

Depresión

La depresión clínica, es una enfermedad grave y común que afecta física y mentalmente en el modo de sentir y de pensar. La depresión puede provocar deseos de alejamiento de familia, amigos, trabajo, y escuela. Puede además causar ansiedad, pérdida del sueño, del apetito, y falta de interés o placer en realizar diferentes actividades.

Factores Biológicos Se ha demostrado que en personas deprimidas aparece una disminución de monoaminas biógenas como la serotonina, noradrenalina y dopamina a nivel del sistema nervioso central; además 4 de alteraciones neuroendocrinas, modificaciones neuroanatómicas y desarreglos de interacción entre los sistemas inmune y neuroendocrino.

el receptor 5-HT_{1A}, un receptor que señala vía la familia G_i de las proteínas G, ya que dependiendo de su densidad y localización pre- o post-sináptica tiene un impacto diferencial en el déficit de la transmisión serotoninérgica.

- A) Auto-receptor 5-HT_{1A} El polimorfismo C(-1019)G en el promotor del gen del receptor 5-HT_{1A} revela otro mecanismo fisiopatológico de la DM. Este cambio de nucleótido provoca su transcripción diferencial en el SNC, pues los portadores del alelo G tienen mayor densidad del receptor en el rafe dorsal (RD) y mayor asociación con la DM. El grado de expresión del auto-receptor depende de la composición alélica, acorde con el genotipo CC<CG Aun cuando no hay una prueba directa del anterior mecanismo fisiopatológico, sí hay alguna evidencia clínica que lo apoya. Por ejemplo, se sabe que los antagonistas del 5-HT_{1A} reducen la latencia terapéutica de los antidepresivos. Esta sinergia clínica obedece a que los SSRIs desensibilizan al auto-receptor 5-HT_{1A} por un mecanismo que implica su desacoplamiento con la proteína G y no vía la disminución en la densidad del receptor.⁶³⁻⁶⁵ En conclusión, la atenuación de la señalización del auto-receptor 5-HT_{1A} puede lograrse a través de la desensibilización o por medio de sus antagonistas. En ambos casos el resultado es que las neuronas del RD se liberan de su auto-inhibición
- B) B) Receptor post-sináptico 5-HT_{1A} Estudios con PET en pacientes no tratados con antidepresivos revelan consistentemente una menor densidad del receptor 5-HT_{1A} en la CPF, el hipocampo y la amígdala. Este cambio molecular también ocurre en la CCA tanto de pacientes cuyo diagnóstico es algún síndrome de ansiedad, como en aquellos que padecen ansiedad y depresión. Esto es de esperarse porque la comorbilidad entre la ansiedad y la depresión es la regla.³⁰ Los receptores a la 5-HT que mayormente se expresan en la CPF son el 5-HT_{1A} y el 5-HT_{2A}; el primero se localiza en el soma y las dendritas basales de las neuronas piramidales, mientras que el segundo se ubica en la dendrita apical. En estas neuronas el 5-HT_{1A} estimula un eflujo de K⁺ a través de canales tipo GIRK. La acción inhibitoria incluye a las neuronas de las capas II y III de la CPF. Por lo tanto, la menor densidad post-sináptica del 5-HT_{1A} puede implicar que en la DM suceda una alteración en el procesamiento de la información intracortical e interhemisférica, así como en la retroalimentación entre la corteza y el sistema límbico. La manipulación génica en el roedor de las proteínas que participan en la señalización del receptor 5-HT_{1A} también fundamenta su papel relevante en la conducta anti- (mayor función) o pro-depresiva (menor función). Por ejemplo, al prolongar la señalización de este

receptor, ya sea por una mutación en la subunidad G α 2 que impide su interacción con las proteínas RGS,76 o eliminando la expresión de RGS6,77 el fenotipo obtenido son ratones con conducta antidepresiva y ansiolítica. Desde luego se requiere mayor conocimiento sobre cómo el receptor 5-HT1A regula la comunicación entre las áreas corticales y con el sistema límbico, para elaborar hipótesis más precisas sobre su papel en la conducta afectiva y cognitiva.

- C) c) Receptores 5-HT2 Los subtipos de receptor 5-HT2 que se expresan con mayor abundancia en el cerebro son el 5-HT2A y el 5-HT2C. El 5-HT2A se expresa en el sistema límbico y la CPF, sin embargo la evidencia sobre el sentido en que cambia su densidad en la DM es controversial ya que se reportan tanto un aumento como una disminución, o incluso sin cambio. Al receptor 5-HT2A se le relaciona más con la esquizofrenia (el antipsicótico atípico clozapina es un antagonista de este receptor) o con estados alterados de la conciencia como las alucinaciones (el LSD es un agonista de este receptor)
- D) D) Receptores a la NA Como ya se mencionó, pacientes con DM sin prescripción o sin trazos de antidepresivos al momento del deceso, revelan un aumento robusto en la densidad del receptor α 2-adrenérgico en el LC.44 En el RD la densidad de este receptor no cambia, descartando que su aumento en el LC sea una respuesta compensatoria al déficit noradrenérgico. La mayor expresión del receptor α 2-adrenérgico en el LC estaría reduciendo la liberación de NA en la corteza y el sistema límbico, debido a que al ubicarse pre-sinápticamente inhibe a los canales de calcio que median la liberación de neurotransmisores

Dentro del cuadro clínico podemos encontrar Tristeza, ansiedad o sentimiento de vacío persistentes. Pérdida de interés en actividades que antes producían placer, incluyendo la actividad sexual. Fatiga o pérdida de energía. Pérdida de apetito (pérdida de peso) o aumento del apetito (aumento del peso)

El diagnóstico consiste en

- Exploración física. En algunos casos, la depresión puede estar relacionada con un problema de salud físico no diagnosticado.
- Análisis de laboratorio. hemograma completo o analizar la glándula tiroides para asegurarse de que funcione correctamente.
- Evaluación psiquiátrica DSM-5. El profesional de salud mental puede utilizar los criterios que se describen en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5), publicado por la American Psychiatric Association (Asociación Estadounidense de Psiquiatría).

Tratamiento

Tratamiento farmacológico con antidepresivos: Los antidepresivos se utilizan para corregir desequilibrios en los niveles de las sustancias químicas del cerebro, especialmente la serotonina, un químico cerebral que transmite mensajes en el área del cerebro que controla

las emociones, la temperatura corporal, el apetito, los niveles hormonales el sueño y la presión sanguínea. Los antidepresivos actúan incrementando los niveles de serotonina en las células del cerebro.

Psicoterapia: Según la *European Association for Psychotherapy* (EAP), la psicoterapia podría definirse como un tratamiento o intervención terapéutica integral, deliberada y planificada, basada en una formación amplia y específica en alteraciones del comportamiento, enfermedades o necesidades más amplias de desarrollo personal, relacionadas con causas y factores psicosociales y psicosomáticos.

Esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno grave del neurodesarrollo que dura toda la vida y que afecta la forma cómo una persona piensa, siente y se comporta. Las personas con esquizofrenia pueden tener delirios, alucinaciones, lenguaje o comportamiento desorganizado y capacidad cognitiva alterada. Pueden escuchar voces o ver cosas que no están allí. Pueden pensar que otras personas están leyendo sus mentes, controlando sus pensamientos o intentando hacerles daño. Estos comportamientos pueden asustar y desconcertar a las personas con la enfermedad y hacer que se aislen de los demás o se pongan sumamente agitados. También puede hacer que sea aterrador o desconcertante para las personas que los rodean. Las personas con esquizofrenia a veces hablan sobre cosas extrañas o inusuales, lo que puede dificultar el mantener una conversación con ellos. Pueden sentarse durante horas sin hablar ni moverse. A veces, las personas con esquizofrenia parecen estar perfectamente bien hasta que hablan de lo que están pensando.

Muchos factores pueden causar esquizofrenia, entre ellos:

- Genética. A veces, la esquizofrenia es hereditaria. Sin embargo, es importante saber que solo porque alguien en una familia tiene esquizofrenia, no significa que otros miembros de la familia también la tendrán.
- Medio ambiente. Muchos factores ambientales pueden jugar un papel, entre ellos, vivir en la pobreza, los entornos estresantes y la exposición a virus o problemas nutricionales antes del nacimiento.
- Perturbaciones en las estructuras, función o química del cerebro. Estas interrupciones pueden ser el resultado de factores genéticos o ambientales y, a su vez, pueden causar esquizofrenia. Los científicos han aprendido mucho sobre la esquizofrenia, pero se necesitan más investigaciones para ayudar a explicar sus causas.

Una de las aportaciones más importantes relacionadas con la etiología de la esquizofrenia, ha sido la hipótesis dopaminérgica, la cual en sus inicios, postuló el incremento de la actividad dopaminérgica cerebral de la vía mesolímbica (Carlsson 1963, Seeman 1976, Farde 1988). Posteriormente con base en esta teoría se sugirió la existencia de una regulación diferencial en las proyecciones dopaminérgicas cerebrales, en donde se presentaba una disminución del tono cortical de la función dopaminérgica, especialmente en la corteza prefrontal, lo cual puede estar relacionado con una relativa hiperactividad en las estructuras subcorticales. Anteriormente se pensaba que los receptores dopaminérgicos D2 tenían su más alta expresión en el estriado, sin embargo, estudios recientes en los que se ha utilizado tomografía por emisión de positrones (PET), no han podido demostrar cambios en las densidades de los D2 en el estriado de pacientes con esquizofrenia (Farde 1990, Hietala 1994, Martinot

1990, Nordström 1995), lo que sugiere que otros receptores pueden estar involucrados en la fisiopatología. Se ha implicado a la corteza prefrontal y algunas estructuras límbicas como la corteza del cíngulo en la fisiopatología de la esquizofrenia, ya que se piensa que estas estructuras contribuyen particularmente con el empeoramiento de los síntomas negativos y cognoscitivos y en menor medida, con la presencia de los síntomas positivos.

Actualmente se piensa que el receptor 5HT₂ tiene implicación en su etiopatogenia, hecho que se fundamenta en el perfil farmacológico de la clozapina y su efectividad tanto en síntomas positivos como en síntomas negativos. Se ha observado una alta correlación entre la concentración de catabolitos de dopamina y 5-HT en líquido cefalorraquídeo (LCR) (Kahn 1995). Los síntomas negativos se han relacionado con una reducción en la transmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal. Los antagonistas serotoninérgicos, como la clozapina, facilitan la liberación prefrontal de dopamina, disminuyendo los síntomas negativos. Otro neuropéptido de gran importancia es el glutamato, específicamente, los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), ya que se ha observado que la fenciclidina actúa bloqueando estos receptores que son excitatorios para el glutamato, y se relacionan con conductas similares a las observadas en la esquizofrenia. El receptor NMDA tiene un sitio específico que reconoce a la glicina, así como al D-isómero de serina, sustancias que activan a este receptor. La teoría del glutamato proviene del tratamiento de los pacientes con glicina, D-serina o cicloserina, mostrando una mejoría en los síntomas negativos (Sawa 2002). Existen múltiples evidencias de que la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo, entre ellas es el típico inicio durante la adolescencia, la presencia de alteraciones estructurales y neurofuncionales al inicio de la enfermedad y estas alteraciones no progresan en la mayoría de los casos con el tiempo (Murray 1987, Weinberger 1995). Los estudios epidemiológicos han aportado mayor soporte a esta hipótesis mostrando que se encuentran déficits intelectuales premórbidos, en etapas tempranas del desarrollo (Horan 2003) y los estudios neuropatológicos muestran una citoarquitectura cerebral alterada, indicando un trastorno de esta naturaleza. Sin embargo, la alteración en el neurodesarrollo puede no asociarse a todos los individuos que sufren de esquizofrenia y algunos autores argumentan que hay subtipos de la enfermedad, relacionados o no con el neurodesarrollo, (Murray 1992) e incluso un subtipo neurodegenerativo de la enfermedad (DeLisi 1995).

Los modelos de circuitos neuronales que se encuentran alterados en la esquizofrenia incluyen circuitos que involucran una retroalimentación cortico-subcortical (Alexander 1988). Estos incluyen cinco circuitos basados en una región cortical primaria: motora, oculomotora, prefrontal dorsolateral, orbitofrontal lateral y cíngulo. El circuito dorsolateral media las funciones "ejecutivas" (planeación y "memoria durante el trabajo"); el cíngulo anterior media la motivación y el circuito lateral orbitofrontal las respuestas conductuales apropiadas para el contexto. Se ha considerado que estos circuitos están involucrados en la esquizofrenia, ya que se ha mencionado como características esenciales de la enfermedad las alteraciones en la función ejecutiva, la apatía y la desinhibición (Weinberger 1995, Goldman 1994). La vulnerabilidad a la esquizofrenia es probablemente genética, de acuerdo a los hallazgos de estudios genéticos en gemelos y de adopción (Gottesman, 2003). Sin embargo, la vulnerabilidad puede estar influenciada por otros factores etiológicos adquiridos, tales como las

complicaciones perinatales o el estrés familiar. Así se consideran factores de riesgo probables: la consanguinidad con quienes presentan trastornos psiquiátricos mayores, factores estresantes identificables perinatales y del desarrollo, y trastornos de personalidad premórbida de tipo paranoide, esquizoide o esquizotípico. De tal forma, estos hallazgos y los más recientes sobre neuropatología y bioquímica indican que la esquizofrenia es un padecimiento con etiología multifactorial que condiciona alteraciones en el neurodesarrollo y predispone a un proceso neurodegenerativo al iniciar los síntomas psicóticos.

El cuadro clínico se caracteriza por síntomas psicóticos, que incluyen delirios, alucinaciones, pensamiento y lenguaje desorganizados y comportamiento extraño e inapropiado. Entre los síntomas psicóticos se incluye una pérdida de contacto con la realidad.

Diagnostico

- Exploración física. Se puede realizar para descartar otros problemas que podrían estar causando los síntomas y para detectar cualquier complicación relacionada.
- Análisis y pruebas de detección. Pueden incluirse pruebas que permitan descartar afecciones con síntomas similares, y para detectar el consumo de alcohol y drogas.
- Evaluación psiquiátrica.
- Criterios de diagnóstico para la esquizofrenia. El médico o profesional en salud mental puede aplicar los criterios establecidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), publicado por la American Psychiatric Association (Asociación Estadounidense de Psiquiatría).

Tratamiento

Antipsicóticos de segunda generación

Estos nuevos medicamentos de segunda generación son generalmente preferidos porque presentan un menor riesgo de efectos secundarios graves que los antipsicóticos de primera generación.

- Aripiprazol (Abilify)
- Asenapina (Saphris)
- Brexpiprazol (Rexulti)
- Cariprazina (Vraylar)
- Clozapina (Clozaril, Versacloz)

- Iloperidona (Fanapt)
- Lurasidona (Latuda)
- Olanzapina (Zyprexa)
- Paliperidona (Invega)
- Quetiapina (Seroquel)
- Risperidona (Risperdal)
- Ziprasidona (Geodon)

Antipsicóticos de primera generación

Estos antipsicóticos de primera generación tienen efectos secundarios frecuentes y potencialmente significativos, entre ellos, la posibilidad de desarrollar un trastorno del movimiento (discinesia tardía), que puede o no ser reversible. Los antipsicóticos de primera generación incluyen los siguientes:

- Clorpromazina
- Flufenazina
- Haloperidol
- Perfenazina

Antipsicóticos inyectables de acción prolongada

Algunos antipsicóticos pueden administrarse por inyección intramuscular o subcutánea. Normalmente se administran cada dos o cuatro semanas, de acuerdo con el medicamento..

Los medicamentos comunes que están disponibles en forma de inyección incluyen:

- Aripiprazol (Abilify Maintena, Aristada)
- Decanoato de flufenazina
- Decanoato de haloperidol
- Paliperidona (Invega Sustenna, Invega Trinza)
- Risperidona (Risperdal Consta, Perseris)

Intervenciones psicosociales

Una vez que la psicosis retrocede, además de continuar con los medicamentos, las intervenciones psicológicas y sociales (psicosociales) son importantes. Estas pueden incluir:

- Terapia individual. La psicoterapia puede ayudar a normalizar los patrones de pensamiento. Además, aprender a lidiar con el estrés e identificar los primeros signos de advertencia de una recaída puede ayudar a que las personas con esquizofrenia manejen su enfermedad.
- Capacitación en habilidades sociales. Esto se centra en mejorar la comunicación y las interacciones sociales y en mejorar la capacidad para participar en las actividades diarias.
- Terapia familiar. Esto proporciona apoyo y educación a las familias que se enfrentan a la esquizofrenia.
- Rehabilitación vocacional y apoyo para conseguir trabajo. Esto se enfoca en ayudar a que las personas con esquizofrenia se preparen para tener un trabajo, lo encuentren y lo conserven.

Hospitalización

Durante los períodos de crisis o de síntomas graves, es posible que se requiera hospitalizar al paciente para garantizar seguridad, alimentación correcta, horas de sueño adecuadas e higiene básica.