

Depresión como entidad médico-psiquiátrica

Teraiza E. Meza R.¹

Resumen

Introducción: La depresión como entidad médico-psiquiátrica obliga al clínico a tomar múltiples herramientas para obtener la etiología exacta, que le permita dilucidar entre los acontecimientos intrapsíquicos y el desequilibrio en la homeostasis del individuo. *Método:* Se enumeran diferentes entidades médicas que cursan con sintomatología depresiva y algunos enfoques para su tratamiento farmacológico. *Conclusión:* En un futuro próximo, la psiquiatría podría guiarse mediante pruebas clínicas especializadas, al igual que cualquier otra especialidad y diagnosticar a partir de datos clínicos y pruebas de laboratorio, para aumentar de esta forma la eficacia terapéutica.

Palabras clave: depresión, agentes antidepresivos, pruebas de laboratorio.

Title: Depression as a Medical-Psychiatric Entity

Abstract

Introduction: Depression as a medical-psychiatric entity forces the clinician to use multiple tools in order to arrive to the precise etiology that will allow him to discern between intrapsychic events and lost homeostasis. *Method:* Different medical entities that present with depressive symptomatology and some approaches to pharmacological treatment are listed. *Conclusion:* In the near future, psychiatry may be guided with the help of specialized clinical tests same as in any other specialty, and diagnose with the use of both clinical and laboratory data thus enhancing therapeutic efficiency.

Key words: Depression, antidepressive agents, laboratory techniques and procedures.

¹ Médica psiquiatra. Coordinadora de la Unidad de Higiene Mental Estado Portuguesa de Venezuela. Miembro titular del Colegio Venezolano de Neuropsicofarmacología. Miembro titular de la Sociedad Venezolana de Psiquiatría.

Introducción

En la consulta diaria, la depresión constituye un reto para el clínico, por la multiplicidad de los factores etiológicos. El depurar los aspectos neurobiológicos, neuroendocrinos, más las variables sociales y psicológicas del individuo hacen que la depresión no sólo sea una entidad psiquiátrica, sino un síntoma de enfermedades somáticas o la manifestación de los factores sociales que afectan al individuo.

En un estudio realizado ambulatoriamente en el estado de Mérida en el 2001, en el que se evaluó a través del cuestionario Premier MD a un total de 376 pacientes que acudieron a la consulta de medicina general, se encontró que el 39% tenía sintomatología depresiva, y de este grupo el 13% compartía criterios para depresión mayor (1). Está descrito que la depresión empeora el curso de una serie de enfermedades y la comorbilidad médica agrava los trastornos depresivos.

Por otra parte, las variaciones farmacodinámicas y farmacocinéticas de los medicamentos puede exacerbar o disminuir la acción farmacológica de los agentes sistémicos o de los antidepresivos. Esa es la razón de la presente revisión, en la cual se intenta realizar una síntesis que permita al clínico un diagnóstico adecuado y completo de la sintomatología afectiva, tomando en cuenta la comorbilidad médico-psiquiátrica.

Definición

Según el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM IV-TR), los trastornos depresivos se definen como la presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un periodo de dos semanas, que representan un cambio con respecto a la actividad previa del individuo. Uno de los síntomas debe ser: un estado de ánimo depresivo o pérdidas de interés o de la capacidad para el placer.

Se debe acompañar de, por lo menos, cuatro de los siguientes síntomas: pérdida o aumento importante de peso sin hacer un régimen dietético (p. ej., un cambio de más del 5% del peso corporal en un mes); insomnio o hipersomnía; agitación o lentitud psicomotora; fatiga o pérdida de energía; sentimientos de inutilidad o de culpa excesiva o inapropiada (que pueden llegar a ser delirantes), no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo; disminución de la capacidad para pensar, concentrarse e indecisión, y pensamientos recurrentes de muerte, ideación suicida sin un plan específico o una tentativa de suicidio.

Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga o un medicamento) o una enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo). Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (p. ej., después de la pérdida de un ser querido), y persisten durante más de

dos meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o lentitud psicomotora (2).

En el DSM-IV-TR se establece la diferencia entre un trastorno depresivo (TD) como entidad psiquiátrica, con la sintomatología depresiva que acompaña a las enfermedades somáticas, y los factores sociales desencadenantes de una reacción depresiva (como respuesta a un hecho vital).

En un estudio realizado por Koike y cols., en 2002 (3), con 1.356 pacientes que cumplían con los criterios diagnósticos de depresión mayor y distimia, se encontró que un 43% de ellos presentaba comorbilidad médica, la cual entorpecía el adecuado manejo de la patología psiquiátrica; por otra parte, un grupo de 46 pacientes con enfermedades médicas crónicas, como migraña, artritis reumatoides, úlcera gástrica, asma, diabetes, enterocolitis, tiroideopatía, angina, epilepsia, cáncer, entre otras, presentaban depresión, y esto entorpeció la evolución del cuadro. A continuación se enumeran diferentes entidades médicas que cursan con sintomatología depresiva y algunos enfoques para su tratamiento farmacológico.

Cardiopatías

Síndrome de muerte súbita

Frassure-Smith y cols., en 1996, reportaron que aquellos pacientes que cursaban con arritmia

ventricular, desequilibrio autonómico y cambios en la función plaquetaria, acompañados con un episodio depresivo no tratado, tenían un mayor riesgo de muerte súbita cardiaca. Más específicamente refieren que aquellos pacientes que cursan con más de diez contracciones ventriculares prematuras por hora y una fracción de eyección ventricular izquierda menor del 35% son los más propensos.

Un antidepressivo recomendado es el bupropion, un compuesto feniletilamínico con perfil noradrenérgico-dopaminérgico en su acción y carente de efecto dependiente de la transmisión colinérgica, serotoninérgica o bloqueo alfa, razón por la cual no produce efectos adversos en la presión arterial, digestiva y en el área cognitiva (4). El bupropion mejora la tasa de abstinencia al tabaquismo y ayuda a los pacientes infartados fumadores. Sólo está contraindicado en los trastornos convulsivos, por disminuir el umbral (5).

Síncope

Clínicamente, el paciente refiere desmayos (síncope) durante el ejercicio físico, en momentos de emoción intensa (p. ej., temor, ira o dolor) o en presencia de un sonido fuerte o alarmante (5). Las personas que lo parecen se encuentran en buen estado de salud; generalmente son niños y adultos jóvenes. Esta asociado con cuadros depresivos con sintomatología ansiosa (5). Los fármacos de acción central, como

los inhibidores de la recaptación de serotonina y o la yohimbina, pueden ser útiles para amortiguar los centros reflejos centrales involucrados en los mecanismos neurocardiogénicos (5).

Cardiopatía coronaria

Ariyo y cols. (6) reportaron que el riesgo de enfermedad coronaria en personas deprimidas es un 40% mayor que los controles y que el riesgo de muerte en enfermos coronarios es de casi un 60%. El doctor Julio Acosta M., de la consulta de cardiología de la Policlínica Metropolitana (Caracas, Venezuela), estudió durante el primer semestre del 2003 a un grupo de pacientes y los comparó con pacientes consecutivos similares de 1993, y encontró varios hallazgos interesantes (7):

- Los pacientes con sintomatología depresiva asociada a condiciones fisiopatológicas cardíacas de base se complican gravemente y pueden causar eventos clínicos cardiovasculares potencialmente fatales. Entre estos se encuentran: disfunción endotelial y trombosis (8). En la génesis de su fisiopatología, los pacientes deprimidos tienen una intensa reducción de la función vasodilatadora del endotelio, provocada por diferentes condiciones bioquímicas, entre ellas activación de la angiotensina II, exceso oxidativo y excreción inadecuada de citocinas y ácidos grasos proinflamatorios y protrombóticos (8).

- Los episodios de ira condicionan la aparición de situaciones biológicas, que favorecen la producción de muerte repentina por arritmia cardíaca. El umbral fibrilatorio disminuye por efecto de un incremento en la concentración de las catecolaminas circulantes, así como por una secreción inapropiada de sustancias arritmogénicas como el tromboxano, que es producido en las plaquetas activadas por serotonina. Los pacientes que sufren activación simpática crónica disminuyen la variabilidad de la frecuencia cardíaca, una condición que favorece la aparición de muerte repentina por arritmia (9).
- El desbalance agudo entre el aporte de oxígeno al miocardio, disminuido por vasoconstricción o por trombosis, en conjunto con un incremento súbito en la demanda, que ha sido precipitada por un aumento en la frecuencia cardíaca, la contractilidad y la presión arterial, generan isquemia miocárdica aguda y su consecuencia: arritmia letal o necrosis miocárdica (infarto agudo del miocardio) (5,6).

En la literatura médica está descrito que los fármacos IRSS promueven una disminución de la activación plaquetaria y, consecuentemente, disminuyen el riesgo de infarto del miocardio. William Sauer (10), de Filadelfia, estudió a 400 pacientes tratados con fárma-

cos antidepresivos y observó una reducción del 49% de los infartos al miocardio en aquellos que recibieron antidepresivos de tipo IRSS.

El uso de IRSS sería beneficioso si tiene especial cuidado en aquellos pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes como la warfarina, ya que potencia su acción (informado con la fluoxetina) o con cantidades plaquetarias inferiores a las normales (10). La inhibición de la isoenzima CYP450 por los IRSS tiene consecuencias serias si se combina con betabloqueantes (propranolol o metoprolol), por aumento del riesgo de bradicardia grave (4). En los pacientes con cardiopatía es recomendable tener presentes las siguientes interacciones:

La combinación de antidepresivos tricíclicos con IMAO o trazodona produce o exacerba la hipotensión ortostática. Los tricíclicos y la trazodona, en algunos casos, intensifican la acción antihipertensiva de los bloqueadores alfa-1-adrenérgico como el prazosin, lo que ocasiona hipotensión importante. La trazodona aumenta el riesgo de hipotensión ortostática y taquicardia ventricular. La velanfaxina en dosis elevadas tiene un efecto hipertensor.

Hay que tener en cuenta en los pacientes con cardiopatía que reciben tratamiento con digoxina que esta, al ser combinada con trazodona, lleva a un aumento de las concentraciones de digoxina con el consecuente riesgo de toxicidad (4-5).

Infección por VIH

Existe una relación importante entre la gravedad de los cuadros depresivos y los pacientes seropositivos con gran actividad en los linfocitos CD8 y elevada tasa viral. Se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa con el trastorno depresivo mayor aun antes del impacto de la noticia. Factiblemente, por el efecto directo del virus en las áreas límbicas del cerebro.

La elección del antidepresivo debe ser cuidadosa, ya que el efecto neuroendocrino y celular puede afectar la función inmunitaria por la respuesta de la prolactina ante su uso. Los pacientes con VIH tienen un perfil farmacocinético similar a los pacientes geriátricos; por lo tanto, la elección del fármaco debe estar guiada más por su perfil de efectos secundarios, que por la sintomatología clínica. Como regla general, se deben evitar los antidepresivos con afinidad a los receptores muscarínicos centrales, ya que se han descrito cuadros de delirium.

En cuanto a la fluoxetina, se recomienda utilizar la mitad de la dosis estandarizada, por su metabolito activo (la norfluoxetina), cuando se emplea en combinación con la zidovudina (ZDV), por el riesgo de que desencadene un síndrome serotoninérgico y acatisia por acumulación del metabolito activo. Se destaca en el grupo de los IRSS la sertralina y la paroxetina, con

un buen perfil de tolerancia y sin ningún impacto significativo en la función inmunitaria (4,5,11).

Endocrinológicas

Las primeras descripciones clínicas de la enfermedad de Cushing y del hipotiroidismo plantearon una posible relación entre hormonas y estados afectivos. Los ejes que se encuentran involucrados son: el hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), el hipotálamo-hipófisis-tiroideo (HHT), el hipotálamo-hipófisis-hormona de crecimiento (HHHC) y el factor liberador de corticotropina (12). La movilización excesiva o insuficiente de neurotransmisores, como la noradrenalina, frente al estrés continuo y repetido, reflejada en la modificación patológica de la función del receptor noradrenérgico, sea quizás la vía neuroquímica común final de la disfunción psicoendocrina (13-16).

El eje HHA

Está bien documentado en la literatura médica que los pacientes con TD presentan una hipersecreción de cortisol, la cual se revierte a los límites normales después de la remisión clínica del cuadro. La prueba de supresión con dexametasona (PSD) fue introducida por primera vez en 1960, para estudiar la enfermedad de Cushing. A finales de esta misma década dos grupos de investigadores diferentes la aplicaron a pacientes deprimidos y encontraron ausencia de la supre-

sión en las depresiones endógenas (13-17). La PSD es sencilla: consiste en administrar 2 miligramos de esta en la noche del día anterior a la toma de la muestra y medir al día siguiente las concentraciones de cortisol plasmático a las 8:00 de la mañana y a las 4:00 de la tarde. Es un método óptimo no invasivo y su especificidad es del 96% si se respetan ciertos criterios de exclusión como lo son (18):

- *Falso positivos:* diabetes, obesidad, Cushing, insuficiencia renal y cardiaca, enfermedades crónicas, uso de medicamentos como la carbamacepina, el alcohol y el fenobarbital.
- *Falsos negativos:* embarazo, insuficiencia adrenal (Adisson), desnutrición, anorexia, medicamentos: glucocorticoides, analgésicos, benzodiacepinas, litio, tricíclicos e IMAO.

La prueba es positiva si con la dosis administrada se logra una supresión del eje. Los pacientes con depresión mayor con síntomas psicóticos y en los depresivo-unipolares no se logra la supresión del eje, al igual que los pacientes depresivos ancianos. Las anomalías de la PSD parece ser estable durante el episodio depresivo, suele remitir con la recuperación clínica y en ocasiones la precede. La normalización de manera incompleta independiente de la sintomatología sugiere una remisión incompleta del proceso depresivo, por lo cual es necesario continuar con el tratamiento aunque el paciente este asintomático (18-20).

Insuficiencia suprarrenal

Los hallazgos clínicos de esta entidad médica son inespecíficos y se caracterizan por anorexia, náuseas, vómitos, hiperpigmentación, pérdida de peso, debilidad y fatiga, acompañada de síntomas depresivos. En los exámenes de laboratorio encontramos: hiponatremia o hiperpotasemia, y dependiendo si es primaria o secundaria, hay un aumento o déficit de la adrenocorticotropa (ACTH). Todos los síntomas anteriores son causados por el déficit de cortisol y aldosterona (5,18,21).

El eje HHT

En 1938 se reportó que algunos pacientes con catatonía periódica mejoraban con extracto tiroideo. Cuarenta años después se observó que dosis pequeñas de triyodotiroina (T3) potenciaban los efectos de los antidepresivos tricíclicos. Los sujetos que presentan un hipo o hipertiroidismo, clínico o subclínico, cursan con síntomas depresivos o ansiosos, los cuales suelen revertir con la normalización del estado tiroideo (13).

En la patología psiquiátrica es posible encontrar: un hipotiroidismo leve persistente detectado por elevación de la TRH en la depresión unipolar y presencia de anticuerpos antimicrosomales tiroideos en las depresiones de los trastornos bipolares. Se describe también un hipotiroidismo manifiesto o subclínico en los cicladores rápidos.

Estos pacientes mejoran con dosis hipermetabólicas de la hormona tiroidea. El beneficio de la hormona en los trastornos afectivos se debe, en parte, a la modulación tiroidea de los receptores adrenérgicos (22).

La prueba con estimulación de TRH es útil en psiquiatría para examinar el eje HHT en pacientes con trastorno anímico, pero con función tiroidea normal. El procedimiento es el siguiente: tras una noche de ayuno, se coloca al paciente en decúbito dorsal, se inserta una vía intravenosa por la mañana y se extrae una muestra para determinar la TSH basal. A continuación se inyecta TRH y se extraen varias muestras durante los siguientes 90 minutos, para medir TSH.

Es probable encontrar en la depresión concentraciones bajas de TSH. La atenuación de esta última se relaciona con cronicidad y conductas suicidas violentas. Sólo entre un 25% y un 30% de los pacientes con trastorno afectivo unipolar tienen una TSH disminuida. Cuanto más grave es el cuadro depresivo, mayor es la disminución de la TSH. El valor clínico de la prueba es de tipo evolutivo y pronóstico (18,23).

La prueba puede arrojar *falsos positivos* en los casos de desnutrición, insuficiencia renal crónica, síndrome de Klinefelter, pruebas repetidas con TRH y administración de somatostatina, neurotensina, dopamina, hormona tiroidea o glucocorticoides (18,23).

Hipotiroidismo

Los pacientes con hipotiroidismo tienen una gran sensibilidad a los efectos sedantes y anticolinérgicos de los antidepresivos con acción dual y mayor susceptibilidad de inducir fase maniaca con los antidepresivos en el caso de los cicladores rápidos.

La patología se caracteriza por somnolencia, desánimo, déficit de memoria, intolerancia al frío, mialgias, piel seca, edema sin fobia (mixedema), hiperlipidemia, hipercolesterolemia e hiponatremia. Se confirma el diagnóstico con una determinación de TSH plasmática. Un valor normal lo descarta y un valor notablemente alto lo confirma (>20 U/ML). En el caso del hipotiroidismo subclínico, encontramos un aumento de TSH con una T4 normal (22,24,25).

Hipertiroidismo

Los síntomas y los signos de la enfermedad son más compatibles con los trastorno de ansiedad. Los pacientes presentan palpitaciones, intolerancia al frío, temblor, debilidad, oligomenorrea. Hay una disminución de TSH con una T4 y T3 elevada. Su tratamiento es con yodo 131, que puede desencadenar cuadros similares al TD mayor sin síntomas psicóticos (26,27).

Factor liberador de corticotropina

Los reportes de la literatura médica informan que existe un

aumento del 50% de la hormona liberadora de corticotropina en pacientes deprimidos unipolares y bipolares, pero no con depresión menor. Otro grupo de investigadores no encontró ninguna alteración, por lo cual aún no está claro el origen de los diferentes hallazgos descritos en la depresión y se requieren más estudios (13,25,28).

Aminas biógenas

Serotonina

Los cuerpos de las neuronas serotoninérgicas están localizados en el núcleo del rafe y en el núcleo central superior. Sus axones se proyectan a todo el sistema nervioso central (neocorteza, corteza olfatoria, tálamo, hipotálamo, estructuras límbicas, formación reticular, locus cerúleos, cerebelo y médula espinal).

Las concentraciones de 5-HIAA metabolito de la serotonina están reducidas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes deprimidos, que cursan con mayor incidencia e intentos de suicidio o actos impulsivos agresivos. Esto sugiere una deficiencia de serotonina en ellos (29-31). La serotonina es difícil de ser medida, ya que el 95% es excretada por las vías gástrico-intestinales.

Una vía confiable, pero menos práctica y más cruenta es medir a través del LCR el ácido 5-hidroxiindol acético (A-5-HIA), posterior a la administración de probenecid. Su disminución está asociada con

cuadros mixtos ansioso-depresivos, fóbicos y trastornos obsesivos compulsivos. Aparentemente, la hipoadividad serotoninérgica se asocia con conductas impulsivo-agresivas (17, 29, 32).

Dopamina

El papel de la dopamina en la depresión se basa en que las concentraciones de ácido homovanílico (AHV), el principal metabolito de la dopamina, está disminuido en el LCR en pacientes deprimidos con retraso psicomotor y riesgo de suicidio. Además, está elevado en las depresiones no psicóticas, debido a un incremento del recambio de la dopamina, en respuesta a la mayor producción de corticoides (33-35).

Esta se puede medir de manera indirecta través del ácido homovanílico, presente en la orina. Algunos autores señalan su disminución en las depresiones inhibidas como en la hipodopaminérgica del Parkinson y su aumento en la manía o en depresiones delirantes psicóticas con movimientos anormales (hiperdopaminérgica de las psicosis) (18,30,36).

Catecolaminas

Muchos hallazgos sugieren anomalías fisiológicas o metabólicas de las catecolaminas en algunos pacientes depresivos, como el 3-metoxi-4hidroxifenilglicol (MHPG), principal metabolito de la noradrenalina central (medido en orina con la técnica de Bigelow), que está disminuido en

los pacientes bipolares, más que en los unipolares.

Su excreción urinaria es elevada en la manía o en los cuadros de hipomanía. Su disminución orienta hacia la elección de antidepresivos noradrenérgicos. Las concentraciones del ácido 3-metoxi-4-hidroxi-mandélico, otro metabolito, están disminuidas en la depresión bipolar y unipolar (18,37-41).

Alteraciones neuroanatómicas

Los investigadores han postulado la importancia de las conexiones limbiconeocorticales en los comportamientos emocionales (42). Con la tomografía por emisión de positrones (PET) se demostró que tanto la tristeza normal como la depresión patológica producen una activación límbica (cíngulo e ínsula anterior) y la desactivación cortical (corteza prefrontal derecha y parietal inferior) (43,44).

Más importante aún: los pacientes deprimidos en tratamiento exhiben cambios en las áreas cerebrales involucradas —incremento de la actividad en la corteza y disminución de la actividad en la región límbica— (45). Los autores postularon que los tratamientos que tienen como blanco cualquiera de las áreas afectadas, como la psicoterapia cognitivo-conductual (corteza) y los antidepresivos (áreas límbica/cortical), mejoran la actividad funcional, lo cual está demostrado por la PET (46).

Otros hallazgos

- Disminución de la actividad neuronal en la corteza prefrontal lateral izquierda (47).
- Disminución de la actividad neuronal en los ganglios basales, especialmente caudado y putamen. Este hallazgo también se correlaciona con las anomalías morfológicas de los ganglios basales encontradas en la resonancia magnética, como reducción del tamaño e incremento de su hiperdensidad (48).
- Reducción global del metabolismo cerebral en los deprimidos añosos (49).

Las áreas involucradas en los trastornos depresivos son la corteza prefrontal, el núcleo estriado, la amígdala y el hipotálamo. Se cree que la neocorteza y el hipocampo están implicados en los aspectos cognitivos de la depresión, es decir, en las ideas o sentimientos de culpa, de falta de autoestima, de desesperanza, autolíticas y en las alteraciones de memoria (50).

Lo anterior se relaciona con el aumento significativo del riesgo de depresiones, en pacientes con antecedentes de lesiones tumorales o vasculares en el lóbulo frontal. Algunos autores defienden la existencia de una especificidad regional, argumentando la existencia de mayor riesgo de depresión en aquellos pacientes con infartos corticales pequeños o localizados en la región frontal izquierda (51,52).

La denominada *depresión vascular* se define como aquella depresión que se debe a múltiples infartos cerebrales “silentes”, es decir, sin síntomas neurológicos (53). Parece ser que este nuevo concepto tiene implicaciones etiológicas, clínicas, terapéuticas (tratamiento de los factores de riesgo vascular) y de pronósticos (curso crónico y recurrente) que difieren del resto de depresiones (53).

Existen dos técnicas utilizadas para el estudio de la depresión: la PET y la resonancia magnética funcional (54). Otra área de gran interés en la fisiopatología de la emoción es la amígdala, donde se ha observado un incremento anormal del flujo sanguíneo vascular y del metabolismo de la glucosa en pacientes con depresión y trastornos afectivos bipolares (TAB) tipo I y tipo II, sin síntomas psicóticos.

El tratamiento con antidepresivos disminuye el metabolismo de la amígdala a cantidades normales. Por todo ello se postula que la actividad anómala de la amígdala se correlaciona con la gravedad de los episodios depresivos mayores y con una susceptibilidad hacia su recurrencia (55).

A diferencia de las enfermedades neurodegenerativas en las que se observa el fenómeno de la gliosis (proliferación e hipertrofia de la glía), en los trastornos del humor no hay un proceso degenerativo convencional, sino una disminución de la glía, en especial de los astrocitos, con disminución del tamaño

o número de algunas poblaciones neuronales (56).

Se conoce que los astrocitos están implicados en la migración neuronal, sinaptogenia, neurotransmisión, plasticidad sináptica y mantenimiento de la estructura neuronal.

Tanto la glía como la morfología y el número de neuronas están influenciados por factores ambientales y por la expresión genética, pero hasta la fecha se desconoce si las alteraciones neuroanatómicas descritas son consecuencia de la enfermedad o son sus causantes. Tampoco si son estables, reversibles o progresivas.

Otras enfermedades a descartar en la evaluación de los TD

Diabetes

Un alto porcentaje de los pacientes diabéticos cursa con sintomatología depresiva. Se sugiere tener presentes las siguientes acotaciones: el uso de IMAO puede inducir hipoglucemia y aumento de peso. Los tricíclicos inducen hiperglucemia (por efecto sobre la dopamina y la norepinefrina). La amitriptilina aumenta la apetencia por el consumo de carbohidratos. Los IRSS inducen hipoglucemia (13,18,57).

Hipoglucemia

Las hipoglucemias leves se caracterizan por palpitaciones, temblor, sudoración, hiperfagia,

visión borrosa, sensación de letargo, irritabilidad y disminución de la concentración. Como signos encontramos parestesias, taquicardia, hipertensión y diplopía.

Por lo anterior, se debería incluir una curva de tolerancia a la glucosa con insulina basal en pacientes con antecedentes previos, antes de comenzar el tratamiento con antidepresivos, debido a que los IMAO tienden a producir hipoglucemias, al igual que la mirtazapina, la mianserina y los IRSS (13,57).

Enfermedades neurológicas

Los trastornos afectivos son frecuentes en las siguientes patologías: epilepsia (55%), enfermedad de Parkinson (40%), enfermedad de Huntington (35%), esclerosis múltiple, TU frontales, entre otras. Antes de prescribir hay que tomar en cuenta que los ADT y el bupropion disminuyen el umbral convulsivo.

El ácido valproico aumenta las concentraciones plasmáticas de los ADT y, por ende, su cardiotoxicidad. Las cefaleas de tipo migrañosa son desencadenadas y exacerbadas con el uso de IRSS y bupropion (13,57,58).

Patología oncológica

Es frecuente encontrar cuadros depresivos en el cáncer de páncreas (50% de los casos). El antecedente de alcoholismo y unos rayos x simples de abdomen, donde se aprecian calcificaciones pancreáticas, con una hiperglucemia típicamente lábil,

hacen el diagnóstico. Otros: orofaringe (22%-44%), mama (13%-26%), colon (25%), útero (23%) y estómago (11%) cursan también con sintomatología depresiva (13,57,58).

En líneas generales, en los pacientes oncológicos se recomienda usar antidepresivos en dosis más bajas que las utilizadas para la población general, así como mantener el cuidado en la interacciones derivadas con el sistema enzimático del citocromo p450 y el uso de los agentes quimioterapéuticos (58).

Enfermedades respiratorias

En los pacientes con enfermedades respiratorias y cuadro depresivo es recomendable tener en cuenta que los tricíclicos pueden mejorar los síntomas de la apnea del sueño. La fluvoxamina inhibe el metabolismo hepático de la teofilina e incrementa sus concentraciones plasmáticas; en este caso debe suspenderse o cambiarse a otro antidepresivo. Con respecto a las benzodiazepinas es aconsejable evitar las de larga duración si existe hipercapnea (13,57).

Fármacos

Hay algunos fármacos de uso frecuente, que son depresógenos. Entre ellos tenemos: reserpina, betabloqueantes, alfa-metil-dopa, levodopa, estrógeno, corticoides, colinérgicos, benzodiazepinas, barbitúricos, ranitidina, calcio antagonistas, alcohol, sedantes hipnóticos, cocaína y psicoestimulantes (4,13).

Pautas de evaluación

1. *Una adecuada anamnesis psiquiátrica*; historia médica general; historia personal, biopsicosocial, profesional y familiar; abuso de sustancias; historia farmacológica; examen funcional, y examen mental y físico.
2. *Laboratorio de rutina*: hematología completa, funcionalismo hepático (TGO, TGP, lipidograma, colesterol, triglicéridos, hepatitis B), curva de tolerancia a la glucosa (60- 90-120 minutos con insulina basal), eje tiroideo (TSH, T3, T4), eje adrenal (cortisol 8 a. m. y 4 p. m.) y test de supresión con dexametasona.
3. Escalas: (i) Inventario de Pensamientos Suicidas (*Indexo f Potencial Suicide*, elaborada por Zung en 1974). (ii) Escala de Pensamientos Suicidas (*Scale for Suicide Ideation [SSI]* elaborada por Beck, en 1974). (iii) Escala de Acontecimientos Vitales (*Social Readjustment Rating Scale*, elaborada por Colmes y Rahe, en 1967). (iv) Escala de Hamilton para Depresión o HAM-D (*Hamilton Depresión Rating Scale*, de 1960). (v) Escala Global de Funcionamiento (GAF) (59).
4. Pruebas especiales si son requeridas: electroencefalograma (EEG), tomografía computada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN).

Conclusión

Efectivamente, múltiples estudios han demostrado que los sistemas neuroquímicos, monoamínicos y neuroanatómicos desempeñan un rol significativo en la etiología y el curso de la depresión. Entre estos sistemas están: los neurotransmisores y los neuropéptidos, como el factor liberador de corticotrofina (CRF), la hormona liberadora de tirotrófina (TRH), la somatostatina y el factor liberador de la hormona de crecimiento (GHRF).

El concepto de puente farmacológico implica un tránsito en dos direcciones: las alteraciones químicas postuladas pueden ser primarias o responder a una inducción biológica. Los acontecimientos psicológicos que sirven como precipitantes de la depresión podrían iniciar o inducir un desequilibrio neuroquímico/biológico en el individuo, y viceversa.

Al tiempo de estos avances en la comprensión de las bases biológicas de la depresión; la investigación se ha centrado no sólo en las alteraciones cerebrales, sino en la patogenia, que incluye factores ambientales (por ejemplo, experiencia vital adversa), diátesis genética (constitución) y fisiopatológicos (33).

Por lo anterior, quizás la psiquiatría, en un futuro próximo, podría estar guiada por pruebas clínicas especializadas, al igual que cualquier otra especialidad, a fin de diagnosticar a partir de datos clínicos y pruebas de laboratorio, para

augmentar de esta forma la eficacia terapéutica.

Referencias

1. Álvarez JP, Betancourt E, Bastardo Y, Colella A, Guerrero M, López M, Mejías A, Meza T. Diagnóstico psiquiátrico a nivel de atención primaria en cifras absolutas y relativas. Utilización del cuestionario PREMIER MD. Estado Mérida (Venezuela), octubre a diciembre; 2001 [inédito].
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. TR (DSM IV TR). 4ª Ed. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
3. Alan K, Koike MD, Jürgen Unützer MD, Kenneth B, Wells MD. Improving the care for depression in patients with comorbid medical illness. *Am J Psychiatry*. 2002;159(10):1738-45.
4. Wikinski S, Jufe G. El tratamiento farmacológico en psiquiatría, indicaciones, esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2005.
5. Shubhada NA, Robyn AS. El manual Washington de terapéutica médica. 30a edición. Barcelona: Waverly Hispánica; 2001.
6. Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, Rutledge JC, Cushman M, Dobs A, et al. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality. *Circulation*. 2000;102(15):1773-9.
7. Acosta J y col. Cardiopatía isquémica en el adulto joven: clínica y angiografía. *Avance Cardiológico*. 1994;14:9.
8. Broadley AJ, Korszun A, Jones CJ, Frenneaux MP. Arterial endothelial function is impaired in treated depression. *Heart*. 2002;88(5):521-3.
9. Wong N. Studies linking negative emotions to coronary heart disease. In: Preventive cardiology. USA: McGrawHill; 2000.
10. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108(1):32-6.

11. Ayuso Mateos JL. Trastornos neuropsiquiátricos en el SIDA. Madrid: McGraw Hill Interamericana. 1997. p. 37-41.
12. Charney DS. Substance P antagonists: mechanisms of action and clinical implications. Program and abstracts of the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Chicago: APA; 2000.
13. Kaplan HI, Sadock BJ. Tratado de psiquiatría. 8ª ed. Barcelona: Médica Panamericana; 1992. p. 995-1117.
14. Nemeroff CB. Corticotropin-releasing factor antagonists: promising therapy for depresión. Program and abstracts of the 153rd. annual meeting of the American Psychiatric Association. Chicago: APA; 2000.
15. Ladd CO, Owens MJ, Nemeroff CB. Persistent changes in corticotrophin-releasing factor neuronal systems induced by maternal deprivation. *Endocrinology*. 1996;137(4):1212-8.
16. Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotrophin and beta-endorphin. *Science*. 1981;213(4514):1394-7.
17. Axelson DA, Doraiswamy PM, Boyko OB, Rodrigo Escalona P, McDonald WM, Ritchie JC, et al. In vivo assessment of pituitary volume with magnetic resonance imaging and systematic stereology: relationship to dexamethasone suppression test results in patients. *Psychiatry Res*. 1992;44(1):63-70.
18. Márquez López-Mato A. Psiconeuroinmunoendocrinología: Aspectos epistemológicos, clínicos y terapéuticos. Buenos Aires: Polemos; 2003. p. 215-30.
19. Ladd CO, Huot RL, Thivikraman KV, Nemeroff CB, Meaney MJ, Plotsky PM. Long term behavioral and neuroendocrine adaptations to adverse early experience. *Prog Brain Res*. 2000;122:81-103.
20. Arana GW, Baldessarini RJ, Omsteen M. The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42(12):1193-204.
21. Rubin RT, Phillips JJ, McCracken JT, Sadow TF. Adrenal gland volume in major depression: relationship to basal and stimulated pituitary-adrenal cortical axis function. *Biol Psychiatry*. 1996;40(2):89-97.
22. Weeke A, Weeke J. Disturbed circadian variation of serum thyrotropin in patients with endogenous depression. *Acta Psychiatry Scand*. 1978;57(4):281-9.
23. Banki CM, Bissette G, Arato M, et al. Elevation of immunoreactive CSF-TRH in depressed patients. *Am J Psychiatry*. 1988;145:1526-31.
24. Marangell LB, George MS, Callahan AM, Ketter TA, Pazzaglia PJ, L'Herrou TA. Effects of intrathecal thyrotropin releasing hormone (protirelin) in refractory depressed patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(3):214-22.
25. Hansen-Grant SM, Pariante CM, Kalin NH, et al. Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatric disease. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *Textbook of psychopharmacology*. 2nd ed. Washington: American Psychiatric Press; 1998. p. 171-94.
26. Shubhada NA, Robyn AS. El manual Washington de terapéutica médica. 30a edición. Barcelona: Waverly Hispánica; 2001.
27. Ladd CO, Huot RL, Thivikraman KV, Nemeroff CB, Meaney MJ, Plotsky PM. Long-term behavioral and neuroendocrine adaptation to adverse early experience. *Prog Brain Res*. 2000;122:81-103.
28. Heim C, Nemeroff CB. The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biol Psychiatry*. 1999;46(11):1509-22.
29. Virkkunen LM, Higley D, Gotman D. Serotonin and impulse control. In: *Book of Abstracts of the 5-HT. Third Iuphar Meeting or Serotonin*. Chicago; 1994. p. 32.
30. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Golds SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002;34(1):13-25.
31. Maris RW. Suicide. *Lancet*. 2002(9329):360:319-326.
32. Prince L, Malison R, Mc Douglec, Petton G, Heninge G. The neuro-

- biology of tryptophan depletion in depression: effects of intravenous tryptophan infusion. *Biol Psychiatry*. 1998;43(5):339-47.
33. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Golds SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002;34(1):13-25.
 34. Nemeroff CB. The neurobiology of depression. *Sci Am*. 1998;278(6):42-9.
 35. Nestler E, Hyman S, Malenka R. Mood and emotion. In: *Molecular neuropharmacology: foundation for clinical neuroscience*. New York: McGraw-Hill; 2001.
 36. Leal Cercos C. *Trastornos depresivos en la mujer*. Barcelona: Masson; 1999. p. 7-36.
 37. Blakely RD, De Felice LJ, Hartzell HC. Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters. *J Exp Biol*. 1994;196:263-81.
 38. Bryson G. Biogenic amines in normal and abnormal behavioral states. *Clin Chem*. 1971;17(1):5-26.
 39. Laifenfeld D, Klein E, Ben-Shachar D. Norepinephrine alters the expression of genes involved in neuronal sprouting and differentiation: relevance for major depression and antidepressant mechanisms. *J Neurochem*. 2002;83(5):1054-64.
 40. Kuhar M, Couceyro P, Lambert P. Chapter 12: Catecholamines. In: Siegel G, Bernard W, Albers W, Fisher S, Uhler M, editors. *Basic Neurochemistry molecular, cellular and medical aspects*. 6th ed. Philadelphia: Raven Press; 1999.
 41. Lanowsky DS, Overstreet DH. Role of acetylcholine mechanisms in the affective disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editor. *Psychopharmacology*. New York: Raven Press; 1987. p. 527-34.
 42. Martinot JL, Hardy P, Feline A, Huret JD, Mazoyer B, Attar-Levy D, et al. Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: a confirmation. *Am J Psychiatry*. 1990;147(10):1313-7.
 43. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*. 1999;156(5):675-82.
 44. Sluzewka A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, et al. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Res*. 1996;64(3):161-7.
 45. Nemeroff CB, Kilts CD, Berns GS. Functional brain imaging: twenty-first century phrenology or psychobiological advance for the millennium? *Am J Psychiatry*. 1999;156(5):671-3.
 46. Maybergh HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood ; converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J. Psychiatry*. 1999;156(5):675-82.
 47. Baxter LR Jr, Phelps ME, Mazziotta JC, Schwartz JM, Gerner RH, Selin CE, et al. Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. Studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F 18. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42(5):441-7.
 48. Krishnan KR, McDonald WM, Escalona PR, Doraiswamy PM, Na C, Husain MM, et al. Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Preliminary observations. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(7):553-7.
 49. Kumar A, Nadel DM, Alavi A, Smith RJ, Reivich M. High resolution 18 FDC PET studies in late-life depression [abstract]. *J Nucl Med*. 1992;33:1013.
 50. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ. The anatomy of melancholia--focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med*. 1992;22(3):607-15.
 51. Baxter LR Jr, Phelps ME, Mazziotta JC, Schwartz JM, Gerner RH, Selin CE, et al. Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. Studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F 18. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42(5):441-7.
 52. Kilts CD. Use of functional brain imaging in understanding major psychiatric disorders: profiles and promises. Program and abstracts of the 153rd

- annual meeting of the American Psychiatric Association. Chicago: APA; 2000.
53. Broadley A, Korszun A, Jones CJ, Frenneaux MP. Arterial endothelial function is impaired in treated depression. *Heart*. 2002;88(5):521-3.
 54. Nemeroff CB, Kilts CP, Berns GS. Functional brain imaging: twenty-first century phrenology or psychobiological advance for the millennium? *Am J Psychiatry*. 1999;156(5):671-3.
 55. Guías para el tratamiento a largo plazo de la depresión. Reunión Panamericana de Líderes de opinión. Chicago: Europa Press; 2000. p. 14-8.
 56. Schobitz B, De Kloet ER, Holsboer F. Gene expression and function of interleukin-1 interleukin 6 and tumor necrosis factor in the brain. *Prog Neurobiol*. 1994;44:397-432.
 57. Wikinski S, Jufe G. El tratamiento farmacológico en psiquiatría, indicaciones, esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2005. p. 141-66.
 58. Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32 Suppl 1:1-21.
 59. Bulbena VA, Berrios GE, Larrinoa PP. *Medición clínica en psiquiatría y psicología*. Barcelona: Masson; 2000.

Recibido para evaluación: 28 de septiembre de 2007

Aceptado para publicación: 18 de febrero de 2008

Correspondencia

Teraiza E. Meza Rodríguez
Avda. Libertador entre 31 y 32
Guanare, Venezuela
teraizamesa@hotmail.com