

Rebut: 29 d'octubre de 2018

Acceptat: 15 de novembre de 2018

LA DEPRESSIÓ I EL SEU TRACTAMENT FARMACOLÒGIC I COMPLEMENTARI

REYNER PARRA, Andrés-Joaquim¹; PELEGRÍ GABALDÀ, Carme
Universitat de Barcelona, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació
Av. Joan XXIII, s/n, 08028 Barcelona

Abstract

Depression is a mental disorder which carries a certain social stigma, and do its main treatment, antidepressant drugs. This is one reason that many patients choose other alternatives or do not follow through with adequate therapeutic compliance. An early and specific diagnosis allows the establishment of the most suitable treatment for the patient, which is usually a combination of pharmacotherapy and psychotherapy. It should be taken into account that depression is not just an organic disease and, as such, it must be addressed from a biopsychosocial perspective, emphasizing the quality of life of the patient, and considering diet, sleep and physical exercise, among other factors. Often, working effectively on these modifiable variables, individuals with a predisposition to suffering depression may significantly improve their quality of life.

Keywords: antidepressants, depression, psychotherapy, diet.

Resumen

La depresión es un trastorno mental que presenta ciertos estigmas sociales, igual que los presentan los fármacos antidepresivos, su tratamiento principal. Por este motivo, muchos pacientes optan por otras alternativas o no siguen un cumplimiento terapéutico adecuado. Un diagnóstico temprano y específico permite la instauración del tratamiento más apropiado para el paciente, que normalmente consiste en la combinación de farmacoterapia y psicoterapia. Cabe destacar que la depresión no solo es una enfermedad orgánica, por lo cual debe abordarse desde una perspectiva biopsicosocial, incidiendo en los aspectos de la vida del paciente como son la dieta, el sueño y el ejercicio físico, entre otros. A menudo, si se trabajan estas variables modificables correctamente, el individuo con predisposición a sufrir depresión puede mejorar considerablemente su calidad de vida.

Palabras clave: antidepresivos, depresión, psicoterapia, dieta.

Resum

La depressió és un trastorn mental que presenta certs estigmes socials, així com en presenten els antidepressius, el seu tractament principal. És per aquesta raó que molts pacients opten per altres alternatives o no compleixen el tractament terapèutic correctament. Un diagnòstic primerenc i específic permet la instauració del tractament més adequat per al pacient, que normalment és la combinació de farmacoteràpia i psicoteràpia. Cal tenir en compte que la depressió no és només una malaltia orgànica, per la qual cosa s'ha d'abordar des d'una perspectiva biopsicosocial, incidint en els aspectes de la vida del pacient com ara la dieta, el son i l'exercici físic, entre d'altres. Sovint, si es treballen adequadament aquestes variables modificables, l'individu amb predisposició a patir depressió pot millorar considerablement la seva qualitat de vida.

Paraules clau: antidepressius, depressió, psicoteràpia, dieta.

¹ Graduat en Farmàcia (parrareyner95@gmail.com).

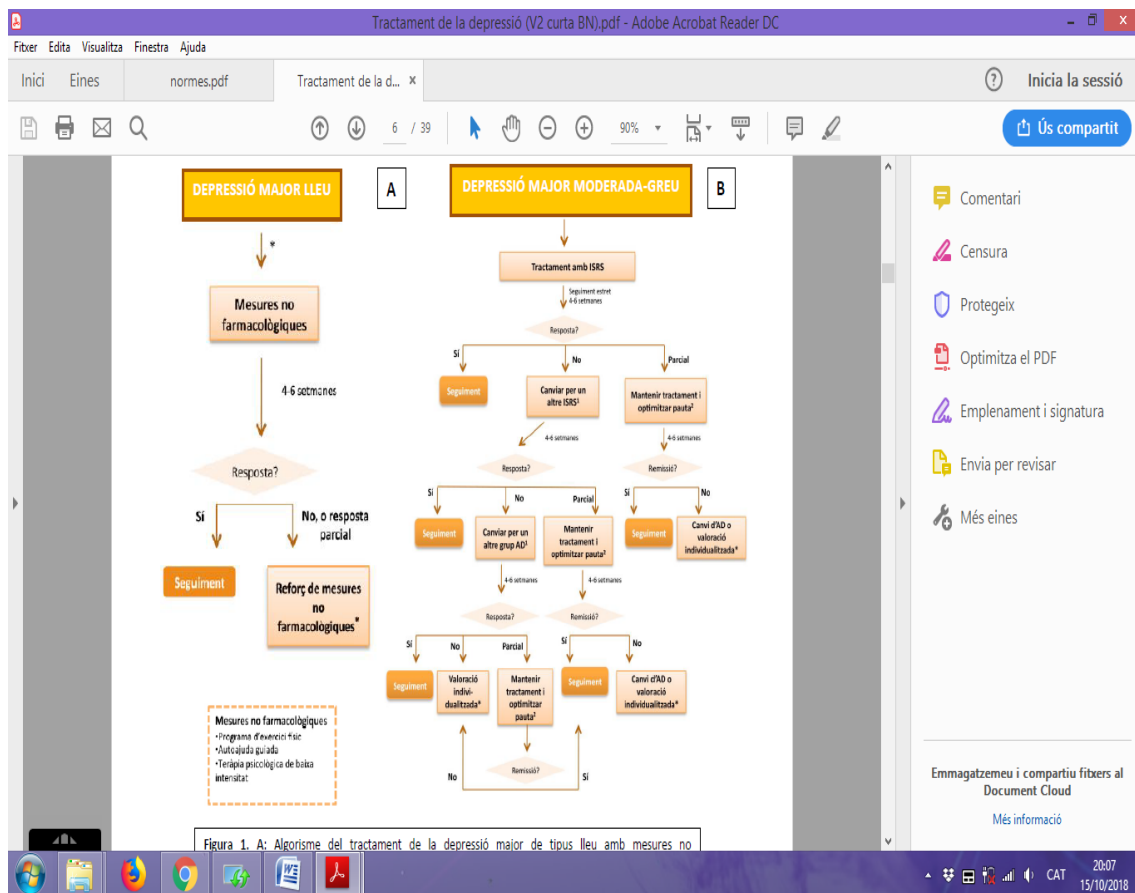


Figura 1. A: algorisme del tractament de la depressió major de tipus lleu amb mesures no farmacològiques. **B:** algorisme del tractament farmacològic de la depressió major moderada-greu amb antidepressius inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina (ISRS) (CatSalut, 2014).

1. Introducció

Actualment, l'estigmatització de les malalties mentals ha comportat la idea que un trastorn mental com la depressió no és una malaltia, sinó un defecte de caràcter (Stahl, 2002). És fonamental establir que la depressió no és un signe de debilitat personal, sinó un trastorn mental (Organización Médica Colegial (OMC), 2013). Els trastorns afectius, de fet, són síndromes, és a dir, grups de signes i símptomes, dels quals en destaca un que correspon a una anomalia de l'estat d'ànim (Stahl, 2002). Aquests trastorns es caracteritzen per un estat d'ànim trist i persistent, la pèrdua d'energia i interès, la incapacitat per a gaudir (anhedonia) i altres alteracions com ara canvis de pes, trastorns del son, sentiment d'inutilitat, etc. (OMC, 2003).

El quadre depressiu pot aparèixer com a manifestació d'un trastorn primari de l'estat d'ànim, com una reacció a alguna circumstància vital de l'individu o bé associat a una malaltia orgànica (OMC, 2003).

En la depressió predominen les manifestacions clíniques afectives, encara que en major o menor manera també hi ha presents manifestacions de tipus cognitiu, volitiu o somàtic (CatSalut, 2014), amb la qual cosa hi ha una afectació global de tipus psíquic i físic (Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat [MSSSI], 2013). La depressió presenta unes característiques concretes: alteració específica de l'estat d'ànim (tristesa, solitud,

apatia), concepte negatiu d'un mateix, trastorns vegetatius (anorèxia, insomni, disminució de la libido) i canvis en el nivell d'activitat (retard o agitació)(Beck, 1980).

La prevalença de la depressió és del 15%, s'inicia en la segona o la tercera dècada de la vida, i és més freqüent en dones que en homes (2:1) (OMC, 2003). Tot i que es pot iniciar a qualsevol edat, la major prevalença és entre els 15 i els 35 anys, per la qual cosa té un gran impacte en l'educació, la productivitat i les relacions personals de l'individu (MSSSI, 2013), i, per tant, té repercussions en la vida quotidiana del pacient i en el seu entorn (OMC, 2013).

El tractament de la depressió en l'adult hauria de ser integral i hauria de comprendre intervencions psicoterapèutiques, psicosocials i farmacològiques per a millorar el benestar i la capacitat funcional de l'individu (MSSSI, 2013). Amb els pacients amb depressió major de tipus lleu i sense factors de risc destacables es recomana iniciar el tractament amb mesures no farmacològiques. En canvi, amb els pacients amb depressió moderada-greu, o amb l'anomenat trastorn depressiu major (TDM), els fàrmacs antidepressius són la primera línia de tractament, o bé sols o bé en combinació amb la psicoteràpia (CatSalut, 2014) (figura 1).

2. Metodologia

El present treball ha consistit en una cerca bibliogràfica de materials científics contrastats i evidenciats amb les darreres actualitzacions sobre la temàtica tractada.

Primerament es van emprar fonts terciàries, com ara llibres, per a familiaritzar-se de manera general amb la temàtica. A continuació es va anar acotant la cerca utilitzant bases de dades com ara *PubMed*, *Medline* o *Google Scholar*, amb articles específics i revisions. Les paraules clau que es van utilitzar van ser: *depression treatment*, *depression AND public health*, *psychological treatment for depression*, etc. Finalment, es van consultar guies de pràctica clínica i pautes d'harmonització del tractament de la depressió.

3. Resultats

3.1. Diagnòstic i curs de la depressió

3.1.2. Diagnòstic

La depressió presenta un índex baix de detecció en l'atenció primària (Weissman, 2002). El diagnòstic pot ser realitzat per metges d'atenció primària i es deriva a psiquiatria quan hi ha ideació suïcida o manifestacions psicòtiques associades (OMC, 2003). La depressió es caracteritza pel fet que el pacient no accepta que està malalt i no demana ajuda (Weissman, 2002).

El trastorn depressiu major (TDM) és un quadre clínic amb manifestacions d'intensitat elevada i el seu diagnòstic es realitza d'acord amb dos sistemes de classificació específics: la CIM-10 (classificació internacional de malalties) (taula 1) i el DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) (taula 2) (Workshop IRSN, 1995).

La CIE-10 classifica la depressió major dins dels trastorns afectius. L'episodi depressiu ha de tenir una durada d'almenys dues setmanes i hi ha d'haver presents com a mínim dues de les tres manifestacions clíniques considerades típiques de la depressió: ànim

depressiu, pèrdua d'interès i de la capacitat de gaudir, i augment de la fatigabilitat (MSSSI, 2013).

Taula 1. Criteris diagnòstics de la depressió major segons la CIM-10 (CatSalut, 2014).

A. L'episodi depressiu ha de durar al menys dues setmanes.
B. L'episodi no és atribuïble a l'abús de substàncies psicoactives o a trastorn mental orgànic.
C. Síndrome somàtic: habitualment es considera que els símptomes "somàtics" tenen un significat clínic especial i en altres classificacions se'ls denomina melancòlics o endogenomorfes. ✓ Pèrdua important de l'interès o capacitat de gaudir d'activitats que normalment eren plaents. ✓ Absència de reaccions emocionals davant esdeveniments que habitualment provoquen una resposta. ✓ Despertar-se pel matí 2 o més hores abans de l'hora habitual. ✓ Empitjorament matutí de l'humor depressiu. ✓ Presència d'alentiment motor o agitació. ✓ Pèrdua marcada de la gana. ✓ Pèrdua de pes d'almenys un 5% en el darrer mes. ✓ Notable disminució de l'interès sexual.

D'altra banda, el DSM-V defineix el TDM com un estat depressiu persistent durant almenys dues setmanes i acompanyat de manifestacions clíniques com ara la manca de plaer (anhedonia), la culpa, la desesperança, la capacitat cognitiva alentida, els canvis en els patrons de son i gana i la ideació suïcida (Kinser *et al.*, 2013).

Taula 2. Criteris diagnòstics de la depressió major segons el DSM-V (CatSalut, 2014).

A. Presència ≥ 5 dels següents símptomes durant un període de 2 setmanes (canvi respecte a l'activitat prèvia). Nota: cadascun dels símptomes considerats ha d'estar present gairebé a diari.	✓ Estat d'ànim depressiu la major part del dia. ✓ Disminució marcada de l'interès o la capacitat per gaudir d'activitats que normalment eren plaents. ✓ Pèrdua/augment important de pes o de la gana. ✓ Insomni/hipersòmia. ✓ Agitació o alentiment psicomotors. ✓ Fatiga o pèrdua d'energia. ✓ Sentiments d'inutilitat o culpa excessius o inapropiats. ✓ Disminució de la capacitat per pensar o concentrar-se, o indecisió. ✓ Pensaments recurrents de mort (no només por a la mort), ideació suïcida recurrent, temptativa de suïcidi, o un pla específic per a suïcidar-se.
B. Els símptomes no compleixen els criteris per a un episodi mixt.	
C. Els símptomes provoquen malestar clínicament significatiu o deteriorament social, laboral o d'altres àrees importants de l'activitat de l'individu.	
D. Els símptomes no són deguts als efectes fisiològics directes d'una substància (drogues, medicaments) o a una malaltia mèdica.	
E. Els símptomes no s'expliquen millor per la presència de dol, persisteixen més de dos mesos, o es caracteritzen per una marcada incapacitat funcional, preocupacions mòrbides d'inutilitat, ideació suïcida, símptomes psicòtics o alentiment psicomotor.	

De manera general, l'espectre simptomàtic de la depressió es pot dividir en quatre blocs: manifestacions emocionals (tristesa, anhedonia, ansietat), manifestacions volitives (apatia, abúlia, fatigabilitat, indecisió), manifestacions cognitives (pèrdua de confiança, sentiment d'inferioritat, idees de mort, deliri de culpa) i manifestacions somàtiques (falta d'energia, alteracions del son i de la gana, somatitzacions) (OMC, 2003).

3.1.2. Curs

Molts adults que accepten el tractament per primer cop, ja presenten un historial d'un o més episodis previs no tractats (Stahl, 2002), sovint durant l'adolescència (Hankin, 2006).

El curs clínic de la depressió presenta diverses fases (OMC, 2003):

- **Episodi (o fase de tractament agut):** l'inici acostuma a ser insidiós i progressiu. Es produeix el trastorn i s'inicia el tractament un cop realitzat el diagnòstic.
- **Remissió parcial:** és la millora parcial que s'experimenta durant el tractament i pot durar entre 4 i 12 setmanes fins que es torna a avaluar.
- **Remissió completa (o tractament de continuació):** es manté el tractament entre 4-6 mesos per a reduir el risc de recaiguda, que és la reaparició de la simptomatologia depressiva al llarg dels 6 mesos posteriors a la resolució de la clínica aguda.
- **Recuperació (o tractament de manteniment):** si és el primer episodi, se suspèn el tractament gradualment. Si és el segon o posterior, es recomana un tractament profilàctic (24-36 mesos) i/o psicoteràpia per a evitar recurrències.

En cas d'aturada del tractament, s'ha de reduir la dosi progressivament per a evitar la síndrome de retirada (o de discontinuació) (CatSalut, 2014).

S'utilitzen tres termes per a descriure la millora d'un pacient després del tractament amb un antidepressiu (Stahl, 2002):

- **Resposta:** quan hi ha una reducció del 50% de les manifestacions avaluades en una escala psiquiàtrica.
- **Remissió:** quan pràcticament totes les manifestacions han desaparegut, no només el 50% d'elles.
- **Recuperació:** quan el tractament antidepressiu dona com a resultat la desaparició de totes les manifestacions durant més de sis mesos.

Alhora, també s'utilitzen dos termes per a descriure l'empitjorament (Stahl, 2002):

- **Recaiguda:** quan un pacient empitjora abans que es doni la remissió completa o abans que la remissió s'hagi convertit en recuperació.
- **Recurrència:** quan un pacient empitjora uns mesos després de la recuperació completa.

La depressió és una malaltia recurrent; és a dir, després de superar un episodi, existeixen probabilitats que la malaltia reaparegui (OMC, 2013). Les manifestacions residuals són indicadors potents de les recaigudes, que es produeixen en el 75% dels pacients (Weissman, 2002). Aquests indicadors són: episodis previs, greus, de llarga durada, amb trets bipolars o psicòtics i recuperació incompleta (Stahl, 2002).

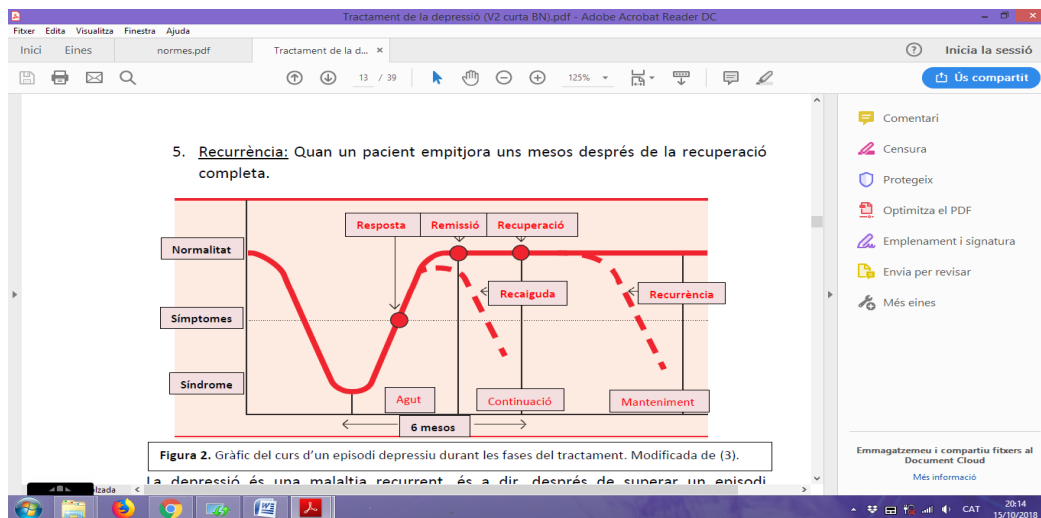


Figura 2. Gràfic del curs d'un episodi depressiu durant les fases del tractament. (Modificat d'OMC, 2013).

3.2. Epidemiologia i importància comunitària

La depressió és el trastorn psiquiàtric més freqüent i té un índex de morbiditat elevat (Baldessarini, 1986). És una malaltia profundament incapacitant, atès que produeix adversitats en els àmbits laboral, econòmic, social i familiar. La depressió pot ser letal: almenys el 15% dels pacients tenen l'expectativa d'acabar cometent un suïcidi (Glick and Yalom, 1999).

S'estima que vers l'any 2030 la depressió serà la principal causa de malaltia als països desenvolupats. A escala mundial, el TDM se situa en tercer lloc, és vuitè als països del Tercer Món i primer als països amb un bon desenvolupament econòmic. L'Organització Mundial de la Salut (OMS) ha identificat com d'importància urgent la integració de la salut mental en els serveis d'atenció primària, atesa l'abundància que hi ha de pacients amb trastorns mentals (Pence *et al.*, 2012).

3.3. Fisiopatologia

La depressió presenta una etiologia multifactorial en la qual intervenen factors genètics, biològics o psicosocials (OMC, 2013). A continuació s'exposen les diferents teories documentades sobre la fisiopatologia de la depressió.

3.3.1. Hipòtesi de les amines i dels receptors de neurotransmissors

Aquesta hipòtesi es basa en el fet que les amines biògenes actuen com a neurotransmissors sinàptics moduladors dels terminals nerviosos del Sistema nerviós central (SNC). Les amines biògenes més destacades són: la noradrenalina (NA), la serotonina (o 5-hidroxi-triptamina, 5-HT) i la dopamina (DA) (Baldessarini, 1986).

La NA està implicada en els mecanismes per a despertar-se i en el reforçament de la conducta, així com en el control de la cognició, de l'estat d'ànim, de les emocions, dels moviments i de la tensió sanguínia. La DA és un precursor de la NA, involucrat en diver-

ses funcions com ara el comportament, la motivació, el sistema de recompensa, l'atenció i l'aprenentatge (Stahl, 2002).

La 5-HT intervé en la regulació de l'estat d'ànim, en el control dels moviments, de les obsessions i de les compulsions, en l'ansietat i el pànic, i en la regulació de la gana, de la conducta alimentària i del son (Baldessarini, 1986). Les neurones serotoninèrgiques que descendeixen per la medulla espinal són responsables del control de determinats reflexos sexuals (Stahl, 2002).

Segons aquesta hipòtesi, la causa d'aquest trastorn és la hipoactivitat serotoninèrgica. Aquesta hipòtesi ha anat agafant més força a mesura que la psicofarmacologia ha avançat, ja que els antidepressius produeixen un increment de la disponibilitat de les monoamines, especialment la 5-HT i la NA (Lopresti *et al.*, 2013). Malgrat que aquesta hipòtesi relaciona gran part de la clínica depressiva amb el dèficit de la 5-HT, no l'explica tota. Ara bé, explica que les manifestacions clíniques principals es puguin justificar amb la disminució de la 5-HT (Workshop IRSN, 1995).

Un inconvenient d'aquesta hipòtesi és que la pauta temporal dels efectes dels antidepressius sobre els neurotransmissors no està sincronitzada amb la dels efectes dels mateixos antidepressius sobre l'estat d'ànim. És a dir, els antidepressius potencien les monoamines de manera immediata, però presenten un retard significatiu en l'inici de les seves accions terapèutiques, que es produeix setmanes després d'haver potenciat els neurotransmissors implicats (Stahl, 2002). Per a això apareix una explicació íntimament relacionada: la dels receptors dels neurotransmissors. Segons aquesta, es produeix una anomalia en els receptors que porta a la depressió. Aquesta alteració pot ser causada per un esgotament dels neurotransmissors, que provoca una regulació compensadora a l'alça dels receptors. Partint d'aquesta hipòtesi, es proposa que els antidepressius, independentment de quines siguin les seves accions inicials sobre els receptors i els enzims, causen finalment una dessensibilització (o regulació a la baixa) dels receptors, que explicaria per què l'efecte farmacològic és immediat però, en canvi, l'efecte terapèutic requereix més temps (Stahl, 2002).

3.3.2. Bases neuroendocrines

Pel que fa al sistema endocrí, s'ha descobert que en pacients deprimits hi ha una estimulació de l'eix hipotàlem-hipofisi-glàndula suprarenal (Weissman, 2002), amb un augment de la secreció de cortisol amb pics més alts i freqüents (Delbarre *et al.*, 1991).

La NA i la 5-HT actuen indirectament en l'alliberament de corticotropina (ACTH) al sistema límbic i a l'hipotàlem. S'ha descrit un factor alliberador de corticotropina (*corticotropin-releasing factor*, CRF), que es troba en àrees afectives i que actua com un control inhibidor de l'ACTH. La 5-HT s'encarrega d'alliberar aquest factor. S'ha arribat al consens que aquesta endocrinopatia és causada per un excés de secreció de CRF (Baldessarini, 1986).

3.3.3. Vulnerabilitat genètica

La depressió és un trastorn familiar i el risc de patir-ne els parents de primer grau de pacients depressius oscil·la entre el 5 i el 25% (Weissman, 2002), però el factor ambiental és l'últim determinant (Hankin, 2006). S'ha descrit una predisposició genètica relacionada amb el cromosoma 5, X, 11 i diversos antígens leucocitaris d'histocompatibilitat (*histocompatibility leukocyte antigen*, HLA) (OMC, 2003).

S'ha observat que les persones que tenen una depressió presenten variacions polimòrfiques del transportador de la 5-HT, però això no és un indicador del trastorn. Els individus que presenten un genotip vulnerable i pateixen maltractaments o creixen en un suport social baix, tendeixen més a tenir depressió (Kinser *et al.*, 2013).

3.3.4. Teoria inflammatòria i de l'estrès

Segons aquesta teoria, la depressió s'associa amb una atrofia neuronal causada per una producció de citocines proinflamàtories que, juntament amb la prostaglandina E2, inhibeixen factors d'expressió neurotròfics cerebrals. Les citocines actuen reduint els precursors de la 5-HT i activant l'eix hipotàlem-hipòfisi-glàndula suprarenal (Sánchez-Villegas *et al.*, 2006).

L'estrès psicosocial pot activar la inflamació neural i perifèrica (Hankin, 2006); així, alguns individus amb depressió presenten una major circulació de citocines proinflamàtories, com la IL-1, la IL-6 i el TNF- α . Un nivell elevat d'aquestes citocines es tradueix en comportaments malaltissos, com ara fatiga, disfunció cognitiva, alteracions del son o irritabilitat. Sota situacions d'estrès, el cervell inicia una reacció neurobiològica amb la funció d'adaptar i protegir l'individu d'un perill imminent; però en situacions d'estrès crònic aquest mecanisme esdevé disfuncional. S'activen de manera crònica el sistema nerviós simpàtic i l'eix hipotàlem-hipòfisi-glàndula suprarenal, cosa que a la llarga provoca problemes greus (dolor gastrointestinal, disminució del sistema immunitari, complicacions cardiovasculars i endocrines, ansietat i depressió). L'estrès crònic s'ha relacionat amb una disminució dels nivells cerebrals de DA i 5-HT (Kinser *et al.*, 2013).

La neurogènesi i la plasticitat neuronal es troben compromeses en la depressió, amb les subsegüents neurodegeneracions. Aquest procés induït per l'estrès provoca que la forma de les neurones i de la glia canviïn, i que la proliferació neuronal de cèl·lules mare disminueixi. El factor neurotròfic derivat del cervell (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) és una proteïna que estimula el creixement de la senyalització serotoninèrgica i noradrenèrgica, i també actua com a protector contra agents neurotòxics (Mello *et al.*, 2014). S'ha descrit que l'estrès crònic és un factor perjudicial per al BDNF i que en pacients deprimits es se'n presenten nivells baixos. No obstant això, l'administració crònica d'antidepressius incrementa el nivell de BDNF i exerceix un efecte antiinflamatori (Lopresti *et al.*, 2013).

3.4. Tractament

La depressió acostuma a ser una malaltia crònica i recurrent i, per tant, el tractament ha d'anar més enllà del tractament de cada episodi per separat (Weissman, 2002). Els objectius del tractament són: millorar l'estat d'ànim, el funcionament social i ocupacional i la qualitat de vida; reduir la morbiditat i la mortalitat, prevenir la recurrència dels trastorns depressius i minimitzar els efectes adversos del tractament (OMC, 2003).

3.4.1. Tractament farmacològic

La teràpia farmacològica amb antidepressius no només tracta els episodis aguts de depressió, sinó que redueix el risc de recaigudes i de recurrències (Clevenger *et al.*, 2018).

3.4.1.1. Mecanisme dels antidepressius

El mecanisme específic dels antidepressius és poc conegut (Weissman, 2002). De manera general, amb l'administració d'antidepressius s'esdevenen canvis en la neurofisiologia: els receptors 5-HT augmenten la seva sensibilitat i, en canvi, disminueix la sensibilitat en els receptors presinàptics (Baldessarini, 1986).

A nivell aguda, hores després de l'administració d'antidepressius es produeix un bloqueig de la recaptació de neurotransmissors, especialment de la NA i la 5-HT, i un bloqueig dels receptors 5-HT, ACh muscarínics, NA α_1 i histaminèrgics. Al cap d'un quatre setmanes, a nivell tardà, es manté el bloqueig de la recaptació d'amines, disminueix la sensibilitat de receptors de la NA (β i α_2 presinàptics) i hi ha un augment dels receptors α_1 -adrenèrgics, a més a més d'altres canvis més inespecífics (Baldessarini, 1986) (figura 3).

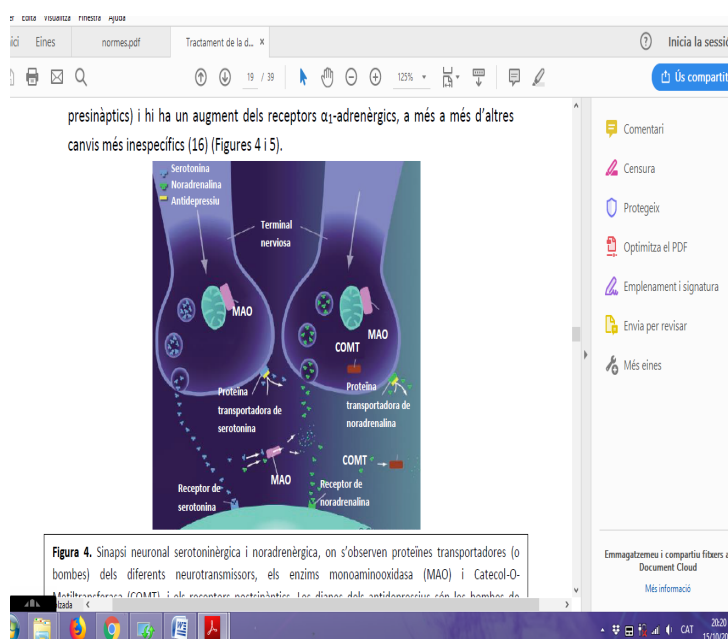


Figura 3. Sinapsis neuronals serotoninèrgica i noradrenèrgica, on s'observen proteïnes transportadores dels diferents neurotransmissors, els enzims monoamina-oxidasa (MAO) i catecol-O-metiltransferasa (COMT), i els receptors postsinàptics. (Imatge modificada d'OMC, 2013).

Un mecanisme diferent és el dels antidepressius inhibidors de la monoamina-oxidasa (IMAO), que incrementen els neurotransmissors gràcies a la inhibició de l'enzim MAO, mentre que els altres antidepressius produeixen el mateix efecte bloquejant les bombes de transport de monoamines, de manera general o selectiva (Stahl, 2002).

La resposta clínica als antidepressius es manifesta al cap de 2-4 setmanes i l'eficàcia total es demora fins als mesos posteriors (Baldessarini, 1986).

3.4.1.2. Tipus d'antidepressius

Antidepressius tricíclics (ATC): bloquegen de manera no selectiva les bombes de recaptació dels neurotransmissors 5-HT, NA i DA (Stahl, 2002). Com que no són selectius, presenten nombrosos efectes adversos (Weissman, 2002).

Es considera que són moduladors al·lostèrics negatius, ja que s'uneixen a un lloc proper al neurotransmissor en el transportador, amb la qual cosa bloquegen que el neurotransmissor s'hi pugui unir (Stahl, 2002). A curt termini, els ATC produeixen una disminució de la recaptació de 5-HT i NA, i en menor mesura de DA. També bloquegen receptors colinèrgics muscarínics, histaminèrgics H1 i α_1 -adrenèrgics. A llarg termini, els ATC redueixen el nombre de receptors β -adrenèrgics i el nombre de receptors serotoninèrgics 5-HT₂, relacionats amb l'aparició dels efectes clínics antidepressius (Salazar *et al.*, 2011). Tenen un marge terapèutic estret, ja que poden presentar toxicitat sanguínia i del SNC en cas de sobredosi (Weissman, 2002).

Els ATC són: clomipramina, imipramina, desimipramina, trimipramina, amitriptilina, nortriptilina, protilina, maprotilina, amoxapina i doxepina. La imipramina té un grau de recomanació A per a un episodi depressiu (OMC, 2003).

Els principals efectes secundaris dels ATC són: anticolinèrgics (visió borrosa, restrenyiment, retenció urinària, sudoració, sequedat de boca i taquicàrdia sinusal), bloqueig α -adrenèrgic (hipotensió postural i mareig) i antihistamínic (augment de pes i somnolència) (Worshop IRSN, 1995).

Inhibidors de la monoamina-oxidasa (IMAO): inhibeixen l'enzim monoamina-oxidasa (MAO) mitocondrial, responsable del catabolisme de la NA i de la 5-HT, de manera que augmenta la disponibilitat dels neurotransmissors en la sinapsi (Salazar *et al.*, 2011). Existeixen dues isoformes d'aquest enzim: la MAO-A, la qual metabolitza preferentment la 5-HT i la NA, i la MAO-B, que oxida principalment la DA (Weissman, 2002). Els IMAO es classifiquen segons el tipus d'inhibició (Salazar *et al.*, 2011):

- **Irreversibles:** fenelzina, tranilcipromina i isocarboxàcida. No són selectius per les isoformes de la MAO. La selegilina és un IMAO irreversible que presenta selectivitat sobre la MAO-B.
- **Reversibles (o també inhibidors reversibles de la MAO-A (IRMA)):** moclobemida, brofaromina i toloxatona. Actuen de manera selectiva sobre les isoformes de la MAO.

Presenten major rapidesa d'acció que els ATC i no comporten tendència suïcida a l'inici del tractament (Delbarre *et al.*, 1991). L'efecte terapèutic apareix un cop es dessensibilitzen els receptors β i α_2 -adrenèrgics, al voltant dels 10-14 dies (Salazar *et al.*, 2011).

Cal vigilar perquè l'efecte advers més important dels IMAO és la crisi hipertensiva que provoquen quan s'administren conjuntament amb altres substàncies que contenen tiramina. Per a evitar-ho, els pacients han de seguir una dieta estricta (Vallejo i Crespo, 1999).

Els IMAO són molt eficaços en pacients que no responen als ATC o que presenten depressió amb molta ansietat i manifestacions neuròtiques (Vallejo i Crespo, 1999).

Inhibidors de la recaptació de NA (IRNA): el fàrmac prototip és la reboxetina. A part d'inhibir el transportador de NA de manera selectiva, també actua com a antagonista dels receptors α_2 -adrenèrgics, ja que promou l'alliberament de NA (Salazar *et al.*, 2011). La reboxetina millora el funcionament social i la capacitat de treball de l'individu (Stahl, 2002).

Els seus efectes adversos són: tremolor, agitació, alteracions en la pressió sanguínia, canvis en la freqüència cardíaca i síndrome pseudoanticolinèrgica per augment del to simpàtic (Stahl, 2002).

Inhibidors de la recaptació de DA i NA (IRDN): el fàrmac és el bupropió, que presenta un metabòlit més actiu que la molècula mare i es concentra en el cervell. Actua sobre el sistema de recaptació de NA i DA (Stahl, 2002).

Els seus efectes adversos són: anticolinèrgics, cardiovasculars i antihistaminèrgics. L'efecte indesitjable més destacable és la reducció del llindar convulsiu (Salazar *et al.*, 2011). Actualment s'utilitza en la deshabituació del tabac (Stahl, 2002).

Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS): inhibeixen la bomba encarregada de la recaptació de 5-HT i augmenten la seva disponibilitat en la sinapsi (Workshop IRSN, 1995). Els ISRS són els antidepressius amb major evidència (MSSSI, 2013). Pel que fa a l'eficàcia, és similar a la dels ATC, però amb una millora notable dels efectes adversos (Workshop IRSN, 1995).

Els ISRS són: fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina i sertralina, entre d'altres. La paroxetina té grau A en episodi depressiu i distímia (OMC, 2003), i l'escitalopram és l'ISRS més selectiu (Salazar *et al.*, 2011).

Els efectes adversos dels ISRS, sobretot a nivell agut, són causats pels receptors 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ i 5-HT₄, fins que aquests es dessensibilitzen (Stahl, 2002). Tenen escasses interaccions amb altres neurotransmissors i pràcticament no presenten els efectes anticolinèrgics típics dels ATC; però, en canvi, presenten altres efectes causats per la seva potent acció serotoninèrgica, com ara nàusees, empitjorament de les manifestacions extrapiramidals, distonies agudes i reducció del desig sexual (Weissman, 2002).

L'efecte indesitjable més greu és la síndrome serotoninèrgica, que apareix quan se suspèn abruptament el tractament (Workshop IRSN, 1995). És un trastorn iatrogènic secundari a l'augment excessiu de la 5-HT, produït normalment per l'associació de dos o més agents serotoninèrgics i que pot progressar cap a una fallada orgànica multisistèmica (Salazar *et al.*, 2011).

Inhibidors duals de la recaptació de 5-HT i NA (IRSN): la venlafaxina d'alliberament perllongat inhibeix la recaptació de NA i 5-HT, i en menor manera la de DA, sense bloquejar els receptors α_1 -adrenèrgics, els colinèrgics i els histaminèrgics. En funció de la dosi presenta diferents graus d'inhibició: a dosis baixes inhibeix principalment la 5-HT; a dosis moderades, també la NA, i a dosis elevades, la 5-HT, la NA i la DA. Gràcies a la propietat d'actuar sobre un sistema principal i en menor manera sobre un altre, permet incrementar l'eficàcia en pacients refractaris o resistents (Stahl, 2002). És un antidepressiu similar als ATC, però amb un perfil de seguretat superior, major rapidesa d'acció i menor necessitat d'ajust de la dosi. La venlafaxina està catalogada com a grau A en episodi depressiu, prevenció de recaigudes i recurrències (OMC, 2003).

Els seus efectes adversos són: increment de la pressió sanguínia diastòlica, problemes cutanis, nàusees, sequedat de boca, restrenyiment, anorèxia, somnolència, nerviosisme, impotència i ejaculació anormal (Smith *et al.*, 2015).

Un altre fàrmac d'aquesta família és la duloxetina, que es diferencia perquè augmenta l'activitat de l'esfínter uretral i la capacitat vesical, per això també està indicat per al tractament de la incontinència urinària per estrès (Salazar *et al.*, 2011).

Antagonistes del receptor 5-HT_{2A} i inhibidors dèbils de la recaptació de 5-HT (ASIR): la trazodona és un antagonista i inhibidor de la recaptació de la 5-HT per al tractament del TDM amb ansietat o sense. Bloqueja els receptors 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}, responsables dels efectes adversos (insomni, ansietat i disfunció sexual) dels ISRS, i en menor mesura inhibeix la recaptació de 5-HT i estimula els receptors 5-HT_{1A}, cosa que produeix un efecte ansiolític i antidepressiu (Salazar *et al.*, 2011). També exerceix propietats antagonistes sobre receptors α -adrenèrgics i histaminèrgics H1. A baixes dosis presenta propietats hipnòtiques (Fangiolini, 2012).

Els efectes adversos són: sedació, hipotensió ortostàtica, mareigs, cefalees, nàusees, sequedat de boca, irritació gàstrica, arítmies i prolapse mitral (Salazar *et al.*, 2011).

Un efecte advers de la trazodona poc freqüent però important és el priapisme (erecció perllongada i dolorosa en homes)(Stahl, 2002).

Antidepressius noradrenèrgics i serotoninèrgics específics (NaSSA): la mirtazapina no bloqueja cap transportador monoaminèrgic, sinó que té una acció com a antagonista α_2 -adrenèrgic i agonista 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ i H1. Un antagonista α_2 -adrenèrgic produeix un augment de l'alliberament de NA, i també de 5-HT. El bloqueig 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} i 5-HT₃ permet que la 5-HT es dirigeixi cap als receptors 5-HT_{1A}, fet que produeix l'efecte antidepressiu. La mirtazapina no presenta efectes adversos d'ansietat, nàusees o disfunció sexual, però el bloqueig de 5-HT_{2A} i H1 explica l'efecte de sedació, així com el guany de pes per bloqueig de H1 i 5-HT_{2C} (Stahl, 2002).

És útil també en trastorns que cursen amb ansietat (Stahl, 2002) i en pacients amb depressió refractària que no responen als ISRS (Salazar *et al.*, 2011). Sovint es combina la mirtazapina amb la venlafaxina (*California rocket fuel*) en la depressió resistent (Stahl *et al.*, 2015).

Altres antidepressius: actualment, els antidepressius més nous combinen diferents mecanismes i, per tant, no estan classificats en les famílies descrites anteriorment. Són els següents: vilazodona, ketamina, tianeptina i vortioxetina, entre d'altres. En molts casos són necessaris més estudis per tal d'avaluar la seva eficàcia antidepressiva (Salazar *et al.*, 2011).

A part dels fàrmacs pròpiament antidepressius, hi ha altres tipus de fàrmacs que s'utilitzen com a coadjuvants en el tractament de la depressió, com ara els antipsicòtics, els antimaníacs i els ansiolítics (Stahl *et al.*, 2015).

Pel que fa a les teràpies naturals, s'ha de tenir en compte el risc potencial d'efectes adversos o d'interaccions (OMC, 2013).

3.4.1.3. Eficàcia i resposta dels antidepressius

L'eficàcia global dels antidepressius en la depressió és del 70%, sempre que s'administrin les dosis adequades i durant un temps no inferior a sis setmanes. Tot i això, continua essent una incògnita el 30% dels pacients que no responen. En aquests casos, el tractament s'encara cap a la teràpia electroconvulsiva (TEC) o la combinació d'antidepressius amb altres psicofàrmacs (Worshop IRSN, 1995).

Un cop instaurat el tractament de l'episodi depressiu, és necessari seguir amb el tractament de manteniment per a la prevenció de recaigudes i de recurrències. Un 50% dels pacients amb trastorn depressiu recauen en els dos primers anys després de la recuperació, normalment entre els quatre i els sis primers mesos. El tractament de manteniment ha d'estar acceptat voluntàriament pel pacient, perquè es trobarà recuperat de l'episodi i no entendre la importància del manteniment (Worshop IRSN, 1995).

S'ha observat que el tractament de manteniment amb ISRS redueix el risc de recaiguda. En aquest sentit, l'escitalopram destaca per la seva major eficàcia profilàctica (Clevenger *et al.*, 2018).

3.4.2. Tractament psicològic

El psiquiatre Aaron T. Beck (1980) explica la depressió com el resultat d'un desajust cognitiu. Al llarg de la socialització, els éssers humans formen conceptes a partir d'experiències amb l'ambient, judicis sobre terceres persones i judicis sobre un mateix. Aquests pensaments específics deriven d'esquemes i confirmen els errors lògics (inferència arbitrària,

abstracció selectiva, sobregeneralització, magnificació i minimització, personalització i pensament dicotòmic) que Beck identifica en el pensament depressiu. Així doncs, el tractament amb eines conductuals i cognitives va encarar a formar el pacient, ensenyar-li a detectar els pensaments automàtics i a comprovar la seva relació amb l'estat d'ànim, i modificar els esquemes on s'originen els pensaments automàtics (Worshop IRSN, 1995).

La psicoteràpia es defineix com un tractament o una intervenció psicològica integral, planificada i basada en una formació específica del comportament, de les necessitats o de les alteracions del desenvolupament personal (MSSSI, 2013).

3.4.2.1. Teràpia cognitivoconductual (TCC)

Aquest tipus de teràpia es basa en el principi de pensaments automàtics, irracionals i negatius que acompanyen i reforcen l'estat d'ànim depressiu. Per tal d'alleugerir l'estat d'ànim depressiu, aquesta psicoteràpia aborda tres àrees: la cognició, el comportament i la fisiologia. En l'àrea cognitiva, els pacients aprenen a aplicar tècniques de reestructuració cognitiva per a corregir els pensaments distorsionats subjacents, i establir un tipus de pensament més racional i adaptat. En la segona àrea, la conductual, s'utilitzen tècniques com la planificació d'activitats i l'entrenament d'habilitats socials com l'assertivitat; i, finalment, en l'àrea fisiològica s'ensenya als pacients amb nerviosisme i ansietat a utilitzar tècniques basades en la imaginació, en la meditació o en la relaxació per a reduir la seva activació emocional. És la intervenció psicològica amb major suport científic per al tractament de la depressió. Aquesta psicoteràpia presenta dues teories cognitives sobre l'origen de la depressió (Weissman, 2002):

- **Tríada cognitiva:** Beck (1980) va proposar que les persones propenses a la depressió posseeixen uns esquemes negatius sobre si mateixes, els quals va denominar tríada cognitiva. Els pacients tenen una idea negativa de si mateixos («soc un perdedor»), de l'entorn («les coses són excessivament difícils per a fer algun canvi») i del futur («res millorarà»). Aquesta manera negativa de pensar dirigeix la seva percepció, la seva interpretació i els seus records de les experiències personalment rellevants, que els porten a una interpretació negativa del món i a desenvolupar manifestacions depressives.
- **Teoria de la desesperança:** explica que les persones que tenen un estil de pensament depressiu (tendència a atribuir els esdeveniments vitals negatius a causes estables i globals), quan pateixen un esdeveniment negatiu són vulnerables al desenvolupament de la depressió perquè pensen que l'esdeveniment negatiu actual comportarà conseqüències negatives i, a més a més, que la incidència d'un esdeveniment vital negatiu significa que elles són defectuoses o inútils en els aspectes més fonamentals de la seva manera de ser.

En una intervenció de la TCC hi ha quatre etapes (Glick and Yalom, 1999):

- 1) Registre de pensaments automàtics i comprensió del seu significat personal. El pacient ha de reconèixer els pensaments amb connotació negativa que apareixen amb un esdeveniment, per això s'emfatitza que els escrigui, per molt exagerats que siguin, juntament amb les emocions viscudes (Weissman, 2002).
- 2) Verificació de l'exactitud dels pensaments automàtics (figura 4).
- 3) Identificació dels errors lògics, de les distorsions i dels esquemes subjacents parcials. Un cop identificats, el terapeuta i el pacient han de sotmetre cada pensament a una anàlisi lògica que consisteix a examinar l'evidència del pensament,

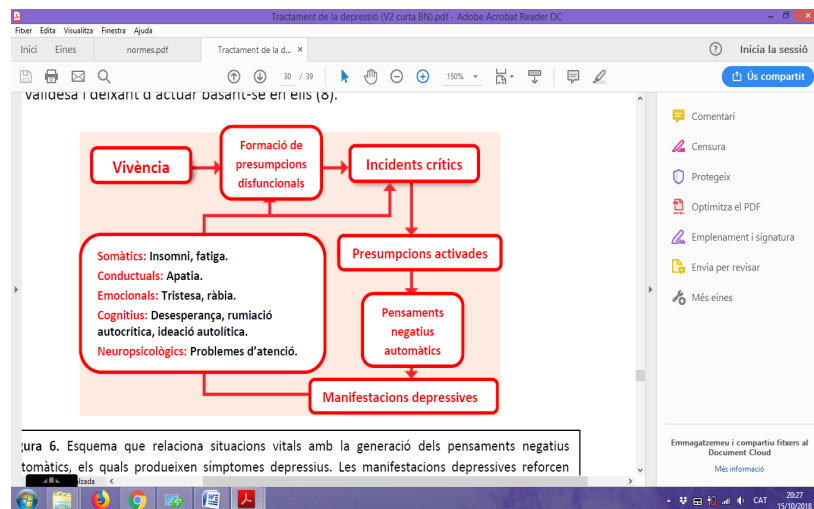


Figura 4. Esquema que relaciona situacions vitals amb la generació de pensaments negatius automàtics, els quals produeixen símptomes depressius. Les manifestacions depressives reforcen encara més la formació o la intensitat dels pensaments negatius automàtics, amb la qual cosa s'entra en un cercle viciós. (Imatge modificada d'OMC, 2013).

determinar la presència de qualsevol distorsió cognitiva i generar els pensaments alternatius (Weissman, 2002).

- 4) Verificació de la validesa de les cognicions alternatives que siguin més adequades. Es tracta d'elaborar una afirmació més exacta sobre la situació que ha succeït. Mitjançant un registre de pensaments distorsionats, el pacient pot escriure les evidències a favor i en contra dels pensaments automàtics, qüestionar la seva validesa i deixar d'actuar basant-se en ells (Weissman, 2002).

Aquesta teràpia es basa en la premissa que si es poden modificar els pensaments i les imatges distorsionades, aleshores també canviaran els estats emocionals negatius i les conductes associades (Weissman, 2002). La TCC assumeix que el canvi de les manifestacions s'esdevé gràcies al fet que les intervencions modifiquen els patrons de conducta amb el guany d'eines, d'habilitats i d'esquemes cognitius (Compton *et al.*, 2004).

L'eficàcia de la TCC és del 50-70%, tot i que depèn de la gravetat de la depressió i d'altres factors. Abans de finalitzar la psicoteràpia s'examinen les àrees de potencial vulnerabilitat i es treballen tècniques per a la prevenció de recaigudes (Glick and Yalom, 1999).

3.4.2.2. Psicoteràpia interpersonal (PIP)

La psicoteràpia interpersonal (PIP) defineix la depressió com una malaltia mèdica i facilita que els pacients relacionin el seu estat d'ànim amb una situació vital. La PIP es basa en la hipòtesi intuïtivament raonable que els esdeveniments vitals dolorosos afecten l'estat d'ànim i viceversa, i no tracta pas d'explicar la causa de la depressió. Se centra en les relacions actuals i en els processos interpersonals amb l'objectiu de resoldre la simptomatologia a través de la resolució d'àrees problemàtiques (MSSSI, 2013).

Basant-se en una història interpersonal registrada acuradament, anomenada inventari interpersonal, el terapeuta relaciona l'aparició de l'episodi depressiu amb quatre àrees interpersonals problemàtiques: el dolor (o dol complicat), la disputa dels rols, la transició dels rols i els dèficits interpersonals (Weissman, 2002).

A diferència de la TCC, centrada en pensaments negatius automàtics, la PIP utilitza un model mèdic, en el qual el pacient és informat que pateix una malaltia, la depressió, i que té cura. En treballar sobre els problemes interpersonals actuals, el pacient resol el dilema personal i, alhora, la depressió (Glick and Yalom, 1999).

3.4.2.3. Tractament combinat

La gran majoria de guies de pràctica clínica sobre el tractament del TDM recomanen que el tractament s'encari cap a la combinació d'antidepressius i de psicoteràpia (Glick and Yalom, 1999). La farmacoteràpia i la psicoteràpia tracten la depressió per mecanismes diferents, amb la qual cosa es complementen i presenten una resposta major en conjunt que no cadascuna per separat (Smith *et al.*, 2015).

Per una banda, la psicoteràpia intenta modificar la relació interpersonal i el nivell d'adaptació de l'individu, mentre que, per l'altra, el tractament farmacològic es dirigeix cap a l'origen biològic per reduir la simptomatologia (Vallejo and Crespo, 1999). És molt important perseverar, tant al principi, quan hi ha millora gràcies al tractament farmacològic, com durant el manteniment, quan s'ha avançat en la psicoteràpia (Glick and Yalom, 1999).

Un aspecte destacable en l'abordatge de la depressió és l'educació, ja que és una eina que ajuda els pacients a aprendre sobre la malaltia, responsabilitzar-se del tractament i adquirir un paper actiu en el procés terapèutic (OMC, 2013).

3.4.3. Tractament amb teràpia electroconvulsiva (TEC)

La teràpia electroconvulsiva (TEC) és la inducció elèctrica d'una convulsió generalitzada. És un tractament útil per a la remissió de les manifestacions de pacients amb trastorns mentals greus, com ara la depressió major, la mania o certes formes d'esquizofrènia (Workshop IRSN, 1995). Aquesta teràpia utilitza el corrent elèctric per a provocar una despolarització global de les neurones i aconseguir incrementar el nivell de neurotransmissors (Vallejo and Crespo, 1999). En el cas de la depressió psicòtica, la TEC és considerada el tractament més efectiu (Wijkstra *et al.*, 2006) perquè presenta major efectivitat i rapidesa que els antidepressius. És una teràpia que, aplicada segons els protocols actuals, té una eficàcia propera al 90% i una seguretat del 100% (Salazar *et al.*, 2011).

Aquest tractament es considera com una alternativa terapèutica en pacients amb depressió greu, fonamentalment si existeix una necessitat de resposta ràpida per intencionalitat suïcida alta, i en pacients resistents (Workshop IRSN, 1995).

Els efectes adversos més freqüents són: arítmies, convulsions perllongades, cefalees, nàusees i dolors musculars (Workshop IRSN, 1995). Alguns efectes poden ser immediats, com els quadres confusionals, l'amnèsia o la cefalea (MSSSI, 2013).

3.4.4. Tractament complementari

Tot i que la fisiopatologia de la depressió no és exacta, cada vegada es tenen més evidències que l'estil de vida és un factor clau per a desencadenar-la (Sarris *et al.*, 2014). La dieta,

el son i l'exercici són factors variables que influeixen en l'etiologia, la progressió i el tractament de la depressió (Lopresti *et al.*, 2013).

3.4.4.1. Nutrició

La combinació d'estrès, fatiga, inactivitat i deficiències en la dieta promou l'obesitat i la depressió (Sarris *et al.*, 2014). La dieta mediterrània presenta un caràcter protector contra el desenvolupament de la depressió, especialment per la ingesta de peix i d'oli d'oliva (Lang *et al.*, 2015). En canvi, el consum abundant de sucre, menjar preparat o ràpid (*fast-food*) i productes de rebosteria de tipus industrial, comporta un risc major de presentar manifestacions depressives dins dels sis anys posteriors (Lopresti *et al.*, 2013).

Recentment, s'ha vist que les vitamines B6, B12 i l'àcid fòlic tenen un paper protector en les malalties cardiovasculars, els trastorns depressius i l'Alzheimer. La importància de les vitamines del grup B recau en el cicle de l'homocisteïna, un producte intermediari del metabolisme de la cisteïna. Les vitamines B12 i B6 actuen com a cofactors dels enzims involucrats en la conversió d'homocisteïna en metionina i cisteïna. A més a més, la metionina és un precursor de S-adenosilmetionina (SAM), present en moltes metilacions de neurotransmissors i fosfolípids del SNC. L'acumulació de metabòlits d'homocisteïna i derivats, en absència de vitamines B12 i B6, provoca la inhibició de les reaccions de metilació de SAM. Els nivells elevats d'homocisteïna es relacionen amb una major prevalença de la depressió (Sánchez-Villegas *et al.*, 2006).

Els àcids grassos ω -3 són àcids poliinsaturats de cadena llarga que no poden ser sintetitzats pel cos i que, per tant, han de ser incorporats per la dieta. Els més importants són l'àcid alfa-linolènic (ALA), l'àcid eicosapentanoic (EPA) i l'àcid docohexaenoic (DHA) (Sánchez-Villegas *et al.*, 2006). A diferència de l'ALA, que es troba en les llavors de lli, soja, nous i colza, els àcids EPA i DHA es troben en espècies animals marines (Mello *et al.*, 2014).

Els nivells dels àcids EPA, DHA i ω -3 total en pacients deprimits són baixos, però no presenten canvis en els nivells de ω -6 (Lopresti *et al.*, 2013). Una dieta rica en àcids grassos ω -3 redueix el risc de depressió i, en canvi, la seva deficiència es relaciona amb el desenvolupament. El SNC és altament ric en lípids, pel sistema de membranes desenvolupat i per la presència de beines de mielina (Delbarre *et al.*, 1991). Els ω -3 canvien l'estructura i la funció de les membranes biològiques, de manera que incrementen les insaturacions i la fluïdesa, i milloren la cooperació entre els elements cel·lulars. Els àcids grassos ω -3 també redueixen la síntesi d'eicosanoides (Mello *et al.*, 2014).

3.4.4.2. Son

En la depressió major un 90% dels pacients presenten alteracions del son, entre les quals l'insomni de conciliació és el més habitual. Una de les possibles funcions del son és eliminar els radicals lliures acumulats durant el dia. A més a més, les dificultats per dormir incrementen els mediadors inflamatoris (IL-1, IL-6 i TNF- α) (Lopresti *et al.*, 2013).

El tractament actual de l'insomni en pacients amb depressió s'encara a la higiene del son, les tècniques cognitivoconductuals i l'ús de medicació (Sarris *et al.*, 2014).

En els pacients amb depressió els ritmes circadianis es troben alterats, ja que l'estat d'ànim està relacionat amb el sistema melatoninèrgic. La melatonina és una hormona sintetitzada a partir de 5-HT en la glàndula pineal i tant la síntesi com l'alliberament presenten un ritme circadiari, ja que són estimulats per la foscor i són inhibits per la llum (Salazar

et al., 2011). La melatonina és coneguda per promoure el son i sincronitzar els ritmes circadianis (Delbarre *et al.*, 1991).

L'agomelatina és un fàrmac antidepressiu agonista dels receptors de la melatonina de tipus M1 i M2, i és antagonista dels receptors 5-HT_{2c} (Salazar *et al.*, 2011). Presenta millor resposta en combinació amb antidepressius (Stahl *et al.*, 2015).

Un altre medicament és el ramelteon, un fàrmac agonista dels receptors melatoninèrgics M1 i M2 i que s'utilitza per al tractament de l'insomni (Salazar *et al.*, 2011).

3.4.4.3. Exercici

Un estil de vida actiu està associat amb una reducció de les manifestacions depressives en adults, tinguin o no depressió clínica, ja que produeix una millora de l'humor i de la sensació de benestar general (Lopresti *et al.*, 2013). L'exercici millora el tractament de la depressió quan és combinat amb la farmacoteràpia (Danielsson *et al.*, 2013).

Tot i que inicialment l'exercici provoca una resposta inflamatòria perquè l'IL-6 facilita la contracció muscular, l'exercici físic constant provoca un increment de les citocines antiinflamatòries i una disminució de les proinflamatòries (Lopresti *et al.*, 2013), de manera que es redueixen la inflamació i l'estrès (Ravindran i Da Silva, 2013). Quan es realitza exercici, el cervell segrega endorfines i encefalines, que funcionen de manera similar als antidepressius (OMC, 2013). L'exercici també té un paper destacat en la millora de l'autoestima i de la imatge corporal (Sarris *et al.*, 2014). A més a més, l'exercici físic pot afavorir el contacte social (MSSSI, 2013). La disponibilitat del triptòfan, precursor de la serotonina, és més alta després de realitzar exercici. L'exercici físic presenta una acció antidepressiva gràcies al fet que promou la neurogènesi (increment de BDNF, de β -endorfines, del factor de creixement de l'endoteli vascular [VEG-F, *vascular endothelial growth factor*] i de serotonina) (Ravindran i Da Silva, 2013).

L'exercici està indicat com a tractament complementari de la medicació en pacients amb depressió moderada-alta, sempre que el pacient estigui motivat (Lopresti *et al.*, 2013). L'OMS fomenta l'activitat física com a part del tractament en els adults amb un episodi depressiu i un estil de vida sedentari (MSSSI, 2013).

4. Conclusions

La depressió és un trastorn biopsicosocial en el qual intervenen factors biològics, socials i ambientals. Existeixen uns criteris acceptats que permeten diagnosticar-la de manera acurada, i el seu curs clínic presenta diverses fases modificables segons el seguiment i l'efectivitat del tractament.

La depressió és un trastorn de l'estat d'ànim prevalent en la societat actual i que comporta grans pèrdues en els àmbits personal, social i econòmic. Aquesta malaltia presenta estigmes socials considerables i això comporta problemes en el compliment i l'adherència al tractament farmacològic. És un trastorn que cursa de manera recurrent, amb la qual cosa calen uns controls periòdics i un tractament adequat per a evitar recurrències.

Tot i que no es coneix amb exactitud la seva fisiopatologia, s'han descrit nombroses teories que intenten descriure la depressió. La hipòtesi de les amines i dels receptors de neurotransmissors és la més acceptada actualment.

La depressió presenta un tractament integral, el qual inclou farmacoteràpia, psicoteràpia o teràpia electroconvulsiva, segons la gravetat de la malaltia. El tractament far-

macològic aplicat més freqüentment en l'actualitat és el dels inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS), perquè presenten una efectivitat i una seguretat elevades. El tractament psicològic més emprat és la teràpia cognitivoconductual, tot i que també s'utilitza la psicoteràpia interpersonal. La modificació de la dieta, el son i l'estil de vida poden complementar el tractament antidepressiu, però en cap cas poden substituir el tractament amb farmacoteràpia.

5. Referències

- BALDESSARINI, R. J. (1986) *Las bases biomédicas de la depresión y su tratamiento*. Distrito Federal de México, Ediciones Científicas, La Prensa Médica Mexicana.
- BECK, A. T. (1980) *Diagnóstico y tratamiento de la depresión*. Madrid, Merck Sharp & Dohme.
- CLEVENGER, S. S.; MALHOTRA, D.; DANG, J.; VANLE, B.; ISHAK, W. W. (2018) «The role of selective reuptake inhibitors in preventing relapse of major depressive disorder». *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* (Los Angeles, Cedars-Sinai Medical Center Department of Psychiatry and UCLA), 8, p. 49-58.
- COMPTON, S. N.; MARCH, J. S.; BRENT, D.; ALBANO, A. M.; WEERSING, V. R.; CURRY, J. (2004) «Cognitive-behavioral psychotherapy for anxiety and depressive disorders in children and adolescents: An evidence-based medicine review». *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* (Durham, Duke University Medical Center), 43, p. 930-959.
- DANIELSSON, L.; NORAS, A. M.; WAERN, M.; CARLSSON, J. (2013) «Exercise in the treatment of major depression: A systematic review grading the quality of evidence». *Physiotherapy Theory and Practice* (Suècia, University of Gothenburg), 29, p. 573-585.
- DELBARRE, B.; DELBARRE, G.; LIENAS, B. (1991) *Manual de psicofarmacología: fundamentos y aplicaciones clínicas*. Barcelona, Masson.
- GENERALITAT DE CATALUNYA. DEPARTAMENT DE SALUT. CAT SALUT (2014) «Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la depressió major en adults», p. 31. Text disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/pautes/depressio_major/pauta_depressio_major_PHFAPC.pdf [accés: 10.2.2018].
- GLICK, I. D.; YALOM I. D. (1999) *Tratamiento de la depresión*. Barcelona, Granica.
- HANKIN, B. L. (2006) «Adolescent depression: Description, causes, and interventions». *Epilepsy & Behaviour* (Columbia SC, University of South Carolina), 8, p. 102-114.
- KINSER, P. A.; GOEHLER L.; GILL A. (2013) «How might yoga help depression? A neurobiological perspective». *National Institute of Health (NIH)* (Nova York, University of Virginia), 8, p. 118-126.
- LANG, U. E.; BEGLINGER, C.; SCHWEINFURTH, N.; WALTER, M.; BORGWARDT, S. (2015) «Nutritional aspects of depression». *Cellular Physiology and Biochemistry* (Basilea, Suïssa, University Psychiatric Clinics Basel), 37, p. 1029-1043.
- LOPRESTI, A. L.; HOOD, S. D.; DRUMMOND, P. D. (2013) «A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: Diet, sleep and exercise». *Journal of Affective Disorders* (Perth, Austràlia, Murdoch University), 148, p. 12-27.
- MELLO, A. H.; GASSENFERTH, A.; SOUZA, L. R.; FORTUNATO, J. J.; REZIN, G. T. (2014) «Omega-3 and major depression: A review». *Acta Neuropsychiatrica* (Brasil, Universidade do Sul de Santa Catarina), 26, p. 178-185.
- MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD (MSSSI). Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto (2013) *Guía de práctica clínica sobre el manejo de la depresión en el adulto*, p. 31. Text disponible a: www.guiasalud.es/GPC/GPC_534_Depresion_Adulto_Avaliat_compl.pdf [accés: 25.1.2018].

- MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. ORGANIZACIÓN MÉDICA COLEGIAL (OMC) de España (2003) *Guía de buena práctica clínica en depresión y ansiedad*, p. 192. Text disponible a: www.cgcom.es/sites/default/files/guia_depresion.pdf [accés: 18.1.2018].
- MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. ORGANIZACIÓN MÉDICA COLEGIAL (OMC) de España (2013) *Guía de buena práctica clínica en psicoeducación en pacientes con depresión*, p. 97. Text disponible a: www.cuidadorascronicos.com/wp-content/uploads/2014/03/Gu%C3%ADa-de-buena-pr%C3%A1ctica-cl%C3%ADnica-en-Psicoeducaci%C3%B3n-en-pacientes-con-depresi%C3%B3n.pdf [accés: 15.2.2018].
- PENCE B. W.; O'DONNELL J. K.; GAYNES B. N. (2012) «The depression treatment cascade in primary care: A public health perspective». *Current Psychiatry Reports* (Chapel Hill, University of North Carolina), 14, p. 328-335.
- RAVINDRAN, A. V.; DA SILVA, T. L. (2013) «Complementary and alternative therapies as add-on to pharmacotherapy for mood and anxiety disorders: A systematic review». *Journal of Affective Disorders* (Toronto, Canada, University of Toronto), 150, p. 707-719.
- SALAZAR, M.; PERALTA, C.; PASTOR, J. (2011) *Manual de psicofarmacología*. Buenos Aires, Médica Panamericana.
- SÁNCHEZ-VILLEGAS, A.; HENRÍQUEZ, P.; BES-RASTROLLO, M.; DORESTE, J. (2006) «Mediterranean diet and depression». *Public Health Nutrition* (Las Palmas de Gran Canaria, University of Las Palmas de Gran Canaria), 9, p. 1104-1109.
- SARRIS, J.; O'NEIL, A.; COULSON, C. E.; SCHWEITZER, I.; BERK, M. (2014) «Lifestyle medicine for depression». *BMC Psychiatry* (Melbourne, Australia, The University of Melbourne), 14, p. 1-13.
- SMITH, A. J.; KIM, S.; TAN, J.; SNEED, K. B.; SANBERG, P. R.; CESAR, V. (2015) «Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without Cognitive Behavioral Therapy for Adolescents with SSRI-resistant depression». *Journal of the American Medical Association NIH* (Pittsburgh, Pennsylvania, University of Pittsburgh), 299, p. 901-913.
- Stahl, S. M.; GRADY, M. M.; MUNTNER, N. (2015) *Guía del prescriptor: psicofarmacología esencial de Stahl*. Madrid, Aula Médica.
- STAHL, S. M. (2002) *Psicofarmacología esencial de la depresión y trastorno bipolar*. Barcelona, Ariel Ciencias Médicas.
- VALLEJO, J.; CRESPO, J. M. (1999) *Afrontar la depresión*. Barcelona, J & C.
- WEISSMAN, M. M. (2002) *Tratamiento de la depresión: una puerta al siglo XXI*. Barcelona, Psiquiatría Editores.
- WIJKSTRA, J.; LIJMER, J.; BALK, F. J.; GEDDES, J. R.; NOLEN, W. A. (2006) «Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: systematic review and meta-analysis». *British Journal of Psychiatry* (Utrecht, Països Baixos, University Medical Center Utrecht), 188, p. 410-415.
- WORKSHOP IRSN. (1995) *Estrategias para el tratamiento de la depresión*. Barcelona, J. R. Prous.