

TEMA 11.- PSICOBIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN.

1.- INTERACCIÓN PSICOBIOLÓGICA EN LA DEPRESIÓN.

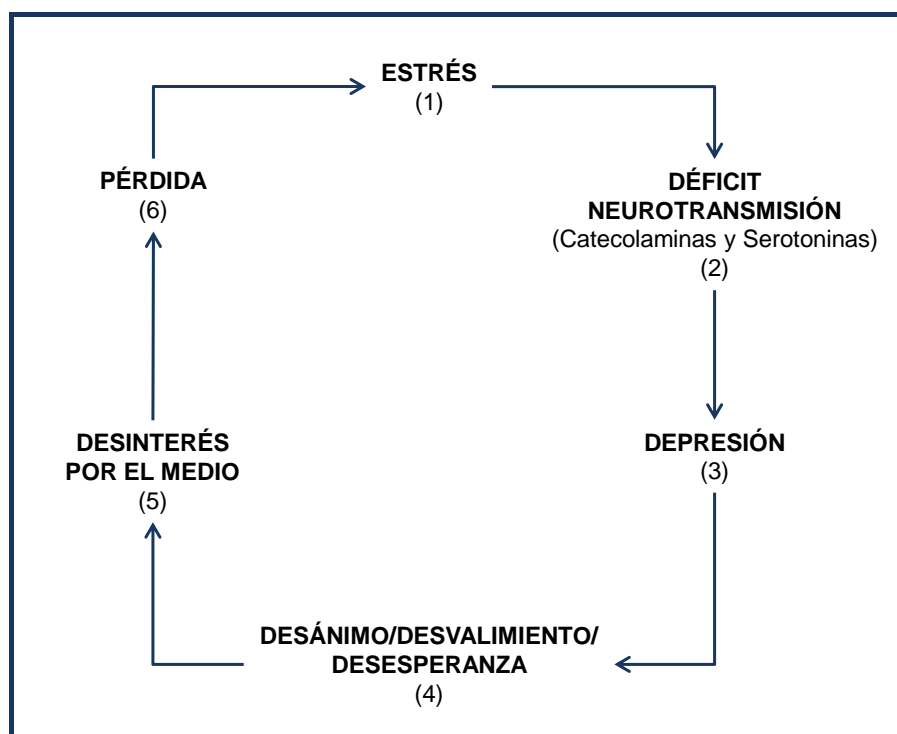
Definición:

“Los estados depresivos son el resultado de la interacción de múltiples factores: genéticos, evolutivos, bioquímicos e interpersonales, cuyos efectos convergen en el sistema límbico y originan una alteración funcional reversible de los mecanismos cerebrales de gratificación y refuerzo”.

Una vez que se establece el estado depresivo es inevitable una cierta alteración de procesos neurobiológicos.

Para el mantenimiento de la depresión:

- Tenemos que tener en cuenta la gran capacidad de adaptación, autorregulación y defensa del organismo del ser humano.
- Teoría de la dinámica circular en la etiopatogenia de la depresión



➤ La dinámica circular puede iniciarse en cualquiera de sus puntos.

2.- NEUROANATOMÍA DE LA AFECTIVIDAD.

2.1.- JERARQUIZACIÓN EVOLUTIVA DEL CEREBRO.

Podemos distinguir 3 niveles de organización en el cerebro humano, cada uno de ellos representativo de etapas evolutivas anteriores.

▪ Cerebro reptíleo o arquicórtex:

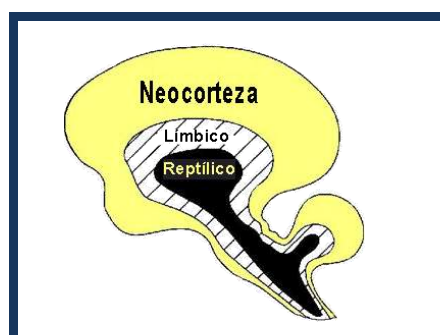
- En los humanos comprende la formación reticular, hipotálamo y ganglios basales.
- Organización cerebral más primitiva, capaz de asegurar la supervivencia mediante la coordinación de pautas estereotipadas de conducta, poco susceptibles de ser modificadas por la experiencia individual.

▪ Cerebro paleomamífero:

- En el hombre representa corteza límbica: Sustrato neurológico de la emoción. Juega papel integrador esencial de la experiencia interna y externa.
- Permite interpretar y correlacionar su estado interno con el del ambiente. Capacidad adaptativa y flexible de la conducta.

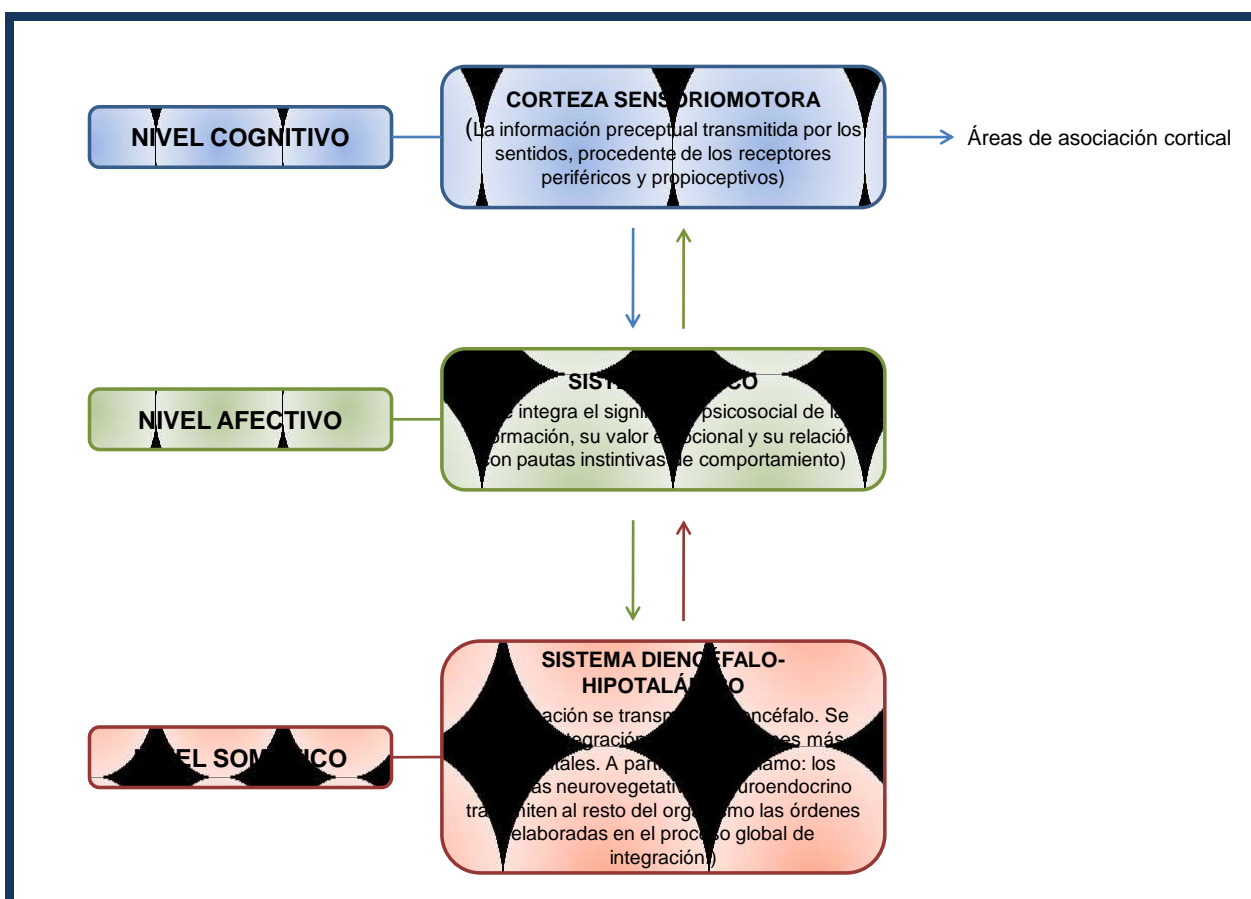
▪ Cerebro neomamífero:

- El neocórtex, excepcionalmente desarrollado en los seres humanos.
- Permite una mayor capacidad de integración y protección. Facultades intelectuales superiores (Pensamiento abstracto, formación de modelos cognitivos: pensamiento lógico...).



2.2.- NIVELES DE INTEGRACIÓN CEREBRAL.

- ☞ Los niveles de integración se hallan conectados entre sí y están sujetos a una intensa influencia mutua, que puede en ocasiones ser conflictiva o contradictoria.
- ☞ El flujo de información puede ir en los 2 sentidos dependiendo de la situación:



2.2.1.- Corteza cerebral.

- ☞ Principales áreas de asociación: Lóbulo temporal, parietal y occipital. Zonas que permiten la elaboración del pensamiento abstracto y de conceptos simbólicos.
- ☞ Lóbulo frontal:
 - Último eslabón integrador de la corteza: Se determina el material que debe ser almacenado en la memoria, se prevé el desarrollo de sucesos futuros, se programan las pautas de acción más convenientes y se inhiben las inapropiadas.
 - Por su localización se halla íntimamente conectado al sistema límbico.

- División en 2 hemisferios. Unión a través de un cuerpo caloso:
 - El hemisferio dominante (normalmente el izquierdo) se especializa en un modo cognitivo de tipo lógico y secuencial (Ejemplo: Organización del lenguaje).
 - El hemisferio no-dominante (normalmente el derecho) elabora un modo cognitivo asindético y globalizante (Orientación espacial, pensamiento de imágenes...)

- Lesiones estructurales más destacadas:
 - Síndrome de desconexión funcional interhemisférica: bloqueo o entorpecimiento del flujo interactivo interhemisférico es secundario a acontecimientos traumáticos o registros conflictivos incompatibles codificados simultáneamente en ambos hemisferios.
 - Lesiones corticales en el hemisferio izquierdo: se asocian con gran frecuencia a la depresión, sobre todo en áreas temporales y prefrontales.

2.2.2.- Sistema límbico.

- 📄 Se almacena: pautas innatas del comportamiento (Ejemplo delimitación del espacio vital, establecimiento de lazos afectivos) y sustrato neuronal de la emoción.
- 📄 Íntimamente ligado al hipotálamo.
- 📄 Localización:

- Situación: medial y recubierto por corteza. Rodea al tálamo y al hipotálamo.
- Visualización en corte sagital
- Compuesto por el lóbulo cingular, formación hipocámpica, amígdala y los núcleos talámicos anterior y dorsomediano, con todas sus conexiones intermedias.

Hay autores que añaden: corteza fronto-orbitaria, núcleos amigdalinos, el septum, zonas hipotalámicas y el núcleo accumbens.

- ☞ Existen zonas del sistema límbico cuyo sustrato biológico da lugar a sensaciones:
 - Placenteras: Los neurotransmisores más implicados en la fisiología del placer son las catecolaminas, principalmente la noradrenalina.
 - Desagradables: Sirve de mediadora para los efectos del castigo. Principal neurotransmisor es la serotonina.

- ☞ Fenómeno de habituación: Una explicación posible es que la estimulación aplicada en los centros de recompensa se propague a los centros del castigo por estar las dos zonas muy próximas.

- ☞ Enfermedades que dañan áreas próximas al sistema límbico y producen depresión: Corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, ciertos tumores y accidentes cerebrovasculares.

2.2.3.- Sistema diencéfalo-hipotalámico.

- ☞ El hipotálamo constituye el nivel de integración cerebral más directamente imbricado con el mantenimiento de la homeostasis, e incluye entre sus funciones principales:
 - Regulación general neurovegetativa:

La estrecha conexión del hipotálamo con el sistema límbico permite la influencia de las reacciones emocionales en los procesos neurovegetativos, e inversamente, la actividad de estos centros modula los centros cognitivos y afectivos.

Alteraciones en la normal regulación hipotalámica son responsables de las disfunciones vegetativas presentes en la depresión, desde las alteraciones del sueño hasta las más diversas manifestaciones somáticas, tales como ahogos, taquicardias, etc.

 - Control neuroendocrino:

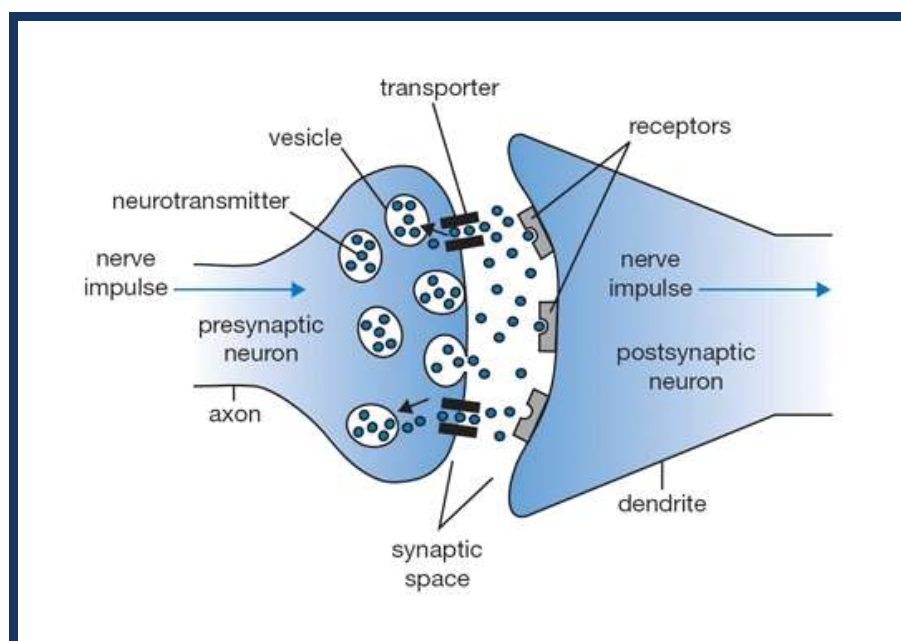
Regulación endocrina mediante los transductores neuroendocrinos de Wurtman, células mixtas que reciben conexiones nerviosas por su lado dendrítico, pero se comportan como glándulas de secreción interna por el polo axónico, y vierten sus productos directamente a la corriente sanguínea, desde donde actúan principalmente en el control de la hipófisis.

Disfunciones a este nivel hipotalámico están en el origen de las alteraciones endocrinas tan frecuentes en la depresión.

3.- NEUROQUÍMICA DE LA DEPRESIÓN.

3.1.- SINAPSIS.

- ☞ La sinapsis es una unión intercelular especializada entre neuronas. En estos contactos se lleva a cabo la transmisión del impulso nervioso. Éste se inicia con una descarga química que origina una corriente eléctrica en la membrana de la célula presináptica (célula emisora); una vez que este impulso nervioso alcanza el extremo del axón (la conexión con la otra célula), la propia neurona segrega un tipo de proteínas (neurotransmisores) que se depositan en el espacio sináptico (espacio intermedio entre esta neurona transmisora y la neurona postsináptica o receptora). Estas proteínas segregadas o neurotransmisoras son los encargados de excitar o inhibir la acción de la otra neurona.



☞ Elementos y mecanismos importantes:

- **Neurotransmisor:** Sustancia producida por las neuronas y liberada en la sinapsis por la neurona presináptica, cuya unión al receptor de la neurona postsináptica modifica el estado de polarización de su membrana y produce así su activación.
- **Pluripontencialidad:** Una misma neurona puede funcionar con distintos transmisores.
- **Neuromodulador:** Similar al neurotransmisor, pero no actúa directamente sobre receptores transmitiendo información interneuronal, sino sensibilizando éstos o modulando (inhibiendo o potenciando) los efectos de los neurotransmisores. Modifica de manera inespecífica la excitabilidad de las membranas neuronales, potenciando o inhibiendo la acción de los neurotransmisores.

📖 Mecanismos de regulación. Proceso de doble control:

- Autorreceptores: receptores en la membrana de la neurona presináptica. Inhibe, al ser estimulados, la síntesis del neurotransmisor, y por tanto disminuyen su liberación en la sinapsis.
- Mecanismos metabólicos: Tipo enzimático. Actúan sobre el neurotransmisor, produciendo su degradación y eliminación.

3.2.- NEUROTRANSMISORES.

3.2.1.- Catecolaminas.

📖 Más destacadas: La adrenalina, la noradrenalina y la dopamina

📖 Metabolismo:

- Se inicia en el organismo a partir de la fenilalanina, que ha de ser obtenida de la dieta, puesto que se trata de un aminoácido esencial
- De él, y sus derivados (Tirosina y Tiramina) se produce por hidroxilación enzimática la DOPA. Paso limitante porque la enzima Tirosin-hidroxilasa necesita la presencia de un ion ferroso, oxígeno molecular y una coenzima pteridínica.
- Descarboxilación de la DOPA para obtener dopamina. Se necesita como coenzima Vitamina B6 (Piridoxina) (Puede darse un déficit relativo cuando se produce un gasto excesivo por participación en otras vías metabólicas: mujeres bajo terapia anticonceptiva con estrógenos, en alcohólicos y en grandes fumadores) y enzima Dopa-descarboxilasa.
- Las estructuras noradrenérgicas se convierten en noradrenalina por hidroxilación mediante la acción de la enzima dopamin-beta-hidroxilasa, requiere un ion de calcio, oxígeno molecular y Vitamina C (ácido ascórbico).

Las situaciones agudas de estrés aumentan inicialmente la actividad tanto de la tirosin-hidroxilasa como de la dopamin-beta-hidroxilasa, acelerando así la síntesis de catecolaminas. Sin embargo, si el estrés se prolonga más allá de cierto nivel de tolerancia la respuesta se revierte y disminuye la actividad de las enzimas, y con ellas la síntesis de catecolaminas.

- A partir de la noradrenalina se forma la adrenalina: muy importante para terminaciones nerviosas simpáticas y en la médula de la glándula suprarrenal. Poca intervención en la neurotransmisión cerebral.
- Degradación de la dopamina y la noradrenalina:
 - Acción de las enzimas:
 - ❖ Monoamino oxidasa (MAO). Acción principalmente intracelular por lo que tienen que ser recaptadas y reintroducidas en el citoplasma neuronal para permitir su efecto.
 - ❖ Catecol-orto-metil-transferasa (COMT). Acción principalmente extracelular: Tejidos periféricos (hígado, riñón...). Puede actuar directamente en las catecolaminas. En el tejido cerebral parece requerir la acción previa de la MAO_ por esta razón, la proporción de catabolitos procedentes de la degradación de la noradrenalina y adrenalina periférica son diferentes de los de origen cerebral.
 - Noradrenalina:
 - ❖ Formación de 3,4, dihidroxifenilglicol (DOPG).
 - ❖ COMT transforma a DOPG en 3, metoxi-4 hidroxifenilglicol (MHPG). Aproximadamente el 70% del MHPG presente en la orina tiene su origen en las catecolaminas cerebrales, mientras que el resto procede de las de origen periférico_Es una situación afortunada porque no sería posible hacer inferencias sobre la actividad noradrenérgica cerebral si las vías catabólicas fueran idénticas.
 - Dopamina:
 - ❖ Degradación a 3,4 dihidroxifenilacético (DPA)
 - ❖ Acción del COMT a 3, metoxi-4, hidroxifenilacético (ácido homovanílico, HVA)

Defectos de neurotransmisión en la depresión:

- Disminución de síntesis
- Disminución de la liberación sináptica
- Hipersensibilidad del autorreceptor presináptico.
- Hiposensibilidad del receptor postsináptico: Respuesta defectuosa aunque exista suficiente neurotransmisor en el espacio sináptico.
- Excesiva recaptación presináptica
- Actividad enzimática aumentada

3.2.2.- Indolaminas.

Más destacada: Serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT).

Metabolismo:

- La serotonina procede de un aminoácido esencial: triptófano (Principal factor limitante de la síntesis de serotonina). La enzima triptófano-hidroxilasa convierte el triptófano en 5-hidroxitriptofano (5- OH- Triptófano) y éste por descarboxilación se convierte en Serotonina.
- Almacenamiento.
- Liberación
- Unión al receptor
- Recaptación
- Degradación oxidativa: Ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA). Permite inferencias bastante exactas sobre la actividad serotoninérgica cerebral.

Déficit funcional de la neurotransmisión serotoninérgica:

- No es necesario una disminución cuantitativa de serotonina para que exista un déficit de su actividad (Ejemplo Inhibición de la capacidad de fijación de serotonina a sus receptores en sujetos depresivos sensibles a los cambios estacionales, lo cual explica su predisposición a la depresión en invierno, sin necesidad de una disminución real de producción de serotonina)

- Predispone la aparición de un trastorno afectivo:
 - Estado depresivo: si la neurotransmisión catecolominérgica es también deficitaria.
 - Estado maníaco o hipertímico: si la neurotransmisión catecolominérgica está aumentada (Fenómeno conmutador)

3.2.3.- Acetilcolina.

- 📖 Importante neurotransmisor en el sistema límbico
- 📖 Hipótesis colinérgica: Importancia del equilibrio [colinérgico/noradrenérgico]:

| HIPÓTESIS COLONÉRGICA | Predomina relativamente la actividad | EJEMPLOS |
|-----------------------|--------------------------------------|--|
| Estados depresivos | Acetilcolina | El uso de precursores de la acetilcolina (lecitina, colina, danol) para prevenir o combatir los trastornos de memoria se asocia con un aumento de las tendencias depresivas |
| Estados maníacos | Noradrenalina | La fisostigmina, un inhibidor del catabolismo (degradación) de la acetilcolina y estimulante colinérgico en consecuencia, produce una rápida remisión (pérdida) de síntomas en los enfermos maníacos, que vuelven a ser evidentes tan pronto como pasa su efecto |

3.3.- NEUROPEPTIDOS.

- 📖 Sustancias de naturaleza peptídica (Compuesto químico formado por la unión de dos o más aminoácidos).
- 📖 Producidas en el sistema nervioso y cuya concentración es particularmente alta en el sistema límbico y en hipotálamo.
- 📖 Su acción fundamental es neuromodulación: facilitación o inhibición de la acción sináptica de los neurotransmisores

☞ Clasificación, según criterios funcionales bioquímicos:

▪ Péptidos hipotalámicas:

- El hipotálamo es sumamente rico en células mixtas neuroendocrinas que responden por neurotransmisión con secreción de neuropéptidos de acción hormonal, que son vertidos a la circulación sanguínea. Células mixtas “transductores neuroendocrinos” también se encuentran en la pineal, neurohipófisis (hipófisis posterior), la médula suprarrenal y el riñón.
- Acción principal de las hormonas hipotalámicas es en la adenohipófisis (hipófisis anterior), sistema porta hipofisario: una red venosa especial que asegura que esa vía sea prioritaria, donde se regula la producción de las hormonas hipofisarias, que a su vez controlan la actividad de los órganos endocrinos periféricos.

▪ Endorfinas (Opiáceos endógenos):

- El poderoso efecto como la heroína y la morfina sobre el estado de ánimo y la conducta hicieron durante algún tiempo pensar que podrían tener valor terapéutico en la depresión.
- Tipos de opioides endógenos: las encefalinas, las beta-endorfinas y las neoendorfinas.

4.- ENDOCRINOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN.

4.1.- EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFICO-ADRENAL.

- ☞ Empieza en la hormona hipotalámica liberadora de la corticotropina (CRH) Liberación de CRH.
- ☞ Estimulación de la producción de la hormona corticotropa hipofisaria (ACTH).
- ☞ Actuación sobre la glándula suprarrenal estimulando la secreción de hormonas glucocorticoides o corticoesteroides, la principal de las cuales es cortisol.
- ☞ En la depresión, al estar reducida la actividad catecolominérgica, aumenta la actividad de CRH y consecuentemente aumenta la secreción de ACTH y cortisol.

📄 Anormalidades más importantes de este sistema en la depresión:

- Excesiva secreción de cortisol, mantenida durante las 24 horas del día, con pérdida de las características fluctuantes circadianas.
- La secreción anormalmente elevada de cortisol durante el sueño, con desaparición de la inhibición de secreción característica de las primeras horas de sueño, y numerosos picos nocturnos de hipersecreción sin relación con la fase REM del sueño.
- Atenuación o desaparición del efecto de la edad en la secreción de cortisol, que disminuye en sujetos normales a partir de los 35 años, y no en los depresivos.
- Respuesta inadecuada al “test de supresión de la dexametasona”. Test desarrollado para no evitar confusiones con enfermedad de Cushing: Trastorno endocrino con hipersecreción de cortisol y frecuente asociación de síntomas depresivos.

➤ Diferencias al administrar CRH la respuesta con producción de ACTH es:

- ❖ En la depresión, perezosa y lenta, posiblemente porque ya esté respondiendo al máximo nivel.
- ❖ En la enfermedad de Cushing la respuesta de ACTH es aumentada

➤ Fundamento del test: La dexametasona, un corticoide sintético de alta potencia, inhibe la secreción de cortisol por un mecanismo de feedback negativo.

- ❖ En sujetos normales, la administración nocturna de 2 mg de dexametasona es capaz de suprimir la secreción interna de cortisol durante 24-28 horas
- ❖ En algunos sujetos depresivos se produce un escape temprano de la supresión, con retorno de la secreción de cortisol antes de las 24 horas. El rendimiento diagnóstico no es mucho mejor que un buen examen clínico.

➤ La desinhibición del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal puede clasificarse en 5 grados de intensidad

- ❖ Elevación diurna del cortisol, con marginal elevación de la secreción nocturna. Supresión de dexametasona normal.

- ❖ Elevación diurna y nocturna de la secreción de cortisol. Prueba normal hasta las 24 horas después de la administración de la dexametasona.
- ❖ Cortisol elevado. Escape de la supresión entre las 16 y las 24 horas tras la administración de la dexametasona.
- ❖ Escape de la supresión entre las 8 y las 16 horas tras la dexametasona.
- ❖ Escape de la supresión en las 8 primeras horas del test.

4.2.- EJE TIROIDEO.

- ☞ Se ha observado que los enfermos con hipotiroidismo son propensos a estados depresivos, mientras que los hipertiroideos muestran hiperactividad que puede llegar a semejar estados psicóticos de tipo maníaco.
- ☞ Es frecuente encontrar en la depresión anomalías sutiles de hormonas tiroideas, con alteración de las proporciones habituales entre triyodotironina (T3) y tiroxina (T4).
 - TRH: Hormona hipotalámica liberadora de la tirotropina
 - TSH: Hormona hipofisaria estimulante de la tiroides.
- ☞ En sujetos depresivos a la inyección de TRH muestran una respuesta plana del TSH, y lo contrario sucede en los maníacos.

4.3.- HORMONA DEL CRECIMIENTO.

- ☞ La secreción de hormona del crecimiento (GH) en 24 horas en el sujeto normal muestra un pico nocturno después del adormecimiento y antes de la aparición de la primera fase del sueño REM.
- ☞ En los pacientes deprimidos se ha detectado una hipersecreción diurna de GH
- ☞ Niños que muestran un estado depresivo secundario por privación afectiva tienen un aplanamiento de esta hormona en la curva de secreción, con disminución neta de su producción total. La corrección del estado depresivo a través de ayuda psicosocial restaura la secreción de GH a niveles normales.