

El progreso a la hora de distinguir endofenotipos en la depresión

Brigitte Robertson

MD, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, North Carolina, USA

Resumen: el campo de la psiquiatría está ganando rápidamente una mayor comprensión de la patofisiología de la depresión gracias a la utilización combinada de tecnología de neuroimagen, genética y investigación postmortem. El objetivo de esta investigación multidimensional es identificar las biomarcas que pueden, de forma efectiva y fiable, diagnosticar y predecir la respuesta al tratamiento y la prognosis. Comprender la patofisiología y la interacción entre los mayores sistemas de neurotransmisores y el impacto del tratamiento en los trastornos depresivos supone un paso crucial a la hora de distinguir endofenotipos y fomentar tratamientos a medida para cada paciente.

Introducción

La depresión es una enfermedad con una base orgánica mediada “por alteraciones en la función celular, pérdida de celular, conectividad neuronal y comunicación cerebral” [1]. Estas son relaciones multifactoriales complicadas y no todo el mundo con una vulnerabilidad genética a la depresión manifestará la enfermedad. Una combinación de factores genéticos, psicológicos y ambientales se relaciona con el inicio del trastorno depresivo. Factores adicionales, como trauma infantil y estrés en el hogar, laboral, y en los estudios influye en el inicio. Factores más específicos a las mujeres incluyen influencias hormonales, especialmente factores como cambios en el ciclo menstrual, embarazo, abortos, periodo posparto, premenopausia y menopausia.

Se sabe que las depresiones interfieren con el funcionamiento normal y el afecto, hábitos de alimentación y de sueño, niveles de energía, de interés, la habilidad para concentrarse, autoimagen y la percepción de la vida cotidiana. Hay evidencia creciente de que aún cuando los trastornos depresivos comparten ciertos rasgos principales, cada uno abarca un grupo de trastornos que se diferencian en cuanto a sintomatología y etiología, y podrían estar asociados con diferentes

anomalías a nivel de funcionamiento cerebral. Tomemos, por ejemplo, los dos subtipos de depresión más comúnmente estudiados: melancólica y atípica. Las presentaciones clínicas de la depresión melancólica y atípica son, a menudo, opuestas: la depresión melancólica se caracteriza generalmente por síntomas vegetativos, y la depresión atípica por síntomas vegetativos reversos. La evidencia sugiere que estos dos subtipos de depresión son distintos a nivel neurofisiológico. [2-8] La relevancia clínica de tal diferenciación se evidencia con los resultados que sugieren respuestas distintivas al tratamiento farmacológico. Los pacientes con depresión atípica muestran una respuesta superior a los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) que a los antidepresivos tricíclicos (ATCs), mientras que los pacientes con depresión melancólica responden favorablemente a los ATCs.

El rol clínico de la neuroimagen

La Imagen por Resonancia Magnética (IRM) se ha convertido, con rapidez, en una herramienta fundamental en la medicina clínica y en la investigación biológica. Su variante funcional, la imagen por resonancia magnética funcional (IRMf), es incomparable como

método no invasivo para trazar las diferencias base en la presentación clínica y los efectos de compuestos farmacológicos centralmente activos.

RMf se ha ampliado para incluir una variedad de técnicas (perfusión, espectroscopia); sin embargo, la mayoría de los estudios recientes en la depresión han utilizado la respuesta del BOLD (Dependiente del Nivel de Oxígeno en la Sangre) como principal punto final. Las respuestas del BOLD se producen por cambios locales en el flujo sanguíneo y la deoxihemoglobina, y se cree que reflejan las demandas metabólicas de la actividad neural subyacente. La Técnica de Resonancia Magnética de Función (fIRM) conlleva la medición de los cambios relacionados con el suministro de fármacos en la señal BOLD. Las medidas fIRM se llevan normalmente a cabo mientras el sujeto realiza una tarea cognitivo conductual. A este respecto, la fIRM se compara a un prueba de estrés cardíaco para el cerebro, y sondea el estado de forma de la neuroanatomía implicada.

Mejorando el diagnóstico

La utilización de estímulos emocionalmente provocativos (p.e. caras tristes, inducción del estado de ánimo con escenas o películas emocionales) para evocar síntomas depresivos in vivo ha sido efectivo para identificar modelos de activación cerebral que diferencian a los pacientes con depresión de aquellos con ansiedad, de este modo mejorando el diagnóstico.

Los individuos deprimidos exhiben una hipersensibilidad a los estímulos negativos, acompañada por un aumento en la actividad cingular y un descenso en las regiones frontales medial y orbital.^[8] Varios estudios de imagen ofrecen ahora evidencia convergente de que estas anomalías representan una desregulación de los neurocircuitos cortico-límbicos, y de que median en el predominio de un estado de ánimo triste y en la falta de concentración, todos ellos síntomas comúnmente asociados a la depresión.^[9,10] El fallo de la regulación cortical desencadena una especie de parón de los recursos neurales por parte del sistema límbico y emocional. Esto conduce a una inhabilidad del

paciente para llevar a cabo de forma efectiva tareas cotidianas en las que median otras áreas cerebrales (p.e. córtex dorsal frontoparietal).^[11]

Identificación de las variaciones genéticas

La depresión tiene un componente genético conocido.^[11-13] La combinación de estudios de genética y fIRM ha aportado mayor conocimiento en cuanto a la contribución de genes específicos en las relaciones cerebro-conducta. Recientemente, Hariri et al han publicado datos que revelan que los individuos con un genotipo SL (un alelo específico del gen transportador de la serotonina 5-HT [5 hidroxitriptamina]) muestran una mayor actividad en la base neuronal amígdala/límbico en respuesta a estímulos salientes, que los individuos con un genotipo LL. Estos resultados sugieren un efecto modulador del alelo en la reactividad amígdala/límbica ante estímulos ambientales, y pueden representar un factor de riesgo ya que afectan la capacidad funcional del sistema ante situaciones estresantes.^[14,15]

Estudios con fIRM investigando polimorfismos funcionales en el sistema dopaminérgico han descubierto un rol similar en los genes a la hora de modular las capacidades funcionales de los circuitos neuronales responsables de los síntomas depresivos. El gen catecol O-metiltransferasa (COMT) degrada neurotransmisores de catecolamina como la dopamina, epinefrina y norepinefrina. Un polimorfismo funcional en el gen COMT (val158met) es responsable de una variación cuádruple en la actividad enzimática. Utilizando fIRM, Smolka y su equipo han evaluado mediante el uso de una tarea provocadora de emociones, los efectos del genotipo COMT en la activación cerebral. Observaron que el procesamiento de estímulos visualmente desagradables aumentaban con la dosis del alelo met158. Smolka y su equipo han sugerido que las diferencias en las respuestas del cerebro ante estímulos fueron a causa del COMT y estaban relacionadas con alteraciones en los niveles de dopamina y norepinefrina. Cuando se les confrontaba con estímulos ambientales de naturaleza ofensiva, el lími-

te de los sistemas encargados de la conducta emocional y cognitiva se alcanzaba antes en los portadores de alelos met158, posiblemente resultando en una menor resistencia a los estados de ánimo negativos.^[16]

de guía para el desarrollo de tratamientos diseñados según el perfil concreto de enfermedad de cada paciente.

La Bibliografía y las tablas de los artículos se la pueden pedir a: lydiauloaga@ya.com

Identificación de variaciones neuroanatómicas

Hay estudios que sugieren que el receptor de respuesta 5-HT_{1A} es región-específico y podría estar influenciado por el género.^[17] Datos interesantes en este sentido son los que muestran el doble de prevalencia de depresión en mujeres que en hombres, e informes que dicen que las mujeres responden mejor a los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) que a antidepresivos tricíclicos.^[18,19] Estudios fIRM sobre tratamientos antidepresivos en pacientes con depresión revelan una normalización de las respuestas BOLD en las regiones cerebrales implicadas.^[20,21] Nuevas pruebas de estas relaciones funcionales neuroanatómicas se deriva de estudios que muestran que un tratamiento efectivo con psicoterapia también puede reducir la activación de las regiones límbicas.^[22] Parece ser que la modulación de este neurocircuito podría indicar un camino común a la hora de reducir síntomas, independientemente de la modalidad de tratamiento.

Conclusiones

La evidencia aportada por los estudios de neuroimagen funcional demuestra clínicamente diferencias relevantes en la patofisiología subyacente de cada subtipo de depresión. Los datos más recientes ofrecen los cimientos para el trabajo centrado en elucidar la relación entre los resultados ofrecidos por fIRM utilizando farmacología y los respectivos fenotipos fisiológicos y conductuales que subyacen a las variaciones alélicas en la depresión. Los primeros resultados ya ofrecen una mayor comprensión del trastorno, y sirven