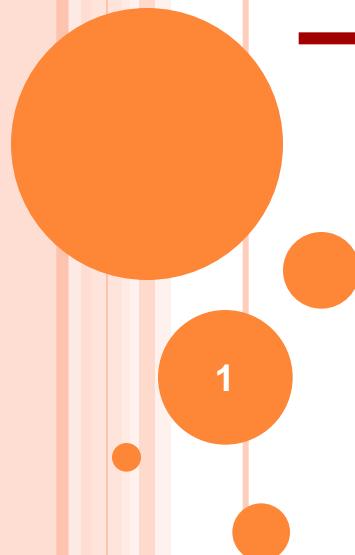


ESTRÉS COMO FACTOR DESENCADENANTE DE LA DEPRESIÓN EN LA POBLACIÓN DE ADOLESCENTES Y JÓVENES



Dr. Ricardo Bustamante Quiroz

AGOSTO 2012

DEPRESIÓN: SINTOMAS FUNDAMENTALES

- Animo depresivo (tristeza patológica)
- Pérdida de interés en actividades placenteras (anhedonia)
- Pérdida de la energía vital



MANIFESTACIÓN DE LA DEPRESIÓN EN ADOLESCENTES

- **Irritabilidad, disforia, impulsividad.**
- **Desinterés por las actividades lúdicas**
- **Cambios en el rendimiento escolar**
- **Sentimientos de inferioridad con respecto al grupo**
- **Aislamiento, retraimiento social**
- **Cambios en el sueño: hipersomnia**
- **Cambios en el apetito: anorexia, hiperfagia.**

DEPRESION

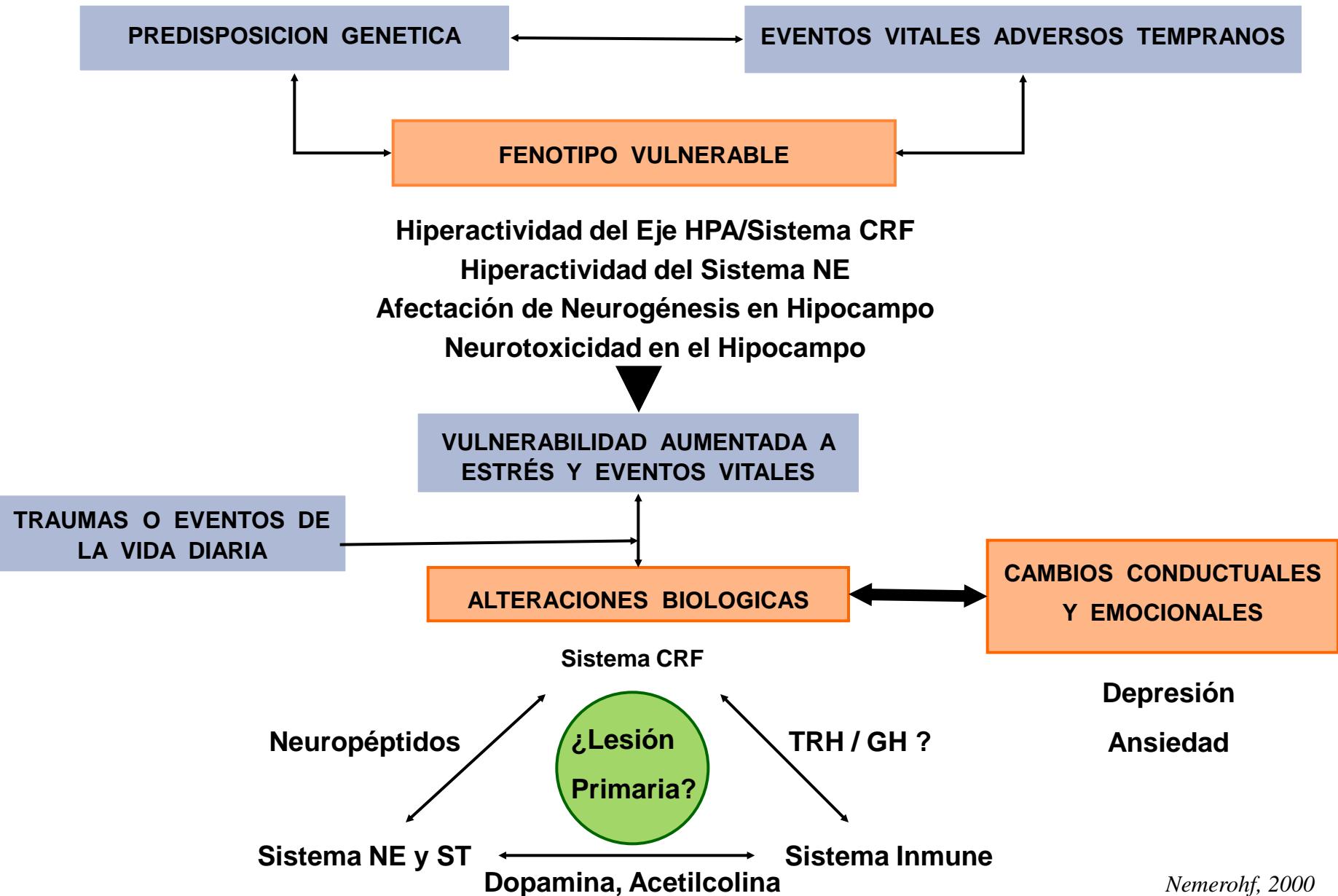
- **Prevalencia alta y en aumento**
- **Mayor frecuencia en sexo femenino: relación 2 : 1**
- **Generalmente son trastornos crónicos**
- **Tienen una evolución recurrente: tasa mayor del 50%**
- **Alta mortalidad (15%) por suicidio.**
- **La respuesta parcial al tratamiento es más común que la respuesta total.**
- **Más del 50% de los pacientes deprimidos discontinúan el tratamiento prematuramente.**



ESTRÉS

- **Reacción a sucesos durante la vida que alteran el mantenimiento de la estabilidad del individuo en los aspectos fisiológicos, cognitivos y emocionales.**
- **Tales eventos representan una amenaza a la capacidad de adaptación de la persona e interfieren en su rutina o en su funcionamiento habitual.**
- **El estrés refleja los factores que interfieren con la homeostasis de los sistemas fisiológicos y psicológicos.**

MODELO DE ESTRÉS - DIÁTESIS DE LA DEPRESIÓN



GENES CANDIDATOS (DE VULNERABILIDAD)

Polimorfismos:

- Gen 5-HTTLPR Transportador de serotonina
- Gen D4DR Receptor de dopamina
- Gen MAO-A Degradación de catecolaminas

5-HTLPR -TRANSPORTADOR DE SEROTONINA

- Codifica a la proteína que recaptcha la serotonina del espacio sináptico y la transporta al interior de la célula para su reciclaje.
- Dos alelos posibles: l (large) y s (short)
- Estudios han relacionado una mayor expresión del alelo s con rasgos de neuroticismo, ansiedad, depresión y “evitación de riesgos”.

PAPEL DE LOS EVENTOS VITALES

- **Desde 1940 la edad de inicio de la depresión ha ido disminuyendo (de 35 a 28 años).**
- **Incidencia en familias de pacientes ha aumentado.**
- **El mayor estrés de la vida cotidiana puede anticipar la expresión genética.**



PAPEL DE LOS EVENTOS VITALES

TRAUMA VITAL TEMPRANO

- **Teoría psicoanalítica:**

- Separación temprana traumática de un objeto de apego significativo.
- La pérdida predispone al individuo a la depresión, que es gatillada por pérdidas adultas que reviven la experiencia traumática temprana.

TRAUMA INFANTIL Y PSICOPATOLOGÍA

- **El ser humano experimenta diferentes tipos de estrés durante su vida. Una adecuada respuesta a estos estresores es necesaria para la supervivencia.**
- **Si la severidad o la cronicidad de la experiencia estresante excede la capacidad adaptativa el sujeto estará predisposto a presentar trastornos en múltiples órganos y sistemas.**



TRAUMA INFANTIL Y PSICOPATOLOGÍA

- **El abuso emocional en la infancia y la negligencia son ampliamente encontrados en antecedentes de personas con trastorno mentales.**
- **La experiencia de abuso emocional sostenido y negligencia en la niñez no es específica para la expresión de algún trastorno y se ha demostrado que confiere riesgo a un amplio rango de condiciones psicopatológicas.**
- **El abuso físico y sexual se encuentra como predictor más frecuente de trastornos depresivos, trastorno límite de personalidad y suicidio**



ALTERACIONES EN EL SISTEMA DEL CRF DEBIDAS AL TRAUMA TEMPRANO

Estudios en roedores y primates no humanos muestran incremento en el número de neuronas de CRF e hiperactividad del Eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (HHA), basal y en respuesta al estrés

Plotsky 1993, Ladd 1996, Nemeroff 2000

ALTERACIONES EN EL SISTEMA DEL CRF DEBIDAS AL TRAUMA TEMPRANO

Estudios en humanos con experiencias traumáticas tempranas, con y sin DM, demuestran elevación de ACTH mayor que controles ante la exposición a estrés.

La respuesta de cortisol sólo es mayor en pacientes con DM.

Ladd 2000, Sadek 2000

TRAUMA VITAL TEMPRANO

ALTERACIONES NEUROBIOLÓGICAS

- **Eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (HHA).**
- **Hormona liberadora de corticotrofina (CRH).**
- **Hipocampo.**
- **Sistema Noradrenérgico.**

Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse

Patrick O McGowan^{1,2}, Aya Sasaki^{1,2}, Ana C D'Alessio³, Sergiy Dymov³, Benoit Labonte^{1,4}, Moshe Szyf^{2,3}, Gustavo Turecki^{1,4} & Michael J Meaney^{1,2,5}

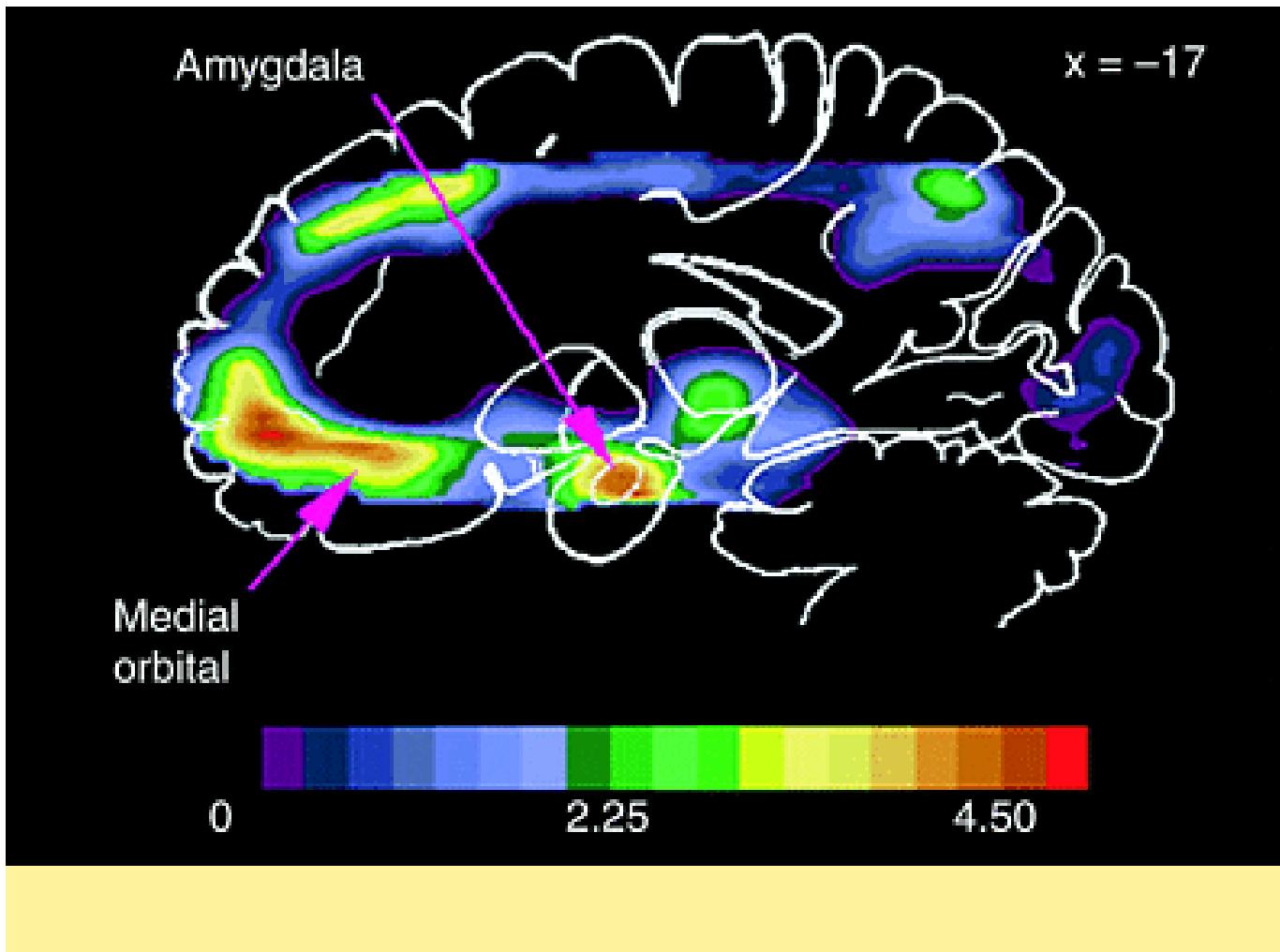
Maternal care influences hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) function in the rat through epigenetic programming of glucocorticoid receptor expression. In humans, childhood abuse alters HPA stress responses and increases the risk of suicide.

We examined epigenetic differences in a neuron-specific glucocorticoid receptor (NR3C1) promoter between postmortem hippocampus obtained from suicide victims with a history of childhood abuse and those from either suicide victims with no childhood abuse or controls. We found decreased levels of glucocorticoid receptor mRNA, as well as mRNA transcripts bearing the glucocorticoid receptor 1F splice variant and increased cytosine methylation of an NR3C1 promoter. Patch-methylated NR3C1 promoter constructs that mimicked the methylation state in samples from abused suicide victims showed decreased NGFI-A transcription factor binding and NGFI-A–inducible gene transcription. These findings translate previous results from rat to humans and suggest a common effect of parental care on the epigenetic regulation of hippocampal glucocorticoid receptor expression.

CAMBIOS ESTUCTURALES CEREBRALES EN DEPRESION

- Reducción en volumen del hipocampo en cuadros agudos y crónicos.
- Reducción de sustancia gris hipocampal en depresión crónica.
- Relación del tamaño del hipocampo con duración total de la depresión.
- Reducción en densidad y volumen de la corteza pre-frontal, y en el número, densidad y tamaño de glía y neuronas.

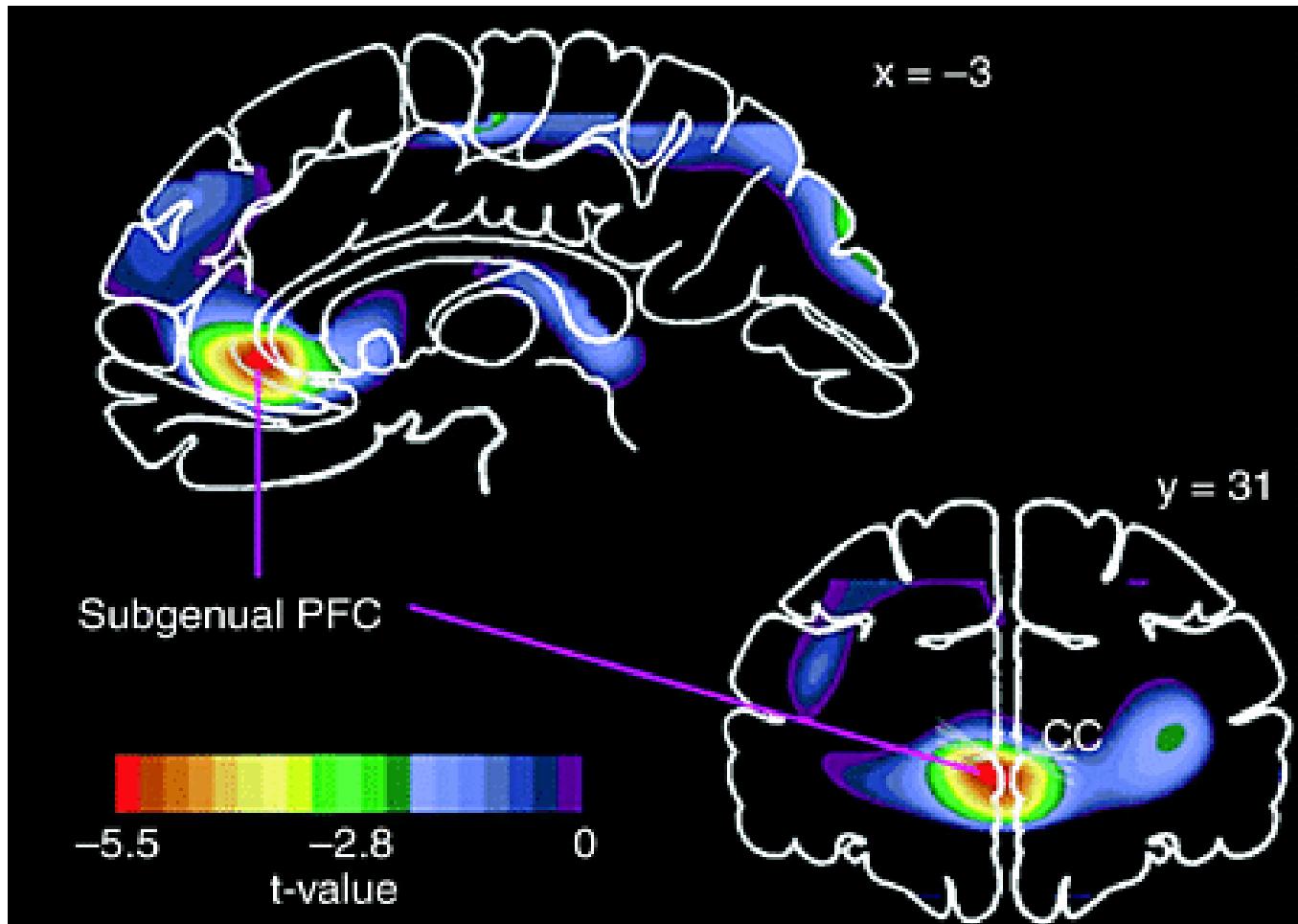
CORRELACION NEUROANATOMICA DE LA DEPRESION



Aumento del Metabolismo en la Amígdala
y en la Corteza Prefrontal Orbito Medial

Drevets, 2001

CORRELACION NEUROANATOMICA DE LA DEPRESION

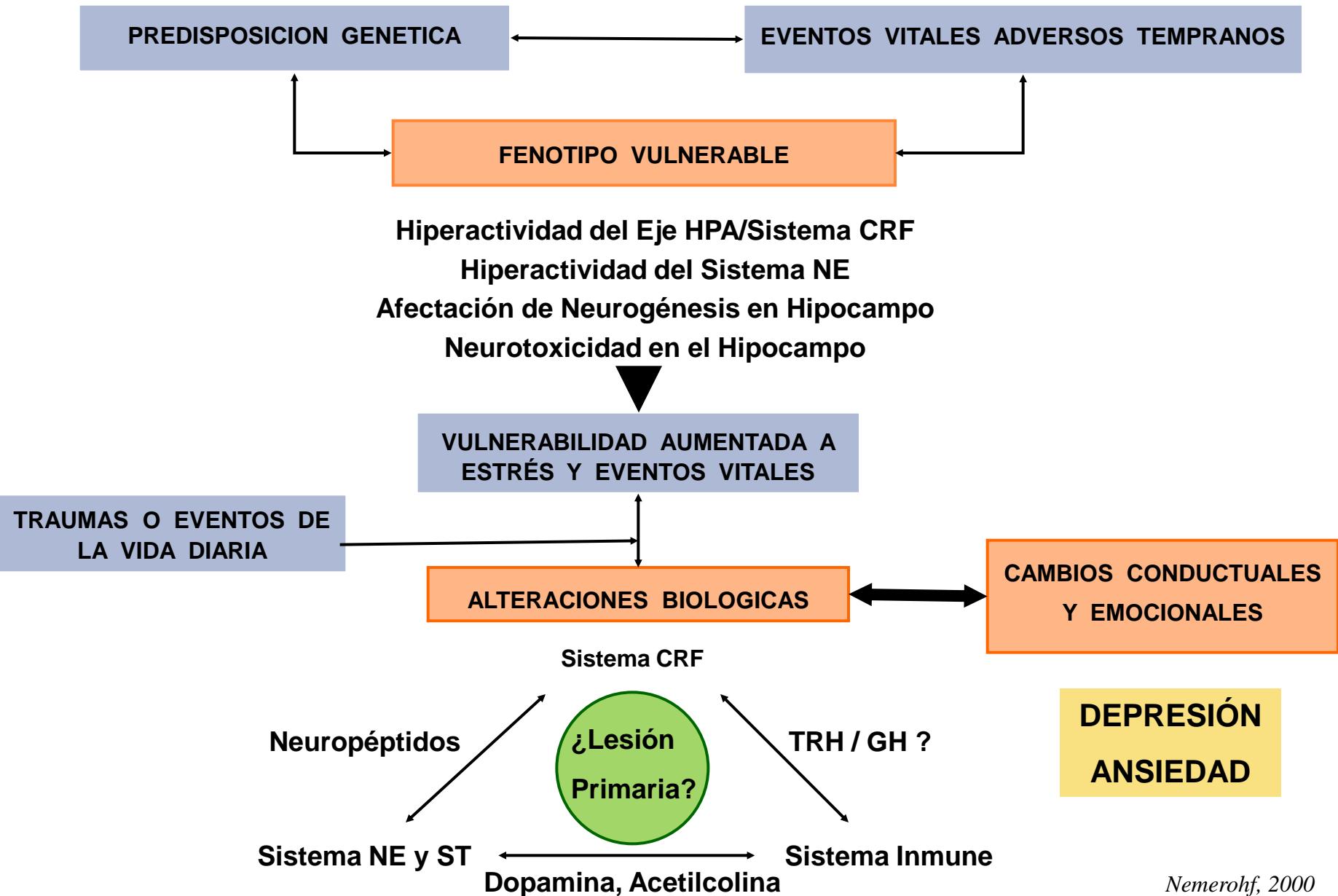


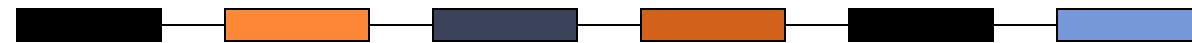
Disminución del Metabolismo en área subgenual de la
Corteza Prefrontal Cingular Anterior

19

Drevets, 2001

MODELO DE ESTRÉS - DIÁTESIS DE LA DEPRESIÓN





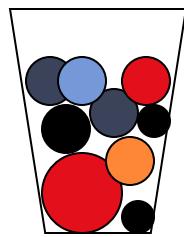
Alelo de riesgo



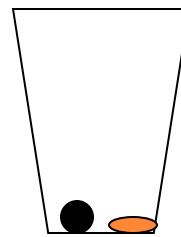
→ Factores ambientales

Riesgo

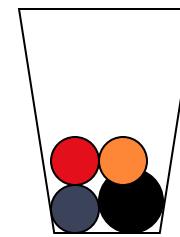
alto



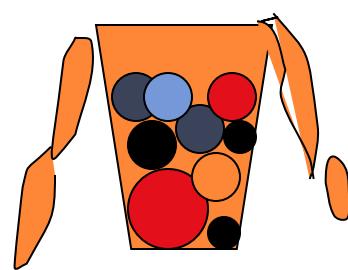
bajo



moderado



enfermedad



Genes predisponentes

WINDOWS IN TIME

- **Son tiempos determinados en que un gen depende para su expresión de cierto tipo de influencia ambiental**
- **En humanos se corresponden con los de mayor cambios neuroplásticos cerebrales: infancia temprana (15 meses a 4 años), infancia tardía (6-10 años), pubertad y adolescencia**



TABLA No. 87

PRINCIPALES PROBLEMAS PERCIBIDOS EN EL PAÍS POR ADOLESCENTES DE LIMA METROPOLITANA Y EL CALLAO 2002

PROBLEMAS PERCIBIDOS	Desempleo %	Pobreza %	Corrupción %	Violencia %	Inestabilidad política	Falta de confianza y liderazgo %	Otros
	37,5%	21,2%	13,0%	10,5%	2,5%	2,4%	12,9%

TABLA No. 88

SENTIMIENTOS FRENTA A PROBLEMAS NACIONALES EN ADOLESCENTES DE LA
POBLACIÓN DE LIMA METROPOLITANA Y EL CALLAO 2002

SENTIMIENTOS	Desilusión	Amargura y rabia	Resignación	Indiferencia	Otro
Total	28,5%	27,2%	3,9%	5,5%	34,9%

TABLA N°.90
**MAGNITUD DE TENSIÓN FRENTE A ESTRESORES COTIDIANOS EN LA POBLACIÓN
 ADOLESCENTE DE LIMA METROPOLITANA Y CALLAO 2002**

TIPO DE ESTRESOR PSICOSOCIAL	Nada o Poco	Regular	Mucho
	%	%	%
TRABAJO O ESTUDIO	52,2	27,1	20,7
PARIENTES	52,7	21,0	26,3
PAREJA	72,7	17,7	9,6
DINERO	57,8	26,6	15,6
LA SALUD	43,6	21,4	35,0
LA LEY	90,3	6,8	2,8

TABLA No. 102
**PREVALENCIA DE ACTUAL DE ALGUNOS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS EN LA POBLACIÓN ADOLESCENTE DE
 LIMA METROPOLITANA Y EL CALLAO 2002**

Trastornos clínicos según la CIE-10	Total %
TRASTORNOS PSICÓTICOS*	1,8
EPISODIO DEPRESIVO	8,6
DISTIMIA	0,1
FOBIA SOCIAL	7,1
TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA**	4,2
BULIMIA NERVOSA	0,8
CONDUCTAS BULÍMICAS***	3,8
ANOREXIA NERVOSA	0,1
TENDENCIA A PROBLEMAS ALIMENTARIOS****	8,3

TABLA N°. 106

PREVALENCIA DE VIDA ABUSO HACIA EL ADOLESCENTE EN LA POBLACIÓN DE LIMA METROPOLITANA Y EL CALLAO 2002

TIPO DE ABUSO	%
PREVALENCIA DE CUALQUIER TIPO DE ABUSO (SEXUAL, FÍSICO O EMOCIONAL DEL ADOLESCENTE) EN ALGÚN MOMENTO	51,8
PREVALENCIA DE ALGÚN ABUSO DE TIPO SEXUAL DEL ADOLESCENTE	4,1
PREVALENCIA DE ALGÚN TIPO DE ABUSO FÍSICO DEL ADOLESCENTE	27,3
PREVALENCIA DE ALGÚN TIPO DE ABUSO PSICOLÓGICO DEL ADOLESCENTE	41,7
PREVALENCIA DEL ALGÚN ABANDONO DEL ADOLESCENTE	11,9

TABLA No. 107
**DEMANDA SENTIDA Y EXPRESADA EN SALUD MENTAL EN LA POBLACIÓN ADOLESCENTE DE LIMA
 METROPOLITANA Y CALLAO 2002**

DEMANDA	%
DEMANDA SENTIDA DE VIDA EN SALUD MENTAL (CON PROBLEMA DE SM)	29,8
DEMANDA SENTIDA EXPRESADA ATENDIDA EN SERVICIOS DE SALUD EN LOS ÚLTIMOS SEIS MESES (% DE LA DEMANDA SENTIDA)	16,5

TABLA No. 109

MOTIVOS PRINCIPALES DE NO ATENCIÓN MÉDICA DE LA DEMANDA SENTIDA EN LA POBLACIÓN
ADOLESCENTE DE LIMA METROPOLITANA Y CALLAO 2002

MOTIVOS DE NO CONSULTA A CENTRO ASISTENCIAL	%	MOTIVOS DE NO CONSULTA A CENTRO ASISTENCIAL	%
Lo debía superar solo	59.3%	PADRES NO LO CONSIDERABAN NECESARIO	18.4%
No tenía dinero	42.9%	LARGAS LISTAS DE ESPERA	16.9%
Falta de confianza	33.3%	Por temor a ser visto como enfermo mental	15.8%
Duda de manejo por médicos	31.8%	No existía servicios de salud mental cercano	15.7%
Non sabía donde ir	30.6%	Vecinos hablarían mal	15.3%
No me beneficiaría	29.1%	No cubría seguro médico	14.8%
Por vergüenza	28.4%	Tenía dinero pero prefería gastarlo en otra cosa	14.8%



Tabla 19 PREVALENCIA DE VICTIMIZACIÓN ESCOLAR

II ESTUDIO NACIONAL: PREVENCIÓN Y CONSUMO DE DROGAS EN ESTUDIANTES DE SECUNDARIA, 2007

Formas de agresión	Agresor			Prevalencia de Victimización
	Compañero(s)	Profesor(a), auxiliar u otra autoridad		
Violencia física				
Alguien lo(a) amenazó con un arma.	6.1	6.2		12.1
Alguien le(a) pegó.	15.3	9.9		24.3
Alguien escondió sus cosas.	45.6	4.9		50.2
Alguien rompió sus cosas.	33.2	5.4		38.3
Alguien robó sus cosas.	39.1	5.0		43.8
Violencia verbal				
Alguien lo(a) insultó.	48.4	6.6		53.7
Alguien le puso apodos, "chapas", etc.	56.1	7.2		61.3
Alguien habló mal de él(ella).	43.4	7.4		49.2
Exclusión social				
Lo ignoran / No le hacen caso.	18.6	11.1		28.1
No lo(a) dejan participar.	13.2	9.0		21.7
Lo(a) discriminan.	14.7	7.2		21.4
Formas mixtas				
"Alguien lo(a) amenazó para meterte miedo.	12.8	6.9		19.4
"Alguien lo(a) chantajea / Le(a) obligan a hacer cosas que no quiere.	10.5	5.6		16.0
"Alguien lo(a) acosó sexualmente.	5.1	5.0		10.0



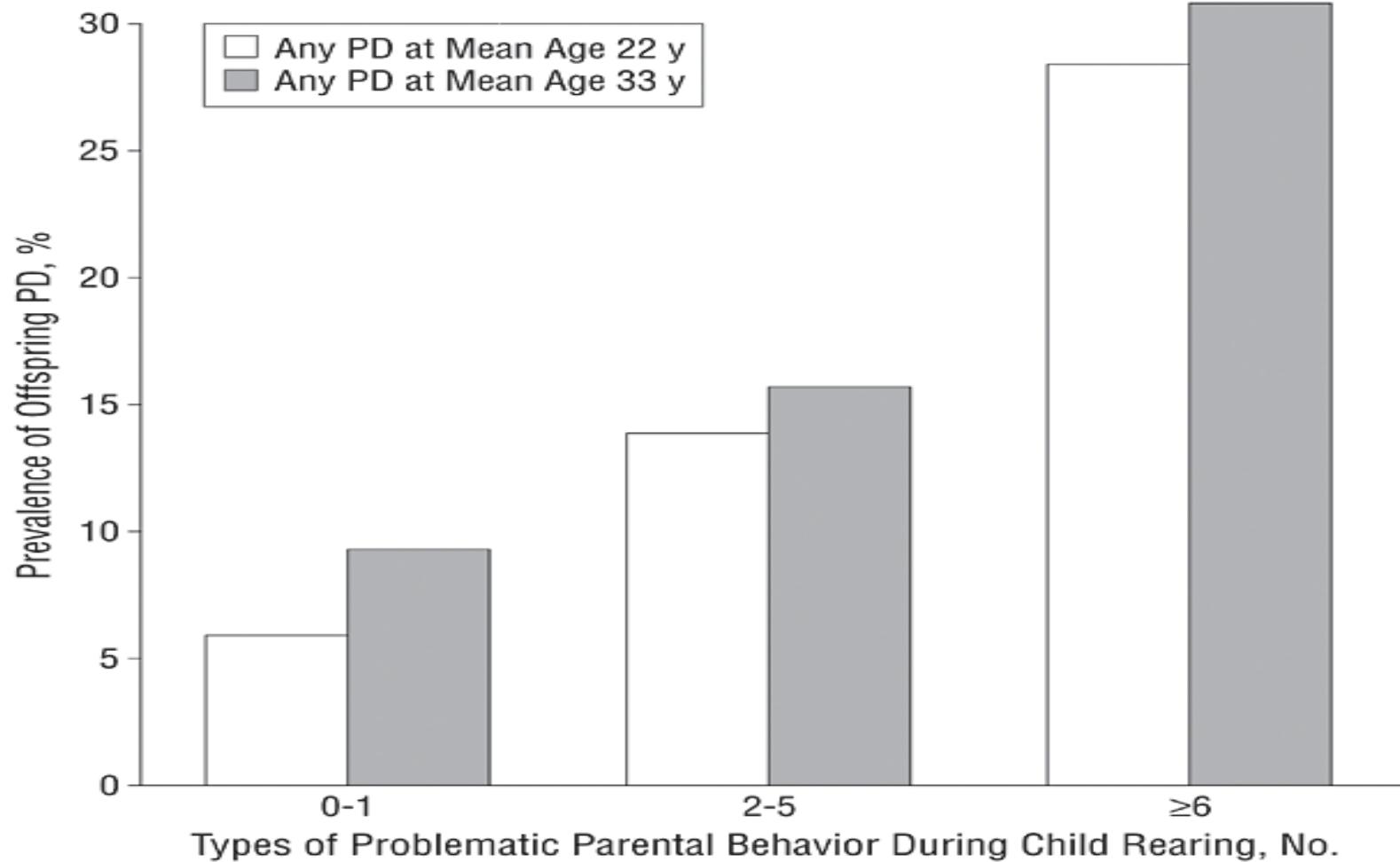
Tabla 20 NIVEL DE VICTIMIZACIÓN ESCOLAR

Nivel	Puntaje en la EV	%	N Expandido
"Alto	10 - 14	15.7	256,276
"Medio	5 - 9	26.0	424,064
"Bajo	0 - 4	58.3	952,068
TOTAL		100.0	1'632,408

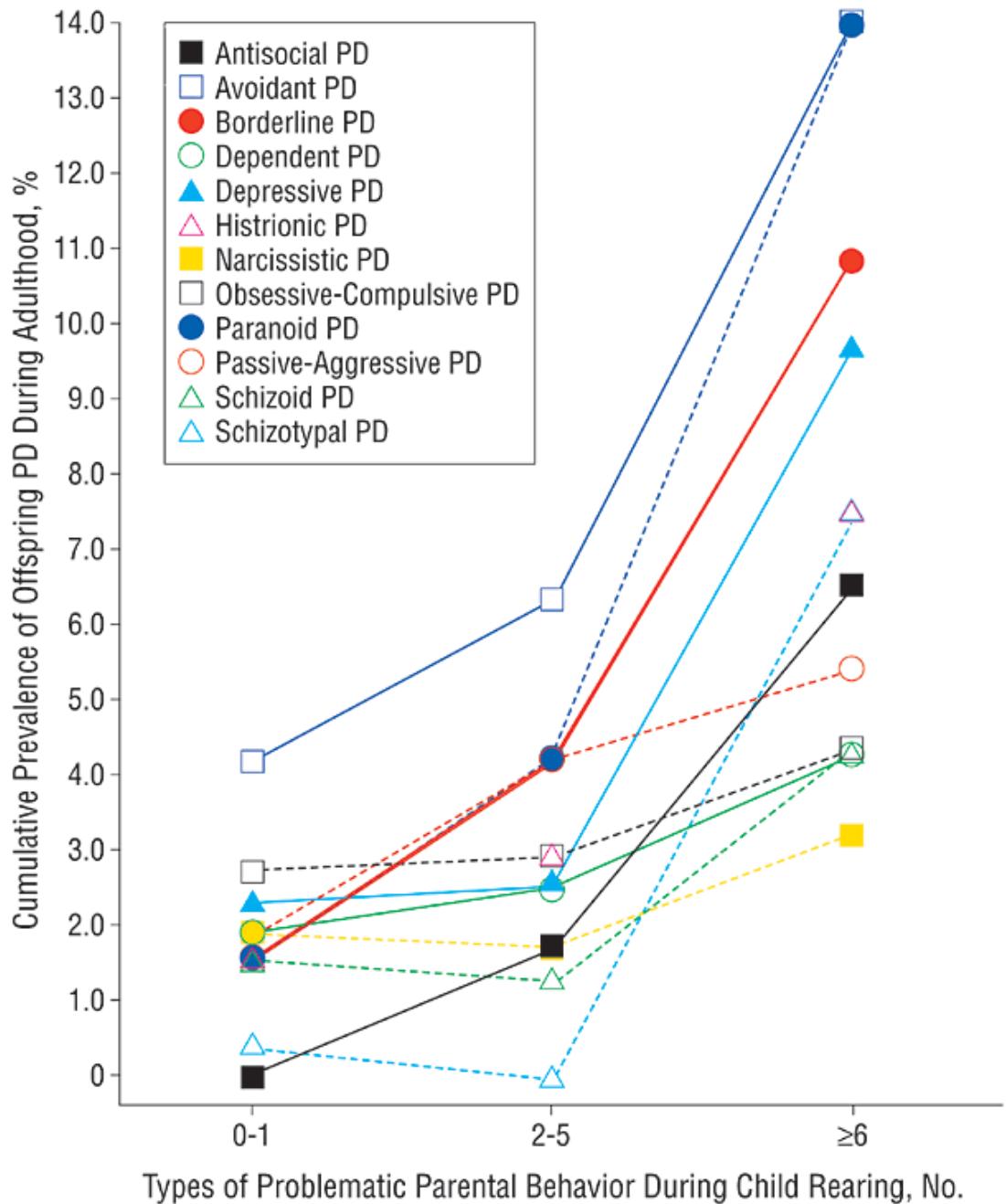
CONDUCTA DE LOS PADRES DURANTE LA INFANCIA DE SUS HIJOS SE ASOCIA CON RIESGO DE PRESENTAR TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD EN LA EDAD ADULTA

Jeffrey G. Johnson, PhD; Patricia Cohen, PhD; Henian Chen, MD; Stephanie Kasen, PhD; Judith S. Brook, EdD
Arch Gen Psychiatry. 2006;63:579-587

Estudio realizado en 593 familias
Momentos de la intervención:
niñez (6 años)
adolescentes (14 y 16 años)
aduldez temprana (22 años)
aduldez (33 años)

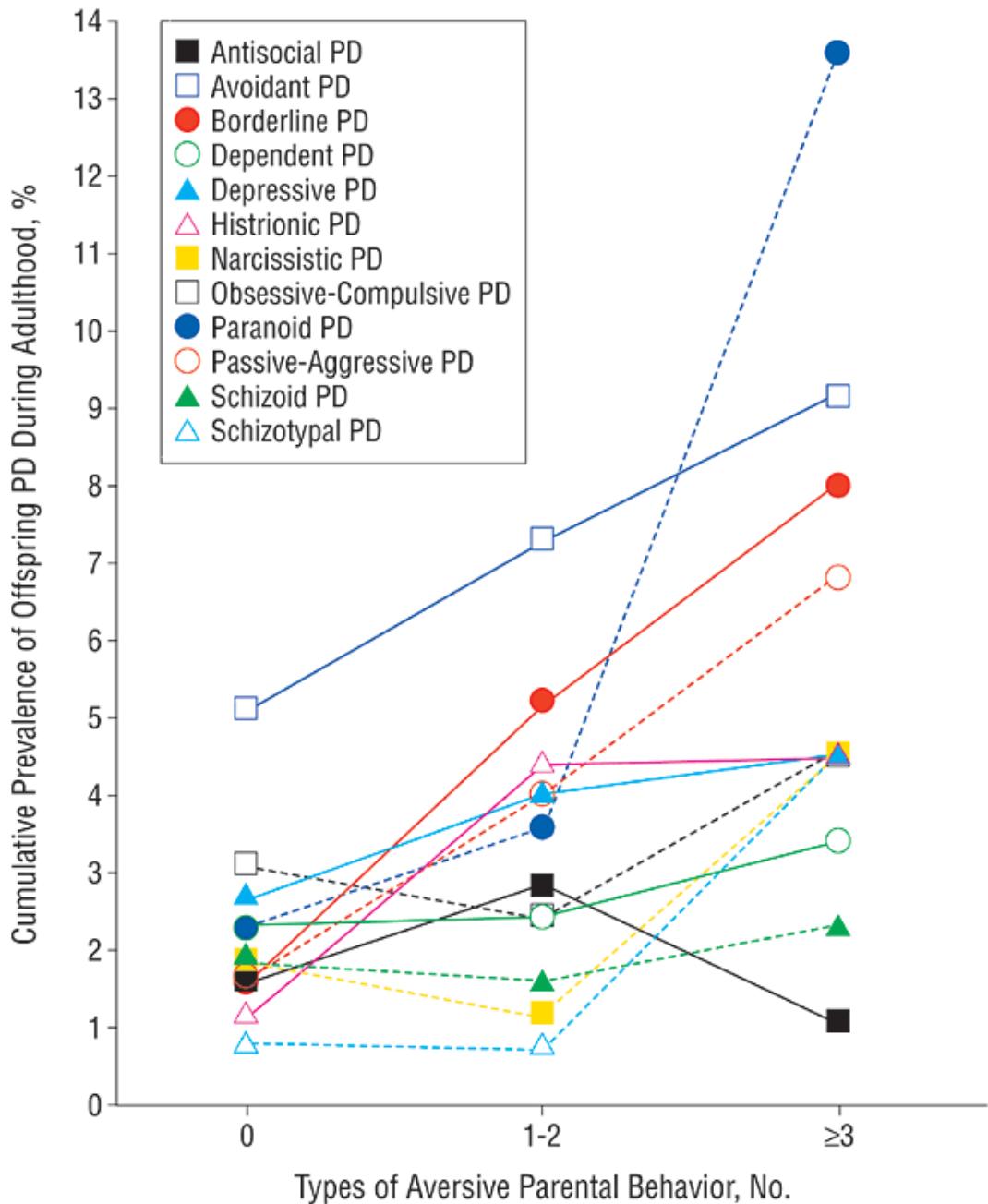


Asociación entre conducta disfuncional de los padres en el hogar durante la infancia de sus hijos y riesgo de presentar algún trastorno de personalidad en la edad adulta



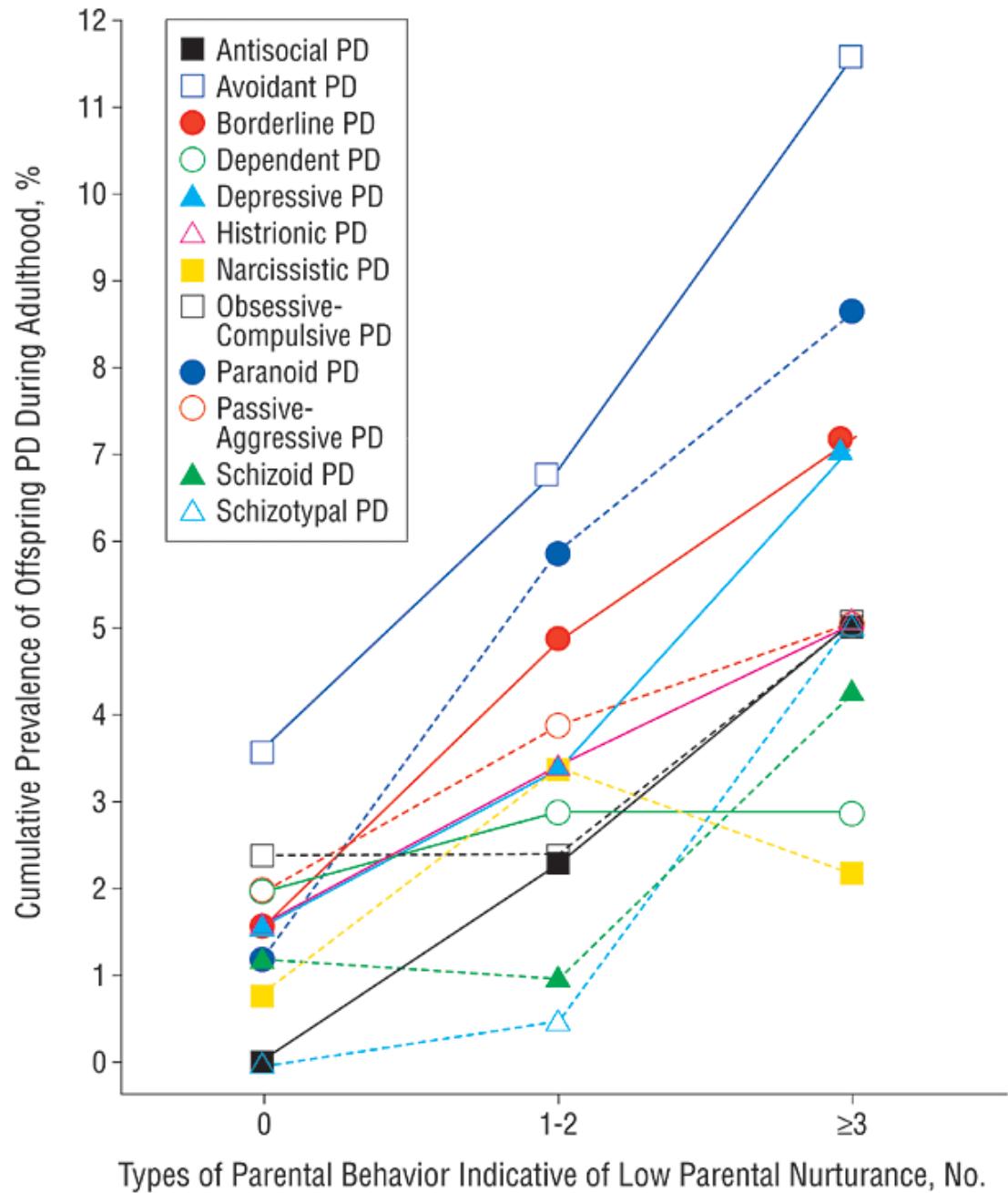
Problemas de conducta de los padres se asociaron significativamente con riesgo para presentar trastornos de personalidad :

antisocial ($P = .003$),
 evitante ($P = .005$),
 borderline ($P < .001$),
 depresiva ($P = .002$),
 histriónica ($P = .02$),
 paranoide ($P < .001$),
 esquizotípica ($P < .001$)



Conducta aversiva (maltrato y castigo)

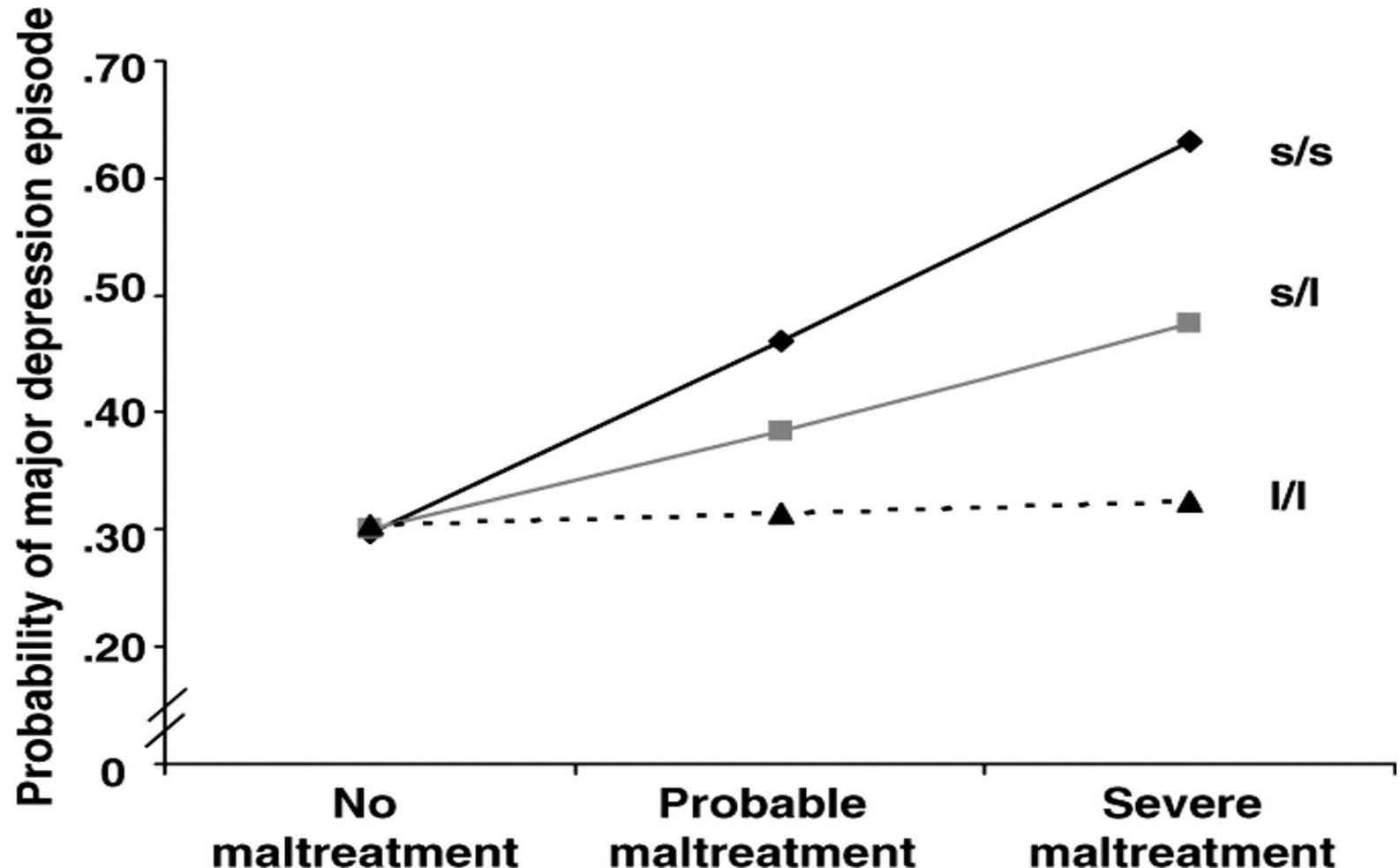
Se asoció con riesgo para trastornos de personalidad: borderline ($P = .001$), paranoide ($P = .004$), pasivo-agresiva ($P = .046$), y esquizotípica ($P = .02$).



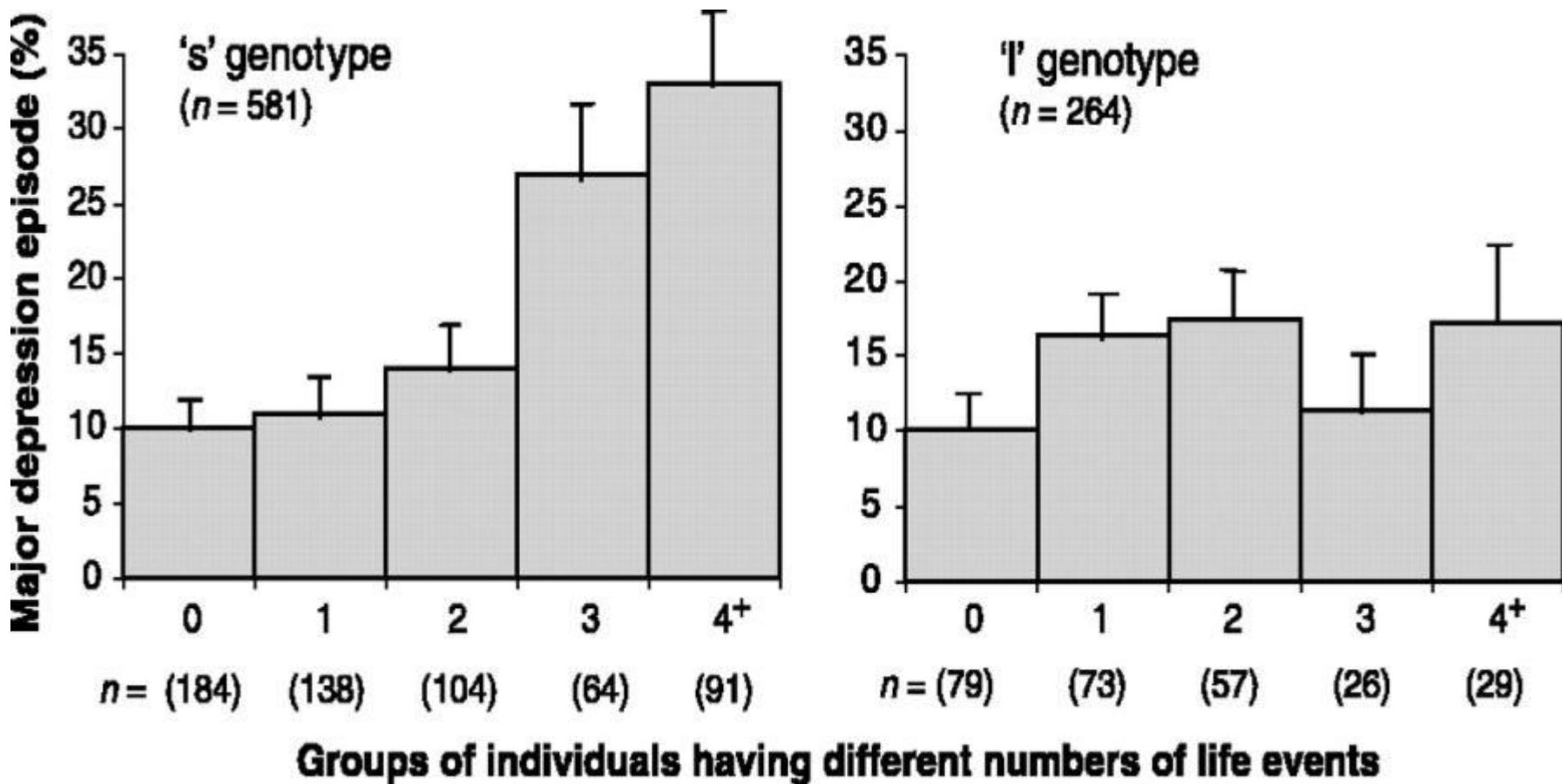
Bajo compromiso parental (negligencia) fue asociado significativamente con trastorno de personalidad:

- antisocial ($P = .003$),
- evitante ($P = .01$),
- borderline ($P = .002$),
- depresiva ($P = .02$),
- paranoide ($P = .002$),
- esquizoide ($P = .046$),
- esquizotípica ($P < .001$)

PROBABILIDAD DE DEPRESIÓN, ALELOS DE 5HTLPR Y MALTRATO



DEPRESION, GENOTIPO Y NÚMERO DE EVENTOS VITALES ESTRESANTES



CONCLUSIONES

- **La vulnerabilidad biológica para la depresión puede ser expresada o no, dependiendo de la carga genética y de factores epigenéticos dependientes del entorno.**
- **Los eventos ambientales pueden actuar como factores reguladores de la expresión genética, sea como protectores o precipitantes de psicopatología.**
- **La exposición a estresores tempranos durante la vida puede precipitar la expresión de genes vinculados a ansiedad y estrés.**
- **A mayor exposición de estresores mayor posibilidad de aparición de cuadros depresivos. Las manifestaciones depresivas pueden observarse asociadas a la exposición reciente a algún estresor o ante alguna situación que evoque un estresor temprano.**
- **La protección ante factores ambientales patogénicos podría reducir la expresión de la vulnerabilidad biológica de la depresión.**