados y delirios en la melancolía.

William Cullen (1710, 1790), asoció el concepto de carga y descarga en los cuerpos sometidos a electricidad y lo aplicó al cerebro en el sentido de mayor o menor energía (excitación y agotamiento) cerebral. Y se relacionó a la melancolía con un estado de menor energía cerebral. Lo que hoy llamamos hipoergia o, más radicalmente, anergia.

A su vez y en relación con las causas de la depresión, Philippe Pinel a principios del siglo XIX, señaló como causas posibles de la Melancolía en primer lugar las psicológicas y en segundo las físicas.

En el siglo XVI la Melancolía ya es aceptada como una enfermedad mental, y Bartolomeus Anglicus la define como la afección de la parte media de la cabeza con privación de la razón. Es una afección que domina el alma y que proviene del miedo y de la tristeza que daña la razón.

Robert Burton la define como "un delirio sin fiebre que se acompaña de miedo y tristeza sin causas aparentes.

El siglo XIX supondría el período de máximo apogeo en el desarrollo de la psicosis única. Así, un autor belga, Guislain (1797-1860), defendió la tesis según la cual era la melancolía el fenómeno inicial. A ésta seguirían la manía, las ideas delirantes y, finalmente, la demencia. Sus ideas ejercieron una notable influencia en la psiquiatría alemana, destacando tres autores: Zeller (1840), que consideró que la melancolía era la forma fundamental de la mayor parte de las enfermedades mentales, por lo que demás enfermedades como la manía, la paranoia y la demencia supondrían agravaciones sucesivas de la primera.

Después le sucedió Griesinger (1861), un alemán en el que la idea de la psicosis única llegó a alcanzar su máximo apogeo. Para este autor, sólo se podría hablar de «formas» de trastornos psíquicos susceptibles de ser agrupados en perturbaciones afectivas y perturbaciones del pensamiento. Las perturbaciones afectivas precederían, normalmente, a las perturbaciones del pensamiento. La melancolía y la manía formarían parte del primer grupo. La paranoia y la demencia, del segundo.

A mediados del siglo XIX y casi de forma simultánea a Griesinger, aparecieron los trabajos de Hoffmann (1861) y Snell (1865). Dichos autores comenzaron con el ocaso del concepto de psicosis única, ya que, para estos autores, la paranoia no siempre tendría un carácter secundario a la melancolía, existiendo la posibilidad de la paranoia primaria. Esta idea obtuvo su consagración definitiva en el Congreso de Berlín (1893) estableciéndose que la paranoia era un trastorno en el que los afectos tendrían un papel muy poco relevante.

Kahlbaum, en 1863 acuña y empieza a utilizar el término Distimia tan difundido actualmente entre los profesionales de la Salud Mental.

## LA DEPRESIÓN: RETOS Y CONFLICTOS EN EL SIGLO XXI

Emil Kraepelin, uno de los más eminentes psiquiatras de su tiempo, habla de la Melancolía. Usa el término de locura depresiva en una de sus clasificaciones nosológicas, sin desprenderse del término melancolía para signar la enfermedad, y deja Depresión para nominar un estado de ánimo, y consideraba que las melancolías eran formas de depresión mental, expresión que le pertenece. Pero en 1899 usó como categoría diagnóstica la locura maniaco-depresiva. Kraepelin, hizo una de las mayores aportaciones a la psiquiatría, al diferenciar la enfermedad maniaco-depresiva de la "demencia praecox"; además, fue uno de los primeros en señalar que el estrés psicológico puede precipitar los episodios iniciales de manía y que los episodios posteriores ocurren de forma espontánea.

Conforme fue avanzando el tiempo los conceptos y términos utilizados para referirse a la Melancolía o Depresión eran más acertados y específicos.

Adolf Meyer propuso eliminar totalmente el término melancolía y reemplazarlo por el de depresión. Así, en esta puja semántica se llegó a la redundancia de nominar depresión con melancolía cuando los síntomas eran suficientemente graves como para nominarlos simplemente como depresión.

El término Ciclotimia fue usado por Kahlbaum en 1863 para designar las variaciones de las fases depresiva y maníaca, remedando los ciclos.

Así, finalmente, Melancolía es aceptada como concepto de Depresión que lleva a otros más que especifican las diferentes ramas o clasificaciones de ésta; como se demuestra en la primera cuarta parte del siglo XX en donde los conceptos se desglosaban en ansiedad, depresión, histeria, hipocondría, obsesión, fobia y trastorno psicossomático entre otros.

Ya en 1911, Sigmund Freud publica su trabajo "Duelo y Melancolía" en el cual establece las diferencias entre la enfermedad y el proceso de duelo que se da al sufrir la pérdida de un ser querido y en el que es normal la presencia de depresión siempre y cuando ésta se resuelva en 6 a 12 meses y no incapacite a la persona a desarrollar sus actividades normales.

Bleuler (ya en 1924) se aparta de la línea de Kraepelin, al plantear que la relación entre la enfermedad maniaco depresiva y la demencia praecox era parte de un continuo sin una línea clara de delimitación.

Por último, Adolfo Meyer creía que la psicopatología surgía de interacciones "biopsicosociales". A partir de esta conceptualización, que el DSM I (1952) va a ver reflejada, se produce la inclusión del término "reacción maniaco depresiva". Leonhard, ya en 1957, observa que algunos pacientes tienen tanto historia de depresión como historia de manía; mientras que otros solo manifiestan historia de depresión. En sucesivas observaciones nota que los pacientes con historia de manía (aquellos a los cuales llamó bipolares) tenían una alta incidencia de manía en sus familias cuando los comparaba con aquellos que tenían solamente historia de depresión (a los cuales llamó monopolares). La distinción bipolar - unipolar fue formalmente incorporada en el sistema americano DSM-III en 1980. Luego, Dunner et al. en

## LA DEPRESIÓN: RETOS Y CONFLICTOS EN EL SIGLO XXI

1976, sugieren subdividir el Trastorno bipolar: tipo I, pacientes con historia de manía lo suficientemente severa como para requerir hospitalización (muchos de estos cuadros se acompañan de síntomas psicóticos) y tipo II, que tienen una historia de hipomanía además de tener una historia previa de depresión mayor que requirió hospitalización (Goodwin & Jamison, 1990 ; Akiskal, 1995a).

Después, la enfermedad ha recibido el nombre de Neurosis Depresiva en una de sus variedades, mientras que en la otra de Psicosis Maníaco Depresiva. Fue a partir del DSM III, el Manual de Diagnóstico y Estadística de la Asociación Psiquiátrica Americana, publicado en su tercera edición en 1981 que se cambian los nombres por Trastorno Distímico y Trastorno Depresivo Mayor.

Esta enfermedad, igual que la tuberculosis, fue elevada a la categoría de sublime por el romanticismo. Estuvo presente en nuestra cultura y en nuestra lengua desde siempre, sufriendo diversas modificaciones (melangía, metralgía, melarchía...) que no prosperaron. Debido a su buena prensa, la melancolía ha sido objeto de obras literarias y pictóricas. Tirso de Molina compuso la comedia El Melancólico, que tuvo un gran interés para el público porque veía en el protagonista al enigmático y melancólico Felipe II.

Si bien las teorías etiopatogénicas sobre la Depresión continúan girando en espiral a lo largo de la historia, pasando de la magia a lo religioso, de la química a la mecánica, del animismo a lo orgánico, del humor a la electricidad, de lo ambiental a lo genético, de lo espiritual a lo vital, de los "espíritu animal" a los neurotransmisores, el cuadro clínico, lo descriptivo, permanece estable.

Prof. Dra. Miriam de la Osa O' Reilly Título: Características clínicas de la Depresión.

Desde hace varios años las investigaciones epidemiológicas vienen alertando sobre las características que matizan este trastorno.

Se ha estimado la Depresión de por vida en cifras que pueden oscilar, en estudio realizado en diferentes países, entre 2,9% a 15,4% lo que puede sugerir variabilidad en los criterios diagnóstico.

La Depresión es tal vez la más irreconocida, no diagnosticada y no tratada de las enfermedades médicas y los costos directos e indirectos son mayores que cualquier otra enfermedad, excepto las cardiovasculares. Esta es la razón por lo que algunos investigadores la han llamado la gran "epidemia silenciosa". En estudios de atención primaria se plantea que es infradiagnosticada en un 31%, aunque algunos llegan a plantear hasta un 50%.

Ocurre entre el 5%-8% de la población, pero en comorbilidad con otras enfermedades médicas y psiquiátricas puede alcanzar entre el 25%-30%.

En la actualidad esta enfermedad ocupa el cuarto lugar entre las enfermedades discapacitantes y se estima que para el año 2020 ocupará el segundo. Es la primera causa de discapacidad dentro de los trastornos mentales.

## LA DEPRESIÓN: RETOS Y CONFLICTOS EN EL SIGLO XXI

Algunos elementos culturales pueden influir sobre el desarrollo y aparición de la depresión como es el caso de la cultura judía donde un estudio encontró predominio similar de depresión entre los hombres como entre en las mujeres en una muestra de 339 personas (157 hombres y 182 mujeres).

La Depresión es la más común de las enfermedades mentales y es diagnosticada aproximadamente en el 40% de los pacientes que acuden a la consulta de Psiquiatría.

Es la principal causa de incapacidad (medida en años vividos con incapacidad (Years Lived with Disability, YLD), y es el cuarto factor más importante que contribuye a la carga global de enfermedad (medida en años de vida ajustados a la incapacidad (Disability Adjusted Life Years, DALY), igual a la suma de los años de vida potencial perdidos debido a mortalidad prematura y los años de vida productiva perdidos por incapacidad. En Europa una de cada cinco personas padecerá una Depresión a lo largo de su vida.

En un estudio epidemiológico llevado a cabo en una muestra de 21425 personas de seis países europeos se observó que la Depresión Mayor era el trastorno psiquiátrico más común: el 13% de los participantes en el estudio afirmaba haber sufrido al menos un episodio de Depresión Mayor a lo largo de su vida y el 4% en el último año.

Alrededor del 10% de las mujeres y el 4% de los hombres en los Estados Unidos han tomado un antidepresivo en algún momento.

La prevalencia punto de los síntomas depresivos en la población general oscila entre el 9 y el 20%, y el riesgo de sufrir un trastorno depresivo a lo largo de la vida está entre el 6 y el 10% en el hombre y entre el 12 y 20% en la mujer.

La mayoría de las depresiones permanecen sin diagnosticar, y por ello, sin tratar. Dado que la mayoría de los pacientes acuden con sus quejas, frecuentemente inespecíficas, al médico de familia, éste se encuentra en una posición idónea para diagnosticar, y en muchos casos tratar la depresión, pero por esta misma razón se puede producir un subregistro.

Incidencia.....6-8% de personas mayores de 15 años de la población general sufren Depresión.

Tasa de prevalencia.....20-25% de la población general sufrirá en algún momento de su vida un episodio depresivo.

La Organización Mundial de la Salud estima que la depresión a nivel mundial es la causa principal de incapacidad para personas en la edad media y para mujeres de todas las edades Alrededor del 10% de las mujeres y el 4% de los hombres en los EU han tomado un antidepresivo en algún momento. Desde el 2000, los antidepresivos han sido las mejores ventas en la prescripción de medicamentos de cualquier tipo. Todavía los estudios epidemiológicos sugieren que hay un vasto número de individuos depresivos no tratados.

Consecuentemente los médicos de atención primaria han sido reclutados como la primera línea de defensa y algunos de forma rutinaria investigan la presencia de Depresión.



## LA DEPRESIÓN: RETOS Y CONFLICTOS EN EL SIGLO XXI

Alrededor del 10% de las mujeres y el 4% de los hombres han tomado un antidepresivo en algún momento de su vida.

La prevalencia punto de los síntomas depresivos en la población general oscila entre el 9 y el 20%, y el riesgo de sufrir un trastorno depresivo a lo largo de la vida está entre el 6 y el 10% en el hombre y entre el 12 y 20% en la mujer.

La mayoría de las depresiones permanecen sin diagnosticar, y por ello, sin tratar. Dado que la mayoría de los pacientes acuden con sus quejas, frecuentemente inespecíficas, al médico de familia, éste se encuentra en una posición idónea para diagnosticar, y en muchos casos tratar la depresión, pero por esta misma razón se puede producir un subregistro.

Incidencia.....6-8% de personas mayores de 15 años de la población general sufren Depresión.

Tasa de prevalencia.....20-25% de la población general sufrirá en algún momento de su vida un episodio depresivo.

La Organización Mundial de la Salud estima que la depresión a nivel mundial es la causa principal de incapacidad para personas en la edad media y para mujeres de todas las edades

Alrededor del 10% de las mujeres y el 4% de los hombres en los EU han tomado un antidepresivo en algún momento. Desde el 2000, los antidepresivos han sido las mejores ventas en la prescripción de medicamentos de cualquier tipo. Todavía los estudios epidemiológicos sugieren que hay un vasto número de individuos depresivos no tratados.

Consecuentemente los médicos de atención primaria han sido reclutados como la primera línea de defensa y algunos de forma rutinaria investigan la presencia de Depresión.

Por todos estos elementos es que el consumo de antidepresivos se ha elevado desde 1990.

No obstante, se ha cuestionado si la clasificación del DSM y sus diferentes versiones tiene en cuenta todos los elementos para llevar a cabo el diagnóstico de trastorno depresivo mayor.

### CLASIFICACIONES DE LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS

Las Depresiones se agrupan no sólo en un continuo de gravedad sino que además representa el paradigma de la dimensionalidad de los trastornos mentales al conectar los trastornos afectivos con la esquizofrénica siguiendo el criterio de gravedad:

- Síntomas depresivos.
- Síndrome depresivo.
- Depresión melancólica.
- Depresión psicótica.
- Trastorno esquizoafectivo subtipo afectivo.
- Trastorno esquizoafectivo subtipo esquizofrénico.
- Esquizofrenia con síntomas depresivos.

## LA DEPRESIÓN: RETOS Y CONFLICTOS EN EL SIGLO XXI

Las formas más graves responden mejor al tratamiento que las formas más leves (pero más crónicas), lo que evidencia una incongruencia entre la gravedad de la sintomatología y la evolución, lo cual es consistente con la práctica clínica.

En Psiquiatría se utilizan de manera generalizada dos sistemas clasificatorios, la Clasificación Internacional de las Enfermedades de la OMS (CIE), y la de la Asociación Norteamericana de Psiquiatría (DSM), que van por su décima edición (CIE-10) y por el Texto Revisado de su Cuarta Edición (DSM-IV-RT) respectivamente. Habría que agregar a las anteriores el aporte cubano con el Tercer Glosario Cubano de Psiquiatría.

Para el diagnóstico de Depresión, primero, hay que establecer la presencia de un episodio depresivo según la Clasificación internacional estadística de enfermedades y problemas relacionados con la salud, décima edición (CIE-10).

F32 Episodios depresivos

En los episodios depresivos típicos el enfermo que las padece sufre de:

- un humor depresivo,
- una pérdida de la capacidad de interesarse y disfrutar de las cosas,
- una disminución de su vitalidad que lleva a una reducción de su nivel de actividad y a un cansancio exagerado, que aparece incluso tras un esfuerzo mínimo.

También son manifestaciones de los episodios depresivos:

- a) La disminución de la atención y concentración.
- b) La pérdida de la confianza en sí mismo y sentimientos de inferioridad.
- c) Las ideas de culpa y de ser inútil (incluso en los episodios leves).
- d) Una perspectiva sombría del futuro.
- e) Los pensamientos y actos suicidas o de autoagresiones.
- f) Los trastornos del sueño.
- g) La pérdida del apetito.

La depresión del estado de ánimo varía escasamente de un día para otro y no suele responder a cambios ambientales, aunque puede presentar variaciones circadianas características.

La presentación clínica puede ser distinta en cada episodio y en cada individuo. Las formas atípicas son particularmente frecuentes en la adolescencia.

En algunos casos, la ansiedad, el malestar y la agitación psicomotriz pueden predominar sobre la depresión.

La alteración del estado de ánimo puede estar enmascarada por otros síntomas, tales como irritabilidad, consumo excesivo de alcohol, comportamiento histriónico, exacerbación de fobias o síntomas obsesivos preexistentes o por preocupaciones hipocondríacas.

Para el diagnóstico de episodio depresivo de cualquiera de los tres niveles de gravedad habitualmente se requiere una duración de al menos dos semanas, aunque períodos más

## LA DEPRESIÓN: RETOS Y CONFLICTOS EN EL SIGLO XXI

cortos pueden ser aceptados si los síntomas son excepcionalmente graves o de comienzo brusco.

Alguno de los síntomas anteriores puede ser muy destacados y adquirir un significado clínico especial.

Prof. Dra. Sara Gilda Agudín Depestre Título: Adherencia terapêutica

Hoy se insiste mucho en la necesidad de evitar la suspensión brusca del medicamento. La reducción gradual de la dosis a lo largo de un plazo mínimo de tres meses permite neutralizar dos riesgos importantes: el de la instauración precoz de una recaída o una recidiva y el de la aparición de los síntomas producidos por la suspensión de los medicamentos.

Una vez que se ha determinado la estrategia de tratamiento para los pacientes deprimidos, se hace necesario preciar una temática, que en gran medida ayuda a que dicho tratamiento sea eficaz.

Se definirán primero los conceptos de órdenes clínicas y adherencia.

Frecuentemente, cumplimiento de las órdenes clínicas y adherencia terapéutica se utilizan como sinónimos. Cumplimiento es la aceptación de ciertas conductas de salud recomendadas por el clínico. Usualmente, el cumplimiento de las órdenes clínicas se refiere a la toma de los medicamentos pero puede incluir otras conductas como cambios en la dieta o en el estilo de vida.

Alrededor de un tercio de todos los pacientes con enfermedades crónicas no cumplen con las órdenes clínicas, al punto que esta conducta interfiere con una respuesta clínica satisfactoria.

Factores como el autodesconocimiento (más típico de los desórdenes conductuales) no explica completamente esta conducta pues puede observarse en enfermedades médicas crónicas. La falta de aceptación del diagnóstico y/o el tratamiento que resulta en la toma irregular o nula de los medicamentos se reconoce como síndrome conductual paraclínico y es actualmente objeto de intensos estudios.

El cumplimiento suele entenderse como una aceptación pasiva de las órdenes clínicas.

En la adherencia terapéutica, el paciente entiende mejor la razón de las recomendaciones, las acepta con mayor comprensión o entusiasmo y por lo tanto su participación es más activa. El cumplimiento sugiere duración corta; la adherencia es más sostenida.

Un paciente con miedo a los medicamentos (temor a los efectos adversos, a su potencia o con malas experiencias medicamentosas) puede aceptar el diagnóstico y la necesidad de tratamiento pero aun así no toma los medicamentos, lo que resulta en un síndrome conductual paraclínico.

O sea, un paciente puede no aceptar el diagnóstico pero sí el tratamiento por lo que suele tener cumplimiento pero no adherencia.

Sobre el tema de la adherencia terapéutica se han escrito abundantes materiales que en cierta medida reflejan la importancia del tema. Se parte del hecho que entre el 30% y el 83% de los

## LA DEPRESIÓN: RETOS Y CONFLICTOS EN EL SIGLO XXI

pacientes discontinúan el tratamiento antidepresivo prematuramente. Esto hace que el pronóstico de la Depresión Mayor está asociado, en última instancia, a la toma del medicamento.

La adherencia terapéutica es un proceso complejo y cambiante que depende de múltiples factores.

Uno de ellos es el deseo del paciente de tomar sus medicinas. A su vez, este deseo está muy ligado a las creencias particulares del paciente sobre los medicamentos. La mayoría de pacientes reportan que: a) la efectividad del medicamento; y b) la facilidad para conseguirlo; son los aspectos cruciales para iniciar y continuar con el tratamiento.

Las percepciones sobre el beneficio terapéutico a lograrse y la solución de las barreras para obtener el medicamento predicen claramente la adherencia terapéutica inicial. Por otra parte, los pacientes atribuyen la discontinuación temprana del medicamento a la percepción de que ya no necesitan un antidepresivo.

Es necesario diferenciar los mecanismos que gobiernan la adherencia terapéutica temprana de los que rigen la adherencia en la fase de mantenimiento. En esta última fase, los pacientes están menos deprimidos que en la fase aguda y por ello sus percepciones pueden ser menos negativas. En cambio, el abandono temprano de los medicamentos está relacionado con sus efectos secundarios y con la percepción de que el medicamento no es efectivo.

Estos factores posiblemente no influyen a los pacientes con uso antidepresivo continuo cuyos efectos adversos han desaparecido o que tienen una respuesta terapéutica favorable.

Sin embargo la adherencia terapéutica a largo plazo disminuye gradualmente a medida que los pacientes mejorados llegan a la conclusión de que ya no necesitan el medicamento o presentan menos tolerancia por algunos efectos anteriormente aceptables como los efectos sexuales secundarios. También pueden desarrollar temor por los efectos adversos a largo plazo o por los efectos acumulativos o insidiosos como los cambios de conducta, la adicción o la toxicidad crónica.

Existen conductas que pueden reflejar la no adherencia al tratamiento y que puede ir desde el olvido ocasional de la toma de las medicinas hasta el abandono completo.

Cuando se indicaba como proceso cambiante se refiere a que varía entre diferentes pacientes e incluso en el mismo paciente. Dicha variación puede explicarse por cambios en las percepciones de necesidad de tomar el medicamento y el temor a tomar el antidepresivo. Las creencias sobre los medicamentos (generales o sobre medicamentos específicos) tienen dos aspectos: 1) el requerimiento personal de tomar el medicamento (necesidad); y 2) el potencial del medicamento de causar problemas (temor).

Las creencias generales sobre los medicamentos no afectan la fase de mantenimiento; estas creencias son más relevantes en la fase aguda. En cambio, las creencias sobre daño causado por los antidepresivos o sobreutilización de los antidepresivos aparecen en la fase de mantenimiento.

## LA DEPRESIÓN: RETOS Y CONFLICTOS EN EL SIGLO XXI

Hay cuatro actitudes de los pacientes hacia los antidepresivos:

1. Escepticismo
2. Indiferencia
3. Ambivalencia
4. Aceptación

Lo que no está claro es si estas creencias predicen el pronóstico de la adherencia terapéutica o si pueden alterarse para mejorar el manejo clínico o si responden a la terapia cognitiva-conductual. La adherencia terapéutica relacionada con estas creencias se distribuye así: Es necesario como parte del plan terapéutico desarrollar en los pacientes una creencia basada en la necesidad de adherencia terapéutica como una manera práctica de controlar los prejuicios individuales contra los medicamentos. Existen creencias socio culturales que presenta el paciente que pueden en gran medida hacer que la adherencia sea menor.

Pero es necesario destacar un aspecto particular cuando en pacientes por la ansiedad que puede acompañar a la depresión pregunta si ese tratamiento lo mejorará. Aunque nos lleve más tiempo la atención de este tipo de paciente es de obligatoriedad aclarar todas sus dudas, desesperación y angustias

En el momento mismo que el paciente cuestiona la necesidad o el tipo de tratamiento, el pronóstico cambia. El paciente que no reconoce la eficacia o no acepta el tipo de tratamiento propuesto por el terapeuta debe manejarse con extremo cuidado desde el inicio. Este es un problema de concordancia terapéutica, cuando todavía ni siquiera se considera la adherencia terapéutica.

Los problemas relacionados con el reconocimiento, la búsqueda de ayuda clínica, el diagnóstico y el tratamiento son extremadamente comunes pero han sido poco estudiados y escasamente caracterizados. Y sin embargo, dentro de este complejo camino clínico se pueden encontrar todos los errores y todos los aciertos en el manejo de los pacientes

Cronológicamente pudiéramos acercarnos al problema esquematizándolo. Quedando de la siguiente manera:

1. Primeros síntomas.
2. Emersión clínica.
3. Autorreconocimiento (paciente).
4. Búsqueda de ayuda (asistencia).
5. conocimiento (terapeuta).
6. Diagnostico
7. Aceptación diagnostica
8. Tratamiento
9. Concordancia terapéutica
10. Seguimiento de las órdenes clínicas

## LA DEPRESIÓN: RETOS Y CONFLICTOS EN EL SIGLO XXI

### 11. Adherencia terapéutica

La concordancia terapéutica es el grado de aceptación que tiene el paciente del plan de tratamiento propuesto por el terapeuta. En el seguimiento de las órdenes clínicas, el paciente sigue el plan terapéutico por el simple hecho de que fue propuesto por el terapeuta. En la adherencia terapéutica, el paciente entiende y está de acuerdo (en concordancia) con el plan terapéutico y con el terapeuta.

Prof. Dra. Milagros Marot Casañas Título: Las depresiones resistentes

En la actualidad, empleando antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, el abordaje psicofarmacológico de las Depresiones Resistentes se puede resumir en cuatro conductas terapéuticas específicas:

1. OPTIMIZACION
2. POTENCIACION\*
3. SUSTITUCION
4. COMBINACION\*

(\*): Potenciación y combinación se usan, a veces, de forma indistinta.

#### **Optimización**

Los métodos de optimización incluyen el aumento de la dosis del medicamento, la prolongación de la duración del tratamiento y la adición de un medicamento, todos considerados procedimientos válidos para mejorar la respuesta terapéutica. Los pacientes que reciben tratamiento con un solo antidepresivo pueden desarrollar resistencia parcial o total en 10% a 30% de los casos. Cuando hay resistencia parcial, el manejo se puede optimizar prolongando el tratamiento por un período mayor del promedio o ajustando las dosis de dos antidepresivos diferentes. Sin embargo, todavía no existen criterios unánimes entre los psiquiatras respecto a cuales son las dosis y la duración óptimas de tratamiento.

Todavía existe la discusión sobre el incremento específico de la dosis y sobre la prolongación concreta del tratamiento. El uso de dosis altas está indicado con fármacos antidepresivos que hayan demostrado tener una farmacocinética lineal dosis-respuesta. Los niveles sanguíneos de antidepresivos no se correlacionan bien con la respuesta terapéutica. Por ejemplo, del 5 al 10% de los pacientes que toman antidepresivos a dosis adecuadas, muestran niveles subterapéuticos. Es clásica la descripción de la "ventana terapéutica" de Nortriptilina con características farmacocinéticas tales que no producen respuesta alguna ni a dosis altas ni a dosis muy bajas.

En relación a los ISRS, se ha encontrado igual respuesta a Fluoxetina con dosis de 20 como de 60 mg diarios, al cabo de 8 semanas.

Trazodona y Bupropión han demostrado mejorar la respuesta en depresión severa en dosis altas, pero esta estrategia se ve limitada por los efectos secundarios de tales dosis.

## LA DEPRESIÓN: RETOS Y CONFLICTOS EN EL SIGLO XXI

Una revisión de la correlación dosis-respuesta, para todos los antidepresivos seguramente será realizada en el futuro con el desarrollo de algoritmos dictados por las normas de la nueva medicina basada en la evidencia.

### **Potenciación**

El tratamiento de potenciación puede resultar eficaz en pacientes depresivos que tienen una respuesta terapéutica parcial. Con este método se busca el sinergismo de dos medicamentos. El primero tiene una acción antidepresiva conocida que es amplificada al añadir el segundo fármaco.

Las ventajas de esta estrategia terapéutica incluyen:

1. Conversión de la respuesta terapéutica parcial en respuesta terapéutica, sin tener que iniciar un nuevo ensayo terapéutico.
2. A menudo, las dosis más bajas de uno o de ambos medicamentos resultan efectivas. Con esta reducción se minimizan los efectos adversos.
3. El segundo medicamento puede tratar simultáneamente una condición comórbida (por ejemplo, hipotiroidismo subclínico).

Las desventajas del método de potenciación - resultantes del hecho de usar dos medicamentos en vez uno - pueden ser:

1. Aumento de los efectos adversos.
2. Menor cumplimiento de las órdenes clínicas.
3. Incremento del costo.

La potenciación se ha estudiado con los siguientes fármacos:

1. Carbonato de Litio
2. Triyodotironina (T3)
3. Hormona Liberadora de la Tirotropina (TRH)
4. Tetrayodotironina (T4)
5. Carbamazepina
6. Acido Valproico
7. Lamotrigina
8. Gabapentina
9. Topiramato
10. Psicoestimulantes
11. Pindolol
12. Neurolépticos Atípicos
13. Bupiriona

La potenciación con Carbonato de Litio ha sido una de las más extensamente estudiadas. Puede agregarse a pacientes que no han respondido a los antidepresivos tricíclicos, ISRS o IMAO (inhibidores de las monoamino oxidasas). Debe usarse con precaución cuando se combina con antidepresivos ISRS por el posible incremento de los efectos serotoninérgicos

## LA DEPRESIÓN: RETOS Y CONFLICTOS EN EL SIGLO XXI

adversos. La concentración plasmática debe mantenerse entre 0.4-1.0 mmol/l. El litio afecta la función celular por acción inhibitoria de la adenosina-trifosfatasa (ATPasa), la adenosina monofosfatocíclico y ciertas enzimas intracelulares. Su efecto inhibitorio sobre el metabolismo del inositol fosfolípido afecta la señal de transducción, lo que puede explicar su acción en la depresión bipolar. El litio también puede alterar la respuesta in vitro de un cultivo de células a la TRH y puede estimular la síntesis de ADN. De manera similar, el litio inhibe la captación de yodo por la tiroides y el acople de yodotirosina, inhibiendo así la secreción de hormona tiroidea. La consecuencia a largo plazo de este efecto puede ser el hipotiroidismo.

Las hormonas tiroideas como triiodotironina también han sido muy estudiadas. En dosis de 25-50 microgramos/día se pueden añadir a antidepresivos tricíclicos, a fenelzina o a fluoxetina. El hipotiroidismo puede aumentar los síntomas depresivos. Los sujetos deprimidos con hipotiroidismo subclínico o tiroiditis pueden ser tratados como tiroxina. La mayoría de pacientes con depresión mayor, si bien son químicamente eutiroides, presentan alteraciones de la función tiroidea con respuestas aplanadas a la estimulación con TRH. Estos cambios son generalmente reversibles con la mejoría clínica de la depresión. La práctica de adjuntar triiodotironina al tratamiento de la depresión resistente no está bien establecida pero los datos sugieren que puede ser beneficiosa en el 25% de los casos. Sin embargo, hay otros estudios que niegan totalmente su utilidad. Se ha propuesto que la aparición de respuesta clínica favorable puede explicarse por un hipotiroidismo cerebral en el contexto de un eutiroidismo sistémico. En la depresión mayor, hay una desconexión funcional del hipotálamo con inhibición de la retroalimentación glucocorticoide que resulta en la clásica elevación del cortisol con alteración de la supresión por Dexametasona. La normalización post-terapéutica de la función tiroidea podría resultar de la respuesta inhibitoria de la hormona liberadora de la tirotrópina.

Algunos estudios clínicos han demostrado que la administración intratecal de hormona liberadora de tirotrópina puede inducir remisiones depresivas en dos o tres días. Aunque este procedimiento no se usa en la práctica clínica, las remisiones pueden iniciarse en forma rápida en pocas horas. Tanto la hormona liberadora de tirotrópina como los péptidos relacionados tienen efectos reguladores sobre el sistema límbico. Además, estos compuestos son regionalmente específicos. Datos preclínicos sugieren que los circuitos límbicos subcorticales glutamatérgicos contienen TRH y péptidos relacionados que actuando como co-neurotransmisores inhibidores moderan la hiperactividad del glutamato.

Los efectos de tetrayodotironina son similares a los de triiodotironina. Se ha utilizado en dosis de 100 microgramos por día. Similarmente, este compuesto se puede agregar a un antidepresivo tricíclico, a Fenelzina o a Fluoxetina.

Carbamazepina actúa como un inductor enzimático microsomal hepático. Se usa para potenciar los IMAO (con o sin litio) y Clomipramina.



## LA DEPRESIÓN: RETOS Y CONFLICTOS EN EL SIGLO XXI

Al igual que Carbamazepina, ácido Valproico tiene acciones como inhibidor enzimático microsomal hepático. Se suele agregar a antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Lamotrigina (3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1, 2,4-triazina) es una feniltiazina que se ha empleado como tratamiento adjunto de las depresiones resistentes en dosis promedio de 50 a 300 mgs diarios. Es bien absorbida (la absorción no se afecta por los alimentos) con una biodisponibilidad de 100%. Su farmacocinética es lineal con unión a las proteínas de aproximadamente el 55%. La vida media en voluntarios sanos es de 23 a 72 horas.

Se han realizado ensayos clínicos limitados con psicoestimulantes (Metilfenidato, Dextroanfetamina, Pemolina) en el manejo de la depresión resistente. Se han agregado a antidepresivos IMAO, tricíclicos e ISRS.

Pindolol es un betabloqueador, antagonista de 5HT<sub>1A</sub>, que se ha combinado con los ISRS en la suposición de que el bloqueo de los autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub> puede facilitar los efectos terapéuticos de estos antidepresivos.

La potenciación con neurolépticos atípicos (Risperidona, Olanzapina y Quetiapina) es una de las más empleadas y de las más efectivas. La combinación de fluoxetina con Olanzapina (Symbiax) es efectiva en depresiones resistentes aunque puede producir aumento de peso. La adición de Risperidona en dosis bajas proporciona una mejoría rápida de los síntomas depresivos sin propensión a los trastornos del movimiento.

### **Sustitución**

La técnica de sustitución de medicamentos antidepresivos está reservada para los pacientes sin ninguna respuesta terapéutica. Después de la optimización de la dosis y una adecuada duración terapéutica, la resistencia a un antidepresivo ISRS puede manejarse con un cambio a un ISRS diferente, a un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), a un IMAO o a un antidepresivo tricíclico. El principio de esta conducta terapéutica es cambiar a un antidepresivo con un mecanismo de acción diferente. Por ejemplo, reemplazar un ISRS por un antidepresivo de acción predominantemente noradrenérgica.

Típicamente, el tratamiento se inicia con un antidepresivo ISRS y se puede sustituir por los siguientes:

- IMAO: Si bien los IMAO son menos indicados que una amplia gama de antidepresivos diferentes y tratamientos psicológicos, se ha visto que benefician a pacientes deprimidos con síntomas atípicos. Sustitución poco frecuente.
- Antidepresivo tricíclico: Sustitución poco frecuente.
- Bupropion: Sustitución más frecuente. La dosis de sustitución es de 100-200 mg/día. Puede producir ataques de pánico cuando se combina con un ISRS.
- Venlafaxina: En dosis de 75-300 mgs/día también puede sustituir a los IMAO y a los tricíclicos. Combinado con un ISRS (que inhibe el citocromo 2D6) puede producir síndrome serotoninérgico, hipertensión arterial y efectos anticolinérgicos.

## LA DEPRESIÓN: RETOS Y CONFLICTOS EN EL SIGLO XXI

- Nefazodona: Puede sustituir en dosis fraccionadas de 100 a 200 mgs diarios. Se asocia con menor frecuencia a efectos sexuales secundarios en comparación a los antidepresivos ISRS. La acumulación de su metabolito m-clorofenilpiperazina (metabolizado por el citocromo P-45 2D6 que es inhibido por los antidepresivos ISRS) puede causar angustia e irritabilidad.
- Mirtazapina: La sustitución puede hacerse en dosis de 15 a 30 mgs diarios. Bloquea los autorreceptores adrenérgicos y los receptores 5HT2 y 5HT3. Disminuye la disfunción sexual inducida por los antidepresivos ISRS pero produce sedación y aumento de peso.
- Reboxetina: Es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina. Suele sustituir en dosis fraccionadas de 8 a 12 mgs diarios. Puede producir disfunción sexual.

### Combinación

En general, la combinación de dos o más antidepresivos no es recomendable pues tiende a oscurecer el efecto terapéutico de la monoterapia y a incrementar en forma significativa la frecuencia de efectos adversos y de interacciones medicamentosas.

Cuando se usa, el objetivo de la combinación es ampliar el espectro de acción sobre distintos neurotransmisores. Esto puede lograrse debido a que los antidepresivos tienen efectos específicos diferentes sobre la neurotransmisión (serotoninérgicos, noradrenérgicos, monoamino-oxidásicos, dopaminérgicos) y acciones terapéuticas sobre síntomas particulares del cuadro depresivo (ideas delirantes, obsesiones).

A los antidepresivos ISRS se puede agregar Bupropión, antidepresivos tricíclicos o Buspirona. Los ensayos clínicos abiertos han demostrado una mejor efectividad con las dos primeras combinaciones. Cuando se usa Trazodona (en vez de un ISRS) pueden hacerse las mismas asociaciones terapéuticas.

También se ha hecho combinaciones con dopaminérgicos (Pergolina, Amantadina, Pramipexola, Ropinirola y Bromocriptina). Pramipexola es una agonista de los receptores de dopamina D2 que puede aliviar los síntomas depresivos mayores en dosis de 1 a 5 mgs diarios.

Variantes de los diferentes tratamientos coadyuvantes en los estados depresivos refractarios.

Para el manejo de la Depresión resistente se han desarrollado otros tratamientos que se pueden agregar a las técnicas terapéuticas descritas. Estos tratamientos alternos incluyen:

- Fototerapia
- Estimulación Magnética Transcraneal Repetida
- Estimulación del Nervio Vago
- Ketoconazol
- Acidos Grasos Poli-insaturados Omega 3
- Gel de Testosterona
- Precursores de Monoaminas
- Agripnia

## LA DEPRESIÓN: RETOS Y CONFLICTOS EN EL SIGLO XXI

### ➤ Psicocirugía

#### **Fototerapia**

Hay informes de que la combinación de fototerapia (400 lux de luz verde por la mañana) con un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina puede producir mejoría antidepresiva desde el tercer día de tratamiento. Sin embargo, el Comité de Investigación de Tratamientos Psiquiátricos de la Asociación Psiquiátrica Americana encontró que la mayoría de estos informes no cumplen todos los criterios científicos de investigación. Por otro lado, el meta análisis de los estudios aceptables sugiere que la fototerapia produce una reducción considerable de la severidad del cuadro clínico en las depresiones estacionales. También hay estudios de mejoría clínica en un 27% de pacientes que reciben 10.000 lux de luz blanca brillante por 30 minutos por la mañana (entre 6:00 AM y 9:00 AM) por una semana.

Se ha observado que el ‘amanecer simulado’ de la fototerapia es más efectivo en la Depresión estacional que en la no estacional. Sus efectos secundarios son equivalentes al empleo de fármacos antidepresivos.

Con todo, hay un consenso general sobre la necesidad de más estudios rigurosos para establecer en forma definitiva los beneficios de esta intervención terapéutica.

Estimulación magnética transcraneal repetida.

La estimulación magnética transcraneal repetida (EMTr) se ha usado tanto en trastornos neurológicos como en desórdenes psiquiátricos incluyendo la Depresión. Se asume que tiene un efecto neuroprotector aunque sus mecanismos subyacentes de acción terapéutica no son bien conocidos. Se ha considerado que el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) podría contribuir a los efectos de neuroprotección observado con la EMTr. Se ha informado que la EMTr produce algunos cambios similares a los inducidos por medicamentos antidepresivos tales como variaciones en la expresión del BDNF y de la colesistoquinina lo cual sugiere un mecanismo terapéutico molecular análogo.

Su efectividad antidepresiva ha sido probada en algunos ensayos clínicos con aumento de los niveles de serotonina a nivel del hipocampo. La estimulación de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda en pacientes depresivos disminuyó las puntuaciones en las Escalas de Depresión de Hamilton y de Beck por lo que algunos clínicos la consideran una alternativa no convulsiva en el tratamiento de la Depresión.

Aunque estudios controlados randomizados soportan la eficacia antidepresiva de la estimulación magnética transcraneal repetitiva hay una variabilidad en la magnitud de la respuesta

Los datos hasta la fecha no soportan la argumentación que TMS es equivalente en la eficacia para ECT.

#### **Estimulación del nervio vago**

La estimulación del nervio vago (ENV) tiene una larga historia en el estudio de la interrelación entre las señales autonómicas y las funciones límbica y cortical, siendo uno de los métodos

## LA DEPRESIÓN: RETOS Y CONFLICTOS EN EL SIGLO XXI

más novedosos para alterar físicamente la función cerebral. La ENV se ha utilizado como anticonvulsivante en la epilepsia refractaria. Algunos estudios piloto sugieren que también puede tener efecto antidepresivo y su aplicación se ha propuesto similarmente para otras indicaciones neuropsiquiátricas.

El implante de electrodos de la ENV produce cambios en la corteza temporal media y en el hipocampo después de doce semanas de tratamiento. Algunos han considerado este efecto como beneficioso en la Depresión refractaria mientras otros lo consideran más efectivo en las depresiones con resistencia antidepresiva leve o moderada pero no extrema. El implante se realiza con un equipo llamado NCP (Neuro Cybernetic Prosthesis) que es similar a un marcapasos cardíaco. Los primeros estudios se llevaron a cabo en 1998 en pacientes con Depresión refractaria. El 30% de estos pacientes tuvieron una reducción sustancial de la Depresión y 15% tuvieron remisión depresiva. La mejoría clínica suele persistir por varios meses en la mayoría de casos.

Existe una correlación estadística entre el grado de resistencia antidepresiva y la tasa de respuesta terapéutica a la ENV lo cual señala que dicho tratamiento es más efectivo en pacientes con resistencias terapéuticas bajas o moderadas.

Aunque la técnica es considerada segura y bien tolerada con efectos secundarios considerados como leves, la FDA (Drug and Food Administration) no ha aprobado el procedimiento.

### **Ketoconazol**

El ketoconazol es un antimicótico que se ha utilizado en la Depresión resistente por su capacidad de disminuir la producción de esteroides suprarrenales. En teoría, su indicación estaría justificada porque hasta en 50% de pacientes deprimidos y en sujetos que han cometido suicidio se ha observado aumento del tamaño de la glándula adrenal con incremento de la producción de cortisol. Puede asociarse a dermatitis perioral y toxicidad hepática.

### **Ácidos grasos poli-insaturados omega 3**

Se ha planteado que el aumento de colesterol es un factor de riesgo de suicidio. La proporción de suicidios violentos versus suicidios no violentos se encuentra en relación directa con el colesterol total del plasma. Además, esta misma relación es inversamente proporcional a la cantidad de lípidos totales de alta densidad (HDL). Se ha observado que el aumento de colesterol o la disminución de HDL promueven la disminución de ácidos grasos poli-insaturados omega 3 favoreciendo la aparición de Depresión.

En algunos países, la cantidad consumida de pescado está en relación inversa a la prevalencia de la Depresión en la población general. La disminución de los ácidos grasos poli-insaturados omega 3 afecta la composición química de las membranas neuronales lo que interfiere con la transducción de señales celulares. También afecta las monoamino oxidasas, las enzimas responsables del catabolismo de las aminos involucradas en la neurotransmisión. Existe una relación inversa entre los ácidos grasos poli-insaturados omega 3 y los niveles de colesterol total y HDL.

## LA DEPRESIÓN: RETOS Y CONFLICTOS EN EL SIGLO XXI

Este tipo de ácidos se encuentra en el salmón, el pescado azul, el arenque, la caballa y los vegetales verdes y las nueces. De igual modo se puede administrar en 5 a 10 gramos de aceite de pescado o de aceite de semillas de lino.

Otros estudios, no han confirmado ninguna asociación entre la ingesta dietética de ácidos grasos poli-insaturados omega 3, el consumo de pescado, el estado de ánimo, los episodios de Depresión mayor o el suicidio.

### **Gel de testosterona**

La testosterona, administrada parenteralmente, se ha utilizado como tratamiento de restitución y en la Depresión masculina refractaria. En pacientes con bajos niveles de testosterona y Depresión refractaria, se ha empleado ahora el gel dérmico de testosterona al 1% por ocho semanas lo que provoca una mejoría significativa en la Escala de Hamilton para la Depresión en comparación a placebo. Esto sugiere que dicha gel puede tener efectos antidepresivos en varones depresivos con niveles bajos de testosterona. El medicamento puede empeorar la hiperplasia prostática benigna.

### **Precusores de monoaminas**

Fundamentalmente, se ha utilizado oxitriptán, un precursor biológico de serotonina que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y convertirse en serotonina, lo que produce aumento en los niveles cerebrales de dicha amina biógena.

### **Agripnia**

La privación de sueño como estrategia antidepresiva está basada en las alteraciones cronobiológicas que produce la Depresión. La Depresión mayor se caracteriza por disturbios en la continuidad y en la calidad del sueño. Cuando estas alteraciones se hacen crónicas suelen asociarse a mayor riesgo de recaída, mayor frecuencia de recurrencias y un incremento en el riesgo suicida. Las teorías actuales de estos trastornos proponen un mecanismo neurobiológico relacionado más con la actividad dopaminérgica que con la serotoninérgica.

La manipulación terapéutica del dormir-despertar ha resultado útil en el manejo de la Depresión unipolar. La privación de sueño durante una noche completa mejora los síntomas depresivos en un 40% a 60% y produce mejoría del 70% de pacientes con Depresión melancólica. La privación parcial en la segunda mitad de la noche es igualmente efectiva. Cuando se usa junto a la EMTr, la privación de sueño tiene un efecto rápido en los desórdenes afectivos.

La técnica aumenta la perfusión sanguínea en las regiones antero-ventral del cíngulo y en la corteza frontomedial como puede demostrarse por estudios con PET (positron emission tomography) y SPECT (single photon emission computer tomography).

### Psicocirugía

La psicocirugía puede proponerse en pacientes con desorden afectivo que tienen al menos 5 años de refractoriedad después que todos los tratamientos antidepresivos clásicos han fallado. Las técnicas de psicocirugía que se han utilizado en los últimos años incluyen: 1) Cingulotomía.

## LA DEPRESIÓN: RETOS Y CONFLICTOS EN EL SIGLO XXI

- 2) Tractotomía subcaudada.
- 3) Leucotomía límbica.
- 4) Capsulotomía anterior.

Estos procedimientos se llevan a cabo utilizando radiofrecuencias, termolesiones o radiocirugía con rayos gamma.

La cirugía estereotáxica (1948) permitió la realización de procedimientos cerebrales con daño tisular mínimo por medio de la colocación de un electrodo en sitios seleccionados del cerebro a través de un agujero pequeño trepanado en el cráneo. Es a partir de este momento que comienzan las diversas técnicas psicoquirúrgicas intentando aliviar síntomas intratables. En 1958, se utilizaron fuentes externas de energía como protones y rayos gamma (radiocirugía), calor por medio de diatermia (termolesiones, 1957), frío (criocirugía, 1960) y posteriormente isótopos radioactivos y electrólisis.

La tractotomía bifrontal estereotáxica se utiliza en pacientes depresivos con angustia refractaria y conlleva una lesión situada en la sustancia innominada. El propósito psicoquirúrgico es lesionar las conexiones de las áreas orbitofrontales 13 y 14 de Brodmann. Estas conexiones incluyen el tálamo (núcleo dorsomediano), el núcleo amigdalino (porciones lateral y basal) y las conexiones directas del área 13 con el hipotálamo. Por otro lado, la tractotomía subcaudada (por debajo del núcleo caudado) se ha empleado preferentemente en los desórdenes obsesivo-compulsivos.

El Instituto de Tecnología de Massachussets ha definido los criterios para ser candidato a estas técnicas:

1. Acceso a seguimiento psiquiátrico después de la operación.
2. Un historia previa de estado funcional aceptable a pesar de estar enfermo.
3. fracasos terapéuticos con otras formas de tratamiento (enfermedad crónica, intratable e irreversible).
4. Apoyo familiar y consentimiento válido
5. Entender que puede ser necesaria más de una operación.

Por otro lado, la psicocirugía tiene las siguientes contraindicaciones:

1. Edad por debajo de los 20 y por encima de los 65 años.
2. Presencia de daño cerebral previo, psicosis o abuso de sustancias. (A veces se incluyen los desórdenes somatoformes).
3. Trastorno de la personalidad.
4. Patología cerebral, con excepciones.

Los riesgos de la Psicocirugía pueden incluir infecciones, hemorragia intracerebral, hemiplejía (3%), crisis epilépticas (menos del 1%), disfunción del lóbulo frontal y ganancia ponderal. No se ha demostrado que produzca déficit intelectual. Algunos de los argumentos esgrimidos en contra de la psicocirugía están relacionados con estas complicaciones. Por ello, es importante seleccionar cuidadosamente tanto el paciente como el procedimiento quirúrgico.