



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MANEJO EN LA PRÁCTICA ODONTOLÓGICA DEL
PACIENTE CON TRASTORNO
DEPRESIVO MAYOR.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

FANNY YESENIA HERNÁNDEZ CRISÓSTOMO

TUTORA: C.D. MARÍA ELENA VELÁZQUEZ ROMERO

ASESORA: C.D. MARÍA EUGENIA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

MÉXICO, D. F.

MAYO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



A mis padres, quienes con su dedicación, su comprensión, y su ejemplo, me impulsaron a seguir superándome día con día, por forzarme a no caer, a seguir y no desistir a pesar de la adversidad, los amo, a mis hermanos Jaime y Jonathan por quererme tanto, por enriquecer mi vida con sus sonrisas y su cariño, por soportar mis desvelos y humores, por ser mi sangre, mi amada familia,

A mis primas Verónica, Karla, Yadira, y a mis tíos Silvia y Carlos, por su motivación, su apoyo y sus buenos deseos. A la familia Crisóstomo por toda una vida de sonrisas, apoyo incondicional y por estar cuando más se les necesita. A la familia Alarcón García por ser mi segunda familia.

A mi amiga Cynthia que ha estado conmigo hombro con hombro, en las buenas y en las malas, amiga no sabes cómo te quiero. A Gaby, Martha, César y Memo-Toño por sus ocurrencias, su alegría, por hacer que estos años fueran algo más que estudiar, y por su compañía que siempre me hace sonreír.

A la CD María Elena Velázquez R., por su paciencia y su compromiso para que yo pudiera realizar este trabajo, a la CD Luz Del Carmen García, porque con su ejemplo y su dedicación nos motiva a ser mejores. Al psiquiatra Alfredo Osornio, por su ayuda, su orientación, pero sobretodo, por estar ahí...

A Juan, Mar, Rob, Yahir, Grecia, Márquez, Angy, Lucy, Ale, Y a todos los que me faltaron porque cada uno de ellos me motivó a dar un paso día con día por tener la confianza en mí para superar éste reto, que sin ustedes no sería posible.



Y por supuesto, como olvidar a esta escuela, mi segundo hogar, la responsable de todo este orgullo, de esta inmensa satisfacción, y alegría, por ayudarme a perseguir todos mis sueños, a no perder las ilusiones, por regalarme tantas vivencias, tantos amigos... ha sido un orgullo recorrer sus aulas, conocer a su gente, aprender en ella; por enseñarme a no temer al exterior, a afrontar con la frente en alto la gran responsabilidad que conlleva formar parte de la máxima casa de estudios de este país, por todo esto...

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

ORGULLOSAMENTE UNAM



ÍNDICE

Introducción	5
Antecedentes históricos	6
1. Eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal	12
2. Neurotransmisores	18
3. Trastorno Depresivo Mayor	39
3.1 Definición	39
3.2 Etiología	40
3.3 Prevalencia	49
3.4 Manifestaciones clínicas	50
3.5 Diagnóstico	52
3.6 Diagnóstico diferencial	55
3.7 Tratamientos	58
3.7.1 Farmacológico	59
3.7.2 Psicoterapéutico	60
4. Manejo odontológico	70
Conclusiones	75
Referencias bibliográficas	76



INTRODUCCIÓN

Los trastornos del estado de ánimo son el segundo trastorno mental más común, en países como Estados Unidos, los cuales al contar con métodos estadísticos eficaces tienen influencia directa en nuestro país; por esto, es sabido, que los pacientes con trastornos depresivos son grandes consumidores de servicios médicos no psiquiátricos, de servicios de atención primaria y tratamientos de urgencia. La práctica actual de las áreas médico-biológicas exige, que como profesionales de la salud se reconozcan estos tipos de trastornos en los pacientes. Por lo cual, deben ser parte habitual del diagnóstico diferencial siempre que las quejas del paciente refieran alguno de los síntomas del cuadro depresivo.

Los trastornos del estado de ánimo son crónicos por naturaleza, y están caracterizados por una tendencia a la remisión y exacerbaciones a lo largo de la vida del paciente lo que implica una verdadera limitación de la funcionalidad, y por supuesto de la calidad de la vida de los mismos. De aquí la importancia de conocer que el paciente al desenvolverse en un medio primordialmente social se encontrará limitado en estas áreas, por lo que tendrá problemas laborales, familiares, conductuales, entre otros, que lo llevarán sin duda a repercusiones graves de la salud e incluso la muerte. El papel del cirujano dentista consiste entonces, en que durante la atención odontológica; éste, sea capaz de reconocer los síntomas de un trastorno del estado de ánimo, ya que el tratamiento dental puede verse directamente afectado por las repercusiones orgánicas y conductuales que lleva consigo el trastorno. Por lo tanto al hacer consciente al paciente de que presenta este trastorno, puede ser conducido y motivado a recibir una atención especializada, para así, mejorar la calidad de la atención odontológica al igual que la calidad de vida del paciente.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El término depresión se remonta a un cuarto de siglo. La depresión en su forma severa fue descrito desde la época grecorromana con el nombre de melancolía (del griego clásico μέλας, "negro" y χολή, "bilis"). Ya en el siglo IV a. de C. Hipócrates afirmaba que desde el punto de vista médico los problemas que hoy son llamados psiquiátricos estaban relacionados por la conjunción de los cuatro humores corporales; sangre (alegre), bilis amarilla (colérico), flema (perezoso) y que la melancolía era producida por la bilis negra o atrabilis.

Posteriormente Celsus y Areteo de Cappadocia hablan de la manía y de la melancolía como problemas médicos. Soranos de Ephesus describió los síntomas principales de la melancolía que son tristeza, deseos de morir, suspicacia acentuada, tendencia al llanto, irritabilidad en ocasiones jovialidad.



Fig. 1. Los cuatro temperamentos.³⁹



Fig. 2. Leonardo Da Vinci.⁵²



Durante la Edad media, algunos filósofos destacados como Santo Tomas de Aquino sostenían que la melancolía era producida por demonios de influencias astrales. Galeno también en el siglo II desarrolló una teoría de enfermedad mental basada en supuestos humores, teoría que se mantuvo hasta la Edad media. En el Renacimiento surgió el interés en la depresión con un nuevo enfoque de sus causas. A principios del siglo XIX Philippe Pinel indicó que el pensamiento de los melancólicos estaba completamente concentrado en un objeto (obsesivamente), y que la memoria y la asociación de ideas estaban frecuentemente perturbadas, pudiendo en ocasiones inducir a suicidio. Como causas posibles de la melancolía señaló; en primer lugar las psicológicas (el miedo, los desengaños amorosos, la pérdida de propiedades y las dificultades familiares), y en segundo, las físicas (como la amenorrea).

En 1896, el psiquiatra Alemán Emil Kraepelin, estableció la diferencia entre psicosis maniicodepresiva y demencia precoz, llamado posteriormente esquizofrenia. Después los estudios genéticos en psiquiatría llevaron a considerar a los síndromes depresivos como parte de la psicosis maniicodepresiva, situación que prevaleció durante las tres primeras décadas de este siglo, en consecuencia el deprimido era calificado de psicótico aunque sus síntomas fueron muy leves.

La importancia de los primeros registros de la depresión, reside en que ellos demuestran que la sintomatología del desorden afectivo sigue siendo la misma durante mucho tiempo. La constancia histórica de la descripción sintomatológica, las causas y los tratamientos sugeridos para la depresión se han ido modificando permanentemente, como reloj de las tendencias etiológicas y teóricas de cada época. Con la difusión de la revolución

científica, los investigadores de psiquiatría comenzaron a considerar la enfermedad mental como causada por agentes fisiológicos.

Existe controversia al respecto del año y al investigador que definió el término, pues hay reportes de que en 1725, el británico Sir Richard Blackmore fue quien designó la palabra depresión. Por otra parte se dice que en 1904 Meyer objetó el término melancolía, considerándolo ambiguo, y sugirió denominar depresión a dicho desorden.

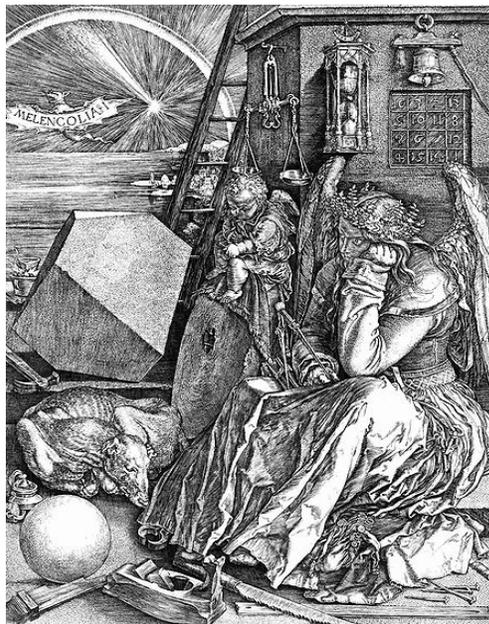


Figura 3. Melancolía Dürer.⁵²

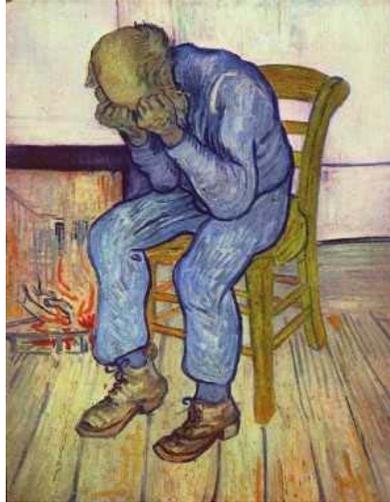


Figura 4. Vincent Van Gogh, sufría de trastorno bipolar y por ello, de depresión, pintó este cuadro en 1890.⁵²

Las contribuciones de Kraepelin, revolucionaron la psiquiatría estableciendo un sistema nosológico que continua aún. Discriminó los elementos comunes de entre la confusión de síndromes descritos individualmente y los consolidó en tres categorías principales: demencia precoz, parafernalia y *psicosis maníaco depresiva*. Basó sus clasificaciones tanto en la similitud de los síntomas como en el eventual desenlace de la enfermedad. En el sistema nosológico de Kraepelin la categoría de *psicosis maniaco-depresiva* comprendía la psicosis intermitente, la manía simple, algunos casos de confusión, la mayor parte de los casos de melancolía y algunos casos de desórdenes leves del carácter precursores de perturbaciones más graves.



La gran contribución de Kraepelin a la psiquiatría fue el ordenamiento del caos nosológico. Adolfo Meyer, comenzó a tratar los desórdenes psiquiátricos dando preferencia a la influencia de las circunstancias existenciales más que a las condiciones estrictamente orgánicas que evolucionaban independientemente de los factores ambientales. Por último, descartó por completo el modelo de enfermedad, prefiriendo considerar los desórdenes psiquiátricos como reacciones específicas de un individuo ante la sucesión de circunstancias existenciales.

Karl Abraham, en 1917 realiza la primera investigación psicoanalítica sobre la depresión. La psiconeurosis era interpretada como consecuencia de una regresión de la libido; de ahí que Abraham comparó depresión con ansiedad, que también era visto como el resultado de instintos reprimidos, estableció la diferencia de estos dos estados: mientras la ansiedad surge cuando las represiones impiden el logro de la gratificación deseada, que aún es posible, la depresión aparece cuando el individuo ha renunciado a la esperanza de satisfacer sus tendencias libidinales. Además en la depresión la búsqueda de la satisfacción libidinal se encuentra ausente ocasionando que el individuo no pueda sentirse amado ni capaz de amar y desespera al no llegar nunca a la intimidad emocional. Describió los estados de la manía de los individuos deprimidos, considerando que la manía es la manifestación franca de la represión durante la fase depresiva. La explosiva expresión de amor y odio que se observa en la fase maníaca, es interpretada como el regreso al periodo de la infancia previo a la represión emocional.

Las líneas convergentes de la investigación proveniente de la psicología experimental básica y de psicopatología descriptiva condujeron a la articulación de las teorías cognitivas y conductuales de la depresión. Una teoría cognitiva plantea que la depresión es, una consecuencia de



interpretaciones erróneas negativas y perniciosas, de experiencias objetivas según Beck 1967-1976. Los individuos depresivos exhiben lo que Beck, ha catalogado como la tríada cognitiva negativa, considerándose a sí mismos como incapacitados, derrotados y enfermos, con sus mundos llenos de obstáculos para la obtención aún de la mínima capacidad del placer.²⁹

Así, hasta el nacimiento de la psiquiatría moderna, su origen y sus tratamientos alternan entre la magia y una terapia ambientalista de carácter empírico (dietas, paseos, música, etc.) pero, con el advenimiento de la biopsiquiatría y el despegue de la farmacología, pasa a convertirse en una enfermedad más, susceptible de tratamiento y de explicación bioquímica. Su alta prevalencia y su relación con la esfera emocional la han convertido, a lo largo de la historia, en frecuente recurso artístico e incluso en bandera de movimientos culturales como el romanticismo.⁵²



1. EJE HIPOTALÁMICO-HIPOFISARIO-ADRENAL (HHA)

Glándulas Suprarrenales

La corteza suprarrenal y la médula suprarrenal son estructural y funcionalmente diferentes. La médula suprarrenal segrega hormonas catecolaminas que complementan al sistema nervioso simpático en la reacción de “lucha o huida”. La corteza suprarrenal segrega hormonas esteroideas que participan en la regulación del equilibrio mineral y energético.⁴

Estas glándulas son órganos pareados que cubren la parte superior de cada riñón. Cada glándula suprarrenal consta de una corteza externa y una médula interna que actúan como glándulas distintas. Por su procedencia embrionaria, la médula suprarrenal segrega hormonas catecolaminas (principalmente adrenalina y en menor cantidad noradrenalina) a la sangre y en respuesta a la estimulación por las fibras nerviosas simpáticas preganglionares. La corteza suprarrenal no recibe inervación nerviosa y, por lo tanto, debe ser estimulada por hormonas (por la ACTH segregada por la hipófisis anterior). La corteza está constituida por tres zonas: una zona glomerulosa externa, una zona fasciculada media y una zona reticular interna.⁴

Funciones de la corteza suprarrenal

La corteza suprarrenal segrega hormonas esteroideas denominadas corticosteroides o corticoides. Existen tres categorías funcionales de corticosteroides: 1) mineralocorticoides, que regulan el equilibrio del Na^+ y del K^+ ; 2) glucocorticoides, que regulan el metabolismo de la glucosa y de



otras moléculas orgánicas, y 3) esteroides sexuales, que son andrógenos débiles (incluyendo la dehidroepiandrosterona o DHEA) que complementan a los esteroides sexuales segregados por las gónadas. Estas hormonas se segregan por las diferentes zonas de la corteza suprarrenal. La aldosterona es el mineralocorticoide más potente. Los mineralocorticoides se producen en la zona glomerulosa y estimulan a los riñones para que retengan NaCl y agua. Estas acciones son útiles para aumentar el volumen y la presión sanguíneos para regular el equilibrio electrolítico en la sangre.⁴

El glucocorticoide predominante en el ser humano es el cortisol (hidrocortisona), que segrega la zona fasciculada y quizá también la zona reticular. La secreción de cortisol la estimula la ACTH segregada por la adenohipófisis. El cortisol y otros glucocorticoides pueden ejercer numerosos efectos sobre el metabolismo; estimulan la gluconeogénesis (producción de glucosa a partir de aminoácidos y ácido láctico) e inhiben la utilización de la glucosa, lo que es útil para incrementar el nivel de glucosa en sangre; además estimulan la lipólisis (metabolismo de las grasas) con la liberación consiguiente de ácidos grasos libres hacia la sangre. Los glucocorticoides exógenos se utilizan para suprimir la respuesta inmunitaria e inhibir la inflamación.⁴

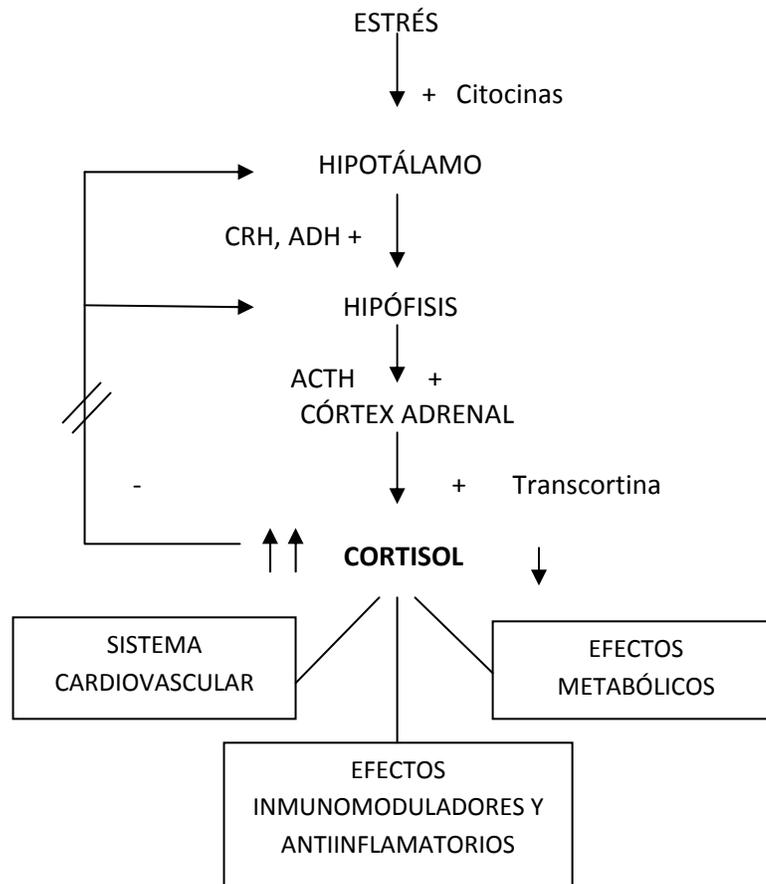


Fig. 5 Eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal.⁵³

Funciones de la médula suprarrenal

Estas células secretan adrenalina y noradrenalina en una proporción de aproximadamente 4:1 respectivamente. Sus efectos de catecolaminas son similares a los del Sistema Nervioso Simpático. Las hormonas de la médula suprarrenal incrementan el gasto y la frecuencia cardiacos, producen vasodilatación de los vasos coronarios, aumentan el nivel de vigilia mental, incrementan la frecuencia respiratoria y dan lugar a una elevación de la tasa



metabólica. La médula suprarrenal está inervada por axones simpáticos preganglionares y segrega sus hormonas siempre que se produce la activación del sistema nervioso simpático durante la reacción de “lucha o huida”.

Estos efectos simpático-suprarrenales son complementados por los efectos metabólicos de la adrenalina y la noradrenalina: un aumento de la glucosa sanguínea debido a la estimulación de la glucogenólisis (metabolismo del glucógeno) hepática, y un incremento de la concentración sanguínea de ácidos grasos debido a la estimulación de la lipólisis (metabolismo de la grasa).

En 1936 un fisiólogo canadiense, Hense Selye, describió según sus experimentos que el estrés es la reacción del organismo frente a los estímulos denominados estresantes, que pueden dar lugar a efectos lesivos. Según Selye, el estrés es la relación del organismo frente a los estímulos denominados estresantes, que pueden dar lugar a efectos lesivos. Posteriormente, este investigador también descubrió que los factores estresantes dan lugar a estos efectos debido a que estimulan el eje hipofisario-suprarrenal. En situaciones agresivas se produce un aumento de la secreción de ACTH por parte de la adenohipófisis, con el consiguiente incremento de la secreción de glucocorticoides por la corteza suprarrenal.

El aumento de las concentraciones plasmáticas de glucocorticoides se debe a las demandas impuestas por los factores agresivos. Selye denominó a esta respuesta síndrome de adaptación general (SAG). En otras palabras, la agresión da lugar a SAG.



En la respuesta frente a la agresión existen 3 fases:

- 1) la reacción de alarma en la que se produce la activación de las glándulas suprarrenales;
- 2) la fase de resistencia, en la que tiene lugar el reajuste, y
- 3) la fase de agotamiento que ocurre cuando el reajuste no es completo y que puede dar lugar a enfermedad y posiblemente, la muerte.⁴

En estas investigaciones se ha demostrado que el sistema simpático suprarrenal presenta activación con incremento de la secreción de adrenalina y noradrenalina en respuesta a los factores estresantes que obligan al organismo a una respuesta física. El Eje Hipofisario-suprarrenal induce a un aumento de los niveles de glucocorticoides y presenta un mayor grado de actividad cuando la agresión tiene una naturaleza crónica, y cuando el paciente muestra una actitud más pasiva y percibe que tiene un control escaso del problema.

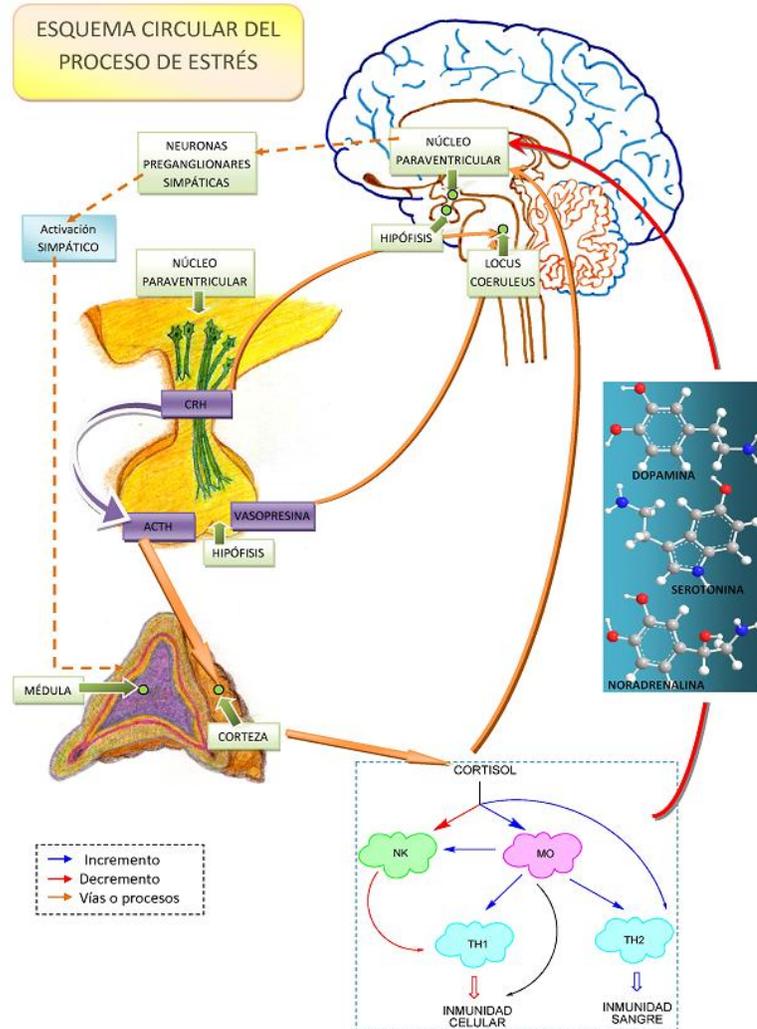


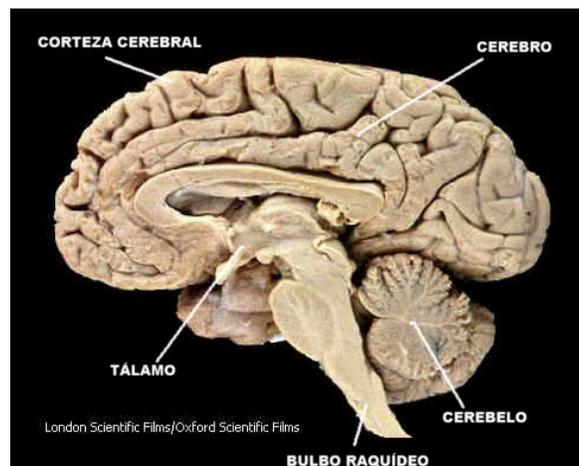
Fig. 6. Proceso del estrés.⁵²

2. NEUROTRANSMISORES

El encéfalo requiere una gran demanda de glucosa y oxígeno debido a su alta actividad metabólica, a pesar de que comprende solamente el 2% del peso corporal total, su actividad corresponde a casi un 25% de la tasa metabólica basal. Esto se explica por su constante actividad eléctrica y la exigencia de la comunicación neuronal, la cual, requiere una cantidad importante de energía.

El encéfalo humano tiene aproximadamente 100 000 millones de neuronas todas con la capacidad de influir sobre muchas otras. Para que esta comunicación se efectúe es necesario un mecanismo altamente eficiente.

Fig. 7. Encéfalo.⁵²



Esta comunicación se logra por medio de las sinapsis, las cuales, son los contactos funcionales entre las neuronas. Las sinapsis se dividen en dos tipos generales:



- φ Las sinapsis eléctricas y
- φ Las sinapsis químicas

Las sinapsis eléctricas que permiten que el flujo pasivo directo de corriente eléctrica pase de una neurona a otra, logrando que la corriente fluya a través de las uniones en hendidura, los cuales, son canales especializados de la membrana que conectan ambas células. Las sinapsis químicas permiten la comunicación a través de la secreción de los neurotransmisores; en este caso, los agentes químicos liberados por las neuronas presinápticas producen flujo secundario de corriente en las neuronas postsinápticas al activar moléculas receptoras específicas. La secreción de los neurotransmisores es disparada por canales del Ca^{++} , que hace que las vesículas sinápticas (organelas presinápticas que almacenan neurotransmisores) se fusionen con la membrana presinápticas y postsinápticas.⁴

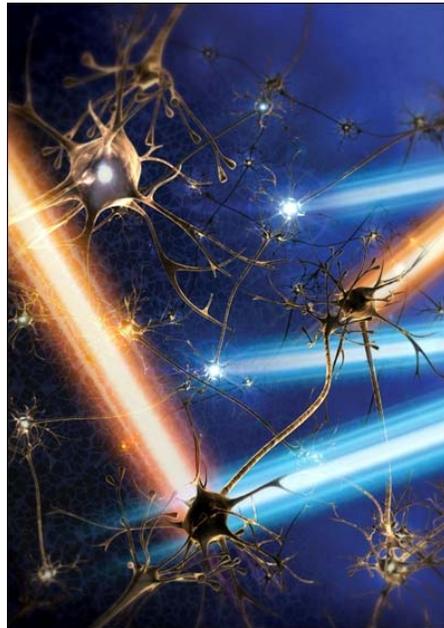


Fig. 8. Sinapsis eléctrica.⁴¹

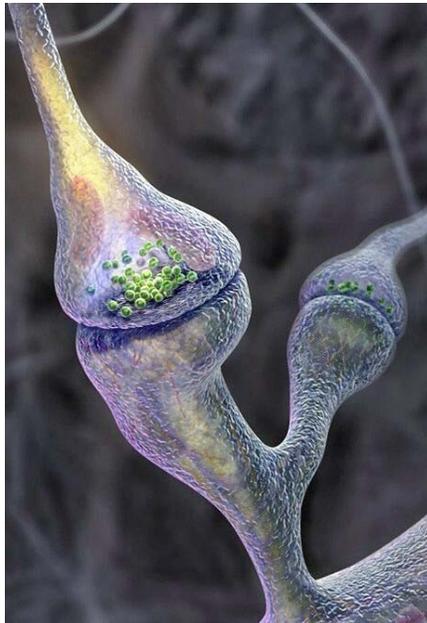


Fig.9. Sinapsis.⁴¹



IMPULSO NERVIOSO

La comprensión de la comunicación neuronal implica el conocimiento del impulso nervioso. El axón es el encargado de transmitir las señales eléctricas de una neurona es, un tubo de citosol limitado por una membrana. Cuando en el axón existe la diferencia del potencial de reposo y es de 70mV negativos dentro de la neurona con respecto al exterior, se dice que la membrana está polarizada.

La diferencia de potencial se alcanza porque la membrana es permeable a los iones potasio (K^+) cuya concentración es más alta dentro de la célula que fuera de ella. Los iones potasio (K^+) transportan carga positiva pues se mueven dentro de la membrana a favor de su gradiente de concentración. Como se acumulan en la superficie externa de la membrana no existe un movimiento iónico adicional estableciendo un potencial de equilibrio.

Un impulso es: una inversión transitoria de este potencial de membrana, es decir el interior del axón es relativamente positivo con relación al exterior. Esta despolarización produce un potencial de acción por encima de 100mV debida a un aumento de la permeabilidad a los iones Sodio (Na^+), pues como su concentración es mayor fuera del axón tienden a moverse al interior. La permeabilidad del sodio Na^+ es de vida corta, y los iones de potasio salen rápidamente para restaurar el potencial de reposo (repolarización). Después de la repolarización (período refractario), el axón no se puede despolarizar por poco tiempo y esto limita la frecuencia a que los impulsos pueden viajar a lo largo del axón. El paso de cada impulso produce el flujo de iones sodio al interior y el de iones potasio al exterior del axón.⁹



SINAPSIS ELÉCTRICAS

Este tipo de sinapsis se encuentra en todo el sistema nervioso. Las membranas de las dos neuronas comunicantes se encuentran muy próximas entre sí y se encuentran conectadas por un tipo especial de contacto intercelular llamado unión en hendidura. Estas uniones contienen canales apareados y alineados con suma precisión en la membrana de cada neurona, en el que cada par de canales forma un poro. Por el tamaño de este poro las diferentes sustancias pueden difundirse entre el citoplasma de las neuronas presinápticas y postsinápticas (como iones, moléculas grandes, ATP y otros metabolitos intracelulares).

La fuente habitual de corriente es la diferencia de potencial generada localmente por el potencial de acción. La neurona que se encuentra “corriente arriba” (proximal) es denominada presináptica, la que está “corriente abajo” (distal) se llama postsináptica. La transmisión puede ser bidireccional, pero puede fluir en cualquier dirección dependiendo la dirección donde se origine el potencial de acción (en algunos tipos de uniones la transmisión es unidireccional).⁴

Otra característica importante es que este tipo de sinapsis es muy rápida ya que el flujo pasivo de corriente es prácticamente instantáneo, desarrollando rápidamente la comunicación.

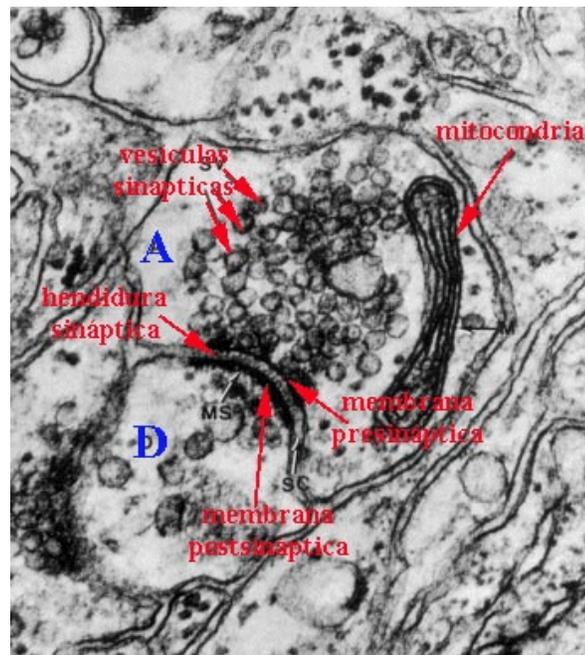


Fig. 10. Histología de la sinapsis.⁴³

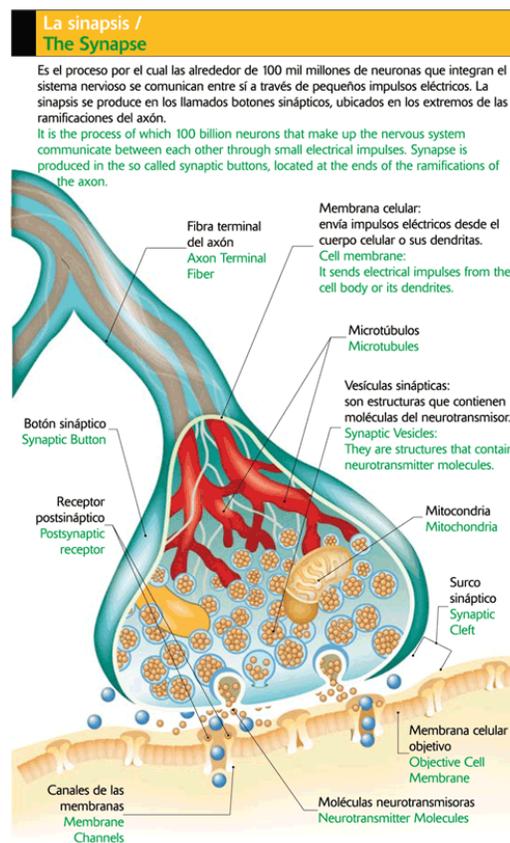
SINAPSIS QUÍMICAS

La separación entre las neuronas es mayor en las sinapsis químicas con respecto a las eléctricas, este espacio se denomina hendidura sináptica. La principal característica es la presencia de pequeñas organelas limitadas por una membrana denominadas vesículas sinápticas y se encuentran en el interior de la terminación presináptica. Estas vesículas están llenas de uno o más neurotransmisores, éstos funcionan como mensajeros entre las neuronas, lo que le da el nombre a este tipo de sinapsis.

El proceso de transmisión inicia cuando un potencial de acción invade la terminación de la neurona presináptica, posteriormente produce la apertura de los canales de calcio que a su vez son regulados por voltaje en la membrana presináptica.

Cuando se eleva la concentración presináptica de Ca^{++} , permite que las vesículas se fusionen con la membrana plasmática, haciendo que su contenido, sea liberado en la hendidura sináptica a este proceso se le denomina exocitosis. Posteriormente los transmisores se esparcen por la hendidura sináptica uniéndose a receptores específicos sobre la membrana, con esta fijación a los receptores se abren los canales de la membrana postsinápticas (en ocasiones estos se cierran).⁴

El flujo de corriente inducido por el neurotransmisor altera el potencial de membrana de la neurona postsináptica, aumentando o disminuyendo la probabilidad de que la neurona dispare un potencial de acción.⁴



Liberación de los neurotransmisores.⁴¹



LIBERACIÓN Y RECICLADO DE TRANSMISORES DESDE LAS VESÍCULAS SINÁPTICAS

Las vesículas sinápticas secretan su contenido fusionándose con la membrana plasmática de la terminación presináptica. La liberación del neurotransmisor afecta la duración del potencial de acción presináptico, lo que modifica así la cantidad de calcio que ingresa durante el potencial de acción.⁴

La cantidad de vesículas hace que se produzca más membrana plasmática en la terminación presináptica, pero el agregado no es permanente, pues la exocitosis aumenta el área de superficie de las terminaciones presinápticas, pero es eliminada en unos cuantos minutos. Posteriormente la membrana de la vesícula fusionada es recuperada y vuelve a ser captada por el citoplasma de la terminación nerviosa (endocitosis), siendo reciclada en el interior de la terminación sináptica, durante el ciclo de la membrana, la membrana de la vesícula sináptica se recicla atravesando algunos compartimientos intracelulares (vesículas con cubierta y endosomas) finalmente se utiliza para formar nuevas vesículas, las vesículas nuevas se llenan con neurotransmisor, atrapadas por la membrana plasmática y “cebadas” para participar de nuevo en la exocitosis. Las vesículas son producidas por el procesamiento a través del retículo endoplasmático y el aparato de Golgi en el cuerpo e la célula neuronal. El largo transporte de las vesículas desde el soma no permite su rápido relleno, por lo que el reciclado local es el apropiado para la anatomía neuronal, lo que proporciona un transporte continuo de vesículas.⁴

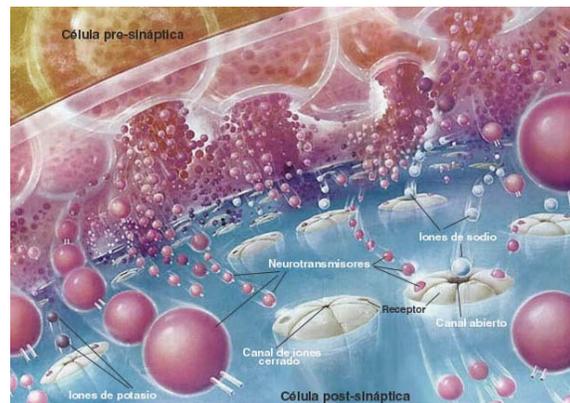


Fig.11. Neurotransmisores.⁴¹

PAPEL DEL CALCIO EN LA SECRECIÓN DE TRANSMISORES

La cantidad de transmisores liberados muestra que la reducción de la concentración de Ca^{++} disminuye la cantidad de vesículas que se fusionan con la membrana plasmática de la terminación. Estas terminaciones tienen canales de Ca^{++} sensibles al voltaje en sus membranas plasmáticas.

Los potenciales de acción presinápticos abren los canales de Ca^{++} regulados por voltaje y el influjo de Ca^{++} resultante desencadena la liberación del transmisor.

A consecuencia de la elevación en la concentración del Ca^{++} es que su microinyección desencadena la liberación del neurotransmisor en ausencia del potencial de acción; y la disminución del mismo impide que los potenciales de acción presinápticos produzcan la secreción del neurotransmisor.

Es probable que una cascada compleja de proteínas, actuando en conjunto, permita que las neuronas secreten transmisores.

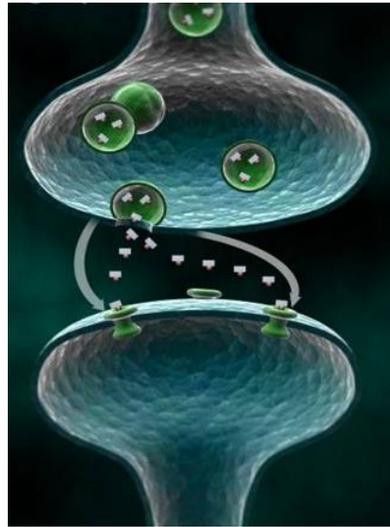


Fig. 12. Receptores postsinápticos.⁴²

ASPECTOS GENERALES DE LOS NEUROTRANSMISORES

Los neurotransmisores son señales químicas liberadas por las terminaciones nerviosas presinápticas en la hendidura sináptica. Aún no se reconoce la cantidad total de neurotransmisores, pues es probable que sean más de 100.

Y se clasifican en dos categorías:

- Neurotransmisores de cadena pequeña
- Neuropeptidos

Los primeros median reacciones rápidas, mientras que los neuropeptidos modulan las funciones encefálicas continuas y más lentas.

Los criterios que definen a una sustancia como neurotransmisor son:

1. La sustancia debe estar presente en el interior de la neurona presináptica



2. La sustancia debe ser liberada en respuesta a la despolarización presináptica, la cual debe ocurrir en forma Ca^{++} - dependiente.
3. Se deben presentar receptores específicos para la sustancia en la célula postsináptica.

La fijación de éstos a receptores específicos sobre las neuronas postsinápticas (u otra clase de células) modifica las propiedades eléctricas de las células blanco.

Para la década de 1950 se incluyeron tres aminas en la clasificación de neurotransmisores, las aminas son: adrenalina, dopamina y la serotonina, además de la acetilcolina.

Los neuropéptidos son moléculas trasmisoras relativamente grandes compuestas por 3 a 36 aminoácidos. Los aminoácidos individuales como el glutamato y GABA, la acetilcolina, la serotonina y la histamina son mucho más pequeñas que los neuropéptidos y son denominados como transmisores de molécula pequeña.⁹ Dentro de estos neurotransmisores de cadena pequeña se incluyen a las aminas biógenas (dopamina, noradrenalina, adrenalina, serotonina e histamina), que se explican por separado puesto que sus propiedades químicas y acciones postsinápticas son distintas de los neurotransmisores de este grupo.⁴

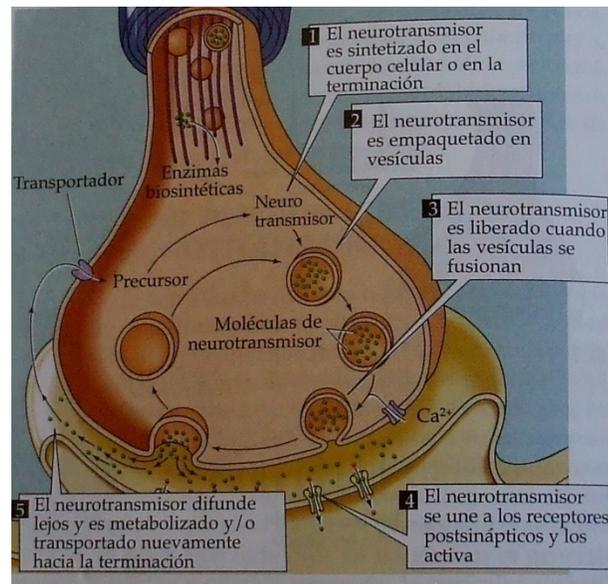


Fig.13.Exocitosis de los neurotransmisores.⁴

LIBERACIÓN DE MÁS DE UN NEUROTRANSMISOR

Muchas neuronas contienen y liberan dos o más neurotransmisores diferentes, incluso se encuentra en una misma vesícula neurotransmisores peptídicos y de cadena pequeña. Cuando existe más de uno dentro de una terminación nerviosa, las moléculas se le denominan cotransmisores. Que no son necesariamente liberados simultáneamente ya que la liberación varía con la estimulación presináptica. La estimulación de baja frecuencia libera neurotransmisores pequeños que se encuentran en vesículas pequeñas retenidas en la membrana plasmática, mientras que la estimulación de alta frecuencia libera a los neuropéptidos que se encuentran contenidos en vesículas sinápticas de centro denso, más alejadas de la membrana.

Con la baja frecuencia de disparo las concentraciones de Ca⁺⁺ aumentan sólo la vecindad de canales presinápticos del Ca⁺⁺ limitando la liberación a



los transmisores de molécula pequeña, debido a la fusión selectiva de las vesículas pequeñas localizadas inmediatamente adyacentes a los canales; al aumentar la estimulación también aumenta la concentración de Ca^{++} de manera uniforme en toda la terminación induciendo la liberación de neuropéptidos de las vesículas más alejadas y grandes.

SINTESIS

La síntesis de los neurotransmisores de molécula pequeña se desarrolla localmente en las terminaciones presinápticas. Las enzimas necesarias para la síntesis son transportadas hasta el citoplasma de la terminación nerviosa a una velocidad de 0,5 a 5 milímetros por día por el mecanismo conocido como transporte axónico lento. En los transmisores peptídicos se lleva a cabo la transcripción genética en los cuerpos celulares, estos polipéptidos se denominan prepropéptidos o preproproteínas, por una secuencia de reacciones sintetizadas en el retículo endoplasmático rugoso, donde se elimina la secuencia señal de los aminoácidos, lo que indica que va a ser secretado; posteriormente atraviesa el aparato de Golgi y es empaquetado en vesículas en la red trans-Golgi. La diferencia fundamental radica en que el axón neuronal presenta una distancia muy larga entre el sitio de síntesis de un péptido y su secreción, por lo que las vesículas llenas de péptido deben ser transportadas a lo largo del axón hasta la terminación, el mecanismo que lo produce se conoce como transporte axónico rápido que transporta las vesículas a velocidades de hasta 400 mm/día a lo largo de elementos del citoesqueleto nombrados microtúbulos.



EMPAQUETAMIENTO

Los transmisores de molécula pequeña se empaquetan en vesículas pequeñas de 40-60nm de diámetro, los neuropéptidos en vesículas más grandes que varían entre 90 y 250nm de diámetro. Las aminas biógenas son empaquetadas como mínimo en dos tipos de vesículas diferentes de las anteriores, las vesículas que contienen aminas biogénas pueden ser pequeñas (40-60 nm de diámetro) de centro denso o más grandes (60-120 nm de diámetro) de centro denso y forma irregular.

LIBERACIÓN Y ELIMINACIÓN

Los mecanismos de la liberación excitósica son similares para todos los transmisores, a diferencia de la velocidad durante este proceso, en general los neurotransmisores de molécula pequeña son secretados más rápidamente que los péptidos.

Cuando el transmisor ha sido secretado en la hendidura sináptica se une a receptores específicos en la célula postsináptica, generando así una señal eléctrica postsináptica. Entonces el transmisor debe ser eliminado fácilmente para permitir que la célula postsináptica participe en otro ciclo de liberación, fijación del neurotransmisor y generación de señales. Los mecanismos por los cuales se eliminan los neurotransmisores varían, pero implican la difusión combinada con la recaptación en las terminaciones nerviosas o las células gliales circundantes, la degradación por enzimas específicas o una combinación de éstas.

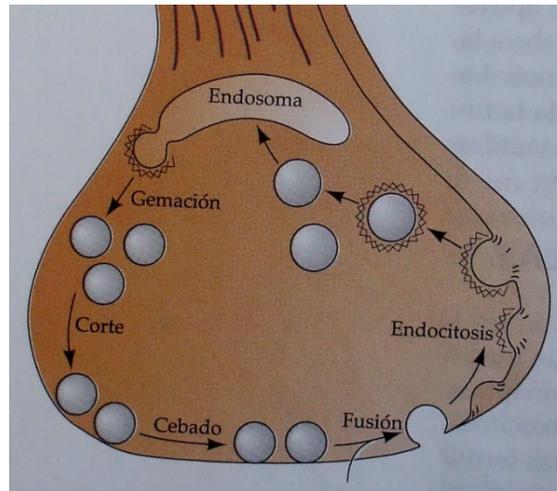


Fig. 14. Recaptura de los neurotransmisores.⁴

ACETILCOLINA

Este neurotransmisor puede actuar en algunas vías del dolor y quimiosensitivas, la transmisión colinérgica en la unión neuromuscular y en las sinapsis ganglionares, su papel es desconocido en el sistema nervioso central; ésta, es sintetizada en las terminaciones nerviosas a partir de la acetil coenzima A (acetil CoA) y colina, ésta acción es catalizada por la colina acetiltransferasa.

GLUTAMATO

Es el transmisor más importante para la función normal del encéfalo. Casi todas las neuronas excitatorias en el sistema nervioso central son glutamatonérgicas y más del 50% de todas las sinapsis encefálicas liberan este agente.



Sus concentraciones elevadas extracelulares liberadas como resultado de la lesión neural, son sumamente tóxicas para las neuronas.

El precursor de éste es la glutamina, liberada por células gliales y es metabolizada a glutamato por la enzima mitocondrial glutaminasa. Es eliminado por los transportadores de glutamato de alta afinidad presentes en las células gliales y en las terminaciones presinápticas. Las células gliales contienen la enzima glutamina sintetasa, que convierte el glutamato en glutamina, es transportada fuera de las células gliales y hacia el interior de las terminaciones. Esta vía sintética se denomina ciclo glutamato-glutamina.

GABA Y GLICINA

Las neuronas inhibitorias en el encéfalo y la médula espinal utilizan ácido gammaaminobutírico (GABA) o glicina como neurotransmisor, el cual inhibe la capacidad de las neuronas de mamífero para disparar potenciales de acción, un tercio de la sinapsis utilizan este neurotransmisor, que se encuentra principalmente en las interneuronas de circuitos locales. El GABA es convertido finalmente en succinato, el cual es metabolizado en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos que median la síntesis del ATP celular y la succínico semialdehído deshidrogenasa, ambas enzimas mitocondriales. La degradación del GABA produce un aumento del mismo en el contenido tisular y un aumento de la actividad de las neuronas inhibitorias.



AMINAS BIÓGENAS

Existen cinco aminas biógenas neurotransmisoras establecidas:

Las tres catecolaminas: norepinefrina (noradrenalina), epinefrina (adrenalina) y dopamina; e histamina y serotonina.

Las propiedades de estos procesos caen entre los neurotransmisores de molécula pequeña y las de los neuropéptidos. Los fármacos que interfieren con el metabolismo de las aminas biógenas son especialmente importantes como tratamientos para distintos trastornos clínicos.

Las catecolaminas derivan de un precursor común, el aminoácido tirosina, el primer paso de su síntesis es catalizado por la tirosina hidroxilasa y conduce a la síntesis de dihidroxifenilalanina (DOCA). La tiroxina hidroxilasa es limitante de la velocidad para la síntesis de los tres neurotransmisores.

La dopamina es producida por la acción de la DOPA descarboxilasa sobre la DOPA, encontrada en el encéfalo en la sustancia negra, que desempeña movimientos corporales, ésta, no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.

La síntesis de noradrenalina requiere dopamina β -hidroxilasa, que cataliza la producción de noradrenalina a partir de la dopamina, estas neuronas son especialmente importantes para modular el sueño y la vigilia.

La adrenalina está presente en niveles menores en el encéfalo, la enzima que la sintetiza es la adrenalina, la feniletanolamina-N-metiltransferasa, presente en las neuronas que contienen adrenalina en el sistema nervioso central.



Las tres catecolaminas son eliminadas por recaptación en las terminaciones o en las células gliales circundantes, por un transportador Na-dependiente. Se encuentran involucradas en su catabolismo la monoaminoxidasa (MAO) y la catecol O-metiltransferasa (COMT), ambas presentes en el interior de las terminaciones nerviosas catecolaminérgicas y son los blancos de muchos agentes psicotrópicos.

La histamina es liberada de los mastocitos y plaquetas en respuesta a reacciones alérgicas o daño tisular, recientemente ha sido implicada como neurotransmisor, y es producida a partir del aminoácido histidina por una histidina descarboxilasa.

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT)

Es sintetizada a partir del triptófano, que es un requerimiento esencial en la dieta, es captado en las neuronas por un transportador de la membrana plasmática e hidroxilado en una reacción catalizada por la membrana plasmática e hidroxilado en una reacción catalizada por la enzima triptófano-5-hidroxilasa, esta reacción es el paso limitante de la velocidad para la síntesis de 5-HT. Se localiza en grupos discretos de neuronas en las regiones del rafe de la protuberancia y el tronco encefálico superior; estas células envían proyecciones difusas al telencéfalo y el diencefalo, y también han sido implicadas en la regulación del sueño y la vigilia.

ATP Y OTRAS PURINAS

Las vesículas sinápticas contienen ATP, el cual es liberado simultáneamente con uno o más neurotransmisores, plantea la posibilidad de que el ATP actúa como cotransmisor, la aplicación de ATP (o sus productos de degradación AMP y adenosina), puede producir respuestas eléctricas. Desde entonces, estas purinas (denominadas así debido al anillo purínico característico) son



neurotransmisores en algunas sinapsis, actúa como neurotransmisor excitatorio. Estos receptores se separan en dos familias principales: los receptores P1, activados predominantemente por ATP y ADP; los receptores P2, activados predominantemente por AMP y adenosina.

NEUROTRANSMISORES PEPTÍDICOS

Los péptidos son bien conocidos como hormonas en las células endocrinas, incluidas las neuronas de las regiones neuroendocrinas del encéfalo como el hipotálamo y la hipófisis. Actúan también como neurotransmisores coliberados con los neurotransmisores de molécula pequeña.

Los precursores propéptidos son más grandes que sus productos peptídicos activos y pueden dar origen a más de una especie de neuropéptido, la transmisión basada en los péptidos suele producir respuestas postsinápticas complejas, que han sido implicadas en la modulación de las emociones.

Sustancia P, es un péptido de 11 aminoácidos presente en concentraciones elevadas en el hipocampo y la neocorteza humanos, es liberada de las fibras C. ésta es un neurotransmisor sensitivo en la médula espinal, donde su liberación puede ser inhibida por los péptidos opioides liberados desde las interneuronas modulares, dando por resultado la supresión del dolor.



ÓXIDO NÍTRICO: COMO NUEVO MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS NEUROTRANSMISORES

El Óxido Nítrico (NO) es una molécula de señalamiento que modula el tono vascular, es reconocida actualmente como un mensajero químico.

No es un neurotransmisor clásico en el sistema nervioso central, es un radical que interactúa con las neuronas circundantes por difusión a través de las membranas, en un lugar liberado por exocitosis e interactuar con los receptores ligados a la membrana.

Es sintetizado a partir de la L-arginina luego de la estimulación de la enzima óxido nítrico sintetasa. La óxido nítrico sintetasa de tipo neuronal (ONSn) es una enzima regulada por calmodulina y ampliamente distribuida, en el encéfalo y los tejidos periféricos.

RECEPTORES DE LOS NEUROTRANSMISORES

Los neurotransmisores evocan respuestas eléctricas postsinápticas por la fijación de distintos miembros de un grupo diverso de proteínas denominadas receptores de los neurotransmisores, los cuales a su vez dan origen a señales eléctricas mediante la apertura o el cierre de canales iónicos en la membrana postsináptica.⁴

El hecho de que las acciones postsinápticas de un neurotransmisor particular sean excitatorias o inhibitorias está determinado por la clase de canal iónico afectado por el transmisor. Existen dos clases principales de receptores: aquellos en los cuales la molécula receptora también es un canal iónico, son moléculas separadas. Los primeros se denominan canales iónicos regulados por ligando y dan origen a las respuestas postsinápticas rápidas que en los



casos típicos duran sólo algunos milisegundos. Los receptores metabotrópicos afectan indirectamente a los canales iónicos postsinápticos al activar moléculas transductoras denominadas proteínas G, que pueden alterar las propiedades de los canales iónicos directamente o pueden activar vías de segundos mensajeros intracelulares que luego modulan los canales.⁴



3. TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

3.1 DEFINICIÓN

De acuerdo con el Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV TR) también es conocido como trastorno unipolar, es una alteración del estado de ánimo caracterizado principalmente por la tristeza en la mayor parte del día durante todos los días, con pérdida del interés, y también con cambios psicomotores y alimentarios, así como en los hábitos del sueño, además con sentimientos de culpa excesivos y cambios cognitivos-conductuales e ideas recurrentes de suicidio o muerte, todos estos cambios son recurrentes y ocurren de manera periódica.

Se pueden producir dos tipos generales de trastornos depresivos: el trastorno depresivo mayor, y el trastorno bipolar. En el trastorno depresivo mayor los pacientes van a manifestar solo el extremo depresivo del estado de ánimo patológico y en el trastorno bipolar se producen tanto episodios depresivos como maníacos, siendo el trastorno depresivo mayor el más frecuente.



3.2 ETIOLOGÍA

TEORÍA DE LAS AMINAS BIÓGENAS

Desde la década de los 60 se ha asociado la depresión con una deficiencia de catecolaminas en ciertas regiones del cerebro, a la norepinefrina se le consideró como la primera precursora de los síntomas depresivos por estas razones:

- 1) se encontró que la reserpina un antihipertensivo que disminuye las reservas de catecolaminas e inducía depresión en algunos pacientes y
- 2) que los medicamentos antidepresivos elevaban la actividad de las catecolaminas en el cerebro.

En años posteriores se realizaron estudios que se basaban en mediciones de líquido cefalorraquídeo (LCR) y de orina de los niveles de 3-metoxi4-hidrosifenilglicol (MHPG), un metabolito de la norepinefrina, así como de los receptores noradrenérgicos. Confirmando así que las alteraciones en pacientes deprimidos se debía a una disminución de la norepinefrina.³⁰

Sin embargo, también se encontró que estas alteraciones no causaban depresión en todos los pacientes.²⁸



SEROTONINA

Simultáneamente al estudio de las catecolaminas se desarrolló la teoría de las indolaminas, proponiendo que la depleción o disminución de la serotonina (5-HT) causaba depresión, se realizaron estudios con animales encontrando que se necesita un sistema serotoninérgico intacto para el funcionamiento adecuado de las neuronas.¹¹

Los argumentos más recientes acerca de la serotonina extracelular se encuentra disminuida en el cerebro durante un episodio depresivo mayor están basados en la reversibilidad de los síntomas después del incremento de la serotonina con el uso de medicamentos antidepresivos. También en estudios en los que reportan disminución del estado de ánimo al disminuir la serotonina cerebral, así como un índice en la densidad del receptor de serotonina en el suicidio y en episodios depresivos.^{3,24}

También el triptófano, que es un aminoácido precursor de la serotonina, compite con otros para su entrada a través de la barrera hematoencefálica, aunque se reportan niveles bajos de este aminoácido en pacientes con depresión, estudios más recientes demostraron que no tuvo efecto en el ánimo de sujetos sanos y sólo en sujetos que tenían historia previa de depresión experimentaron una recaída de sus síntomas.^{8,12}



TRANSPORTADOR DE SEROTONINA

En la actualidad se describen por lo menos siete diferentes sitios de unión para 5-HT, denominados (5-HT_{1a}, 5HT-1b, 5HT_{1c}, 5HT_{1e}, 5HT_{2a}, 5HT_{2b}, 5HT_{2c}) que son de interés en el trastorno depresivo mayor por su relación con la serotonina y sus diferentes funciones neurofisiológicas, asociadas a la conducta humana.²⁴

Ya que muchos fármacos antidepresivos se ligan al transportador de serotonina incrementan los niveles extracelulares de esta sustancia. La forma en que se regulan es a través de una relación inversa, incrementándose la densidad de los receptores 5-HT₂ en la corteza cerebral después de la disminución crónica de serotonina extracelular y disminuyen después del incremento crónico de la misma.^{13,24}

Tales estudios se han considerado el sustento de la hipótesis que plantea que los sujetos con trastorno depresivo mayor tienen bajas concentraciones de serotonina extracelular en la corteza prefrontal.



SISTEMA ENDÓCRINO

El Eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (Eje HHA) es un conjunto complejo de influencias directas e interacciones retroalimentadas entre el hipotálamo, la glándula pituitaria, y la glándula adrenal o suprarrenal, una glándula pequeña, localizada en la parte superior de los riñones. Las interacciones homeostáticas finas entre estos tres órganos constituyen el eje HHA, una parte esencial del sistema neuroendocrino que controla las reacciones al estrés y regula varios procesos del organismo como la digestión, el sistema inmune, las emociones, la conducta sexual y el metabolismo energético. Este mecanismo y su conjunto de interacciones entre glándulas, hormonas y elementos del cerebro medio son responsables del síndrome general de adaptación.

Los elementos renales del eje HHA son:

- φ El núcleo paraventricular del hipotálamo, que contiene neuronas neuroendocrinas que sintetizan y secretan vasopresina y la hormona liberadora de corticotropina (CRH) o corticoliberina. Estos dos péptidos regulan:
 - El lóbulo anterior de la glándula pituitaria. En particular, el CRH y la vasopresina estimulan la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), también conocida como corticotropina. A su vez, la ACTH actúa sobre:
 - El córtex adrenal, que produce hormonas glucocorticoides, principalmente cortisol en humanos, en respuesta a la estimulación por ACTH. Los glucocorticoides a su vez retroactúan sobre el hipotálamo y la hipófisis (para inhibir la



producción de CRH y ACTH) en un ciclo de retroalimentación negativo.

El CRH y la vasopresina se liberan desde las terminaciones nerviosas neurosecretoras de la eminencia media. Son transportadas a la pituitaria anterior a través del sistema portal del tallo hipofisario. Ahí, la CRH y la vasopresina pueden actuar sinérgicamente para estimular la secreción de la ACTH almacenada en las células corticotropas. La ACTH se transporta por la sangre al córtex adrenal de la glándula suprarrenal, donde estimula rápidamente la biosíntesis de corticoesteroides como el cortisol a partir de colesterol. El cortisol es la principal hormona del estrés y tiene efectos en muchos tejidos del organismo, incluyendo el encéfalo, en donde actúa en dos tipos de receptores: los receptores de mineralocorticoides y los receptores de glucocorticoides, que se expresan en la superficie de muchos tipos de neuronas. Un destino importante de los glucocorticoides es el hipocampo, que es el principal centro de control del eje HHA.

La hiperactividad del eje (HAA), este sistema está conformado por la hormona liberadora de corticotropina (CRH).

Las alteraciones específicas del sistema endócrino en relación con el trastorno depresivo es: a) incremento en las concentraciones de cortisol en plasma, orina y líquido cefalorraquídeo y b) una respuesta incrementada del cortisol, de la hipófisis y glándulas adrenales ante la hormona liberadora de corticotropina.²⁵

Se piensa que estas alteraciones en el HHA son secundarias a una hipersecreción de la hormona liberadora de corticotropina ya que las concentraciones de ésta se encuentran incrementadas en el LCR del paciente deprimido. Así mismo, se ha encontrado en muestras pos mortem,



un incremento en el mensaje genético (RNAm) de CRH en el núcleo paraventricular del hipotálamo y una respuesta brusca de la ACTH ante los cambios de CRH, lo cual se ve reflejado en una regulación a la baja de los receptores de CRH en la hipófisis. Resultados similares se han encontrado en estudios realizados en víctimas de suicidio muchos de los cuales se presumía estaban deprimidos.⁹

La importancia de conocer que la CRH está incrementada se debe al reconocimiento de que esta hormona tiene efectos en la conducta de animales similar a la de los pacientes deprimidos, al igual que alteraciones del sueño, el apetito y el nivel de actividad.²⁵

Este sistema que no es del todo claro, es regulado por glucocorticoides endógenos.²⁵ A través de ligarse a sus receptores específicos en los tejidos del HHA, los glucocorticoides endógenos funcionan como potentes inhibidores de la actividad del HHA al igual que sobre la síntesis y liberación de CRH en el núcleo paraventricular.

Un gran número de estudios demuestran una falta de supresión en la secreción de cortisol posterior a la administración de dexametasona, un glucocorticoide sintético, es decir, que estos pacientes presentan hipercortisolemia crónica.



RELACIÓN CON EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

En los últimos 20 años, en el estudio de la depresión se ha observado la respuesta inmunológica de los pacientes deprimidos, a través de la observación que la respuesta normal a la infección produce en el organismo cambios fisiológicos similares a los que ocurren en los pacientes deprimidos.

La respuesta a la infección produce cambios endócrinos autonómico y conductuales mediados por factores solubles que son las citocinas pro-inflamatorias, las principales son la IL-1 α y IL- β , el factor de necrosis tumoral- α (FNT- α) y la interleucina -6 (IL-6), principalmente el FNT- α y la IL- β . Estas citocinas coordinan la respuesta inflamatoria local y sistémica ante los patógenos, causando una respuesta que genera fiebre, náuseas, disminución del apetito, alteraciones en el sueño, pérdida del interés en el ambiente social.⁶

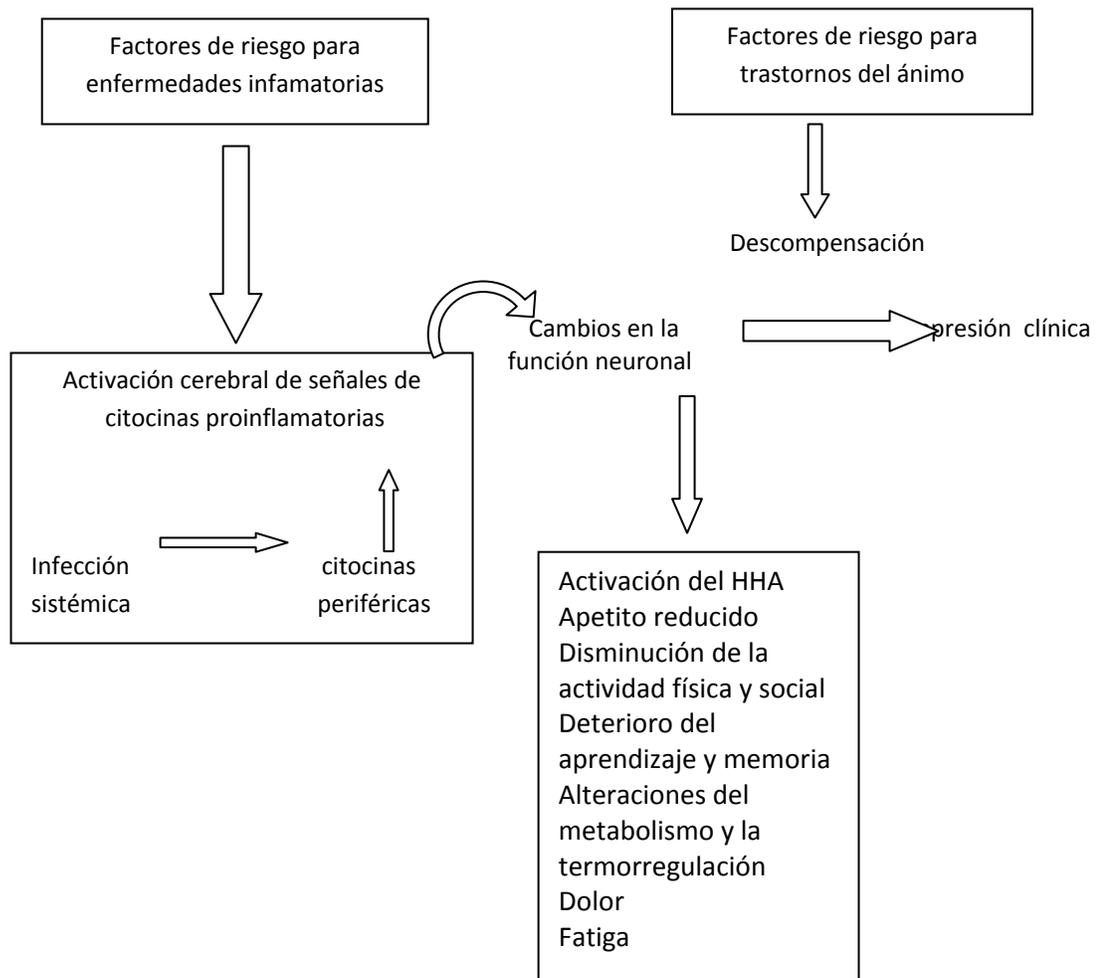
En estudios con ratones a los que les fue inyectado IL- β o FNT- α permanecen quietos con la postura encorvada y muestran poco o nulo interés en su ambiente físico y social a menos que sean estimulados y muestran disminución de la actividad motora, aislamiento social, reducción en la ingesta de alimentos, aumento del sueño y alteraciones cognitivas, e incluso disminución de la preferencia por soluciones dulces.⁷

En humanos, el trastorno depresivo mayor se desarrolla súbitamente en una tercera parte de los pacientes tratados con citocinas humanas recombinantes como la IL-2 o FNT- α . También se ha encontrado que el trastorno es más prevalente en pacientes enfermos de condiciones que llevan a inflamación tales como las enfermedades cardiovasculares, diabetes de tipo 2 y artritis reumatoide.^{2,6,10,13,16,26,28}



El FNT- α ha sido utilizado como agente terapéutico en varias formas de cáncer por lo que su administración ocasiona efectos secundarios gastrointestinales, hematológicos, y neuropsiquiátricos tales como la hipersomnia, alteraciones del sueño, irritabilidad, pérdida del apetito, disminución del peso, estado de ánimo decaído por lo que estos pacientes desarrollan un cuadro depresivo.^{26,28}

Depresión como consecuencia de los mecanismos que regulan la enfermedad.⁶





Sin embargo la similitud entre la conducta de la enfermedad y la depresión es solamente parcial, mientras que la enfermedad es una respuesta adaptativa a la infección por patógenos y es completamente reversible una vez que el patógeno ha sido eliminado, esto no sucede en la depresión.



3.3 PREVALENCIA

La media de edad de inicio del trastorno depresivo mayor es de 40 años y en el 50% de los casos comienza entre los 20 y los 50 años aunque estos datos epidemiológicos recientes sugieren que la coincidencia de esta enfermedad está aumentando en sujetos menores de 20 años y también puede comenzar en la infancia. Se ha demostrado una mayor prevalencia en personas sin relaciones interpersonales estrechas o separadas.¹⁴

La prevalencia del trastorno depresivo mayor en los Estado Unidos es del 15% y hasta del 25% en pacientes hospitalizados. Una observación casi universal, independiente del país o la cultura, es que el trastorno depresivo mayor tiene el doble de prevalencia en mujeres que en hombres.¹³

Las mujeres presentan, en comparación con los hombres, una mayor probabilidad de desarrollar episodios de depresión mayor en algún momento de su vida.¹⁴

La prevalencia de un mes del trastorno depresivo mayor es de 2.2%, y en general para los trastornos del estado de ánimo es de 9.5%. lo que sitúa a éstas enfermedades entre las que más frecuentemente padecen las personas.



3.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La principal característica de un episodio depresivo mayor es que tiene una duración de por lo menos 2 semanas, durante el cual hay un estado de ánimo deprimido o una pérdida de interés o placer en casi todas las actividades que el individuo efectúa. En los niños y adolescentes el estado de ánimo puede presentarse con irritabilidad en lugar de tristeza. Estos sujetos deben experimentar por lo menos otros síntomas, como son, cambios de apetito o peso, cambios del sueño y también de la actividad psicomotora, con falta de energía; sentimientos de infravaloración o culpa, dificultad para pensar, concentrarse o tomar decisiones, y pensamientos recurrentes de muerte e intentos suicidas. Para identificar la existencia de un episodio depresivo mayor, el síntoma debe presentarse por primera vez o haber empeorado claramente al compararlo con el estado del sujeto antes del episodio. Los síntomas deben mantenerse la mayor parte del día, durante todos los días, al menos 2 semanas continuas. Este episodio obligatoriamente se acompaña de un malestar clínico significativo o de deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad de la persona. Para algunas personas con un episodio leve, la actividad puede parecer normal pero a costa de un esfuerzo muy importante.¹⁹

Es frecuente que un trastorno depresivo sea descrito por la persona con sentimiento de tristeza, sin esperanza, desanimado, deprimido, o bien, esta tristeza puede ser negada en un comienzo pero en cuanto al individuo se le pregunta directamente comienza a llorar, otros pacientes reportan estar ansiosos o sin sentimientos, o ponen énfasis en las quejas somáticas como molestias o dolor físico, en lugar de referir tristeza. Muchas personas manifiestan alta irritabilidad, ira persistente, o bien responden a los acontecimientos con arranques de ira, o insultando a los demás o con un



sentimiento exagerado de frustración por cosas sin importancia. En niños y adolescentes es más común un estado de ánimo irritable o inestable.¹⁹

La mayor parte del tiempo hay pérdida del interés y de la capacidad para obtener placer en mayor o menor medida. Las personas refieren el sentimiento de haber perdido el interés en sus aficiones o simplemente haber dejado de disfrutar de las actividades que antes consideraban placenteras. La familia suele notar el abandono de las aficiones o el aislamiento social.



Fig.15 Depresión.⁴⁷

En algunos sujetos hay una reducción significativa de los niveles previos de interés o de deseo sexual. Pueden sufrir trastornos alimentarios ya sea con aumento o disminución del apetito, aunque es más frecuente que disminuya, y en los casos donde existe el aumento, las personas tienen predilección por ciertas comidas (p.ej., dulces o hidratos de carbono), cuando las alteraciones alimentarias se vuelven graves puede haber una pérdida o ganancia significativa de peso, siendo ésta desproporcionada con el peso apropiado. La alteración del sueño más relacionada a un episodio depresivo mayor es el insomnio.^{5,15,19,20,29}



3.5 DIAGNÓSTICO

Los Criterios Diagnósticos de Investigación de la CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades-10) menciona diez síntomas a diferencia del Manual Diagnóstico de los Trastornos Mentales (DSM-IV TR) en donde la pérdida de autoestima constituye un síntoma diferente del sentimiento inapropiado de culpabilidad. La CIE-10 contiene criterios diagnósticos distintos para cada nivel de gravedad del episodio depresivo mayor: un mínimo de 4 de los 10 síntomas define el nivel leve; de 6 de 10 síntomas, el nivel moderado, y de 8 de 10, el nivel grave.

Además, el algoritmo diagnóstico también es distinto, ya que la CIE-10 requiere la presencia de al menos 2 de los 3 síntomas siguientes: estado de ánimo depresivo, pérdida del interés y pérdida de energía, para los episodios depresivos de carácter leve y moderado, y los 3 síntomas para los episodios graves.

La definición de la CIE-10 de los episodios con síntomas psicóticos excluye la presencia de síntomas de primer nivel y delirios extraños.¹⁹

▪ **CRITERIOS PARA EL EPISODIO DEPRESIVO MAYOR**

- A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un periodo de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de la capacidad para el placer.

Nota: no incluir los síntomas que son claramente debidos a enfermedad médica o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.



- (1) Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (p. ej., se siente triste o vacío) o a la observación realizada por otros (p.ej., llanto). Nota: en los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable
- (2) Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás)
- (3) Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p. ej., un cambio de más del 5% del peso corporal en 1 mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día. Nota: en niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperados.
- (4) Insomnio o hipersomnia casi cada día
- (5) Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido)
- (6) Fatiga o pérdida de energía casi cada día
- (7) Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo)
- (8) Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena)
- (9) Pensamientos recurrentes de muerte (no solo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.



- B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto. (ver anexo 1).
- C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej. Una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (p. ej. Hipotiroidismo).
- E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (p. ej., después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional. Preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.



3.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Un episodio depresivo mayor debe distinguirse de un trastorno del estado de ánimo debido a una enfermedad médica. Éste último, se determina si la alteración del estado de ánimo se considera un efecto fisiológico directo de una enfermedad médica específica, que se determina de acuerdo a la historia clínica, los hallazgos de laboratorio o la exploración física. Cuando existe un episodio depresivo mayor y una enfermedad médica, pero se considera que los síntomas depresivos no son un efecto fisiológico directo de la enfermedad médica, entonces es un trastorno del estado de ánimo primario (episodio depresivo mayor) y la enfermedad médica (infarto de miocardio). Este sería el caso si el episodio depresivo mayor se considerara una consecuencia psicológica directa de sufrir la enfermedad médica o si no hay relación etiológica entre el episodio depresivo mayor y la enfermedad médica.¹⁹

Un trastorno de estado de ánimo inducido por sustancias se distingue del episodio depresivo mayor porque una sustancia (ya sea droga, medicamento, etc.) está relacionada con la etiología del estado de ánimo.

En las personas ancianas no es fácil determinar los síntomas y existe confusión pues presentan desorientación, apatía, dificultades para lograr concentrarse, así como pérdida de la memoria que son síntomas similares entre la demencia y el trastorno depresivo mayor. La diferencia radica que en la demencia existe una historia de deterioro de las funciones cognitivas mientras que en el paciente con un episodio depresivo es más probable que tenga un estado previo relativamente normal y un deterioro cognoscitivo brusco asociado a la depresión.



Los episodios depresivos mayores con un estado de ánimo muy irritable pueden ser difíciles de distinguir de los episodios maníacos con estado de ánimo irritable o de los episodios mixtos. Esta distinción requiere una evaluación clínica exhaustiva de la presencia de síntomas maníacos. Si se cumplen los criterios tanto para un episodio maníaco como para un episodio depresivo mayor (exceptuando la duración de 2 semanas) casi cada día durante al menos un período de 1 semana, entonces se trata de un episodio mixto.¹⁹

La distracción y la baja tolerancia a la frustración pueden darse tanto en un trastorno por déficit de atención con hiperactividad como en un episodio depresivo mayor, si se cumplen ambos criterios puede diagnosticarse ambos trastornos.

Un episodio depresivo mayor que se presente en respuesta al estrés psicosocial se distinguirá de un trastorno adaptativo con estado de ánimo depresivo puesto que éste último no cumple con los criterios específicos del trastorno depresivo mayor puesto que puede encontrarse que la causa probable es un acontecimiento tal como la pérdida de un ser querido lo que atribuye la depresión al duelo, si fuera el caso que se cumplieran los criterios para el diagnóstico, no es probable que los síntomas duren más de 2 meses o que exista un deterioro funcional importante.¹⁹

Finalmente se encuentran los periodos de tristeza que no deben ser diagnosticados como un estado depresivo mayor a no ser que cumplan los criterios de gravedad (cinco de entre nueve síntomas), duración (la mayor parte del día casi cada día durante al menos 2 semanas), y malestar o deterioro clínicamente significativos. El diagnóstico de trastorno depresivo no especificado puede ser apropiado para los cuadros de estado de ánimo



depresivo con incapacitación clínica significativa que no cumplen los criterios de duración o gravedad.¹⁹

Se encuentra actualmente mucha contradicción entre los distintos artículos los cuales mencionan que la enfermedad es causante del trastorno depresivo mayor.^{2,3,5,10,23}



3.7 TRATAMIENTOS

La publicación interdisciplinaria del Depression Guideline Panel (1993) y su reciente actualización sobre nuevas farmacoterapias ha proporcionado las guías para el tratamiento de la depresión. El tratamiento farmacológico ha destacado a pesar de que la terapéutica electro convulsiva tiene una función permanente para afrontar las formas graves de la enfermedad que amenazan la vida o el delirio.²⁹

A pesar de la intensa investigación los mecanismos de acción de varios tratamientos farmacológicos todavía no son entendidos; sin embargo, se cree que la mayor parte implica efectos en dos monoaminas neurotransmisoras: serotonina y norepinefrina.²⁹

En 1950 se introdujo la reserpina, utilizada para el tratamiento de la hipertensión y la esquizofrenia, el cual, ocasionaba depresión en pacientes con estos padecimientos, así como en individuos sanos.

En años posteriores se descubrió que el principal mecanismo de acción de la reserpina era inhibir el almacenamiento de aminas neurotransmisoras, como la serotonina y la norepinefrina, en las vesículas de las terminaciones nerviosas presinápticas. La reserpina causó depresión y agotó las reservas de aminas neurotransmisoras. Lo que llevo a la idea de que la depresión está asociada con la disminución de la transmisión sináptica funcional dependiente de aminas.

Un descubrimiento importante para la aplicación de esta premisa; fue que, aunque los efectos farmacológicos de los antidepresivos, tanto tricíclicos como inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) eran rápidos, los efectos clínicos requieren semanas para manifestarse.



3.7.1 FARMACOLÓGICO

Antidepresivos Tricíclicos

Son llamados así por el característico núcleo de tres anillos, son muy similares a las fenotiazinas, estas últimas usadas como antihistamínicos con propiedades sedantes, más tarde como antipsicóticos, posteriormente la observación clínica los describió por sus propiedades antidepresivas. Estos demuestran grados variables de selectividad para norepinefrina y serotonina.

Se absorben de manera incompleta y sufre metabolismo importante de primer paso. Alta fijación a proteínas y la liposolubilidad relativamente alta, los volúmenes de distribución muy grandes. Se metabolizan por dos vías principales: la transformación del núcleo tricíclico y la alteración de la cadena lateral alifática.

Heterocíclicos, fármacos de segunda y tercera generación

Entre 1980 y 1996 se introdujeron varios fármacos heterocíclicos conocidos como segunda y tercera generación o heterocíclicos antidepresivos. Los primeros retienen algunas de sus acciones antipsicóticas y el antagonismo del receptor dopamina. Los de tercera generación a dosis terapéuticas se comportan como un ISRS, produce leves a moderados aumentos de la frecuencia cardíaca y presión arterial atribuibles a la inhibición de la recaptura de norepinefrina.



Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Se pueden clasificar como hidrazidas, ejemplificadas por la fracción C-N-N. Al parecer las hidrazidas se combinan de manera irreversible con la enzima, en tanto que el efecto de la tranilcipromina tiene una duración de efecto prolongado aún cuando no se fije irreversiblemente. Se absorben con facilidad a partir del aparato digestivo, la inhibición de la MAO persiste aún después de que estos fármacos ya no se detectan en el plasma. Por lo tanto, los parámetros farmacocinéticos convencionales (vida media y otros) no son muy útiles para determinar la dosificación. Es prudente asumir que el efecto persistirá de siete días, a 2 o 3 semanas, después de que se suspende el medicamento. La IMAO- A (isoforma A) la aminooxidasa principalmente responsable del metabolismo de la norepinefrina, serotonina y tiramina. La IMAO-B es más selectiva para la dopamina, los inhibidores irreversibles bloquean ambas formas de la enzima. Estos tienen un riesgo muy grande de ocasionar reacciones hipertensivas.

Tabla 1 Farmacodinamia de los diversos antidepresivos.¹³

Fármaco	Biodisponibilidad	Fijación a proteínas	Plasmática (horas)	Metabolitos Activos	Volumen de Distribución (L/kg)	Valores Terapéuticos plasmáticos (ng/mL)
Amitriptilina	31 a 61	82 a 96	31 a 46	Nortriptilina	5 a 10	80 a 200 total
Amoxapina	Sd	Sd	8	7, 8Hidroxi	Sd	Sd
Bupropión	60 a 80	85	14 a 37	Hidrosi, treidro Eritreohidro	20 a 30	25 a 100
Citalopram	51 a 93	70 a 80	23 a 75	Desmetilo	12 a 16	Sd
Clomipramina	Sd	Sd	22 a 84	Desmetilo	7 a 20	240 a 700
Desipramina	60 a 70	73 a 90	14 a 62	Hidroxi	22 a 59	>125
Doxepina	13 a 45	Sd	8 a 24	Desmetilo	9 a 33	30 a 150
Escitalopram	80	56	27 a 59	5-desmetilo	12	sd
Fluoxetina	70	94	24 a 96	Norfluoxetina	12 a 97	Sd
Fluvoxamina	>90	77	7 a 63	Ninguno	>5	Sd
Imipramina	29 a 77	76 a 95	9 a 24	Desipramina	15 a 30	>180 total
Maprotilina	66 a 75	88	21 a 52	Desmetilo	15 a 28	200 a 300



Mirtazapina	Sd	Sd	20 a 40	Desmetilo	Sd	Sd
Nefazodona	15 a 23	98	2 a 4	Hidroxi, m-cloro-Feniolpiperazina	Sd	Sd
Nortriptilina	32 a 79	93 a 95	20 a 40	10-hidroxi	21 a 57	50 a 150
Paroxetina	50	95	24	Ninguno	28 a 31	Sd
Protriptilina	77 a 93	90 a 95	54 a 128	Sd	19 a 57	70 a 170
Sertralina	Sd	98	22 a 35	Desmetilo	20	Sd
Trazodona	Sd	98	4 a 9	m-clorofenilpiperazina	Sd	Sd
Venlafaxina	Sd	27 a 30	4 a 10	O-desmetilo	Sd	sd

Sd= sin datos

Acción de los antidepresivos sobre las aminas biogénas neurotransmisoras

Los antidepresivos bloquean la bomba de recaptura de aminas (norepinefrina y serotonina), lo cual interrumpe la neurotransmisión de aminas en el sitio receptor. Los IMAO bloquean la principal vía de degradación de los neurotransmisores de amina lo que permite que se acumulen más aminas en reservas presinápticas y que sean liberadas más.

Algunos de los antidepresivos de segunda generación tienen efectos similares sobre los neurotransmisores de amina, en tanto que otros tienen efectos leves o mínimos sobre la recaptura o la biotransformación.



Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS)

Las dosis efectivas de los ISRS ocupan 80% de los sitios de recaptura de serotonina. Los nuevos antidepresivos se pueden clasificar por su acción a través de sus efectos serotoninérgicos y noradrenérgicos, con la posibilidad de una función de la dopamina. Tienen una vida media más corta y diferentes potencias como inhibidores de las isoenzimas P450, carecen de muchas de las toxicidades de los antidepresivos Tricíclicos y heterocíclicos. La aceptación por parte del paciente ha sido alta a pesar de los efectos adversos como náuseas, disminución de la libido e incluso disminución de la función sexual.

Una interacción farmacodinámica importante de los ISRS con un IMAO, pues ocasiona un aumento de la monoamina serotonina en la sinapsis, lo cual provoca síndrome de serotonina, que es mortal e incluye hipertermia, rigidez muscular, cambios rápidos del estado mental y de los signos vitales. Estos fármacos no deben combinarse con anestésicos locales, especialmente anestésicos que contengan vasoconstrictor.

Efectos receptores y postreceptores

En pruebas de actividad postsináptica, la concentraciones de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) han disminuido constantemente a pesar de la acción prolongada de los transmisores, además la cantidad de receptores β adrenérgicos postsinápticos muestra una disminución cuantificable que sigue la misma evolución temporal retrasada que la mejoría clínica en el paciente. Por lo tanto, el incremento inicial de neurotransmisores que se observa con algunos antidepresivos al parecer produce, con el tiempo, una disminución compensatoria de la actividad del receptor, es decir, regulación a la baja de



los receptores. Estos cambios no suceden de manera consistente después de ISRS, antagonistas de los receptores α_2 de los antagonistas de serotonina mezclados.

Se ha enfatizado en que la transmisión serotoninérgica aumentada, aún si es medida por diversos mecanismos, pueda ser un efecto común de duración prolongada de los antidepresivos.

El antagonismo selectivo del receptor de norepinefrina o serotonina puede incrementar la serotonina extracelular debido a la manera compleja en la cual estos neurotransmisores están interregulados. Una hipótesis sostiene que la estimulación aumentada o la respuesta de los receptores posinápticos 5-HT_{1A} es, particularmente, importante en la acción de los antidepresivos.

Una de las terapéuticas más interesantes ha sido reducir el aminoácido precursor de la serotonina, el triptófano, en la dieta y, en consecuencia, la cantidad disponible del neurotransmisor en el cerebro, puesto que la disponibilidad del triptófano produce bajas concentraciones de triptófano en el plasma y, de manera aguda revierte las respuestas antidepresivas a los ISRS, pero no a los inhibidores selectivos o de la recaptura de la norepinefrina mezclada. Del mismo modo, la depleción del aminoácido precursor de la norepinefrina la tirosina, puede revertir los efectos antidepresivos del inhibidor selectivo de la recaptura de norepinefrina, desipramina. Por lo tanto se crea una hipótesis de que la serotonina aumentada es necesaria para la acción antidepresiva de la serotonina, pero no los inhibidores de la recaptura de la norepinefrina. Lo mismo parece aplicarse a la norepinefrina y los inhibidores de la recaptura de norepinefrina.



Dosis

La dosis siempre se determina de manera empírica, dependiendo de la aceptación del paciente a los efectos adversos es el factor limitante común. Puede aparecer tolerancia a algunos de los efectos indeseables de modo que el modelo usual del tratamiento ha sido iniciarlo con dosis pequeñas, que se incrementa a una dosis diaria predeterminada que alivie la depresión o hasta la dosis máxima tolerada, se administran regularmente al principio del día, cuando se inicia el tratamiento, ya que de alguna manera tienden a la estimulación y pueden causar insomnio si se administran más tarde. Después de algunas semanas de administrar el fármaco; sin embargo, cualquiera de los efectos debe desaparecer. Casi todos los medicamentos antidepresivos tienen grados variables de efectos sedantes pues por eso es más recomendable que se administren al acostarse, y los efectos adversos tienden a ser menos perceptibles si se administran más tarde.

Tabla 2. Dosis diarias comunes de los antidepresivos.¹³

Fármacos	Dosis (mg)
Tricíclicos	
Amitriptilina	75 a 200
Clomipramina	75 a 300
Doxepina	75 a 200
Imipramina	75 a 300
Nortrptilina	75 a 150
Protriptilina	20 a 40
Trimipramina	75 a 200
Segunda y tercera generación	
Amoxapina	150 a 300
Bupropión	200 a 400
Maprotilina	75 a 300
Mirtazapina	15 a 60
Nefazodona	200 a 600



Trazodona	50 a 600
Venlafaxina	75 a 225
IMAO	
Fenelzina	45 a 75
Tranilcipromina	30 a 60
Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina	
Citalopram	20 a 60
Escitalopram	10 a 30
Fluoxetina	10 a 60
Fluvoxamina	100 a 300
Paroxetina	20 a 50
Sertralina	50 a 200

Las dosis deberán estar contempladas en base a los efectos adversos que el paciente sea capaz de tolerar.



Tabla 3. Efectos adversos de los antidepresivos.¹³

Tricíclicos	Sedación (somnolencia, efectos aditivos con otros sedantes) Simpaticomiméticos (temblor, insomnio) Antimuscarínicos (visión borrosa, estreñimiento, retraso del inicio de la micción, confusión) Cardiovasculares (hipotensión ortostática, defectos en la conducción, arritmias) Psiquiátricos (agravamiento de la psicosis, síndrome de supresión) Neurológicos (convulsiones) Metabólicoendocrinos (aumento de peso y trastornos sexuales)
IMAO	Trastornos del sueño, aumento de peso, hipotensión postural, trastornos sexuales (fenelzina), hipertensión arterial(al combinarla con la ingesta de vino tinto, quesos curados, y chocolate)
Amoxapina	Similar a los Tricíclicos con la adición de algunos efectos relacionados con los antipsicóticos
Maptrotilina	Similares a los Tricíclicos, convulsiones relacionada con la dosis
Mirtazapina	Somnolencia, aumento del apetito, aumento de peso, desvanecimiento
Trazodona, nefazodona	Pereza, desvanecimiento, insomnio, náuseas, agitación
Venlafaxina	Náuseas , somnolencia, sudoración, desvanecimiento, trastornos sexuales, hipertensión
Bupropión	Desvanecimiento, sequedad de boca, sudoración, temblor, agravamiento de la psicosis, potencial para convulsiones en altas dosis
Fluoxetina y otros ISRS	Síntomas gastrointestinales, disminución de la libido, disfunción sexual, ansiedad (aguda), insomnio, temblor



Sobredosis

Los pacientes con trastorno depresivo mayor, como parte de su sintomatología presentan tendencias suicidas, razón por la cual, en cada caso en particular y dependiendo de la gravedad de este síntoma específico, el médico psiquiatra selecciona el medicamento antidepresivo que en caso de intento suicida disminuya las probabilidades de que éste llegue a ser concretado.

Tabla 4. Dosis límite de los antidepresivos.¹³

Fármaco	Dosis límite
Tricíclicos	1.25 g o 50 U de dosis de 25 mg
De segunda y tercera generación	Menores de 11 g (convulsiones, cardiotoxicidad, neurotoxicidad)
IMAO	Rara, (incluyen agitación, delirio, excitación neuromuscular, convulsiones, hipertermia)
ISRS	Benigna, 850 mg

El tratamiento del trastorno depresivo mayor, implica una atención específica dependiendo de la gravedad de la sintomatología del paciente, entre los fármacos estudiados podemos encontrar una gama bastante amplia de opciones para el tratamiento de este trastorno, la imipramina (Tofranil) que a pesar de ser un fármaco antiguo continúa siendo uno de los mejores tratamientos para la depresión grave, los antidepresivos tricíclicos mas usados para este trastorno son la imipramina, amitriptilina, nortriptilina, doxepina y clomipramina.



Entre los Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) más utilizados se encuentran la isocarbozida, fenelzina, tranilcipromina.

De los Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), a la fecha sigue siendo la fluoxetina (Prozac) la más utilizada, al igual que la paroxetina, sertralina, fluvoxamina, el citalopram, actualmente se han desarrollado inhibidores combinados de la recaptación de serotonina y noradrenalina como la venlafaxina y un antagonista bloqueante del transporte de serotonina, la nefazodona.

La dosis de cada medicamento pueden ser consultadas en las tablas anteriores.



3.7.2 PSICOTERAPEÚTICO

Para algunos pacientes la psicoterapia puede ser un tratamiento de elección ya que el paciente prefiere no tomar medicamentos o porque tiene problemas personales que podrían verse beneficiadas con las intervenciones psicoterapéuticas.

Estos tratamientos psicoterapéuticos se centran en ayudar al individuo a identificar respuestas cognitivas negativas, remodelar patrones y reemplazarlos por esquemas cognitivos más positivos o afirmativos.

La mayoría de las personas que han padecido de un episodio depresivo buscan ser escuchados, muchos no son capaces de reconocer las causas por las cuales no tienen el control de su vida, y la psicoterapia les brinda la opción de resolver y entender estas causas, lo ideal es la combinación de la psicoterapia y la psicofarmacología.

Existen diferentes tipos de terapias que varían según el tiempo y el papel del terapeuta, las cuales solo serán mencionadas por fines prácticos, las que son la terapia cognitiva, interpersonal, conductual, con orientación psicoanalítica y terapia familiar.



4. MANEJO ODONTOLÓGICO

En cuanto al manejo odontológico del paciente con trastorno depresivo mayor podemos mencionar que durante la práctica se van a presentar alteraciones específicas relacionadas en cuanto a la fisiología del paciente como con su estado emocional y conductual.

Es bien sabido que la mayor parte de los trastornos psicológicos tienden a alterar los hábitos de higiene, además el consumo de medicamentos antidepresivos tienen repercusiones en la cavidad oral, facilitando la aparición de infecciones oportunistas o bien hipersalivación o hiposalivación, dando como resultado alteraciones de los tejidos blandos.



Fig. 16. Cepillado traumático.³³



Fig. 17. Lesión de las mucosas.²⁷

La queratosis friccional consiste en un aumento del espesor y de la consistencia de la capa superficial de la epidermis, su etiología procede de factores traumáticos (prótesis mal ajustadas, hábitos de irritación crónicos, mordeduras, cepillado dental exagerado). Las automordeduras suelen ser comunes.



Fig.18. Paciente con excesivo desgaste a consecuencia de cepillado excesivo y traumático con instrumento de madera y un abrasivo fuerte.²⁷



El mordisqueo de carrillo es una leucoqueratosis que se encuentra dentro de las hiperqueratosis friccionales, se sabe que no hay predilección en cuanto a edad y a sexo.

Estos pacientes suelen presentar problemas de nutrición, ya sea por su nivel socioeconómico o por la recurrencia de cuadros psicóticos, situación que conlleva a la inmunodepresión. Entre los factores locales encontramos irritación crónica de varios tipos: traumatismos como los químicos, los térmicos y los bacterianos.

Algunos pacientes evitan tomar sus medicamentos; o bien, los retienen en la boca, lo cual tiene implicaciones psicológicas, esto ocasiona que presenten una lesión química frecuente.

Las lesiones clínicas pueden ser desde una pequeña placa de hiperqueratosis, hasta una amplia lesión hiperqueratósica, no se presenta dolor, aunque cuando la lesión se fisura se vuelve dolorosa y puede transformarse en maligna. La lesión es blanco-amarillenta y puede verse afectada cualquier zona de la mucosa.

Los pacientes tienden a presentar cuadros de debilidad general, por la falta de nutrición adecuada o porque sus mecanismos de defensa se encuentran disminuidos, ya sea por una desnutrición previa o por alguna otra enfermedad sistémica para la que requieran de tratamiento con antibióticos por tiempo prolongado.³⁸

También es común que presenten mala higiene bucal, por lo que tienden a perder comúnmente piezas dentales, bruxismo, lo que ocasiona una constante succión o bien automordidas, son frecuentes las lesiones cariosas

y enfermedades periodontales por la falta de higiene, dando lugar a maloclusiones y una mala masticación que favorece la reducción de minerales y vitaminas, sustancias que favorecen las mucosas epiteliales.



Fig.19. desgaste por bruxismo.²⁷

Las úlceras traumáticas se pueden definir como consecuencia de cualquier traumatismo que afecta la mucosa oral, se pueden encontrar en la lengua, los carrillos o los labios. También pueden ser ocasionadas por iatrogenias como la lesión ocasionada por la fresa durante la intervención odontológica, en lo que hay que tener especial cuidado, pues el paciente se encuentra ansioso y puede presentar movimientos bruscos relacionados con la ansiedad; o bien, presentar conductas como tabaquismo u alcoholismo asociados también al estrés, pero principalmente a la depresión y con sus respectivas consecuencias orales, causadas por el aumento de la temperatura, cambios de pH que irritan constantemente la mucosa bucal causando cambios hiperplásicos y /o hipertróficos; el intercambio gaseoso y la temperatura que produce el cigarro dan como consecuencia resequeidad constante en la superficie de la mucosa bucal que puede estar asociada con la aparición de alteraciones en la lengua.³⁸



Todo esto es importante puesto que las lesiones que se presenten en cavidad oral, por muy simples que parezcan, pueden desarrollar cáncer bucal.



CONCLUSIONES

El paciente con un trastorno depresivo mayor tiene dificultades para interactuar en el medio bio-psico-social en el que tiene que desenvolverse, el cirujano dentista, tiene la responsabilidad de reconocer al paciente con este trastorno, para así identificar la sintomatología que presenta, y efectuar su diagnóstico para brindar la atención adecuada; aún, si el paciente nos refiere padecer esta enfermedad, puesto que los medicamentos antidepresivos que estos consumen tienen interacciones con los anestésicos locales y algunos medicamentos que suelen usarse en el consultorio, así como repercusiones bucales de importancia, como enfermedad periodontal, pero principalmente lesiones de tipo traumático generadas por estados ansiosos que pueden ser previos al episodio depresivo.

Para obtener mejorías notables, es importante la remisión al especialista e interactuar con el paciente, ya que los estados depresivos imposibilitan al paciente a cuidar de sí mismo, y mucho menos el mantener una atención odontológica constante, puesto que es un trastorno incapacitante, el cual, el sujeto en muchas ocasiones no es consciente de padecer. El trato al paciente es fundamental, puesto que la hipersensibilidad emocional puede ser malinterpretada por el paciente como un trato brusco o desconsiderado por parte del cirujano dentista. Cabe destacar que esta enfermedad resulta costosa, no solo por el elevado costo de los antidepresivos y la psicoterapia, ya que el paciente durante un episodio depresivo puede perder su trabajo, su círculo social, su salud, y el interés por su propia vida; por todo esto, la relación médico-paciente debe ser estrecha, ya que por la influencia que se puede ejercer en esta profesión sobre otro ser humano es determinante para contribuir a la motivación y mejorar el estado de salud del paciente.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. A.R. Crossman, D. Neary, ***Neuroanatomía Texto y Atlas en Color***, Editorial Masson.
2. Claudia Beal, MN, RN, Alexa K. Stuijbergen, Dolores V. Sands and Adama Brown, ***Depression in Multiple Sclerosis: A Longitudinal Analysis***. The University of Texas at Austin, 1700 Red River Drive, Austin, Texas 78701-1412, 512-232-4710.
3. Corrado Barbui, MD, Eleonora Esposito, MD and Andrea Cipriani, MD ***Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Suicide: a Systematic Review of Observational Studies***. Department of Medicine and Public Health, Section of Psychiatry and Clinical Psychology, University of Verona, Policlinico GB Rossi, Piazzale Scuro 10, 37134 Verona, Italy; fax 39 045-8027498;
4. Dale Purves, et. al. ***Invitación a la Neurociencia*** Edit. Panamericana 2001.
5. Dan G. Blazer ***Síndromes Depresivos en Geriatría***, Editorial Doyma, 1984.
6. Dantzer R, O'Connor J, Freund GG, Jhonson RW, Kelley KW. ***From Inflammation to Sickness and Depression: When the Immune System Subjugates the Brain***. Nature 2008, 9:46-57.
7. Dantzer R. ***Cytokine- Induce Sickness Behavior; here do we Stand? Brain Behav***. Immun. 2001, 15:7-24.
8. Delgado PL, Miller HL, Salomón RM, et al. ***Tryptophan-Depletion Challenge in Depressed Patients with Desipramine or Fluoxetine; Implications for the Role of Serotonin in the Mechanism of Antidepressant action***. *Biol Psychiatry*, 1999;46:212-220.
9. E.A. Newsholme, A.R. Leech, ***Bioquímica Médica***, Editorial Interamericana Mc Graw Hill.



-
10. Frank G Gilliam, John J Barry, Bruce P Hermann, Kimford J Meador, Victoria Vahle, Andres M Kanner, ***Rapid Detection of Major Depression in Epilepsy: a Multicentre Study***, *Lancet Neurol* 2006; 5: 399–405 Published Online, April 3, 2006.
 11. Goodwin FK, Bunney WF. ***Depression Following Reserpine: A Re-evaluación***. *Semin Psychiatry*, 1971; 3: 435-448.
 12. Gregor Hasler, et. al. ***5-HT1A Receptor Binding in Temporal Lobe Epilepsy Patients With and Without Major Depression***, Mood and Anxiety Disorders Program, Intramural Research Program, National, Institute of Mental Health, National Institutes of Health, Bethesda, USA, *Biol Psychiatry*. 2007 December 1; 62(11): 1258–1264.
 13. Harold I. Kaplan, Benjamin Sadok, ***Manual de Psiquiatría de Urgencias*** Editorial Médica Panamericana.
 14. Harold I. Kaplan, Benjamin Sadok, ***Sinopsis de Psiquiatría 8ª*** Edición, Editorial Panamericana
 15. Harrison, ***Principios de Medicina Interna vol. II***, Editorial Interamericana Mc GrawHill.
 16. Javier García-Campayo, et al. ***Relationship of Somatic Symptoms With Depression Severity, Quality of Life, and Health Resources Utilization in Patients With Major Depressive Disorder Seeking Primary Health Care in Spain*** *Companion J Clin Psychiatry*. 2008; 10(5): 355–362.
 17. João M. Bessa, ***A Trans-Dimensional Approach to the Behavioral Aspects of Depression*** *Front Behav Neurosci*. 2009; 3: 1.
 18. John A. Kiernan, ***BARR, El Sistema Nervioso Humano, un punto de vista anatómico***, 8ª Edición, Editorial Mc Graw Hill.



19. Juan J. López Ibar Aliño, Manuel Valdés Miyar **Manual Diagnóstico de los Trastornos Mentales Texto Revisado (DSM IV TR)** Editorial Masson, 2002.
20. Kaplan-S **Trastornos del Estado de Ánimo**. En Edmonton JC, Gabbard OG, Grebb AJ. Manley M, Pataki SC, Sussman N. (eds). Sinopsis de psiquiatría. Waverly Hispánica, 2003:534-535.
21. Larry Lawhorne, MD **Depression in the Older Adult** Geriatric medicine: an evidence-based approach. 4th edition. New York: Springer-Verlag; 2003.p. 1168, 1171.
22. Mc Phee, **Fisiopatología Médica, una introducción a la medicina clínica** 5ª Edición, Editorial Manual Moderno.
23. Medina-Mora MA, Borges G, Lara MC, Benjet C, Blanco JJ, Bautista CF, et. al: **Prevalencia de Trastornos Mentales y Uso de Servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México**, *Salud Mental*, 26(4):1-16, 2003.
24. Meyer JH, **Imaging the Serotonin Transporter during Major Depressive Disorder and Antidepressant**. *Psychiatry Neurosci* 2007;32(2):86-102 Review.
25. Pariante CM, Miller AH, **Glucocorticoid Receptors in Major Depression: Relevance to Pathophysiology and Treatment**, *Society of Biological Psychiatry* 2001, 49: 391-404.
26. Pavón L, Sandoval G, Hernández M, Loria F, Andoval G. **The Cytokine Response in Major Depressive Disorder Patients Before Treatment**, *Journal of Neuroimmunology* 2006, 172:156-165.
27. Philip Sapp, D.D.S., M.S. **Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea** Editorial Harcourt 2002.
28. Potter W. Grossman G, Rudofefer M. **Noradrenergic Function in Depressive Disorders**. In: Mann J, Kupfer D, eds. *Biology of*



- Depressive Disorders. Part A: A Systems Perspective. New York, NY: Plenum Press; 1993: 1-27.
29. Renato D. Alarcón Guido Mazzotti, Humberto Nicolini ***Psiquiatría Manual Moderno***.
30. Ressler KJ, Nemeroff CB. ***Role of Norepinephrine in the Pathophysiology and Treatment of Mood Disorders***, Biol Psychiatry, 1999; 46:1219-1233.
31. Robert Gibbons, ***Proper Studies of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors are Needed for youth with Depression***, Department of Psychiatry, Columbia University, and the New York State Psychiatric Institute, New York, USA. DOI:10.1503/cmaj.081989.
32. Sergio Sánchez-García, CD, M en C^l ***Usefulness of two Instruments in Assessing Depression Among Elderly Mexicans in Population Studies and for Primary Care*** Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Área de Envejecimiento. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social, México
Department of Family Practice and Community Medicine. University of Pennsylvania, USA. School of Public Health and Policy, Department of Public Health Analysis, Drug Abuse Research Program de Morgan State University, USA. Departamento de Psiquiatría Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social, México.
33. Shiro Kinoshita, D.D.S. ***Atlas a color de Periodoncia*** Editorial Espaxs- publicaciones médicas 2001.
34. Slone LB; Norris FH, Murphy AD, Perilla J, et al, ***Epidemiology of major Depression in four Cities in Mexico***. Depress Anxiety 2006;23(3):158-67.



-
35. Stuart Ira Fox ***Fisiología Humana***, Mc Graw Hill Interamericana.2003
 36. Tsao CW, Lin YS, Chen CC, Bai CH, Wu SR. ***Cytokines and Serotonin Transporter in Patients with Major Depression***. Prog in Neuropsychopharmacol & Biol Psychiatry 2006;30:899-905.
 37. William F. Ganong, ***Fisiología Médica***, 20ª Edición, Editorial Manual Moderno.
 38. Juana Galicia, Bertha Vivanco, Lidia Lozano, Laura Martínez, Marco A. López, ***Lesiones de Tejido Blandos Bucodentales en Pacientes Psiquiátricos Hospitalizados, México 1999***. Vol. LVIII, No. 3 Mayo-Junio 2001, pp 90-97.
 39. www.astrolandia.net/.../temperamentosalud.jpg
 40. www.asociacioneducar.com.ar
 41. [bp³.blogspot.com](http://bp3.blogspot.com)
2008/03/neurotransmisores-generalidades.html
 42. www.al2.org
 43. www.carampangue.cl
 44. www.latercera.com
 45. www.icarito.cl/ugn/images/portal
 46. www.addison.es/imag/adrenales.jpg
 47. www.reportaje.org
 48. www.enyo.es/enciclopedia
 49. www.newsx.com/files/images/depression_3jpg
 50. www.math.umd.edu
 51. www.foro.elaleph.com
 52. www.wikipedia.org
 53. www.hepatoinfo.com