



REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINS
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



HABLEMOS DE LA DEPRESIÓN: LOS CAMINOS DE LA INVESTIGACIÓN

Valencia 6 Abril 2017



cibersam

Centro de Investigación Biomédica En Red
de Salud Mental

Julio Sanjuan

H. Clínico Valencia

Facultad de Medicina Valencia

incliva
Instituto de Investigación Sanitaria



Fundación
Investigación
Clínica de Valencia

INDICE

1. MECANISMOS NEUROBIOLOGICOS

2. FACTORES GENETICOS

3. INTERACCIÓN GENETICO –AMBIENTAL

4. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

5. TRATAMIENTO PSICOTERAPEUTICO

6. CONCLUSIONES

INDICE

1. MECANISMOS NEUROBIOLOGICOS

2. FACTORES GENETICOS

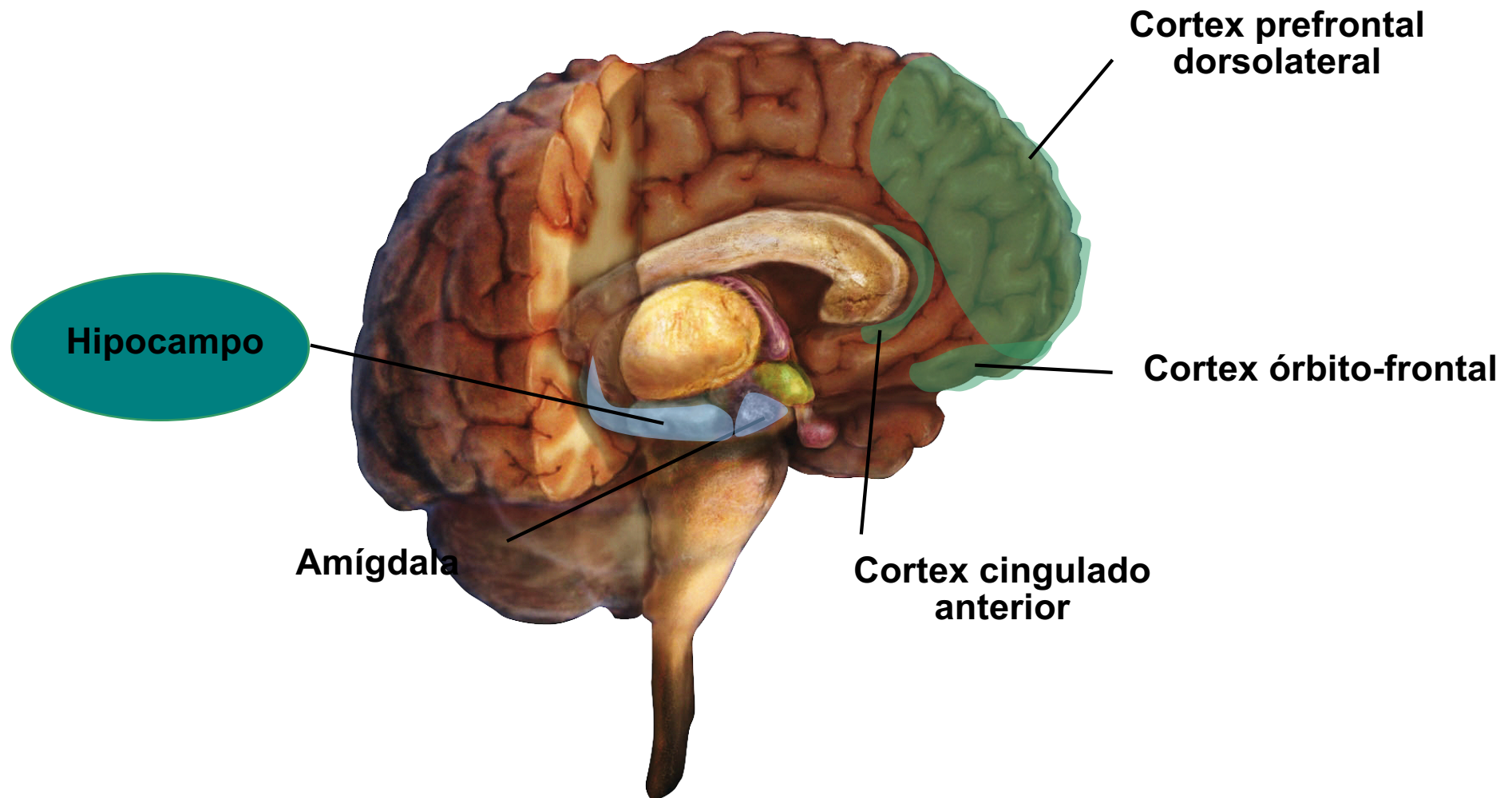
3. INTERACCIÓN GENETICO –AMBIENTAL

4. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

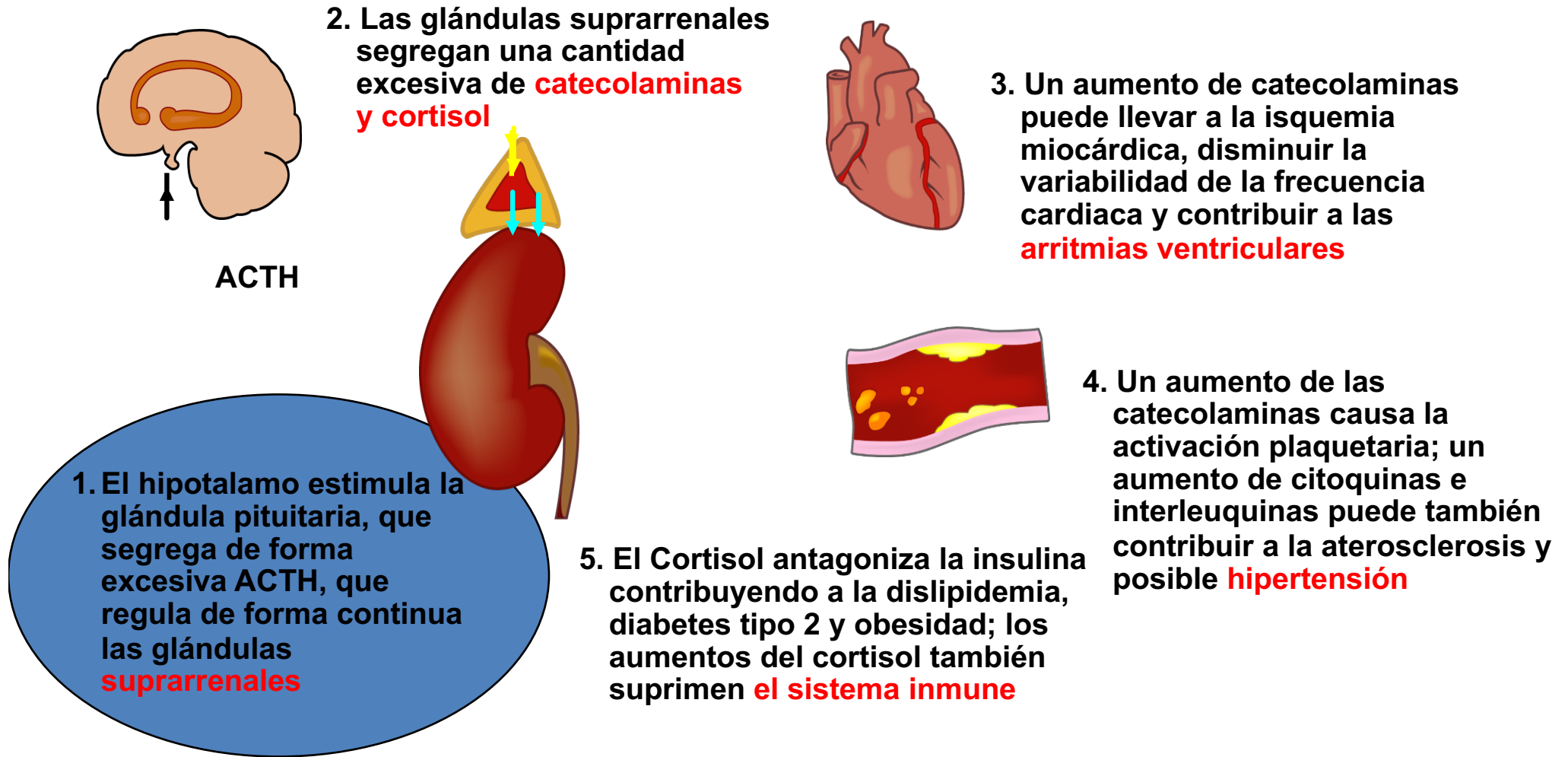
5. TRATAMIENTO PSICOTERAPEUTICO

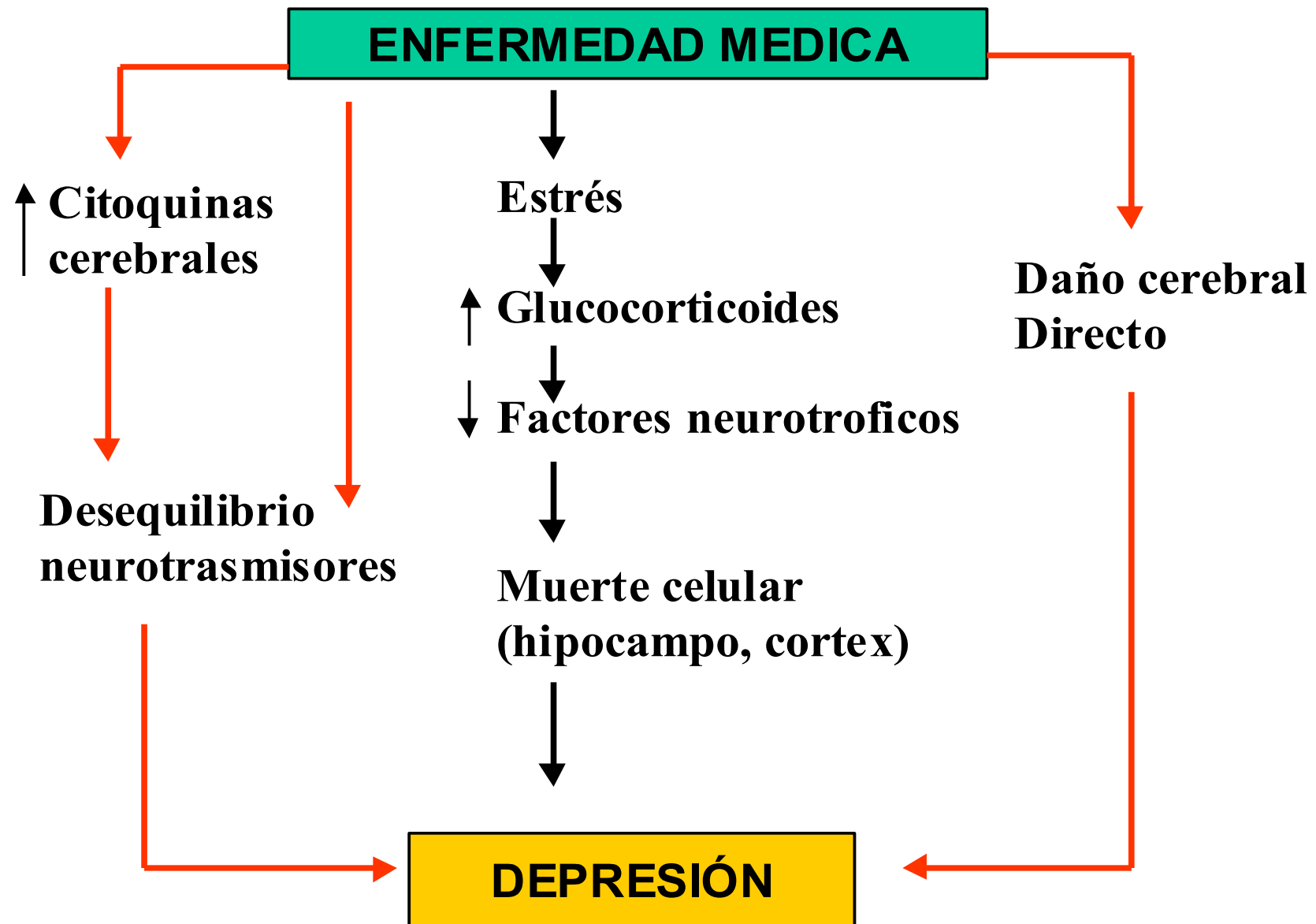
6. CONCLUSIONES

Estructuras cerebrales implicadas en la depresión



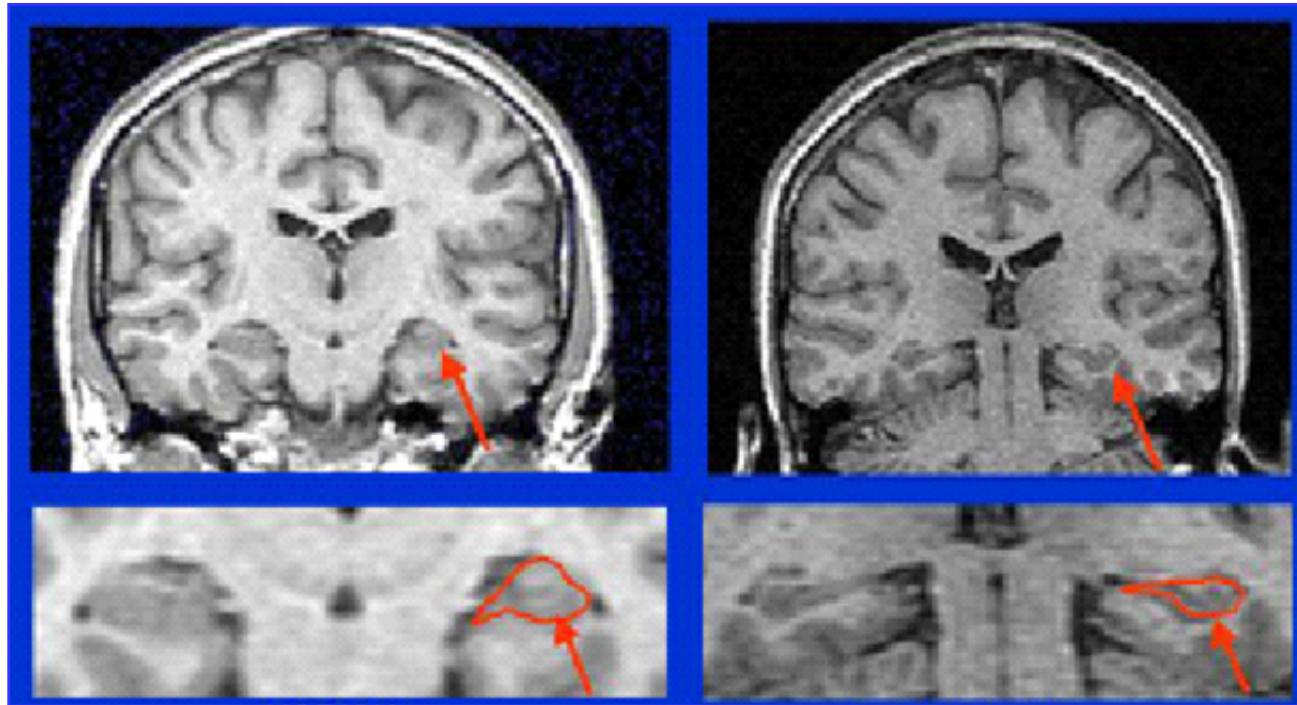
Las consecuencias sistémicas de la depresión





Cambios en el volumen del hipocampo asociado a la depresión

Atrofia del hipocampo en la depresión¹



Normal²

Depresión²

1. Bremner JD, et al. *Am J Psychiatry*. 2000;157(1):115-118.
2. Images courtesy of J Douglas Bremner, MD, Yale University.

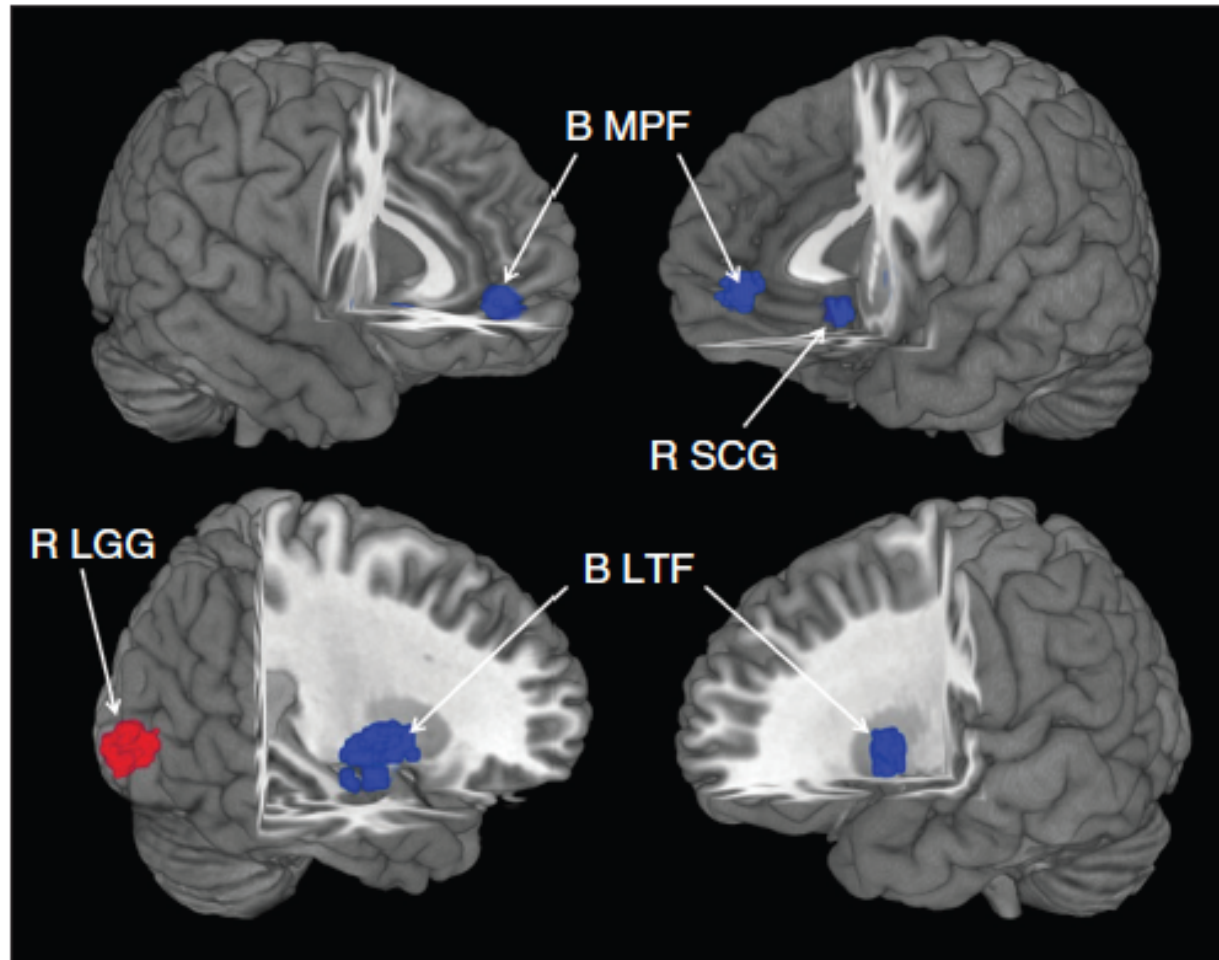


Fig. 2: The areas of decreased (blue) and increased (red) grey matter volumes in patients with late-life depression (LLD) compared with healthy controls in the pooled meta-analysis. Grey matter volume changes in patients with LLD are displayed on a 3-dimensionally rendered brain, with part of the left or right hemisphere removed.

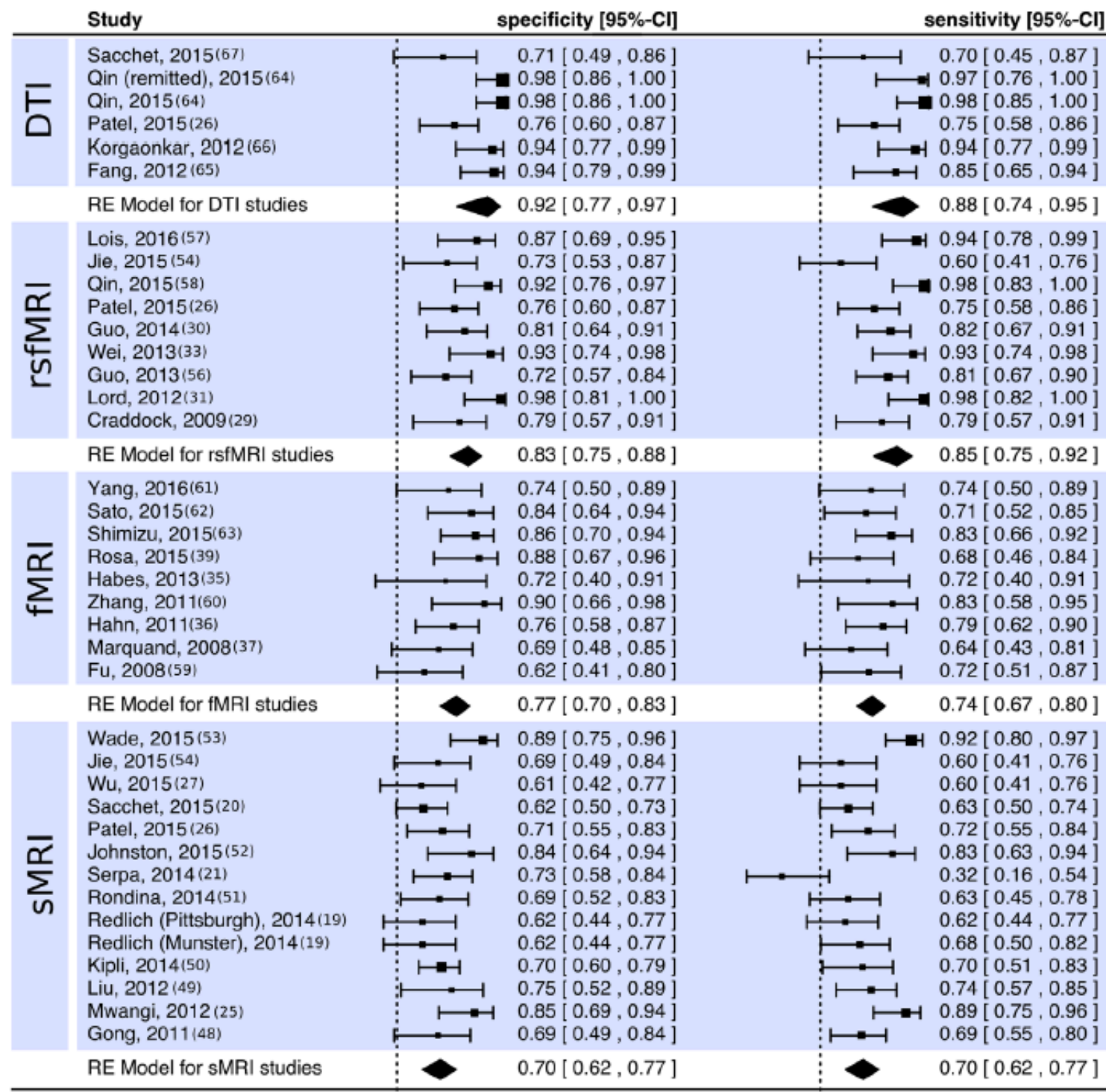


Fig
and
for s
app
(43).
sion
mag
dorr
func
ging
nan
in,

PREDICCIÓN DE DEPRESIÓN CON TECNICAS MULTIMODALES

Table 1. Results from Bivariate Meta-analyses Applying the Approach by

Data	Control Subjects (<i>n</i>)	Patients (<i>n</i>)	Sensitivity	Specificity
sMRI	482	450	69.85 (61.81–76.83)	71.13 (65.41–76.25)
fMRI	179	183	74.06 (67.17–79.94)	77.2 (69.92–83.15)
rsfMRI	237	243	85.39 (74.75–92.02)	82.59 (74.64–88.43)
DTI	162	135	88.16 (74.18–95.07)	91.51 (77.32–97.15)
All combined	1060	1011	76.66 (71.95–80.8)	77.76 (73.7–81.35)

INDICE

1. MECANISMOS NEUROBIOLOGICOS

2. FACTORES GENETICOS

3. INTERACCIÓN GENETICO –AMBIENTAL

4. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

5. TRATAMIENTO PSICOTERAPEUTICO

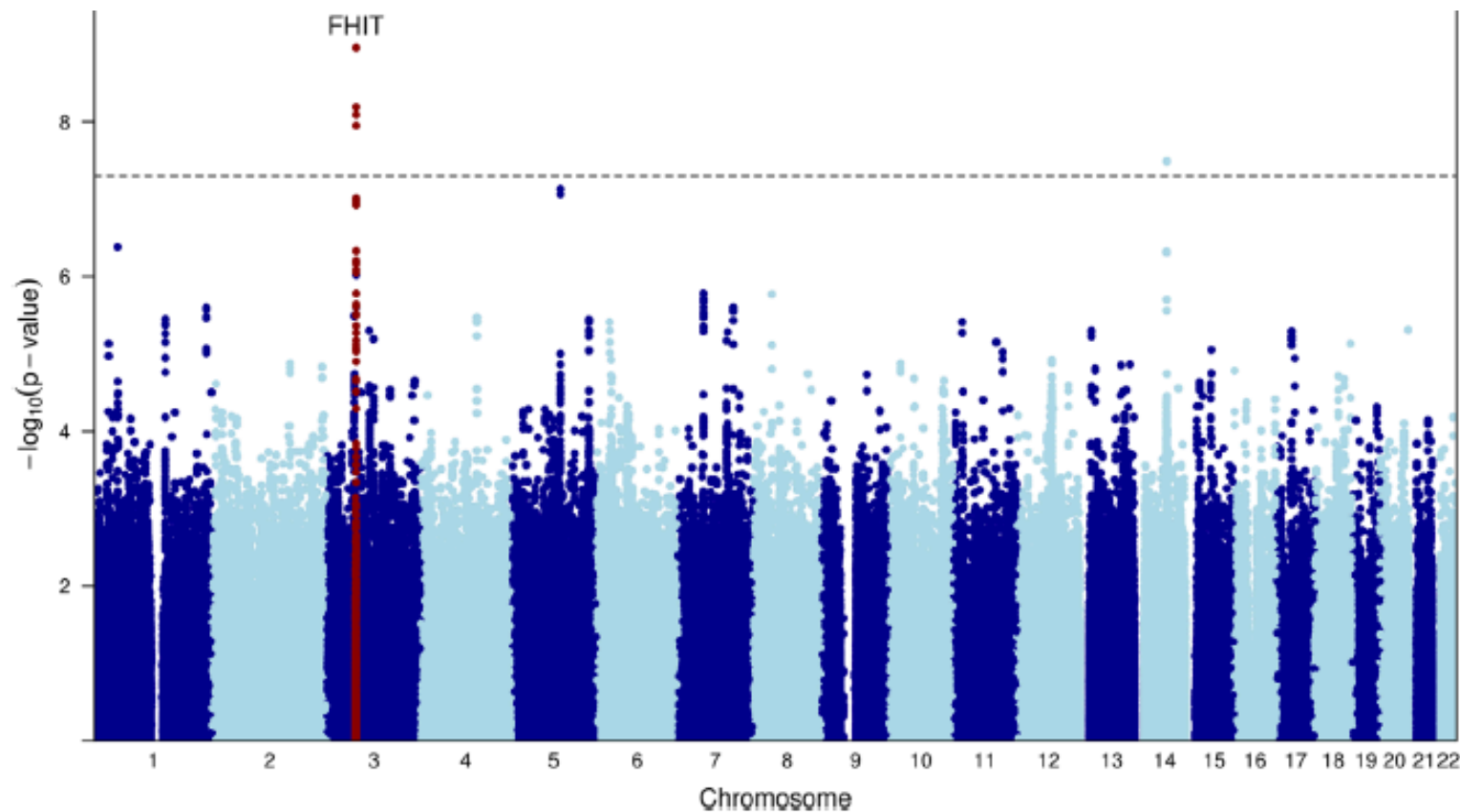
6. CONCLUSIONES

HEREDABILIDAD T. MENTALES

GENETICA CUANTIATIVA

Trastorno	Heredabilidad (%)
Trastorno de ansiedad generalizada	30
Fobias	35
Depresión Mayor	30-40
Trastorno de angustia	40
Suicidio	45
Alcoholismo	60
Esquizofrenia	60-80
Trastorno bipolar	70-80

An Analysis of Two Genome-wide Association Meta-analyses Identifies a New Locus for Broad Depression Phenotype



Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent

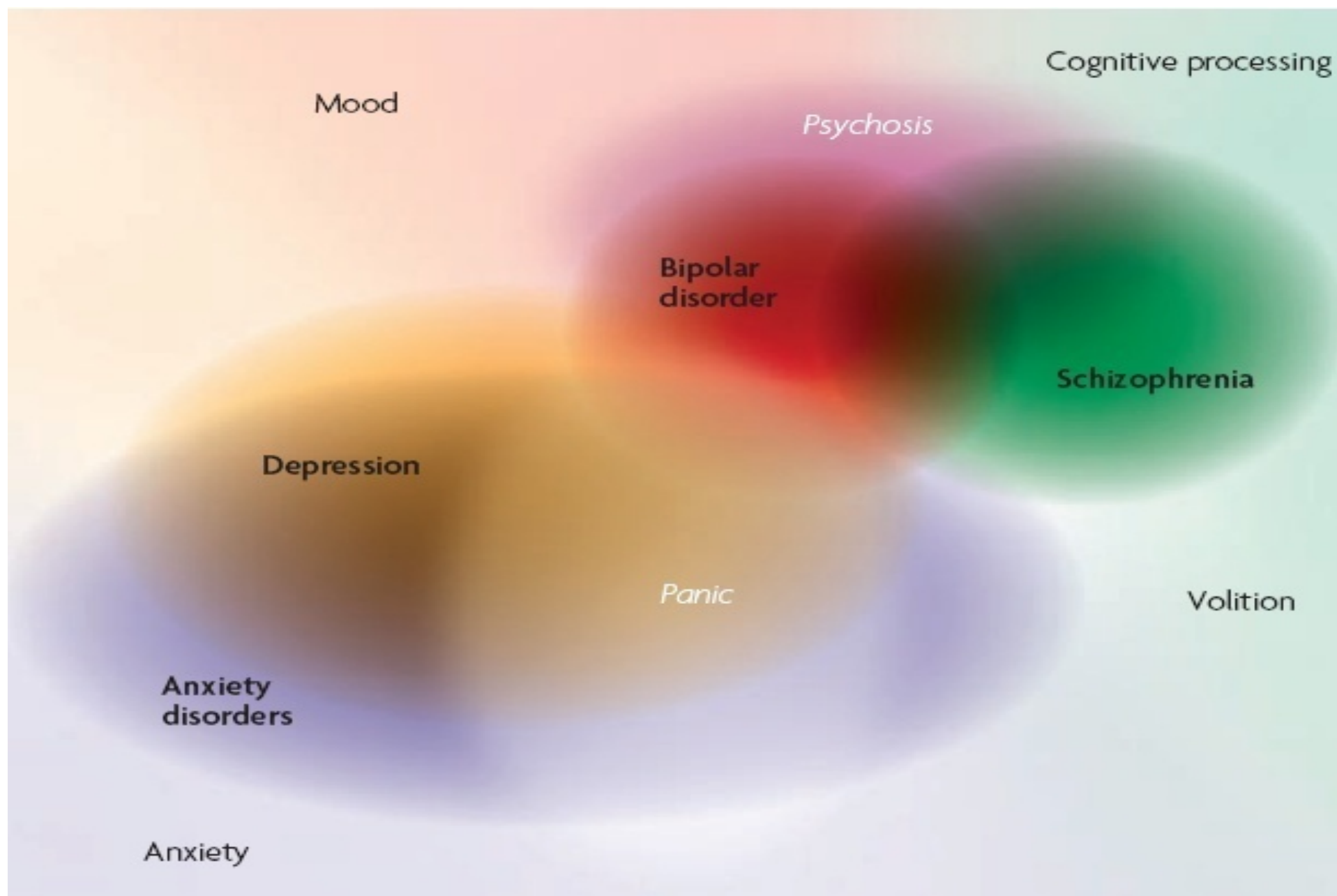
Craig L Hyde¹, Michael W Nagle², Chao Tian³, Xing Chen¹, Sara A Paciga², Jens R Wendland², Joyce Y Tung³, David A Hinds³, Roy H Perlis⁴ & Ashley R Winslow^{2,5}

231.747 CASOS DEPRESIÓN
106.342 CASOS CONTROL

Table 4 Cross-trait genetic correlation with 23andMe MDD (LD score regression)

Phenotype	r_g (s.e.)	Nominal P value	Cohort observed h^2	Significance after Bonferroni correction
PGC MDD	0.725 (0.093)	7.05×10^{-15}	0.128	*
PGC SCZ1	0.23 (0.042)	4.028×10^{-8}	0.543	*
PGC SCZ1 + SWE	0.261 (0.036)	8.132×10^{-13}	0.411	*
PGC SCZ2	0.282 (0.03)	2.182×10^{-21}	0.371	*
PGC bipolar disorder	0.264 (0.049)	7.446×10^{-8}	0.350	*
IGAP AD	-0.069 (0.071)	0.3331	0.039	NS
IPDGC PD (2012)	0.185 (0.091)	0.04123	0.200	NS
GLGC LDL	0.056 (0.031)	0.072	0.191	NS

Genetic Overlap Between Common Psychiatric Disorders.



INDICE

1. MECANISMOS NEUROBIOLOGICOS

2. FACTORES GENETICOS

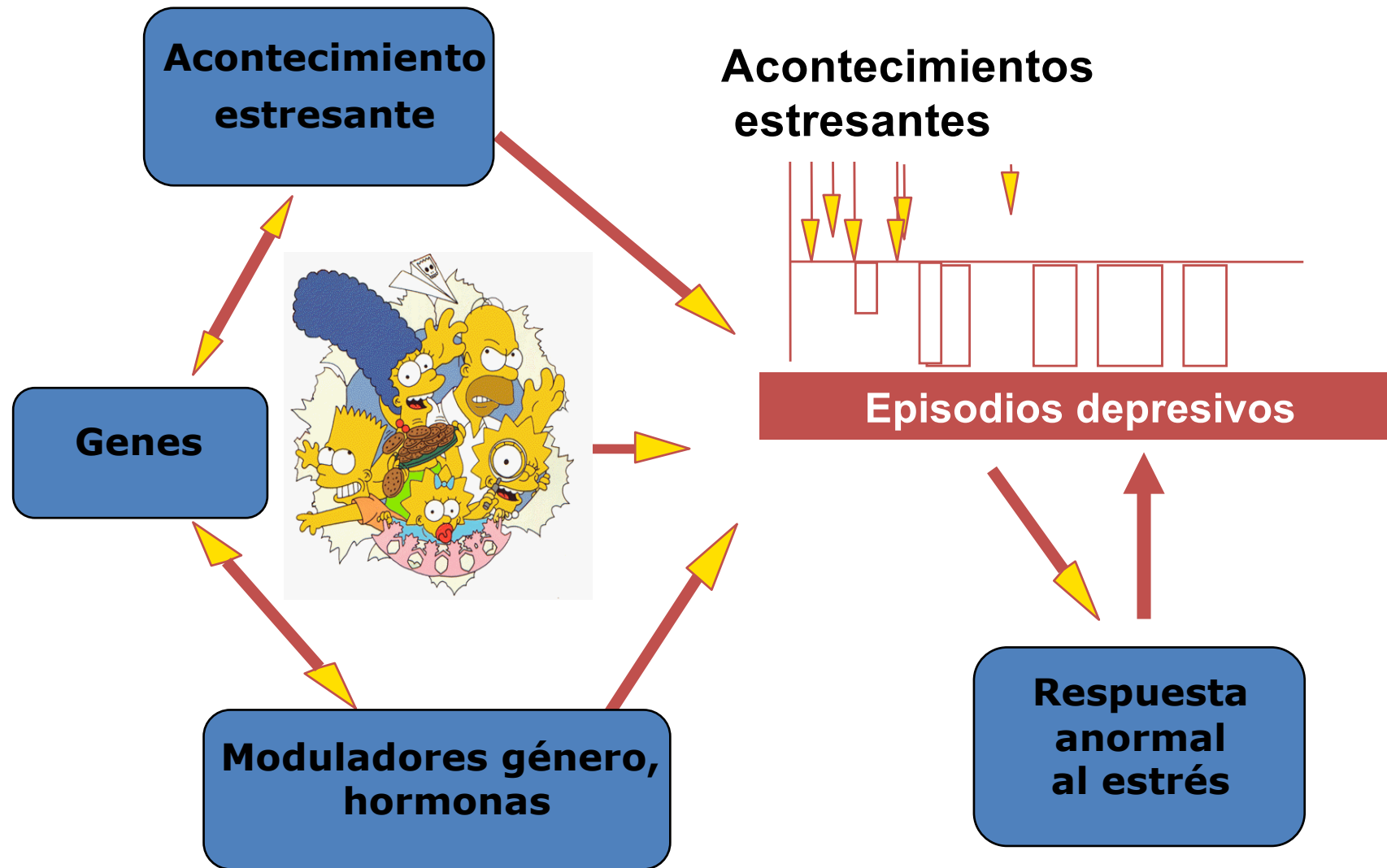
3. INTERACCIÓN GENETICO –AMBIENTAL

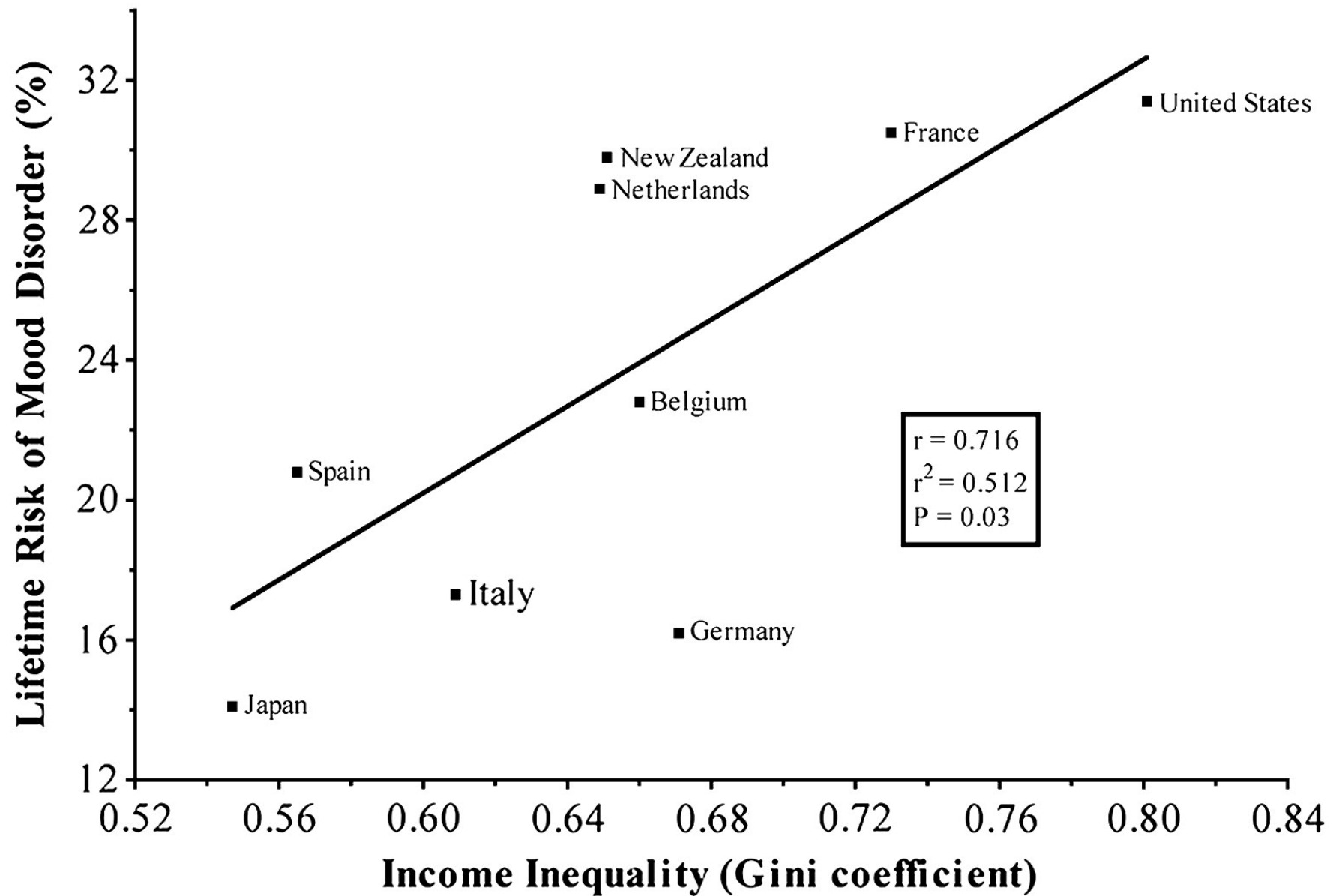
4. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

5. TRATAMIENTO PSICOTERAPEUTICO

6. CONCLUSIONES

Depresión Camino Investigación : Bases Genéticas-Ambientales





¿CUANDO UN ACONTECIMIENTO VITAL ES UN FACTOR DE RIESGO PARA DEPRESIÓN?



DUELO



DIVORCIO



PERDIDA
EMPLEO



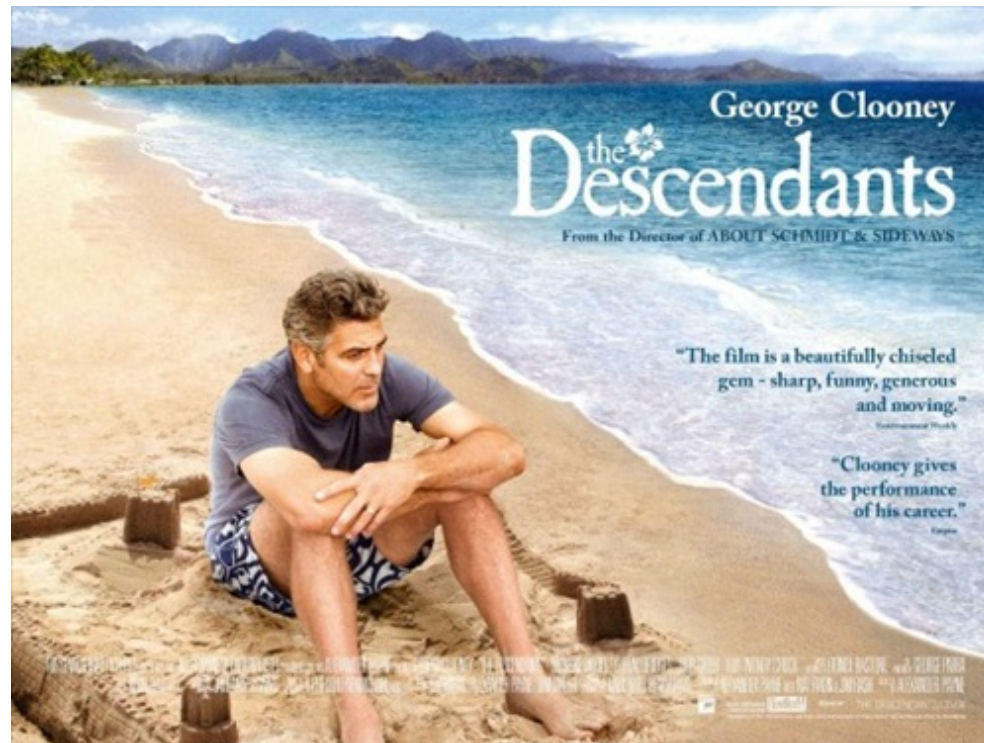
MALTRATRO

Depresión Camino Investigación : Bases Ambientales

Significado Emocional de los Acontecimientos Vitales

Table 4. Studies Included in the Stressful Life Events Group Meta-Analysis

Source, Year	Total No. of Participants	1-Tailed P Value	Fisher P Value After Study Exclusion
Caspi et al, ¹ 2003	845	.010	.054
Eley et al, ⁷² 2004	374	.258	.034
Kendler et al, ¹⁹ 2005	549	.007	.047
Jacobs et al, ²⁰ 2006	374	.020	.040
Sjöberg et al, ²¹ 2006	198	.472	.032
Surtees et al, ⁷⁴ 2006	4175	.500	.014
Taylor et al, ⁶³ 2006	110	.028	.034
Wilhelm et al, ⁷⁵ 2006	127	.118	.034
Zalsman et al, ⁶⁴ 2006	79	.342	.033
Cervilla et al, ⁷⁶ 2007	737	.014	.050
Chipman et al, ⁶¹ 2007	2094	.292	.039
Chorbov et al, ⁷⁷ 2007	236	.99995	.025
Dick et al, ³⁵ 2007	956	.004	.062
Kim et al, ⁷⁸ 2007	732	.039	.046
Mandelli et al, ¹⁵ 2007	670	.011	.049
Middeldorp et al, ⁷⁹ 2007	367	.500	.032
Scheid et al, ¹⁶ 2007	568	.080	.040
Lazary et al, ³⁸ 2008	567	.002	.050
Power et al, ⁸⁰ 2010	1421	.620	.026
Araya et al, ³⁴ 2009	4334	.500	.013
Coventry et al, ⁴² 2010	3243	.500	.021
Bukh et al, ⁴³ 2009	290	.035	.037
Laucht et al, ⁸² 2009	309	.500	.032
Ritchie et al, ⁸² 2009	942	.539	.030
Wichers et al, ⁸³ 2009	502	.380	.033
Zhang et al, ⁴⁵ 2009	792	.998	.016
Hammen et al, ¹³ 2010	346	.376	.034
Goldman et al, ⁵⁰ 2010	984	.020	.055
Total	26 921		
Average sample size	961		.03



DUELO = 5 puntos

INFIDELIDAD = 5 puntos

TOTAL = 10 puntos ???

FACTORES DE MEDIACIÓN PSICOLOGICOS

PSICODINAMICA: LA PERDIDA

COGNITIVO: PENSAMIENTOS IRRACIONALES

CONDUCTUAL: INDEFENSIÓN APRENDIDA

Evolutionary Models of Depression : **Ahorro de Energía**

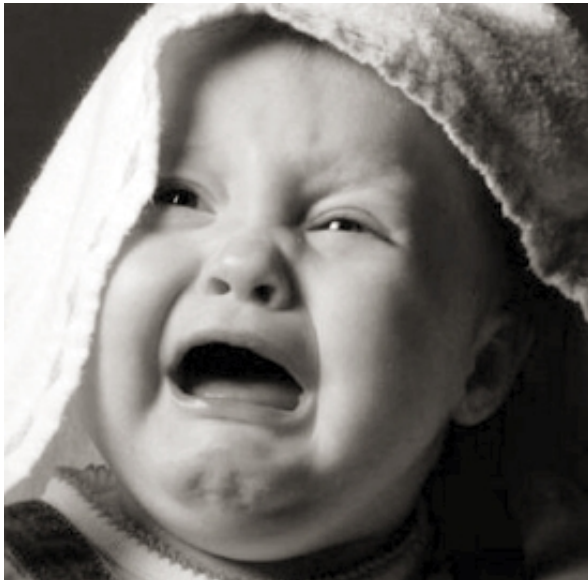
NESSE R.

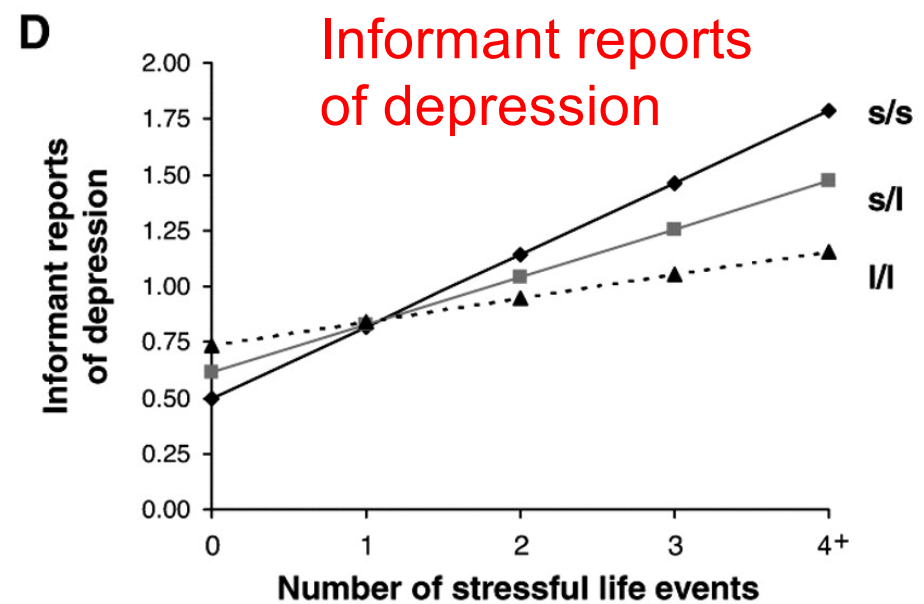
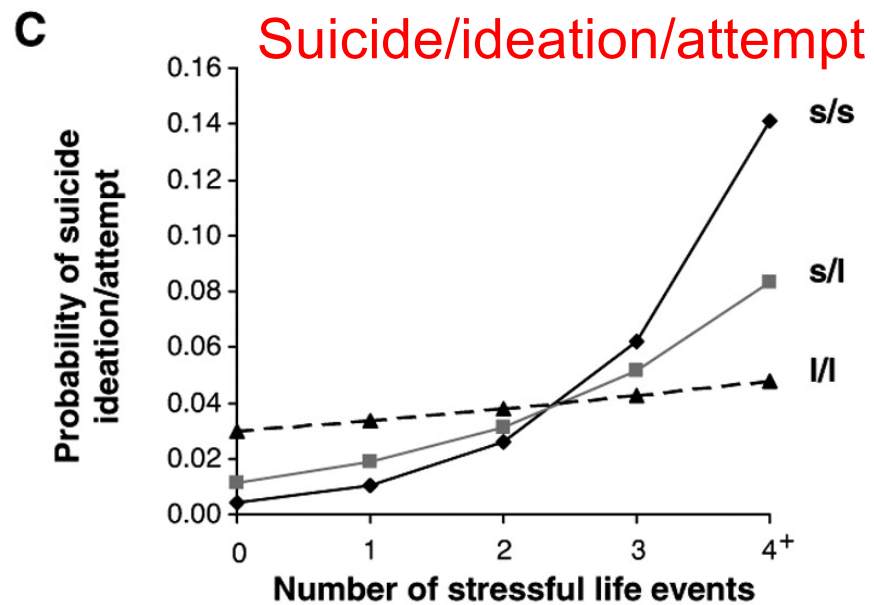
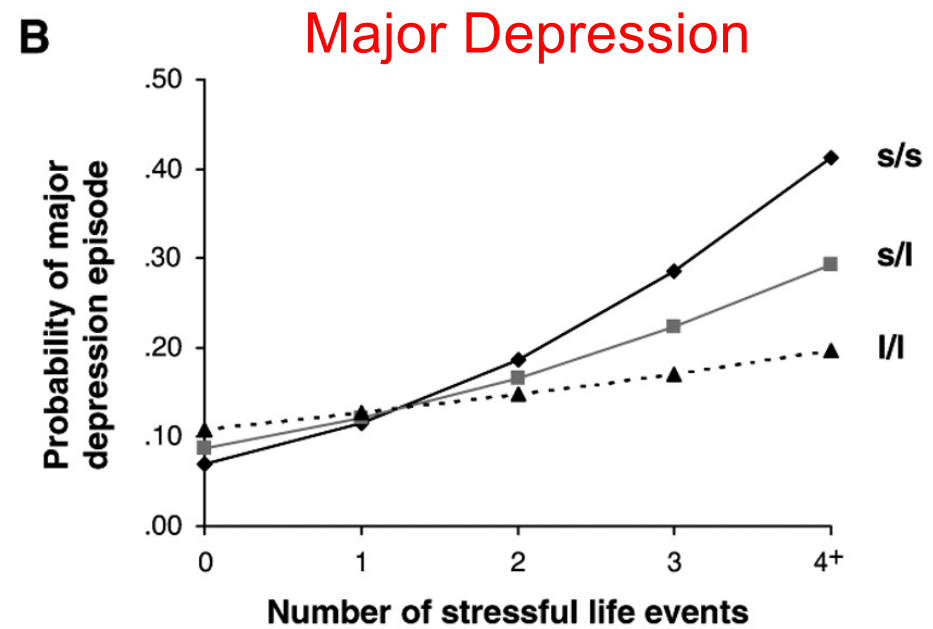
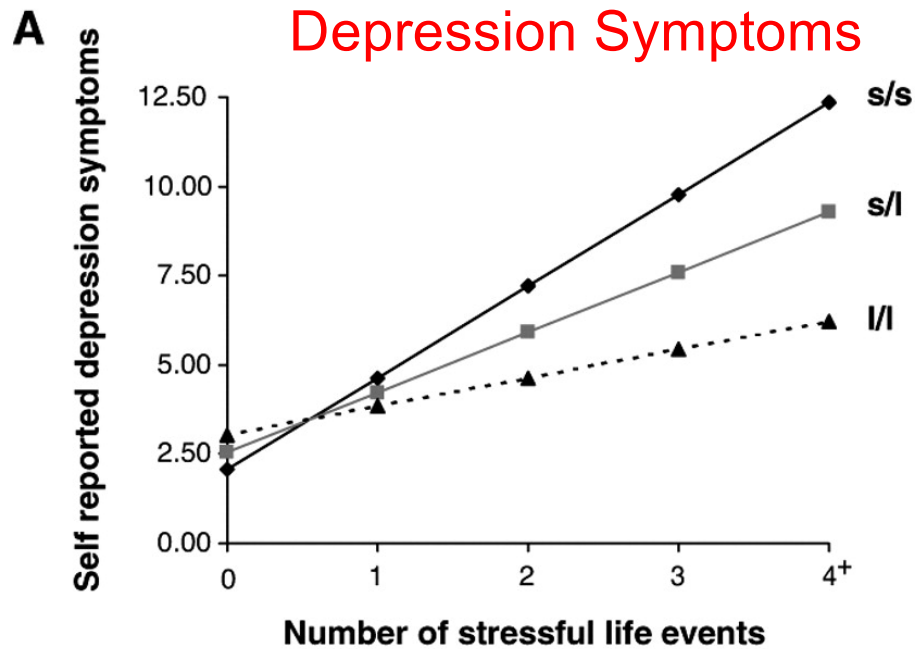
Is depression an adaptation?

Arch Gen Psychiatry 2000



-CALL FOR HELP





DEPRESIÓN EN LA MUJER: POST-PARTO

CARACTERISTICAS MAS ESPECIFICAS

- Sentimientos de culpa muy acusados
- Dificultad de reconocer-verbalizar la tristeza

IMPORTANCIA Y GRAVEDAD

Grave deterioro, riesgo suicidio *(Riescher, 2003)*

Alto coste sanitario *(Petroli 2002, Oates, 2004)*

Repercusión desarrollo infantil *(Murray, 1997)*

GRUPOS PARTICIPANTES

Coordinador : **J. Sanjuán**

VALENCIA

J. Sanjuán
C Leal
M G-Beneyto
R. de Frutos
C. Najera
MD Molto
M. Jover
JL Iborra

REUS

JA Gutierrez
E. Vilella
G. Albacar
I Gomez
L Guii
M Asunción

MALAGA

I. Gornemann
Y. De Diego
F. Mayoral
R. Elbecai
D Milos
T. Vergero

SABADELL

R. Guillamat
V. Valles
M. Guitart
T. Pelaez
A. Brunet

MADRID

J. Saiz
E. Baca-Garcia

IMIM/HCLINIC

R. Martín-Santos
L. Garcia-Esteve
R. Navines
O. Tamayo
J. Alonso
M. Torrens

MALLORCA

F. Cañellas
M. Roca
M. Ramon
A. Picomell
M. Serrano
C Recasens
M Mestre

SANTIAGO

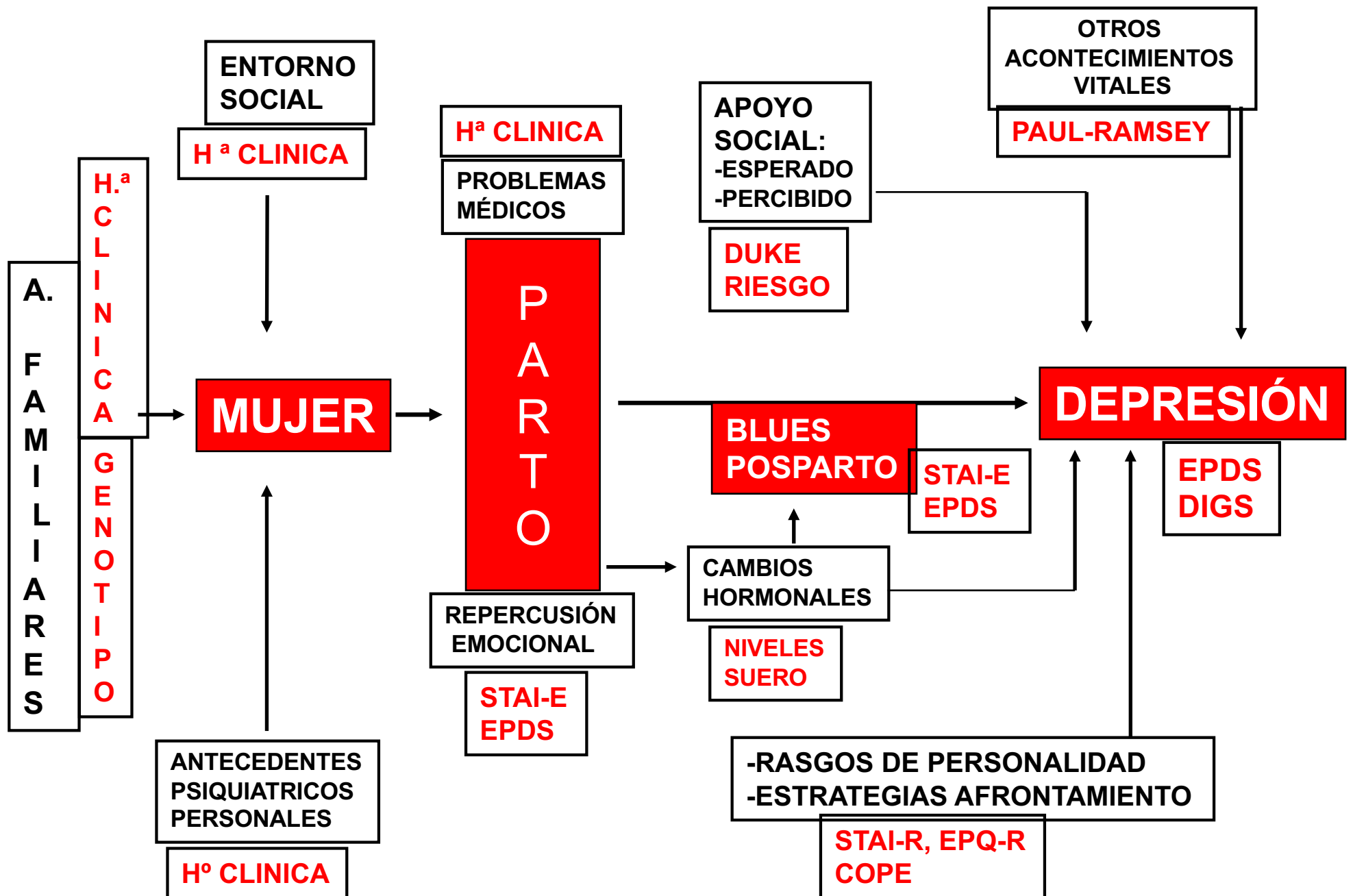
x. Costas
A.Carracedo
F. Dominguez
A. Vega

CRG (Barna)

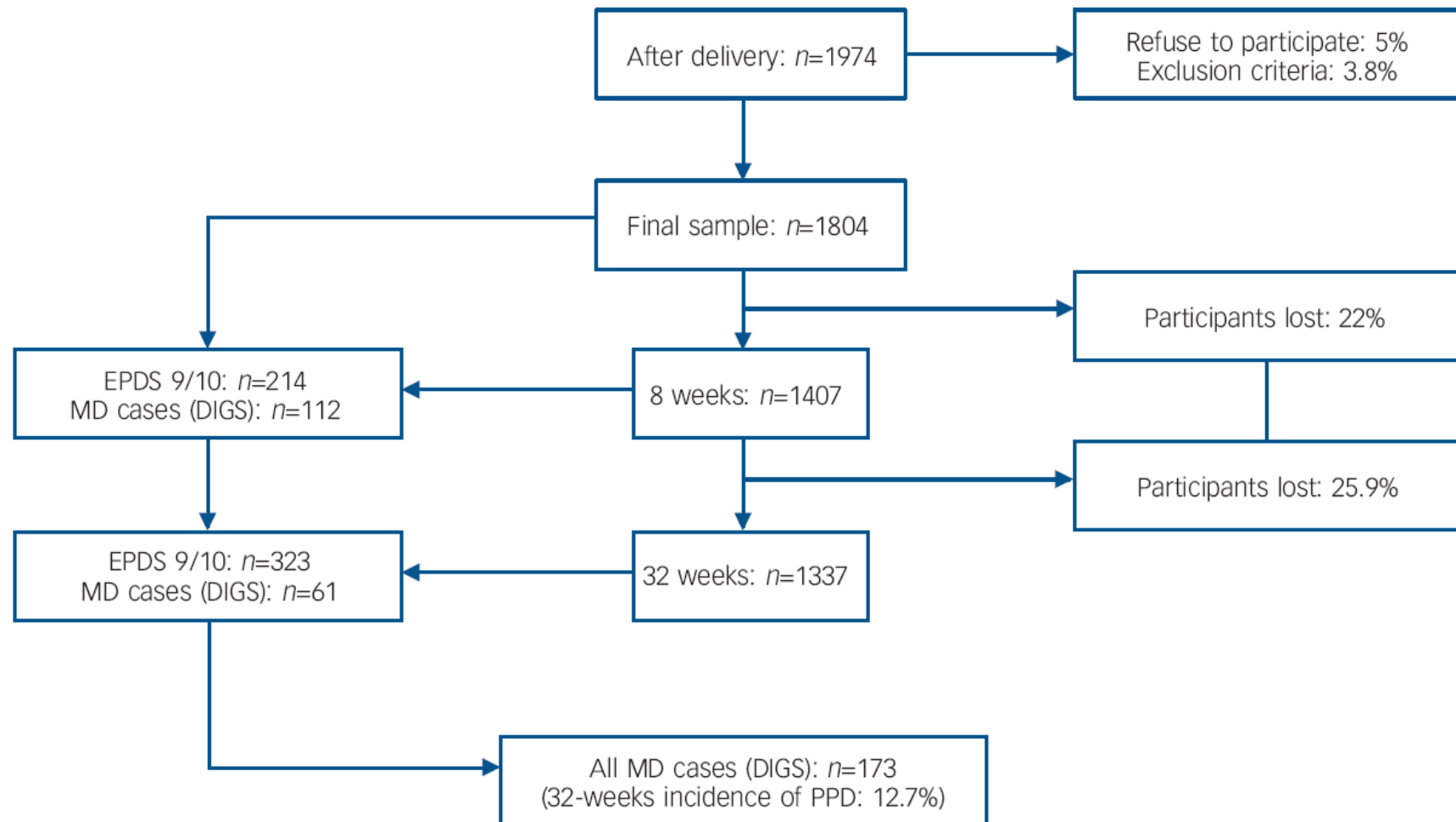
M. Gratacos
A Puig
C Garcia

GADIC
Valencia
JM Carot

BET Valencia
M Tortajada
M. Robles
JV Manjon



Postpartum Depression Multicentric Genetic Study



POST-PARTUM
MAJOR DEPRESSION
(DIGS)

LIFE EVENTS
 $P < 0.00001$

NO LIFE EVENTS
(N= 613)

< 3 LIFE EVENTS
(N= 636)

> 3 LIFE EVENTS
(N= 143)

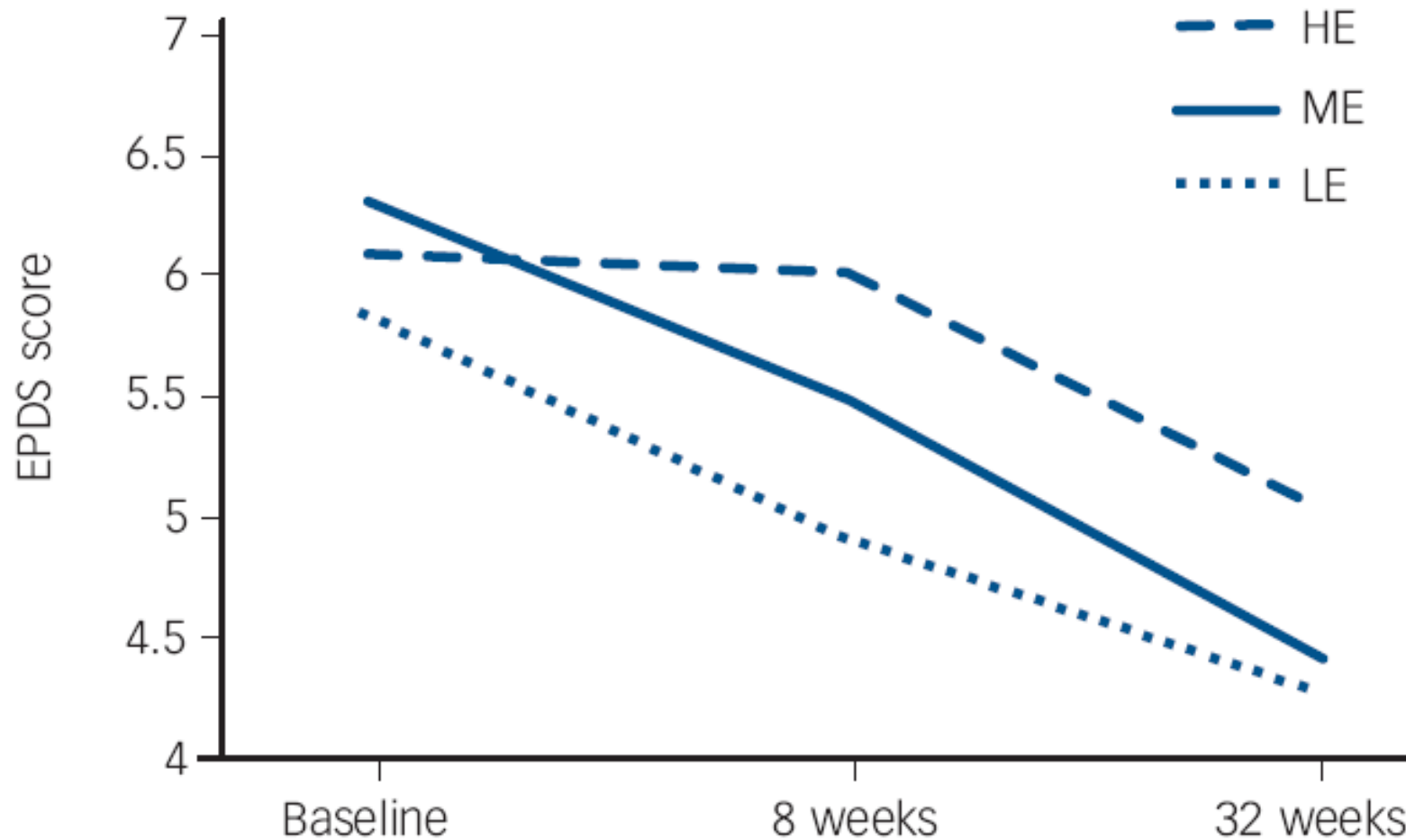
PSYCHIATRIC
PERSONAL
HISTORY
 $P = 0.00001$

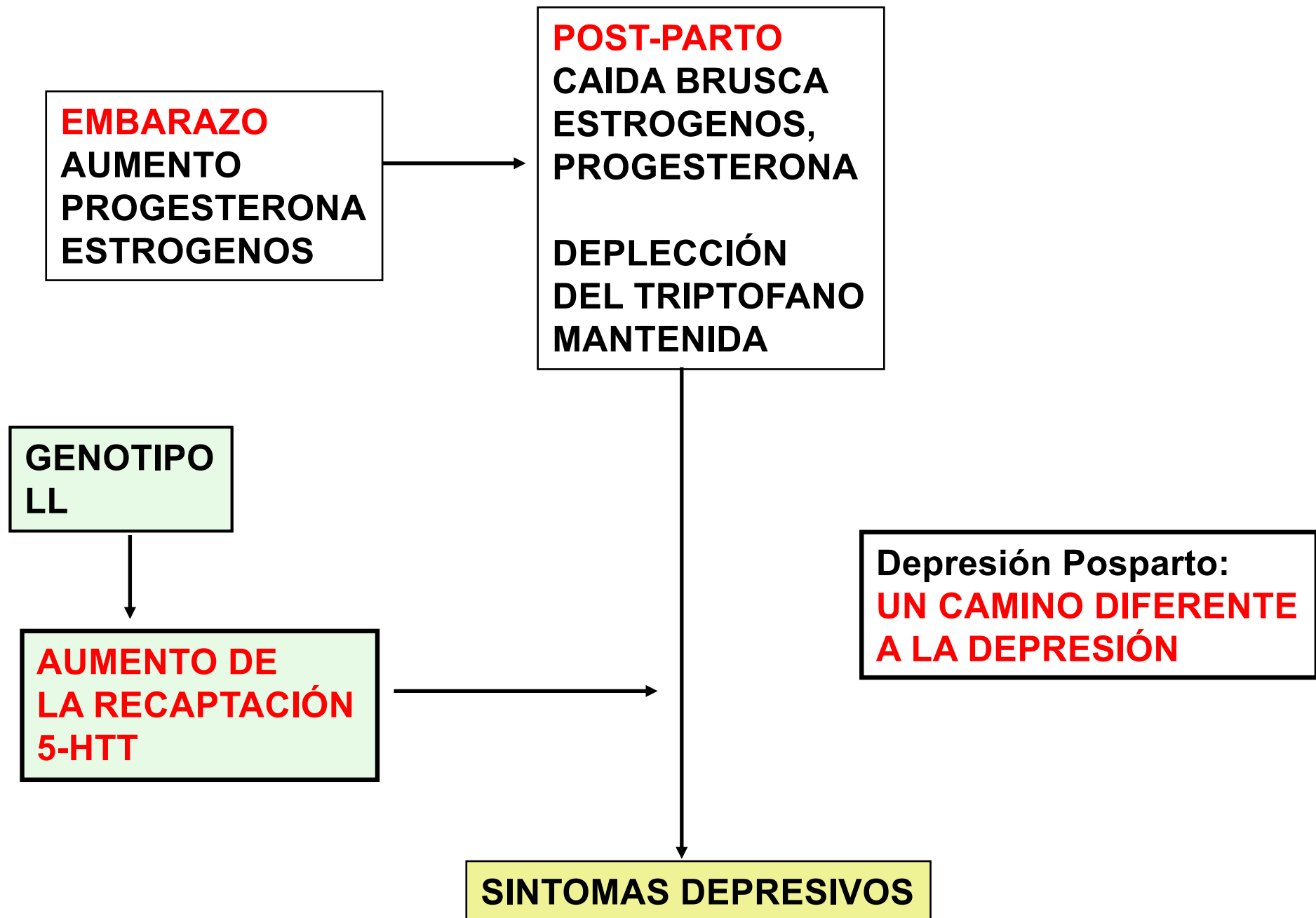
NEUROTICISM
(EPQ)
 $P = 0.002$

NEUROTICISM
(EPQ)
 $P = 0.00001$

Mood changes after delivery: role of the serotonin transporter gene

J. Sanjuan, R. Martin-Santos, L. Garcia-Esteve, J. M. Carot, R. Guillamat, A. Gutierrez-Zotes, I. Gornemann, F. Canellas, E. Baca-Garcia, M. Jover, R. Navines, V. Valles, E. Vilella, Y. de Diego, J. A. Castro, J. L. Ivorra, E. Gelabert, M. Guitart, A. Labad, F. Mayoral, M. Roca, M. Gratacos, J. Costas, J. van Os and R. de Frutos





INDICE

1. MECANISMOS NEUROBIOLOGICOS

2. FACTORES GENETICOS

3. INTERACCIÓN GENETICO –AMBIENTAL

4. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

5. TRATAMIENTO PSICOTERAPEUTICO

6. CONCLUSIONES

ANTIDEPRESIVOS

Buscando fármacos Anti-tuberculosis

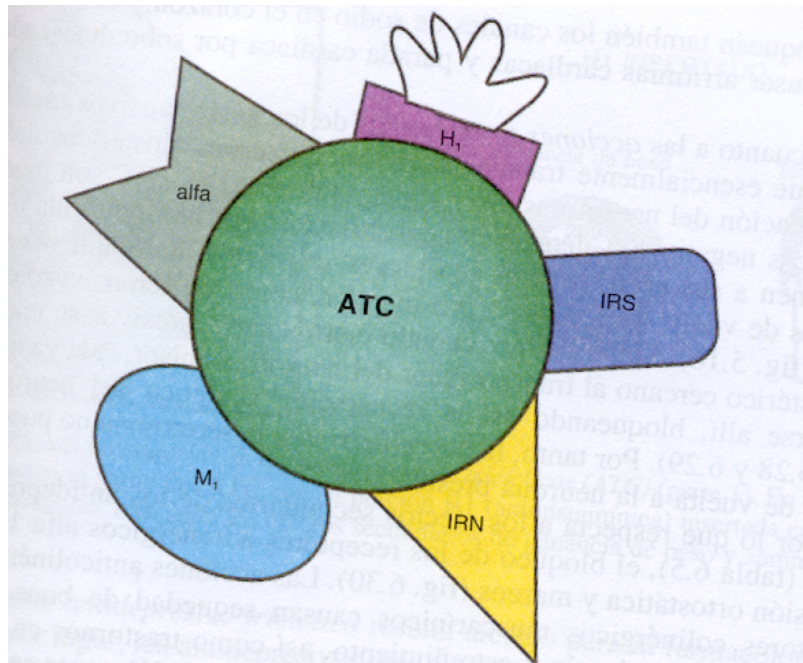
Albert Zeller Descubre el efecto antidepresivo de los IMAOs 1952

Roland Kuhn 1957.

Derivado de la Clorpromazina el G22355 (Imipramina)

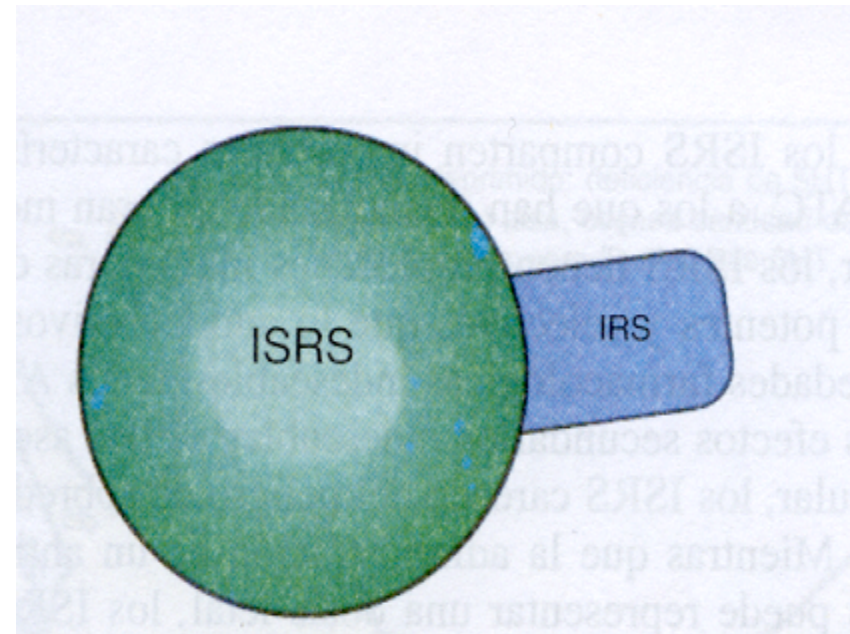
En 40 pacientes con Depresión

Triciclico



Imipramina
Amitriptilina
Clorimipramina

ISRS



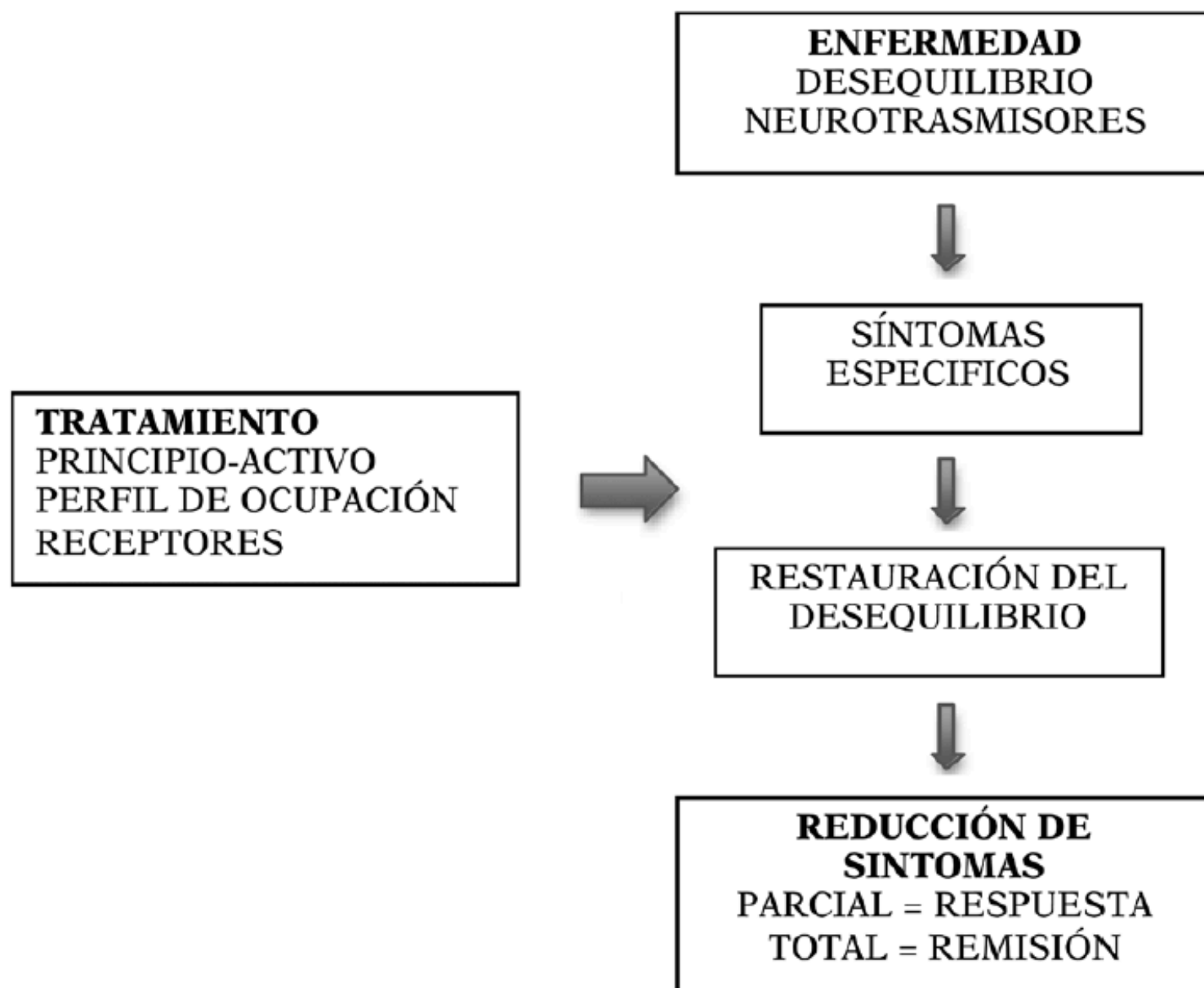
Fluoxetina
Fluvoxamina
Sertralina
Paroxetina
Citalopram

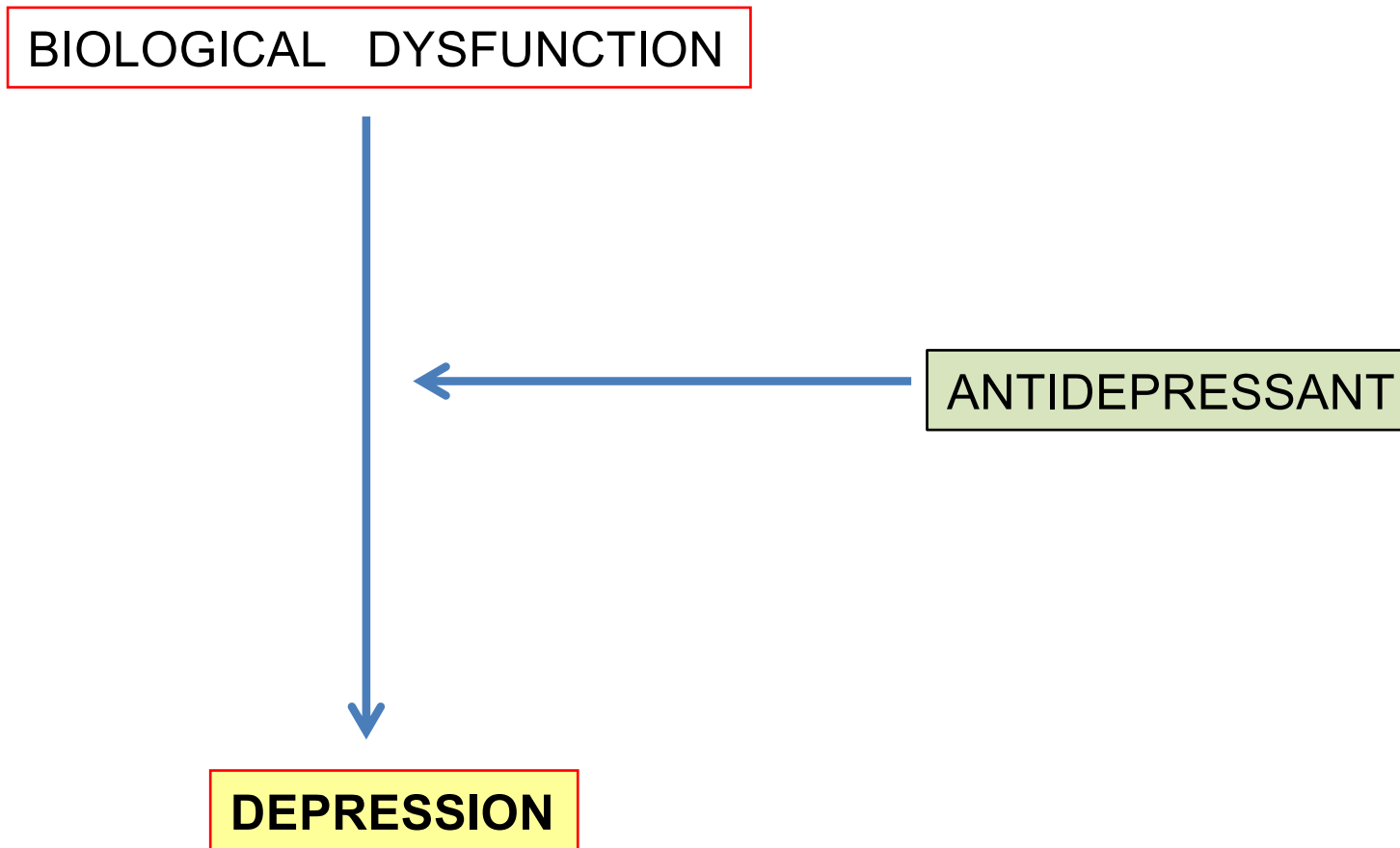


GRUPOS DE ANTIDEPRESIVOS

1. Inhibidores de la mono amino oxidasa (IMAO)
2. Tricíclicos
3. Tetracíclicos
4. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)
5. Antagonistas e inhibidores de la recaptación de serotonina (ASIR)
6. Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN)
7. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRNS)
8. Antagonistas Alfa 2 y 5HT2a (NaSSA)
9. Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRNA)
10. Agonistas de la melatonina

Gráfica 3.1. Esquema tradicional modelo médico-farmacológico para explicar el mecanismo de acción de los psicofármacos.

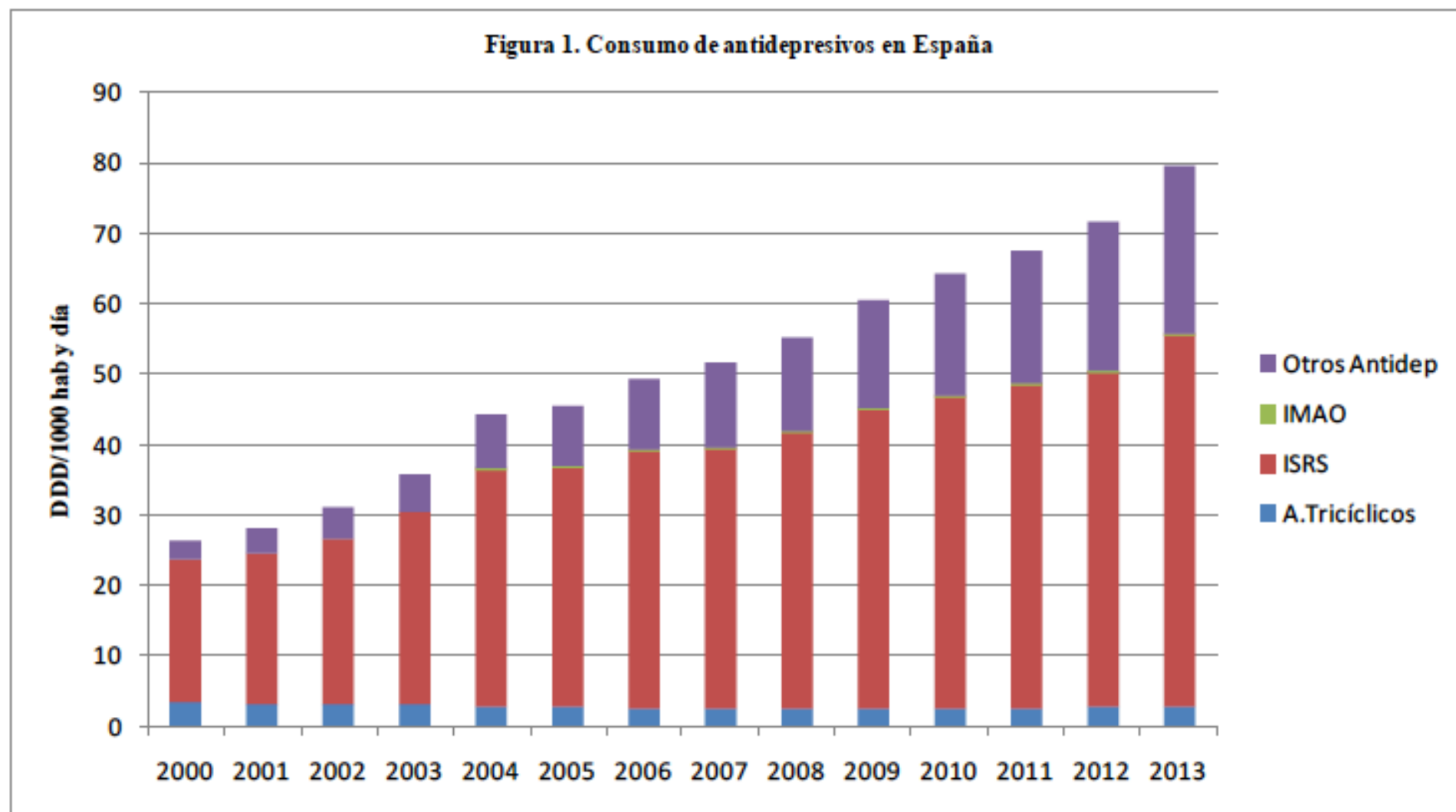




Si abandonamos la idea del contexto todas
Las formas de tristeza pueden ser consideradas patológicas.

La posibilidad de una Tristeza Normal se habra perdido

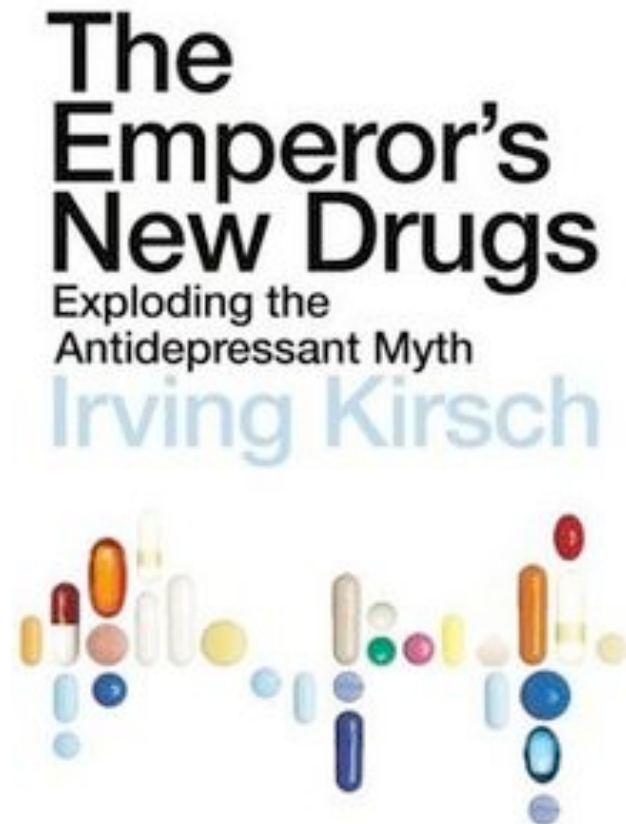
Depresión Camino Investigación :Factores Psicológicos mediadores



Listening to Prozac but Hearing Placebo: A Meta-Analysis of Antidepressant Medication

Irving Kirsch, Ph.D.
University of Connecticut, Storrs, CT

Guy Sapirstein, Ph.D.
Westwood Lodge Hospital, Needham, MA



1955 EL INTERÉS POR EL PLACEBO

1602

J.A.M.A., Dec. 24, 1955

THE POWERFUL PLACEBO

Henry K. Beecher, M.D., Boston

Efecto real del placebo en:

Dolor

Ansiedad

Resfriado

Mareo

EFFECTO PLACEBO:

RESPUESTA POSITIVA AL PLACEBO

NOCEBO:

RESPUESTA NEGATIVA A PLACEBO

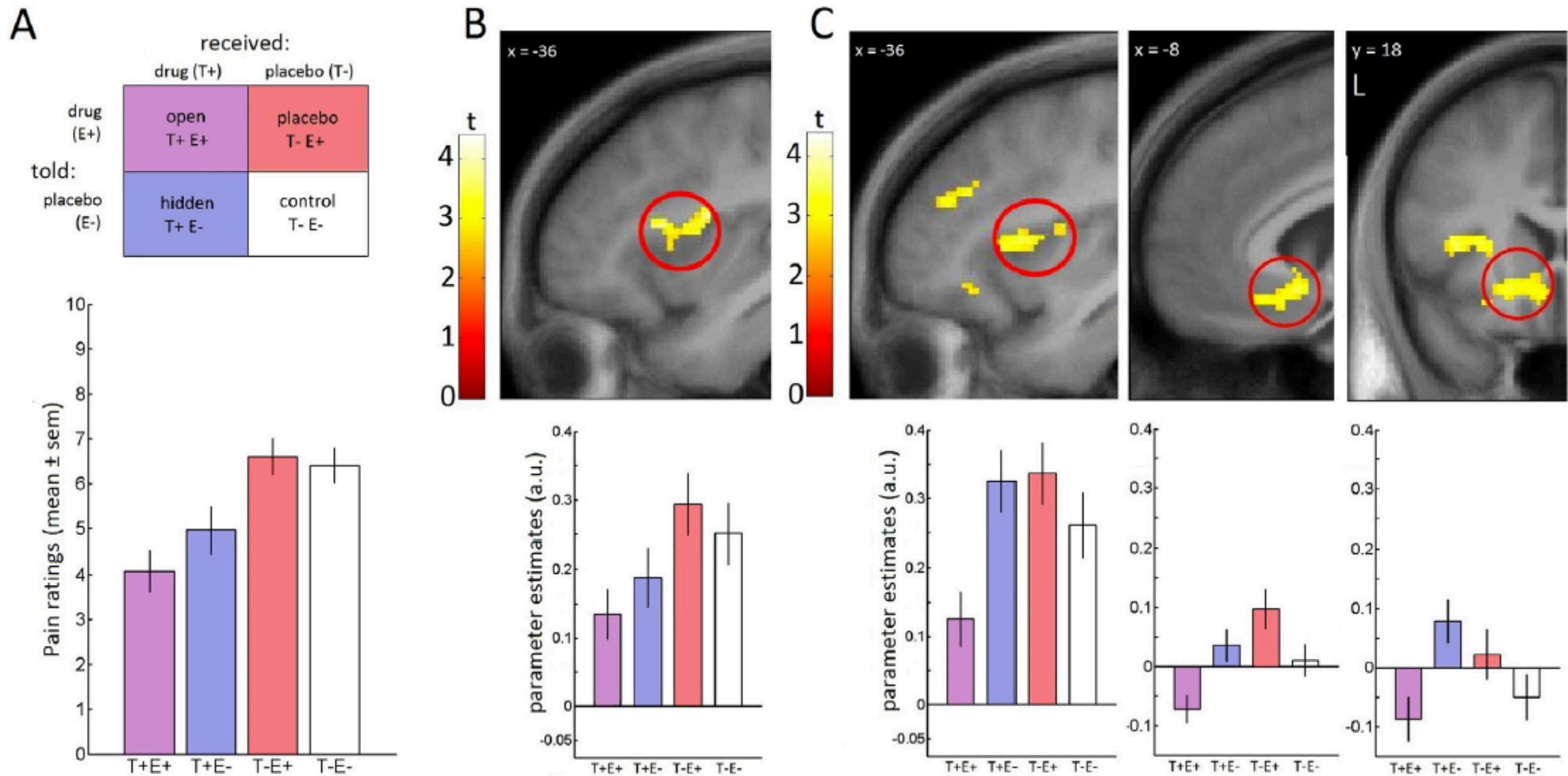
RESPUESTA A PLACEBO:

RESPUESTA A PLACEBO

+

REMISIÓN ESPONTANEA

MECANISMOS BIOLOGICOS DEL PLACEBO



Colagiuri B,. *The placebo effect: From concepts to genes. Neuroscience. 2015*
;307:171-90

MECANISMOS PSICO-BIOLÓGICOS DEL PLACEBO

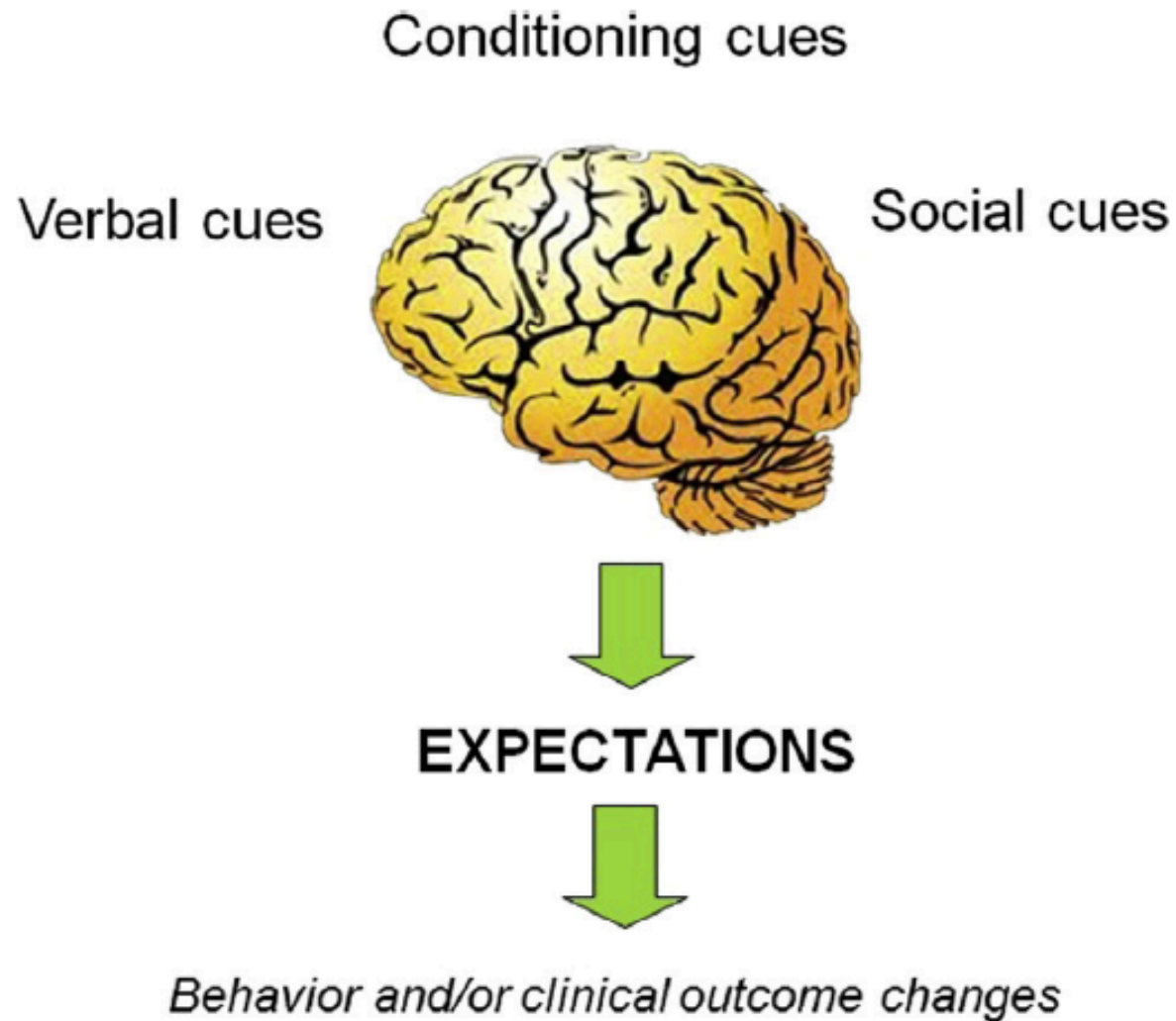
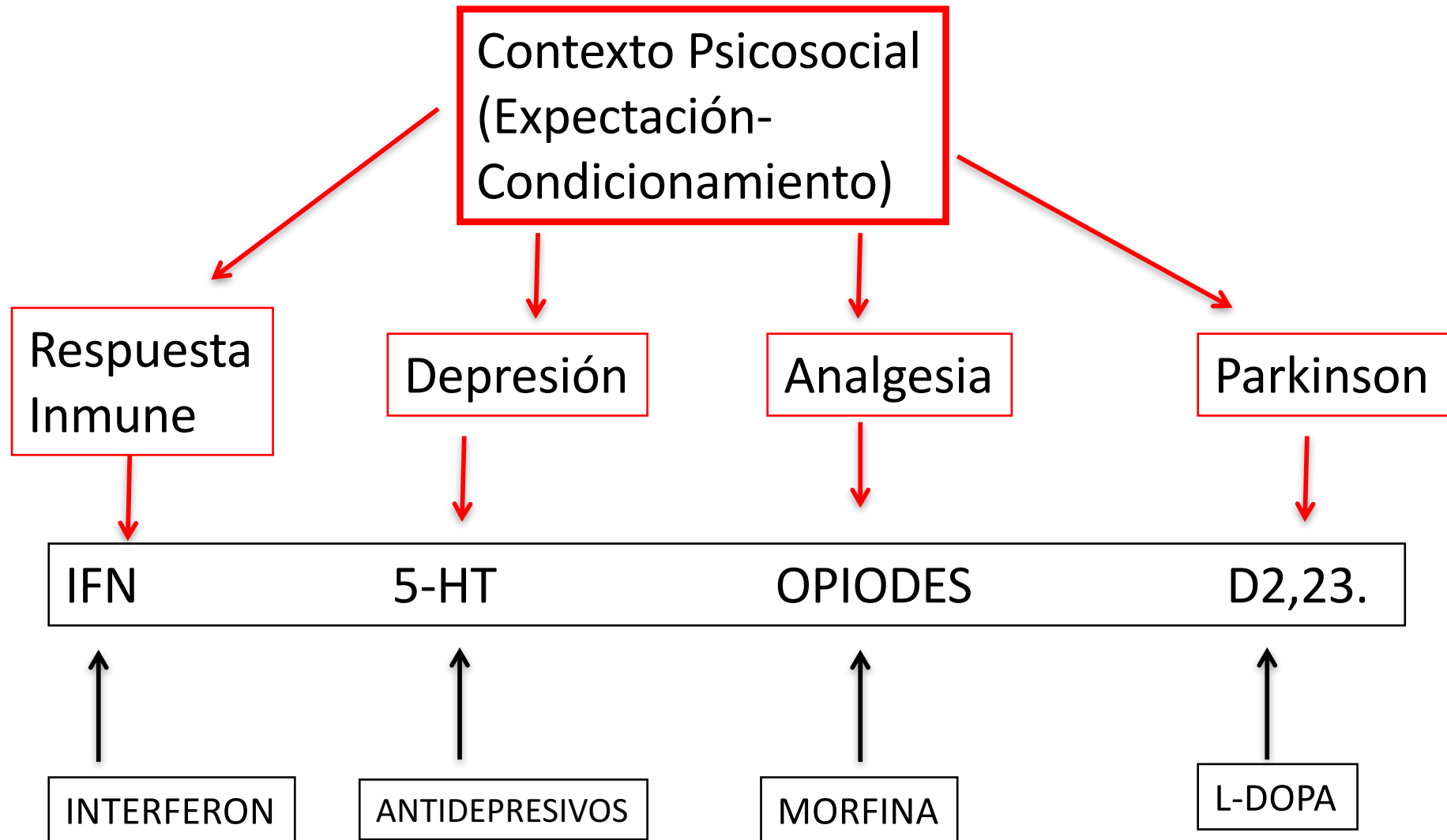


Fig. 1. Colloca and Miller' framework. The integrated conceptual

NEUROBIOLOGÍA DEL PLACEBO

SISTEMAS DE NEUROTRANSMISIÓN IMPLICADOS



MECANISMOS BIOLOGICOS DEL PLACEBO

Table 1. Summary of studies linking placebo responsiveness to candidate genes

Gene symbol	SNP	Pathway	Sample size	Associated placebo outcomes	Refs.
COMT	rs4680	Dopaminergic	(1) 104	(1) Reduction in IBS-SSS and pain rating	(1) Hall et al. (2012)
		Serotonergic	(2) 48	(2) Suppression of pain	(2) Yu et al. (2014)
		Epinephrinergic	(3) 62	(3) Increase in drug-specific and general side-effects	(3) Wendt et al. (2014)
		Norepinephrinergic	(4) 52	(4) Reduction in depression scale ratings	(4) Leuchter et al. (2009)
MAO-A	rs6323	Dopaminergic	(1) 52	(1) Reduction in depression scale ratings	(1) Leuchter et al. (2009)
	rs6609257	Serotonergic	(2) 246	(2) Reduction in depression scale ratings	(2) Tiwari et al. (2013)
	rs2235186	Norepinephrinergic			
NR3C1	rs1048261	Glucocorticoidergic	257	Reduction in depression scale ratings.	Tiwari et al. (2013)
		Serotonergic			
DRD3	rs6280	Dopaminergic	117	Improvement in schizophrenia scale	Bhathena et al. (2013)
DBH	rs1611115	Dopaminergic	254	Improvement in alcoholism	Arias et al. (2014)
OPRM1	rs1799971	Opioidergic	50	Activation of mood response and neurotransmission	Peciña et al. (2015)
FAAH	rs324420	Opioidergic, Endocannabinoidergic	42	Improved analgesia and affective state	Peciña et al. (2014)
SLC6A4	rs4251417	Serotonergic	257	Remission from major depressive disorder	Tiwari et al. (2013)
HTR2A	rs2296972, rs622337	Serotonergic	257	Remission from major depressive disorder	Tiwari et al. (2013)
TPH2	rs4570625	Serotonergic	25	Reduced stress-related activity in amygdala, reduced anxiety symptoms	Furmark et al. (2008)
5-HTTLPR	Variable number tandem repeats (VNTRs)	Serotonergic	25	Reduced stress-related activity in amygdala	Furmark et al. (2008)

Colagiuri B,. *The placebo effect: From concepts to genes. Neuroscience. 2015*
;307:171-90

Review

Placebo, Prozac and PLoS: significant lessons for psychopharmacology

Jamie Horder¹, Paul Matthews² and Robert Waldmann³

Psychopharm

Journal of Psychopharmacology

25(10) 1277–1288

© The Author(s) 2011

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/0269881110372544

FORUM – ANTIDEPRESSANTS VERSUS PLACEBO IN MAJOR DEPRESSION

Antidepressants versus placebo in major depression: an overview

ARIF KHAN^{1,2}, WALTER A. BROWN³

INDICE

1. MECANISMOS NEUROBIOLOGICOS

2. FACTORES GENETICOS

3. INTERACCIÓN GENETICO –AMBIENTAL

4. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

5. TRATAMIENTO PSICOTERAPEUTICO

6. CONCLUSIONES

Tabla 6.6. Psicoterapias en las que existen ensayos clínicos en que demuestran ser eficacia.

Técnica	Indicación terapéutica	Grado de evidencia de eficacia
Cognitiva-conductual	Depresión mayor	Alto
	T. Ansiedad generalizada, pánico.	Alto
	Fobias	Alto
	Esquizofrenia síntomas positivos persistentes	Medio
	T. Obsesivo	Medio
	T. Alimentación: bulimia	Medio-Bajo
	T. Alimentación: anorexia	Medio-Alto
Terapia dialéctica conductual	T. Personalidad límite	Medio
Interpersonal	Depresión mayor	Alto
Psicodinámica breve	Depresión	Medio
	T. Personalidad (T. límite, T. histriónico)	Medio
	T. Alimentación: Anorexia	Medio-Bajo
Humanística	Depresión	Medio
Yoga Mindfulness	T. Ansiedad	Medio
Desensibilización sistemática ocular (EMDR)	T. De estrés postraumático.	Alto
Intervención familiar	Esquizofrenia	Alto
	T. Bipolar	Medio
	T. Alimentación: anorexia	Medio-Bajo
Rehabilitación psicosocial	Esquizofrenia	Medio
	T. Bipolar	Medio
Psicoeducación	Esquizofrenia	Medio
	T. Bipolar	Medio

LEVELS OF EFFICACY:

1.THECNICQUE (?)

2. DISORDER

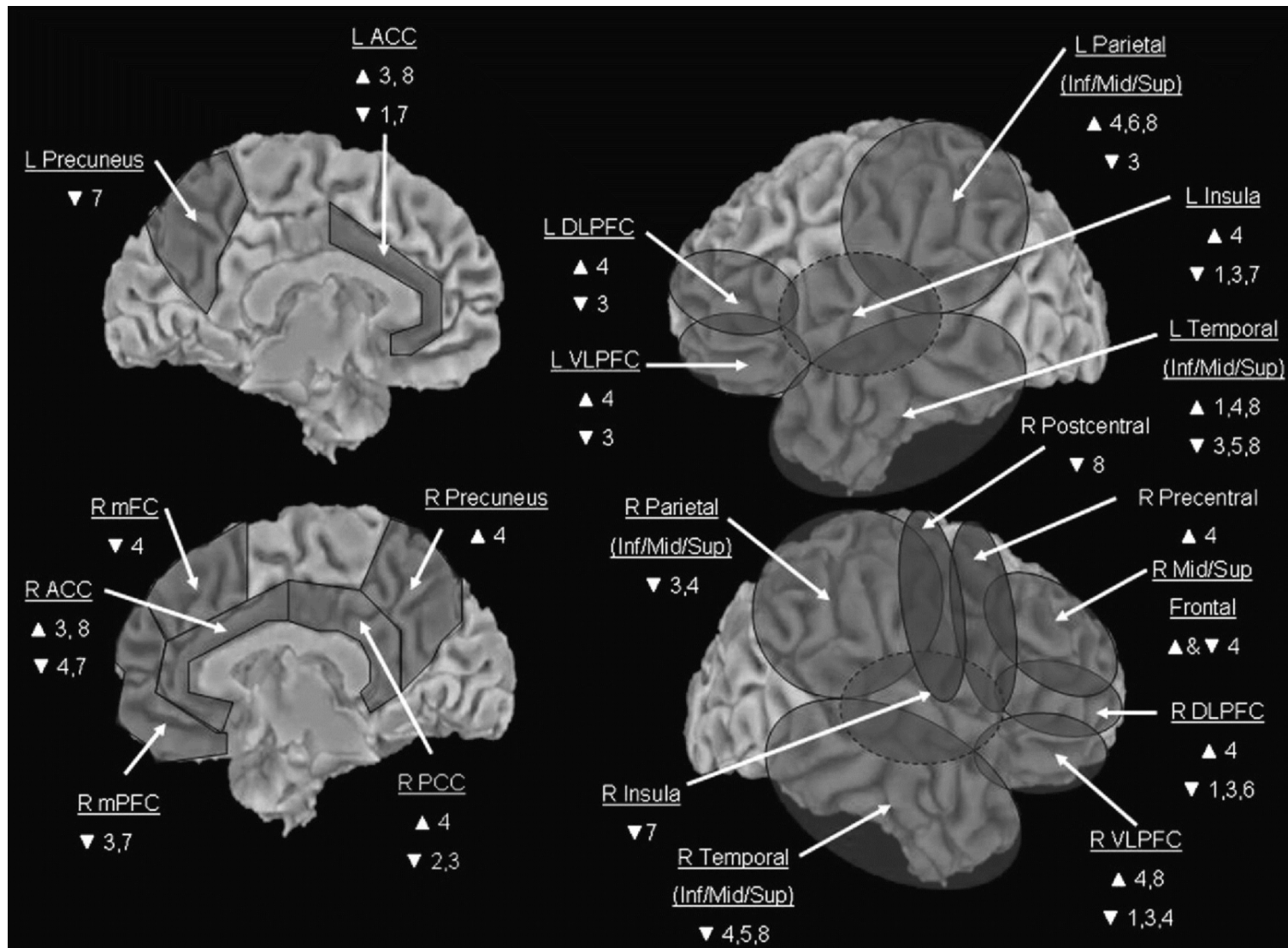
3. PATIENT PERSONALITY

4. THERAPIST SKILLS

DEPRESIÓN *NEUROIMAGEN Y PSICOTERAPIA*
(N = 13 estudios)

HALLAZGO	TERAPIA COGNITIVA PSICODINAMICA- BREVE	TRATAMIENTO ISRS
<i>CONTROVERTIDOS</i> -AUMENTO PERFUSIÓN S. LIMBICO-CINGULO -DISMINUCIÓN DE ACTIVACIÓN PREFRONTAL	REDUCCIÓN ACTIVACIÓN LIMBICO (POR ACTIVACIÓN FRONTAL ARRIBA -ABAJO)	REDUCCIÓN HIPERACTIVACIÓN S. LIMBICO (REDUCCIÓN ACTIVACIÓN ABAJO-ARRIBA)

Neuroimaging Studies of Psychological Interventions for Mood and Anxiety Disorders: Empirical and Methodological Review



La Psicoterapia provoca reducción y/o aumento de activación

Según

- Tipo de paciente
- Tipo de Paradigma
- El area estudiada

Changes in Prefrontal-Limbic Function in Major Depression after 15 Months of Long-Term Psychotherapy

Anna Buchheim^{1*}, Roberto Viviani^{1,2}, Henrik Kessler^{3,4,5}, Horst Kächele^{4,6}, Manfred Cierpka⁷, Gerhard Roth⁸, Carol George⁹, Otto F. Kernberg¹⁰, Georg Bruns¹¹, Svenja Taubner^{12,6,3}

16 patients 17 controls

Recruit from 2 psychoanalytic Institutes Bremen (Germany)
All Major Depression with >3 episodes

All patients with previous treatments but not psychoanalytic

All patients trained with long term (24-48 months) psychodynamic psychotherapy
By therapist of mean 22 years experience.

Free of medication

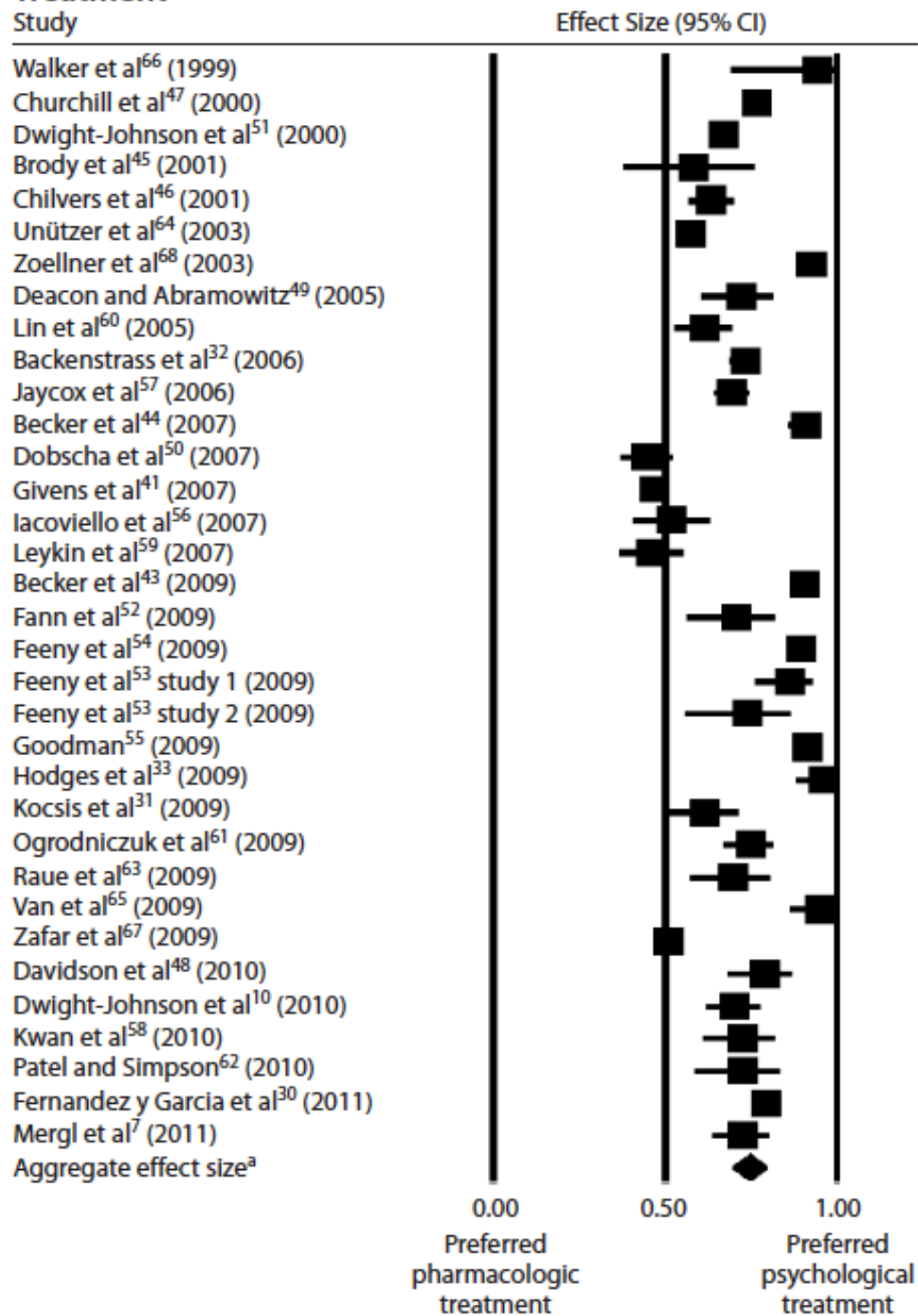
BDI baseline	24	
BDI end treatment	12.9	(P< 0.001)

5 patients still fulfilled Diagnosis Criteria of Major Depression

Patient Preference Treatment of Ps

R. Kathryn McHugh, PhD
Jeffrey A. Welge, PhD; a

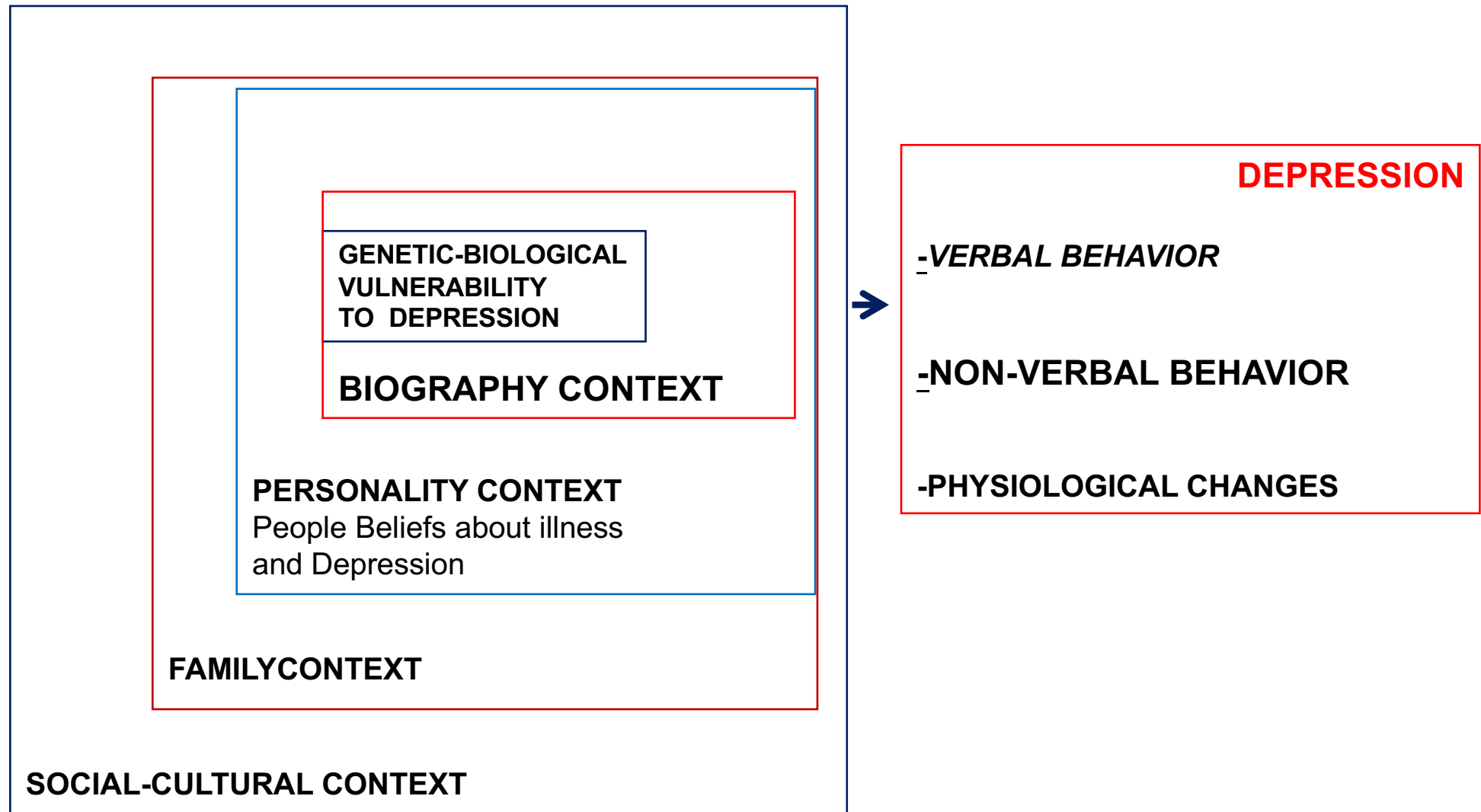
Figure 2. Effect Sizes (proportions) and 95% Confidence Intervals for Preferences for Pharmacologic vs Psychological Treatment



cologic alytic Review

BA;

UNDERSTANDING DEPRESSIVE SYMPTOMS



INDICE

1. MECANISMOS NEUROBIOLOGICOS

2. FACTORES GENETICOS

3. INTERACCIÓN GENETICO –AMBIENTAL

4. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

5. TRATAMIENTO PSICOTERAPEUTICO

6. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES (I)

-La Depresión se produce como resultados de activación de circuitos cerebrales específicos

-La Depresión es fruto de la interacción genético ambiental. Y puede tener, en algunos casos un carácter adaptativo

-Los tratamientos antidepresivos son imprescindibles en La Depresión mayor con síntomas melancólicos.

CONCLUSIONES (II)

-Se esta haciendo un uso excesivo de antidepresivos para Problemas de la vida cotidiana. Es necesario una mayor investigación del Efecto Placebo

-La psicoterapia es una buena alternativa para muchos pacientes

-Necesitamos un enfoque integrado que tenga siempre en cuenta el contexto del paciente

¿ HE CONSEGUIDO BAJARME
LOS SMS DEL MÓVIL AL I-POD
UTILIZANDO EL BUFFER DE LA TDT
SINCRONIZADO POR USB 2.0
CON SU MALETA DE PIEL
Y SU BIKINI DE RAYAS !

TU SIGUE SIN IR AL TERAPEUTA,
QUE VERÁS QUE VERANO
NOS ESPERA...



gust