



Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



EDITORIAL

Evidencia sobre la depresión con técnicas de imagen: ¿hay biología en la bibliografía?

Imaging evidence for depression: is there biology in the bibliography?

John Suckling

Department of Psychiatry, University of Cambridge, Herchel Smith Building, Cambridge, Reino Unido

Introducción

No cabe duda que las técnicas por imágenes han tenido una profunda influencia en la práctica clínica. Aunque esta tecnología se ha trasladado con éxito a la imagen cerebral (neuroimágenes), su escaso impacto en el manejo de pacientes con cuadros psiquiátricos específicos ha sido decepcionante. Además la neuroimagen, para ser más precisos la interpretación de las imágenes, se viene ridiculizando como una nueva versión de la frenología. Sin embargo, es un pilar central para crear una base de evidencia que sitúe a la psiquiatría en un espacio de convergencia con otras disciplinas, y la práctica médica se convierta en ciencia médica.

El trastorno depresivo mayor (TDM) es la cuarta causa de carga de enfermedad en todo el mundo y está asociado con enfermedades físicas crónicas y se encuentra en camino de ascender al segundo lugar, antecedida únicamente por las enfermedades cardíacas¹. La etiología del TDM está lejos de ser conocida, pero sería de esperar que la extensa gama de técnicas de imagen estructural y funcional a nuestra disposición sirvan para describir con cierta precisión el loci biológico. Los principios físicos que subyacen a estas técnicas y las mediciones que se realizan son variados y diversos. Sin embargo, a la hora de distinguir cambios patológicos en la anatomía y la fisiología todas tienen en común que el tamaño de los efectos observados es pequeño. Por lo tanto, es poco probable que la neuroimagen se pueda utilizar como una prueba de diagnóstico o de pronóstico en un

futuro próximo, aún para un trastorno tan frecuente como el TDM.

A pesar de este sombrío análisis, las técnicas por imagen y otras ha aportado luz sobre las bases neurobiológicas del TDM. De hecho, estas observaciones directas han puesto de manifiesto la base neurobiológica del trastorno, lo que favorece el modelo unitario codificado del DSM-III. Muchas de las pruebas que respaldan esta visión proceden de la síntesis de trabajos publicados en la forma de metaanálisis, una técnica reformulada recientemente para su aplicación en los estudios de imagen². Sin embargo, antes de afirmar que las diferencias cerebrales asociadas con los TDM constituyen un modelo convincente, es necesario examinar los hechos con cuidado. En este editorial exploramos si las diversas piezas realmente encajan entre sí.

El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal

La hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPS), que conduce a una hipercortisolemia prolongada, es posiblemente un potente modelo del TDM que predice cambios celulares en áreas del cerebro que presentan una concentración elevada de receptores de los glucocorticoides; por ejemplo, el hipocampo, la amígdala y la corteza cingulada, todas ellas áreas del sistema límbico involucradas en la regulación del estado de ánimo.

La resonancia magnética estructural (RMe) con rastreo manual de las regiones hipotéticamente involucradas ha sido un pilar central en los estudios del eje HPS. Tal vez sorprenda que las regiones con el nombre del modelo hayan sido las menos estudiadas, y que un metaanálisis reciente con estudios en dichas zonas se haya descrito como «fútil»³. Por otra

Correo electrónico: js369@cam.ac.uk

parte, otros metaanálisis han confirmado una reducción muy significativa en el volumen del hipocampo y de la corteza cingulada anterior asociada con el TDM⁴ que no se replica en mediciones volumétricas combinadas de la amígdala⁴⁻⁶. El hipocampo también es sensible a la enfermedad prolongada, de modo que los volúmenes disminuyen a medida que la duración de la enfermedad aumenta⁷. A nivel celular, se ha demostrado que la neurogénesis en el hipocampo, mediada por el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)^{8,9}, aumenta gracias a una maduración acelerada de las células granulosas¹⁰. Sin embargo, las predicciones procedentes de estos datos con modelos animales en los que el volumen del hipocampo es mayor resulta limitada en pacientes medicados debido a lo reducido de los datos de origen, si bien la mayor pérdida de volumen cuando la duración de la enfermedad es moderada, en vez de prolongada, puede indicar la existencia de un efecto restaurador por parte del tratamiento crónico⁷.

La amígdala posee un patrón igualmente heterogéneo (aunque característico) respecto al cambio volumétrico. Varios metaanálisis no han encontrado diferencias globales⁴⁻⁶ ni relación alguna con la cronicidad⁵. Sin embargo, la estadificación de acuerdo con el estado de la medicación revela en pacientes sin tratamiento farmacológico una disminución en el volumen de la amígdala. Por el contrario, los pacientes tratados presentan un incremento en el volumen junto con un aumento de la actividad que acompañan a la administración aguda de los ISRS en dosis adaptadas a la respuesta¹¹. Además, la cronicidad se confunde con el historial de medicación, lo que puede enmascarar su efecto.

Por tanto, el panorama en conjunto revela una sensibilidad diferencial de los componentes del eje HPS a la hipercortisolemia inducida por los episodios depresivos. Es interesante señalar que cuando se combinan estudios que analizan toda la corteza (en lugar de solo algunas regiones), la única área que caracteriza de manera significativa el TDM es la corteza cingulada anterior¹², lo que sugiere que entre los estudios los efectos son pequeños y los resultados variables. La regulación por descenso de la actividad debida al tratamiento con ISRS¹³ presenta una heterogeneidad similar en el eje HPS. Sigue sin conocerse si la reducción volumétrica depende de los síntomas clínicos o no. Los metaanálisis de estudios con niños que sufren TDM no aportan evidencia alguna que respalde una u otra opción⁷. No obstante, un artículo publicado posteriormente¹⁴ observó que podrían existir cambios morfológicos iniciales patentes y que las diferencias genéticas podrían aumentar la sensibilidad al estrés en los primeros años de vida, y por lo tanto, el riesgo de TDM.

El modelo fronto-límbico

Un modelo de la depresión basado en sistemas que es simple pero muy influyente establece que el aumento de la activación límbica ascendente por estímulos negativos, en la ausencia de un control inhibitorio «descendente» eficaz por parte de la corteza prefrontal, puede predisponer a las rumiaciones obsesivas que amplifican con acontecimientos de valencia negativa a sesgos atencionales dirigidos hacia los estímulos negativos, y a una capacidad reducida para reconstruir cogniciones negativas, lo que daría lugar

a la aparición de síntomas depresivos¹⁵. Este modelo cognitivo predice la hiperactivación del sistema (para)límbico (particularmente, la amígdala y la corteza cingulada anterior) ante estímulos emocionales negativos junto con la infraactivación de áreas corticales prefrontales que están recíprocamente relacionadas con las estructuras límbicas y que se cree que desempeñan un papel importante en la regulación del estado de ánimo.

El metaanálisis de estudios transversales de resonancia magnética funcional con pacientes que presentan un TDM respalda la hipótesis de que se produce un aumento de la actividad límbica y una disminución de la actividad prefrontal. Sin embargo, existe una superposición limitada de efectos significativos entre los estudios^{16,17}. Sería sencillo descartar este hecho como producto de las diferencias en metodología, pero la ausencia de coherencia en cuanto a la ubicación de la activación podría ser en sí un marcador del TDM¹⁷. Un tratamiento farmacológico efectivo con ISRS está asociado tanto con la «normalización» de la hiperactivación inicial de las regiones límbicas como con una mayor activación de la región prefrontal y la corteza cingulada después del tratamiento¹⁸.

De los metaanálisis se desprende que, además del sistema fronto-límbico, otras regiones aparecen con activación reducida en los pacientes¹⁶. Si bien resulta interesante, no es del todo inesperado dado que la mayoría de los estudios son exploratorios y, por tanto, describen efectos en toda la corteza. Entre estas regiones adicionales cabe destacar la corteza cingulada posterior y otros componentes de la denominada «red de modo preestablecido» que se relaciona a menudo con la auto-monitorización¹⁹. Es fácilmente concebible que la activación anormal de estas regiones desempeñe un papel clave en la conducta de rumiación. El metaanálisis de estudios de imágenes del flujo sanguíneo cerebral en reposo realizadas con tomografía por emisión de positrones también ha demostrado la sensibilidad de estas regiones al tratamiento con ISRS¹⁶.

En este breve resumen de la evidencia actual sobre el sustrato neurobiológico del TDM nos vemos en la necesidad de limitar nuestro enfoque a dos modelos. El resumen de los hallazgos conduce a dos rutas aparentemente contradictorias. Por un lado, existen sólidos indicios de que el eje HPS y el sistema fronto-límbico participan en los TDM, y eso supone un logro significativo respecto a nuestros conocimientos de hace una década. Por otro lado, está claro que los datos presentan una complejidad que los modelos existentes no han tenido del todo en cuenta. En resumen, parece poco probable que un enfoque reduccionista conduzca a una descripción suficiente y útil de los TDM. De hecho, así sucede por lo general con todo el inventario de trastornos de la salud mental. Los modelos compartimentalizados en los que ciertas áreas son imbuidas con funciones y sensibilidades específicas no reconocen la naturaleza distribuida e integradora de la función cerebral. Como ha sucedido con las técnicas que miden el cerebro maduro, nuestra conceptualización de la organización, funcionamiento y disfunciones del cerebro también debe evolucionar.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*. 2007;370:851–8.
2. Wager TD, Lindquist M, Kaplan L. Meta-analysis of functional neuroimaging data: current and future directions. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2007;2:150–8.
3. Kessing LV, Willer IS, Knorr U. Volume of the adrenal and pituitary glands in depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36:19–27.
4. Koolschijn PC, van Haren NE, Lensvelt-Mulders GJ, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2009;30:3719–35.
5. Hamilton JP, Siemer M, Gotlib IH. Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry*. 2008;13:993–1000.
6. Hajek T, Kopecek M, Kozeny J, Gunde E, Alda M, Höschl C. Amygdala volumes in mood disorders-meta-analysis of magnetic resonance volumetry studies. *J Affect Disord*. 2009;115:395–410.
7. McKinnon MC, Yücel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2009;34:41–54.
8. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci*. 2000;20:9104–10.
9. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*. 2003;301:805–9.
10. Wang JW, David DJ, Monckton JE, Battaglia F, Hen R. Chronic fluoxetine stimulates maturation and synaptic plasticity of adult-born hippocampal granule cells. *J Neurosci*. 2008;28:1374–84.
11. Bigos KL, Pollock BG, Aizenstein HJ, Fisher PM, Bies RR, Hariri AR. Acute 5-HT reuptake blockade potentiates human amygdala reactivity. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:3221–5.
12. Bora E, Fornito A, Pantelis C, Yücel M. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: A meta-analysis of voxel based morphometry studies. *J Affect Disord*. 2011. doi:10.1016/j.jad.2011.03.049.
13. Inder WJ, Prickett TC, Mulder RT, Donald RA, Joyce PR. Reduction in basal afternoon plasma ACTH during early treatment of depression with fluoxetine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;6:73–8.
14. Rao U, Chen LA, Bidesi AS, Shad MU, Thomas MA, Hammen CL. Hippocampal Changes Associated with Early-Life Adversity and Vulnerability to Depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67:357–64.
15. DeRubeis RJ, Siegle GJ, Hollon SD. Cognitive therapy versus medication for depression: treatment outcomes and neural mechanisms. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:788–96.
16. Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, Daskalakis ZJ. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp*. 2008;29:683–95. Erratum: *Hum Brain Mapp*. 2008;29:736.
17. Steele JD, Currie J, Lawrie SM, Reid I. Prefrontal cortical functional abnormality in major depressive disorder: a stereotactic meta-analysis. *J Affect Disord*. 2007;101:1–11.
18. Delaveau P, Jabourian M, Lemogne C, Guionnet S, Bergouignan L, Fossati P. Brain effects of antidepressants in major depression: a meta-analysis of emotional processing studies. *J Affect Disord*. 2011;130:66–74.
19. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:676–82.