

CAPÍTULO 11: ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNOS AFECTIVOS

1. ESQUIZOFRENIA

1.1 Descripción

Afecta al 1% de la población mundial.

Literalmente significa *mente escindida*, pero no implica personalidad dividida o múltiple. **Eugen Bleuler** (1911-1950) acuñó el término para referirse a una ruptura con la realidad producida por la desorganización de las diversas funciones mentales, de modo que pensamientos y sentimientos ya no van al unísono.

Se caracteriza por 3 tipos de síntomas:

1. **Síntomas Positivos** (exceso de actividad en circuitos de dopamina)
 - a. Trastorno del pensamiento (desorganizado, irracional): saltan de un tema a otro a medida que se les ocurren nuevas asociaciones
 - b. Delirios son creencias claramente contrarias a los hechos.
 - i. *De persecución*: los demás están intrigando y conspirando contra uno
 - ii. *De grandeza*: ideas falsas acerca del poder e importancia de uno mismo
 - iii. *De control*: relacionado con los de persecución, cree que los otros le están controlando (rádar, receptor de radio implantado en el cerebro)
 - c. Alucinaciones. Son percepciones de estímulos que en realidad no están presentes. Suelen ser auditivas (voces que le hablan a uno) y también olfativas (contribuyen al delirio de que otras personas le están intentando envenenar con un gas).
2. **Síntomas Negativos**: ausencia de conductas normales
 - a. Falta de reactividad emocional
 - b. Habla escasa
 - c. Falta iniciativa y constancia
 - d. Anhedonia (incapacidad para experimentar placer)
 - e. Aislamiento social
3. **Síntomas Cognitivos**: se relacionan estrechamente con los negativos, por lo que pueden deberse a anomalías en las mismas regiones del cerebro. Incluyen:
 - a. Dificultades de aprendizaje y memoria
 - b. Razonamiento abstracto deficiente
 - c. Escasa capacidad de resolución de problemas

Los síntomas negativos y cognitivos aparecen en muchos trastornos neurológicos en los que están dañados los lóbulos frontales. En la esquizofrenia parecen deberse a procesos evolutivos o degenerativos que alteran el funcionamiento de ciertas regiones cerebrales.

Los síntomas suelen manifestarse a lo largo de 3-5 años: negativos-> cognitivos-> positivos

1.2 Herencia

Estudios de adopción (Kety y cols. 1968, 1994) y de gemelos (Gottesman y Shieds, 1982; Tsuang, Gilberston y Faraone, 1991) indican que la esquizofrenia es un rasgo hereditario.

La incidencia real es menor del 50% , lo que apunta a 2 hipótesis:

1. Están implicados varios genes
2. **El gen de la esquizofrenia confiere vulnerabilidad a llegar a padecerla**
 - Gottesman y Bertelsen (1989): el porcentaje de hijos con esquizofrenia era semejante para ambos miembros de parejas de gemelos monocigóticos discordantes en los casos de padres con esquizofrenia (16,8%) y sin (17,4%). Para gemelos dicigóticos, 17,4% y 2,1% respectivamente.

Otro factor genético: **edad de los padres**. Los hijos de padres mayores tienen más probabilidades de llegar a padecerla, posiblemente debido a mutaciones en los espermatozoides (540 divisiones al llegar a los 35 años; los ovocitos se dividen 23 veces antes del nacimiento y sólo una vez después).

Todavía no se ha localizado el *gen de la esquizofrenia* ni está demostrado que la enfermedad la cause un único gen:

- Wash y cols. (2008) sugieren que intervienen una gran cantidad de mutaciones
- Tsankova y cols. (2007) sugieren mecanismos epigenéticos y mutaciones.
 - Los epigenéticos controlan la expresión de los genes: la metilación de las proteínas histonas impide la expresión de determinados genes.
 - Muchos cambios epigenéticos se inician debido a sucesos ambientales (exposición a toxinas)
 - Debido a que la síntesis del ARNnc (no codificante) está controlada por factores ambientales, sus anomalías pueden ocasionar cantidad excesiva o inadecuada de proteínas durante períodos críticos del desarrollo (podría ser tan nocivo como las proteínas mutantes)

1.3 Farmacología de la esquizofrenia: la hipótesis dopaminérgica

Hipótesis dopaminérgica: Los síntomas positivos se originan por exceso de actividad entre:

- Neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral
- Neuronas del núcleo *accumbens* y la amígdala

Efectos de los agonistas y los antagonistas dopaminérgicos

La **clorpromacina** (Snyder, 1974) es un compuesto que tuvo efectos espectaculares sobre la esquizofrenia: hizo que, en muchos casos, fuera innecesaria la estancia en un hospital.

La eficacia de muchos **fármacos antipsicóticos** se ha demostrado en muchos estudios de doble ciego (Baldessarini, 1977). Todos ellos tienen la propiedad de que bloquean los receptores dopaminérgicos D₂ y D₃.

Las sustancias que producen los síntomas positivos actúan como **agonistas** dopaminérgicos: **anfetamina, cocaína y metilfenidato** (bloquean la recaptación de DA), así como la **L-dopa** (estimula su síntesis). Refuerzan intensamente la conducta y, en dosis altas, producen los síntomas positivos.

Los sistemas más importantes de neuronas dopaminérgicas se originan en el mesencéfalo:

- Sustancia negra
- Área tegmental ventral

La **vía** más probable es la **mesolímbica**, de esta última al **núcleo accumbens** (eslabón del proceso de refuerzo cerebral) y la **amígdala**.

Parece que refuerzo y síntomas positivos están relacionados: si los mecanismos neurales del refuerzo llegaran a activarse mientras tenemos pensamientos irracionales tenderíamos a tomarlos más en serio y, con el tiempo, se podrían desarrollar auténticos delirios.

Fibiger (1991): sugiere que los delirios paranoides pueden deberse a un aumento de la actividad del input dopaminérgico que recibe la amígdala.

Búsqueda de anomalías de la transmisión dopaminérgica en el cerebro con pacientes de esquizofrenia

Hipótesis 1: Las neuronas dopaminérgicas podrían liberar más dopamina

Laurelle y cols. 1996, Breier y cols. 1997. El 1º, inyección de amfetamina estimula la liberación de DA haciendo que sus transportadores en los botones terminales funcionen a la inversa (bombéandola hacia el exterior en lugar de recuperarla una vez liberada: inhibe la recaptación). Observaron que:

- Había más liberación en el estriado de pacientes esquizofrénicos
- Cuanta mayor liberación, mayor aumento de síntomas positivos

Hipótesis 2: Mayor cantidad de la normal de receptores dopaminérgicos, en particular de los D₂. Dos tipos de exploraciones:

- Autopsias de pacientes fallecidos
- Exploraciones con TEP después de tratamiento con ligandos radiactivos de los receptores

En revisiones de estos estudios se concluye que podría haber mayor densidad de dichos receptores, si bien no parece probable que sea la causa principal del trastorno.

Consecuencias de los tratamientos farmacológicos prolongados

Hasta hace poco provocaban síntomas parecidos a los del Parkinson: lentitud de movimientos, falta de expresión facial y debilidad general, que suelen ser transitorios. En 1/3 de los

pacientes estos fármacos clásicos producen **discinesia tardía** (trastorno del movimiento en edad avanzada del desarrollo), con síntomas opuestos a los de la enfermedad de Parkinson: los pacientes no pueden dejar de moverse (como cuando se administra L-dopa a pacientes con Parkinson). Se ha explicado por un mecanismo de **hipersensibilidad**: receptores D₂ de núcleo caudado y putamen se vuelven más sensibles si durante cierto tiempo son inhibidos por una sustancia que los bloquea.

Los nuevos fármacos, la medicación antipsicótica atípica, evitan los efectos neurológicos secundarios y reducen los síntomas positivos y negativos. Son: **clozapina**, risperidona, olanzapina, ziprasidone y aripiprazole.

1.4 La esquizofrenia en tanto trastorno neurológico

Muchos indicios sugieren que los síntomas negativos son consecuencia de alteraciones cerebrales. Estas anomalías dan lugar al aumento de la secreción de DA en el núcleo *accumbens* y a los síntomas positivos.

Pruebas de la existencia de anomalías cerebrales

TAC y RM: se han observado signos de pérdida de tejido cerebral:

- **Wenberg y Wyatt (1982)**: hallaron que el tamaño relativo de los ventrículos laterales era dos veces mayor de lo normal-> causado por la pérdida de tejido
- **Hulshoff-Pol y cols. (2002)** observaron que la tasa de pérdida de tejido al envejecer es mayor en pacientes con esquizofrenia

Posibles causas de las anomalías cerebrales

Menos del 50% de los hijos de padres con esquizofrenia llegan a padecerla: es posible que lo que se herede sea una anomalía que hace vulnerable a la persona ante ciertos factores ambientales.

Por otro lado, la ausencia de un *gen de la esquizofrenia* no garantiza que una persona no llegue a sufrir la enfermedad.

Estudios epidemiológicos

La **epidemiología** es el estudio de la distribución y las causas de las enfermedades en las poblaciones. Los datos de los estudios relacionan la enfermedad con los siguientes factores ambientales:

- Estación del año del nacimiento: **efecto de la estación**. Más probabilidad con nacimiento a final del invierno y principios de la primavera (en el hemisferio sur los datos obtenidos no son tan concluyentes). Posibles factores responsables:
 - Que las embarazadas tengan más probabilidad de contraer un virus durante una fase decisiva del desarrollo fetal (afectado por la toxina del virus o por los anticuerpos de la madre). **Pallast y cols. (1994)** señalan que la época de gripe del invierno coincide con el 2º trimestre de embarazo en estos bebés. **Kendells y Adams (1991)** correlacionaron la incidencia con temperaturas más bajas de lo normal en el otoño (reclusión en lugares cerrados).

- Se da principalmente en ciudades (3x) y raramente en el campo: los virus se transmiten con mayor facilidad en zonas con **alta densidad de población**. Pedersen y Mortensen (2001): por encima de 15 años, cuanto más se viva en una ciudad, más probable es padecer esquizofrenia
- Apoyo a la **hipótesis vírica**: aumento de la incidencia después de una epidemia de gripe. **Brown (2006)**: infecciones maternas más rubeola y toxoplasmosis inciden en un aumento de esquizofrenia.
- **Carencia de vitamina D** (liposoluble). El cambio evolutivo del color de la piel de los europeos del norte de la piel oscura original a piel más clara es una adaptación que les permitió producir más vitamina D con luz solar menos intensa (la melanina bloquea la radiación ultravioleta). La vitamina D juega un papel importante en el desarrollo cerebral, la falta de ésta puede ser un factor de riesgos para padecer esquizofrenia (personas que habitan en ciudades y climas fríos).
- **Malnutrición prenatal**:
 - **Susser y cols. (1992, 1996)**: incidencia doble en mujeres embarazadas durante el *invierno del hambre* (Países Bajos, II GM)
 - **David y Bracha (1996)** sugieren que el factor alimentario puede ser la carencia de tiamina (súbita formación de toxina en el cerebro del feto cuando las madres empezaron de pronto a comer una dieta normal al finalizar el bloqueo de 1945). Volver a comer de pronto tras una carencia de tiamina puede causar daño cerebral.
 - **Otros estudios** han demostrado que son factores de riesgo:
 - Niños de madres por debajo de su peso
 - Niños que nacen con bajo peso
- **Estrés de la madre**

Complicaciones obstétricas

Es un factor de riesgo aunque no tenga familiares con esquizofrenia-> síntomas en una edad temprana.

- **Cannon, Jones y Murray (2002)**: los factores más importantes son las complicaciones durante el embarazo:
 - *Diabetes de la madre*
 - *Incompatibilidad de Rh madre-feto*
 - *Hemorragias y preclampsia* (o toxemia, caracterizado por presión arterial alta, edema y proteínas en la orina)
 - *Desarrollo fetal anómalo*: bajo peso al nacer, malformaciones congénitas y perímetro cefálico reducido
 - *Complicaciones del parto*: cesárea de emergencia, atonía del útero y privación de oxígeno
- **Rens y cols (2004)**. Su estudio proporcionó pruebas indiscutibles de que la privación del suministro adecuado de riego sanguíneo al útero y a la placenta influye negativamente en el desarrollo cerebral. Cobayas: reducción del peso cerebral, aumento del tamaño de los ventrículos cerebrales (sin signos de gliosis en el cerebro).

Pruebas de un desarrollo cerebral anómalo

Las pruebas comportamentales y anatómicas indican que un desarrollo prenatal anómalo se asocia con la esquizofrenia.

Pruebas comportamentales:

- **Walker y cols. (1994, 1996):** los niños que posteriormente llegaron a padecerla manifestaban más afectos negativos en sus expresiones faciales y tendían más a realizar movimientos anómalos.
- **Schiffman y cols (2004)** confirmaron estos resultados en otro estudio: menos sociabilidad y funcionamiento psicomotor deficiente.

Estos resultados concuerdan con la hipótesis de que, aunque no se observen síntomas de esquizofrenia en la infancia, el desarrollo cerebral temprano no es normal.

Schiffman y cols, 2002 asocian con la esquizofrenia anomalías físicas menores:

- **Cabeza:** dos o más remolinos en el cabello, perímetro cefálico fuera de lo normal
- **Ojos:** pliegue conjuntival en el ángulo interno del ojo, ojos separados
- **Boca:** paladar muy abovedado, lengua con estrías
- **Manos:** dedo meñique curvado, pliegue transversal único en la palma de la mano
- **Pies:** dedo corazón más largo que dedo índice, unión parcial de los dedos corazón y anular

Los factores que producen anomalías físicas menores son, en parte, independientes de los factores genéticos asociados con la esquizofrenia.

Suddath y cols (1990) obtuvieron pruebas de que diferencias en la estructura cerebral podrían explicar la discordancia entre gemelos monocigóticos.

El ambiente prenatal de los gemelos monocigóticos no es idéntico. Hay dos tipos:

- **Bivitelinos:** si la división del blastocito ocurre antes del día 4, los dos organismos se desarrollan independientemente, formando cada uno su propia placenta
- **Univitelinos:** división del blastocito posterior y se desarrollan en dependencia (misma placenta)

Davis y Bracha (1995) informaron de que la tasa de concordancia para gemelos univitelinos es más alta. Los gemelos con ciertos rasgos físicos idénticos como las huellas dactilares, la preferencia manual, las marcas de nacimiento o los remolinos en el cabello tienen mayor probabilidad de ser univitelinos. Hallaron que la tasa de concordancia era:

- Bivitelinos 10,7%
- Univitelinos 60%

Los síntomas de la esquizofrenia en sí mismos no se manifiestan antes de adolescencia o principios de la edad adulta. Si aparece en la edad adulta, es más grave.

Woods (1998): revisión de la literatura-> la esquizofrenia no se debe a un proceso degenerativo: durante el comienzo de la vida adulta se produce una pérdida rápida y súbita de volumen cerebral, con pocos indicios de degeneración continuada.

Las anomalías cerebrales prenatales explican los problemas de conducta social y el deficiente rendimiento escolar.

Thomson y cols. (2001) encontraron pruebas concluyentes de pérdida de sustancia gris cortical durante la adolescencia (en esta etapa se produce una poda sináptica): 0,5-1% en sujetos sanos y el doble en los esquizofrénicos: lóbulo parietal-> lóbulo temporal -> corteza somatosensitiva y motora-> corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl).

Cannon y cols. (2002) obtuvieron resultados en la misma línea para gemelos discordantes.

Relación entre los síntomas positivos y negativos: función de la corteza prefrontal

Shenton y cols. (2001): estudios con RM y necropsias de tejidos cerebrales han demostrado que la esquizofrenia se relaciona con anomalías en muchas partes del cerebro.

Weinberg (1988) sugirió que los síntomas negativos se deben a la **hipofrontalidad** (disminución de la actividad en los lóbulos frontales, CPFdl), que puede ser debida a una disminución de liberación de dopamina en la corteza prefrontal:

- **Brozowsky y cols. (1979):** La destrucción de input dopaminérgico reduce su índice metabólico y produce alteraciones cognitivas.
- **Sawaguchi y Goldman-Racki (1994):** la inyección de antagonistas dopaminérgicos en la CPF provocan alteraciones similares.
- Los agonistas de la DA (cocaína, anfetamina) puede provocar los síntomas positivos

PCP (fenciclidina o polvo de ángel) y **ketamina** (Special K) pueden causar los síntomas positivos, negativos y cognitivos:

- **Jentsch y cols. (1997):** Síntomas negativos y cognitivos parecen deberse a la disminución de la actividad metabólica de los lóbulos frontales.
- Son antagonistas indirectos de los receptores NDMA-> la PCP suprime la actividad de la CPFdl, y ambos disminuyen el nivel de utilización de DA en dicha región
- Hipoactividad de receptores NDMA y dopaminérgicos causan los síntomas negativos y cognitivos (debido a la hipofrontalidad que causan)

La **hipoactividad** causa la hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (síntomas positivos):

Neuronas glutamatérgicas de **CPF**-> neuronas dopaminérgicas **área tegmental ventral (ATV)**-> **CPF**

Neuronas glutamatérgicas de **CPF**-> -> neuronas gabérgicas de **ATV**-> inhiben neuronas DA que proyectan al **núcleo accumbens**

- **Jackson y cols. (2001):** la estimulación eléctrica de CPF inhibe la liberación de DA al núcleo accumbens

- **Jentsch y cols. (1998):** la infusión de PCP en CPF aumentaba la liberación de DA en núcleo accumbens

Conclusión: el descenso de activación de CPF origina un aumento de liberación de DA en el núcleo accumbens-> síntomas positivos

Sobre la **clozapina**:

- Alivia todos los síntomas (+, - y cognitivos)
- Youngren y cols. (1999): la inyección de clozapina produce:
 - aumento de la liberación de DA en CPF
 - disminución de liberación de DA en núcleo accumbens

Proceso de la enfermedad:

1. Un proceso patológico hacia el final de la adolescencia causa la **hipofrontalidad**
2. Que causa el descenso de la activación de los receptores de NMDA
3. La hipofrontalidad causa la aparición de síntomas negativos y cognitivos
4. A medida que la hipofrontalidad se hace más grave, la disminución del output de la CPF al ATV causa una reducción de la transmisión dopaminérgica a CPF y aumento al núcleo accumbens
5. Los síntomas cognitivos empeoran y empiezan los síntomas positivos

La posible causa del evento lanzador de la enfermedad, la **hipofrontalidad**, puede ser la poda sináptica durante la adolescencia. Esto podría disminuir la actividad de las neuronas glutamatérgicas por debajo de un valor crítico.

Las sustancias que actúan como agonistas NMDA reducen los síntomas negativos y cognitivos. Estos receptores tienen muchos lugares de fijación, en los que los ligandos pueden unirse: Además de glutamato y PCP, glicina y D-serina se ligan a uno de estos lugares donde actúan como agonistas indirectos. Una de las 2 es necesaria para que el canal iónico se abra, y si no hay el canal no se abrirá incluso aunque haya glutamato y la membrana post-sináptica esté despolarizada. La sarcosina es un agonista de la glicina.

Los **fármacos antiesquizofrénicos clásicos** no reducen los síntomas negativos y cognitivos porque son causados por la disminución de actividad de los receptores dopaminérgicos en la CPF. Las sustancias que bloquean estos receptores podrían agravar los síntomas.

Los **fármacos antiesquizofrénicos atípicos** aumentan la actividad dopaminérgica en la CPF y la reducen en el núcleo accumbens. Entre ellos está el **aripiprazole**, que actúa como agonista parcial de los receptores DA (activa el receptor menos que un ligando normal):

- Antagonista en el núcleo accumbens, donde hay alta concentración de DA
- Agonista en CPF, donde la cantidad de DA es escasa

La ketamina y la PCP causan síntomas psicóticos en adultos y no en los niños, tal vez porque los síntomas de la esquizofrenia se manifiestan tras la pubertad. Cambios evolutivos en torno a ella pueden intervenir en la evolución de la enfermedad.

2. TRASTORNOS AFECTIVOS GRAVES

Se caracterizan por la alteración del afecto (sentimiento).

2.1 Descripción

Cuando los afectos se desvinculan de la realidad:

- **Manía:** euforia extrema
- **Depresión:** desesperación. Prevalencia del 3% en hombres y 7% en mujeres

Dos tipos de trastornos afectivos graves:

- **Trastorno Bipolar:** alternancia de episodios de manía (varias semanas) y depresión. 29,2% intentan suicidarse.
- **Trastorno Afectivo Mayor (TDM):** depresión sin manía, típicamente en formato de episodios. 16% intentan suicidarse.

Síntomas del TDM:

- Muy poca energía y se mueven y hablan lentamente
- También pueden deambular inquietas y sin rumbo, llorar
- No son capaces de sentir placer (ni comida ni sexo)
- Alteraciones del sueño: dificultad para dormir y despiertan pronto
- Disminuyen sus funciones corporales (estreñimiento y menor secreción de saliva)

Síntomas de los episodios de manía (es una cuestión de grado):

- Se mueven y hablan sin cesar
- Saltan de un tema a otro
- Tienen delirios
- No presentan la grave desorganización del pensamiento de los esquizofrénicos
- Largos períodos sin dormir, trabajando frenéticamente en proyectos no realistas

George F. Händel compuso "El Mesías" durante uno de sus períodos de manía

2.2 Herencia

La tendencia a padecer trastorno afectivo es hereditaria:

- **Rosenthal, 1971:** probabilidad 10 veces mayor en parientes de personas afectadas
- **Gherson y cols. (1976):** probabilidad de concordancia en gemelos monocigóticos= 69% si uno de ellas llega a padecerlo, y en dicigóticos=13%

Genes de varios cromosomas pueden ser responsables de que se produzca el trastorno.

2.3 Tratamientos biológicos

Son prueba de que estos trastornos tienen una base fisiológica.

Entre ellos para el TDM:

- Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO)

- Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, intervienen los receptores de NMDA
- Terapia electroconvulsiva (TEC)
- Estimulación magnética transcraneal (EMT)
- Estimulación profunda del cerebro
- Estimulación del nervio vago
- Fototerapia
- Privación del sueño

Para el trastorno bipolar:

- Litio (no sirve para el TDM)
- Fármacos electroconvulsivos

Tratamientos farmacológicos:

- Alrededor de 1950, los investigadores se dieron cuenta de que la **iproniácida** (derivado de fármacos que tratan la tuberculosis) reducían los síntomas de la depresión psicótica: **inhibe la actividad de la MAO**, quien destruye el exceso de de las sustancias transmisoras monoaminérgicas en el interior de los botones terminales-> aumenta la liberación de DA, 5-HT y NA. Pueden tener efectos secundarios nocivos
- **Antidepresivos tricíclicos**: inhiben la recaptación de 5-HT y NA, prolongando los potenciales sinápticos. Éstos y los anteriores son *agonistas monoaminérgicos*.
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)**: fluoxetina (Prozac), citalopram (Celexa) y paroxetina (Paxil). Reducen los síntomas de TDM, trastorno obsesivo-compulsivo y fobias sociales.
- **Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)**: escasas acciones inespecíficas. Incluyen milnacipram (1:1), duloxetina (1:10) y venlafaxina (1:30) (efectos relativos sobre los transportadores de 5-HT y NA)

La terapia electroconvulsiva (TEC) resultó de los experimentos de Cerletti (1938):

- Se administra fármaco para evitar las convulsiones
- Se colocan electrodos sobre el hemisferio no dominante para el lenguaje
- 3 tratamientos por semana, 6-12 tratamientos necesarios
- Se usa para la manía y la depresión

Efectos colaterales de los fármacos antidepresivos:

- Náuseas
- Ansiedad
- Disfunción sexual
- Ganancia de peso

Entre el 20% y el 40% de los pacientes no responden a los antidepresivos como tratamiento inicial.

Cuando no se consigue mejoría con ningún fármaco: **depresión resistente al tratamiento**.

Los efectos de la TEC son rápidos, los antidepresivos no alivian al paciente hasta pasadas 3 semanas. El uso prolongado de TEC produce daño cerebral (deterioro permanente de la memoria).

La TEC disminuye la actividad cerebral y eleva el umbral convulsivo en el cerebro, debido a un aumento de liberación de GABA y del neuropéptido Y. Estos cambios pueden ser los que expliquen la reducción de los síntomas depresivos.

Como alternativa a la TEC, y para evitar el daño cerebral, se ha desarrollado la **estimulación magnética transcraneal (EMT)**. El campo magnético induce una débil corriente eléctrica en el cerebro. Aplicándola a la corteza prefrontal se reducen los síntomas depresivos sin efectos secundarios adversos evidentes, aunque el efecto es demasiado pequeño como para ser clínicamente significativo.

La **estimulación profunda del cerebro** puede ser útil para tratar la depresión resistente al tratamiento: electrodos de estimulación justo debajo de la **corteza cingulada anterior subcallosa (CCA)**. Un mes después de la intervención quirúrgica el 35% mejoran y el 10% se recuperan completamente. A los seis meses, 60% y 35%, respectivamente.

Estimulación eléctrica del nervio vago mediante electrodos. Es una forma indirecta de estimulación cerebral. Es indolora y no induce crisis convulsiva. El 80% de los axones que contiene el nervio vago son aferentes-> su estimulación activa varias regiones del tronco cerebral. Se necesitan más pruebas clínicas de doble ciego para confirmar su eficacia.

La **ketamina** (antagonista NMDA) puede aliviar la depresión resistente. Los pacientes con depresión tienen niveles altos de glutamato, por lo que la interferencia en la transmisión glutamatérgica podría tener efectos terapéuticos. Ni ésta ni el PCP (antagonistas indirectos del NMDA) pueden administrarse de forma permanente, ya que inducen síntomas de la esquizofrenia.

El efecto del **litio** (para el tratamiento de los trastornos bipolares) es muy rápido. Se administra en forma de carbonato de litio. Muestra su mayor eficacia en la fase de manía, y una vez que se suprime ésta, no suele aparecer depresión. No suprime los sentimientos de las emociones ni altera los procesos intelectuales. El 70%-80% de los pacientes presentan respuesta positiva en 1-2 semanas. Pero su índice terapéutico es bajo (diferencia entre dosis efectiva y sobredosis) y tiene efectos secundarios adversos (temblor de manos aumento de peso, excesiva producción de orina y sed). Posibles causas de sus efectos terapéuticos:

- Estabilización de receptores serotoninérgicos
- Aumento de la protección de proteínas neuroprotectoras (previenen la muerte neuronal): facilita la proliferación neuronal o glial

Como alternativas para el tratamiento del **trastorno bipolar** se han desarrollado fármacos anticonvulsivos: lamotrigina, valproato y carbamacepina.

2.4 Hipótesis monoaminérgica

Indica que la depresión se debe a un grado de actividad insuficiente de las neuronas monoaminérgicas.

La **reserpina**, utilizada para disminuir la tensión arterial, interfiere la liberación de 5-HT y NA causando depresión.

Delgado y cols. (1990): procedimiento de reducción del triptófano. Alterando la dieta de pacientes en buen estado bajo tratamiento antidepresivo, consiguieron reducir el ingreso de triptófano al cerebro, disminuyendo el nivel de **serotonina**, lo que provocó una recaída en la depresión.

Los efectos de reducción del triptófano causan depresión sólo en personas con historia clínica personal o familiar.

Parece que el aumento del nivel extracelular de monoaminas inicia una cadena de acontecimientos que acaba por ocasionar cambios en el cerebro, responsables en última instancia del efecto antidepresivo.

2.5 Amígdala y CPF: función del transportador de serotonina

Los estudios de neuroimagen funcional muestran aumento del 50-75% en el flujo sanguíneo y metabolismo de la **amígdala** en pacientes con depresión, y su grado de actividad se relaciona con la gravedad de la enfermedad.

La **CCA subcallosa** está menos activada en pacientes con depresión. Sin embargo, está más activada durante la fase maníaca en un trastorno bipolar.

Parece contradictorio que terapias como la estimulación cerebral profunda y la estimulación del nervio vago disminuyan la actividad de la CCA subcallosa. No hay explicación de momento.

Siegel, Carter y Thase (2006), en un estudio con RMf, encontraron que los pacientes con baja respuesta en la CCA subcallosa y alta respuesta en la amígdala, respondía mejor a la **terapia cognitivo-conductual** (es la más eficaz contra la depresión).

En los últimos años se han ido acumulando datos que implican al transportador de serotonina en la depresión. La región promotora del gen del **transportador de 5-HT** (llamada 5-HTTLPR o SLC6A4) presenta dos variedades: larga y corta.

- Personas con 1 ó 2 alelos cortos muestran mayor activación de la amígdala al contemplar caras de ira o miedo
- **Caspi y cols (2003)**: la probabilidad de depresión grave y suicidio aumenta con el número de episodios estresantes. El aumento era mucho mayor en quienes tenían una o dos copias del alelo corto
- **Rausch y cols (2002)**: más probable la respuesta al tratamiento con antidepresivos en las personas con 2 alelos largos. Éstas, incluso, presentaban mayor probabilidad de respuesta con un tratamiento placebo.
- **Lee y cols. (2004)**: mejor respuesta a largo plazo en tratamiento con antidepresivos en personas con 2 alelos largos
- **Neumeister y cols. (2002)**: más probable que la reducción del triptófano produjera síntomas depresivos en personas con 1 ó 2 alelos cortos
- **Rhode y cols. (2007)**: mediante RMf, personas con niveles altos del transportador de 5-HT en la amígdala, ésta se activaba menos al ver caras con expresión emocional.

2 alelos cortos significa menos producción del transportador de 5-HT -> velocidad de recaptación más lenta y aumento de 5-HT en el líquido extracelular del cerebro. Los ISRS también aumentan dicho nivel de 5-HT, lo que es una aparente contradicción (ratones recién nacidos tratados con un portante antidepressivo presentaron signos de depresión en la edad adulta (**Popa y cols., 2008**)). Ello puede deberse a la influencia de 5-HT durante un corto período del desarrollo prenatal (neuronas glutamatérgicas de CCA e hipocampo captan serotonina en dicho período).

Los altos niveles de serotonina durante el desarrollo cerebral tiene un efecto muy diferente que durante la vida adulta. **Pezawas y cols. (2005)**: las personas con 1 ó 2 alelos cortos tenían una reducción del 15% en el volumen de la amígdala y del 25% en la sustancia gris que rodea la rodilla del cuerpo calloso. La mayor reducción se encontró en la CCA subcallosa.

Posible explicación: es posible que tener 1 ó 2 alelos cortos aumente el nivel extracelular de 5-HT, afecte al desarrollo prenatal y cause una reducción del tamaño de la CCA subcallosa.

Pezawas y cols. encontraron:

1. Marcada relación positiva entre la actividad de la **CCA subcallosa anterior** y la de la **amígdala** en personas con 2 alelos largos, lo que indica que estas 2 regiones están conectadas funcionalmente.
2. Correlación negativa entre la actividad de **CCA dorsal** y **amígdala**
3. Ambas correlaciones, sobre todo 1, eran significativamente más bajas en quienes tenían 1 ó 2 alelos cortos-> conexiones funcionales más débiles
4. Evaluaron un rasgo psicológico que se confirmó como índice de vulnerabilidad a la depresión (¿neuroticismo?, mayor frecuencia de emociones negativas experimentadas en la vida diaria): sus puntuaciones se relacionaban negativamente con el grado de conexiones funcionales entre amígdala y CCA subcallosa.
5. También encontraron relación positiva entre la actividad de la **CCA subcallosa** y la **CCA dorsal**-> conectadas funcionalmente

Estos hallazgos sugieren que en la vulnerabilidad a la depresión están implicados cambios en un circuito neural:

Amígdala (1)-> CCA subcallosa-> CCA dorsal (2)-> Amígdala

(1)-> amígdala activada ante un estímulo de ansiedad

(2)-> conexión inhibitoria de la amígdala

2.6 Función de la neurogénesis

Las experiencias estresantes que producen síntomas de depresión suprimen la neurogénesis hipocámpica (en la circunvolución dentada).

Los tratamientos antidepressivos (inhibidores de la MAO, tricíclicos, ISRS, TEC y litio) aumentan la neurogénesis.

El tiempo que tardan en surtir efecto los antidepressivos es aproximadamente el mismo que requieren las neuronas recién nacidas para madurar.

Si se suprime la neurogénesis aplicando rayos X de baja intensidad, los fármacos antidepresivos pierden su eficacia.

A pesar de ello es difícil encontrar un nexo entre las funciones conocidas del hipocampo y las posibles causas de la depresión (**Sapolsky, 2004**): en personas con lesiones en el hipocampo se observan trastornos de memoria y no trastornos afectivos.

En la actualidad no hay modo de determinar la tasa de neurogénesis en el cerebro humano.

Pereira y cols., 2007: Mediante RMf demostraron que los ejercicios aeróbicos aumentan la **volemia** (volumen total de sangre circulante) en la circunvolución dentada. Mediante procedimientos histológicos se comprobó que el aumento de neurogénesis en ratones estaba relacionada con el aumento de la volemia -> el ejercicio físico induce la neurogénesis en el cerebro humano.

2.7 Función de los ritmos circadianos

Uno de los síntomas más típicos es la alteración del sueño, que suele ser poco profundo:

- Reducción de fases 3 y 4 (ondas delta, lentas)
- Aumento de la fase 1
- Sueño fragmentado
- Despertares con frecuencia, sobre todo al acercarse la mañana
- El sueño REM ocurre antes: en la primera parte de la noche hay una proporción más alta de REM y en él hay mayor cantidad de movimientos oculares

Privación de sueño REM

Uno de los tratamientos antidepresivos más eficaces es la privación de sueño, ya sea total o selectiva. La privación selectiva de sueño REM alivia la depresión.

El efecto terapéutico se da lentamente, a lo largo de varias semanas. Algunos pacientes presentan mejoría incluso después de que se haya puesto fin a la privación.

Otros tratamientos de la depresión suprimen el sueño REM, si bien no es la única forma en que actúan los fármacos antidepresivos.

Privación total de sueño

Sus efectos son inmediatos, si bien los síntomas reaparecen después de una noche de sueño normal.

Wu y Wunney sugieren que durante el sueño se produce una sustancia que tiene un efecto depresor en las personas vulnerables. Durante la vigilia esta sustancia se metaboliza gradualmente y, por tanto, se inactiva.

En estudios se ha concluido que mejora el estado de ánimo de al menos 2/3 de pacientes con depresión grave:

- Los pacientes cuyo estado de ánimo se mantiene estable a lo largo del día probablemente no se beneficiarán de la privación de sueño.

- Responden bien los pacientes cuyo estado de ánimo es muy bajo por las mañanas y se van sintiendo mejor a medida que avanza el día. En éstos, la privación de sueño parece que permite que continúe la tendencia.

Aunque no es un método práctico para tratar la depresión, sí es cierto que la privación parcial puede acelerar los efectos beneficiosos de los fármacos antidepresivos. También la privación total intermitente (2 veces por semana durante un mes) puede tener resultados favorables.

Función de los sincronizadores

Algunas personas se deprimen durante el invierno (días cortos y noches largas): **trastorno afectivo estacional (TAE)**. La diferencia con respecto al trastorno afectivo grave reside en el ansia por ingerir carbohidratos y se acompaña de aumento de peso.

El TAE parece tener una base genética. **Madden y cols. (1996)**: al menos el 29% de la varianza (heredabilidad) podría atribuirse a factores genéticos.

El TAE puede tratarse con **fototerapia**. El ritmo circadiano de sueño y vigilia está controlado por el **núcleo supraquiasmático** del hipotálamo (NSQ). La luz actúa como sincronizador del reloj biológico.

Es posible que los pacientes con TAE requieran un sincronizador más fuerte de lo normal para poner en hora su reloj biológico.

Lewy y cols. (2006): el TAE se debe a un desequilibrio entre los ciclos de sueño y los de secreción de melatonina.

Quienes padecen TAE suelen tener un retraso de fase entre ambos ciclos: intervalo entre el comienzo de secreción de la melatonina y la mitad del período de sueño es superior a 6 horas.

La exposición a la intensa luz de la mañana y/o la administración de melatonina a última hora de la tarde avanzan el ciclo circadiano controlado por el NSQ.

Para las personas que presentan avance de fase, es mejor es más favorable la exposición intensa al atardecer y administración de melatonina por la mañana.

Terman, 2007: la fototerapia resulta útil en el tratamiento del TDM combinado con antidepresivos.

Wirz-Justice y cols. (1996): un paseo de una hora cada mañana reduce los síntomas de TAE, incluso aunque esté nublado. El ejercicio físico también ayuda.