

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

BIOLOGÍA DEL COMPORTAMIENTO - 090

Profesor Asociado Regular Dr. Rubén N. Muzio

TRABAJO PRÁCTICO

“Psicobiología de la Depresión”

**Lic. Viviana Mandich
Lic. Florencia Grinspun
Dr. Rubén N. Muzio**

2011

BIOLOGÍA DEL COMPORTAMIENTO

Trabajo Práctico – Psicobiología de la Depresión

Lic. Viviana Mandich

Lic. Florencia Grinspun

Dr. Rubén N. Muzio

INTRODUCCIÓN AL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

El objetivo de este trabajo es presentar algunas de las anormalidades que se observan en el Trastorno Depresivo Mayor. Dada la complejidad de esta patología y para lograr una comprensión más abarcativa realizaremos una descripción de la misma en los *distintos niveles de análisis*: **comportamental** (incluye el subnivel cognitivo -el cual no hace referencia a correlatos neurobiológicos específicos-), **fisiológico** (incluye los subniveles neuroendócrino y neurofisiológico) y **bioquímico**.

NIVEL COMPORTAMENTAL

El Trastorno Depresivo Mayor es uno de los seis trastornos del estado de ánimo según el Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Desordenes Mentales (DSM) IV. El mismo se caracteriza por la presencia de cinco o más de los siguientes síntomas durante un período de al menos dos semanas y que representan un cambio respecto al estado previo. Uno de ellos debe ser: (1) estado de ánimo deprimido o, (2) pérdida de interés o de la capacidad para experimentar placer.

1- Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días según lo indica el propio sujeto, o la observación realizada por terceros. El estado de ánimo depresivo se refiere al sentimiento de tristeza, desesperanza, desánimo, abatimiento. En otros casos la tristeza puede ser negada y suelen referir que se encuentran ansiosos o sin sentimientos, o pueden presentar quejas somáticas (molestias y dolores físicos) También se puede manifestar una alta irritabilidad (episodios de ira, insultos, sentimientos exagerados de frustración).

2- Disminución manifiesta del interés o de la capacidad para experimentar placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi todos los días. Los sujetos afirman estar menos interesados en sus aficiones, dejan de disfrutar de las actividades que antes les eran placenteras, se observa bajo interés y deseos sexuales y retraimiento social.

3- Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (cambio de más del 5% del peso corporal en un mes) o pérdida o aumento del apetito casi todos los días.

4- Insomnio o hipersomnio casi todos los días. Lo más característico es el insomnio, el cual puede ser *medio* (despertarse durante la noche y tener problemas para volver a dormirse), *tardío* (despertarse demasiado temprano y no poder volver a dormir) o *inicial* (problemas para conciliar el sueño). El hipersomnio se refiere al exceso de sueño tanto diurno como nocturno.

5- Agitación o enlentecimiento psicomotor casi todos los días, observable por terceros. La agitación puede caracterizarse por la incapacidad para permanecer sentado, paseos frecuentes, frotarse las manos y pellizcar o arrugar la piel, ropa o algún objeto. El enlentecimiento se puede observar en el lenguaje, pensamiento, movimientos corporales, aumento de la latencia de respuesta, bajo volumen de voz, menos inflexiones y cantidad o variedad de contenido del discurso, o mutismo.

6- Fatiga o pérdida de energía casi todos los días. Los sujetos refieren sentirse agotados sin hacer ejercicio físico, incluso el menor trabajo, como lavarse o vestirse, puede requerir un gran esfuerzo. También puede reducirse la eficacia para realizar esas tareas.

7- Sentimientos de culpabilidad excesivos o inapropiados casi todos los días (no los simples autoreproches por estar enfermo). Puede implicar evaluaciones negativas, no realistas, del propio valor o preocupaciones o rumiaciones referidas a pequeños errores pasados. Los sujetos pueden malinterpretar los sucesos cotidianos neutros o triviales, tomándolos como prueba de sus defectos personales, presentando un sentimiento exagerado de responsabilidad por las adversidades.

8- Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi todos los días. Suele presentarse como queja ante la falta de memoria, (en personas de edad avanzada no debe confundirse con un signo de demencia) o se distraen con facilidad. Los que realizan trabajos con algún tipo de exigencia intelectual suelen ser incapaces de realizarlos adecuadamente.

9- Pensamientos recurrentes de muerte, ideación suicida frecuente. Estas ideas varían desde la creencia que los otros estarán mejor si uno se muriese hasta los pensamientos transitorios pero recurrentes, sobre el hecho de suicidarse o planificación al respecto. Los motivos para suicidarse pueden incluir el deseo de rendirse ante algo que se percibe como un obstáculo insalvable o un intenso deseo de acabar con un estado emocional enormemente doloroso.

Para efectuar el diagnóstico de Depresión Mayor, los síntomas no deben cumplir con los criterios para un episodio mixto (maníaco-depresivo) ni para esquizofrenia; deben provocar malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del sujeto.

También debe verificarse que los síntomas no se deban a efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (drogas, medicamentos) o enfermedad clínica (ver Apéndice), y no deben explicarse mejor por la presencia de un duelo (la presencia de estos síntomas se consideran normales hasta los dos primeros meses luego del fallecimiento de un ser querido).

En cuanto a los datos estadísticos, la depresión es un trastorno que es más frecuente en mujeres que en hombres. El riesgo de padecerlo de la población en general varía entre el 10 y el 25% para mujeres y entre el 5 al 12% para varones. La incidencia del trastorno varía del 5 al 9% para mujeres y del 2 al 3% para varones.

La edad promedio de comienzo de la enfermedad es la mitad de la tercera década de la vida; aunque los datos epidemiológicos sugieren que la edad de inicio está disminuyendo. El trastorno es 1.5 a 3 veces más frecuente en los familiares biológicos de primer grado. Presenta una alta mortalidad: el 15% de sujetos mueren por suicidio.

Subnivel Cognitivo

Para la descripción del subnivel cognitivo en la depresión mayor tomaremos las conceptualizaciones de A. Beck y colaboradores (1983) que sirvieron de base para el desarrollo de la terapia cognitiva de dicho trastorno.

La forma particular en que una persona interpreta las diversas situaciones tendrá repercusión en las emociones que experimente frente a ellas. A la inversa, el estado emocional de un sujeto puede condicionar el tipo de procesamiento de la información que realice. Para Beck, son tres los conceptos específicos que permiten explicar la psicología del depresivo. Estos son la *tríada cognitiva*, los *esquemas* y los *errores cognitivos*.

- *Tríada cognitiva*: consiste en tres patrones cognitivos que inducen al individuo a considerarse a si mismo, su futuro y sus experiencias de un modo negativo. El primer componente se centra en la visión negativa del paciente acerca de si mismo, se ve desgraciado, torpe y cree que a causa de estos defectos es inútil y carece de valor. También piensa que carece de los atributos para lograr la alegría y la felicidad. El segundo componente se centra en la tendencia a interpretar sus experiencias de una manera negativa como derrotas o frustraciones. El tercer componente hace referencia a la visión negativa acerca del futuro (mejor indicador del riesgo suicida) Cuando el paciente hace proyectos está anticipando que sus dificultades continuarán indefinidamente generando una actitud negativa para el desarrollo de los mismos.
- *Esquemas*: este concepto se utiliza para explicar por qué se mantienen las actitudes que al paciente lo hacen sufrir y son contraproducentes. El término esquema designa estos patrones cognitivos estables que son la base para transformar los datos en cogniciones. Cuando los esquemas idiosincráticos producen distorsiones de la realidad y errores sistemáticos en el pensamiento depresivo, éste se ve cada vez más incapacitado para considerar la idea de que sus interpretaciones negativas son erróneas.
- *Errores cognitivos*: los errores sistemáticos mantienen la creencia del paciente en la validez de sus conceptos negativos, incluso a pesar de la existencia de evidencia contraria. Estos son, inferencia arbitraria, abstracción selectiva, generalización excesiva, maximización y minimización, personificación y pensamiento absolutista.

NIVEL FISIOLÓGICO

Teniendo en cuenta la diversidad de síntomas que caracterizan a la Depresión Mayor es posible hipotetizar que se encuentran desregulados ciertas áreas límbicas, como la amígdala y el hipocampo (la primera aumenta la actividad del eje HPA ante situaciones de estrés, el segundo la disminuye), la corteza cerebral (por la particular forma de procesamiento de los estímulos y situaciones), y también centros neurales del tronco encefálico, como el locus coeruleus y el núcleo del rafe (principales productores a nivel del sistema nervioso central de noradrenalina -NA- y serotonina

-5HT- respectivamente). Un centro diencefálico importante es el hipotálamo, quien se encarga de la regulación endócrina del organismo, de la respuesta de estrés y, entre otras funciones, regula el apetito, el ritmo circadiano, la función sexual y el estado atencional o de alerta (Figura 1). Estas funciones se encuentran alteradas en el presente trastorno, de allí la relevancia de revisar los diferentes circuitos para entender las bases neurobiológicas de la depresión.

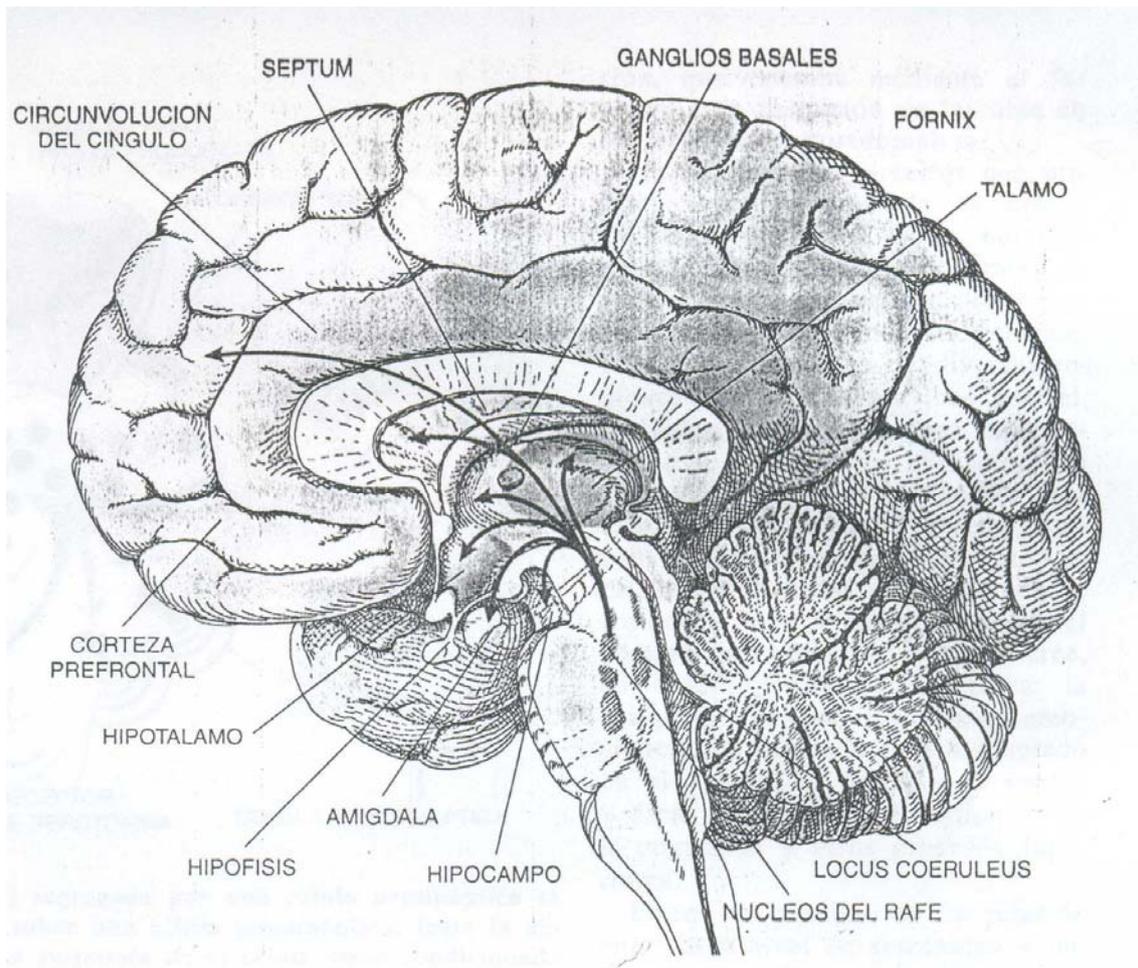


Figura 1. Principales áreas cerebrales relacionadas con el estado de ánimo y otras funciones alteradas en la depresión. Se indican algunas de las vías de la serotonina (flechas). Extraído de Nemeroff (1998).

Por una cuestión práctica dividiremos este nivel de análisis en dos subniveles: (a) *neuroendócrino* y (b) *neurofisiológico*. Esto no debe interpretarse como que son dos sistemas separados: todo lo contrario, ambos se integran mutuamente tanto en su estructura como en sus funciones. De hecho, en conjunto se habla del *sistema neuroendócrino*.

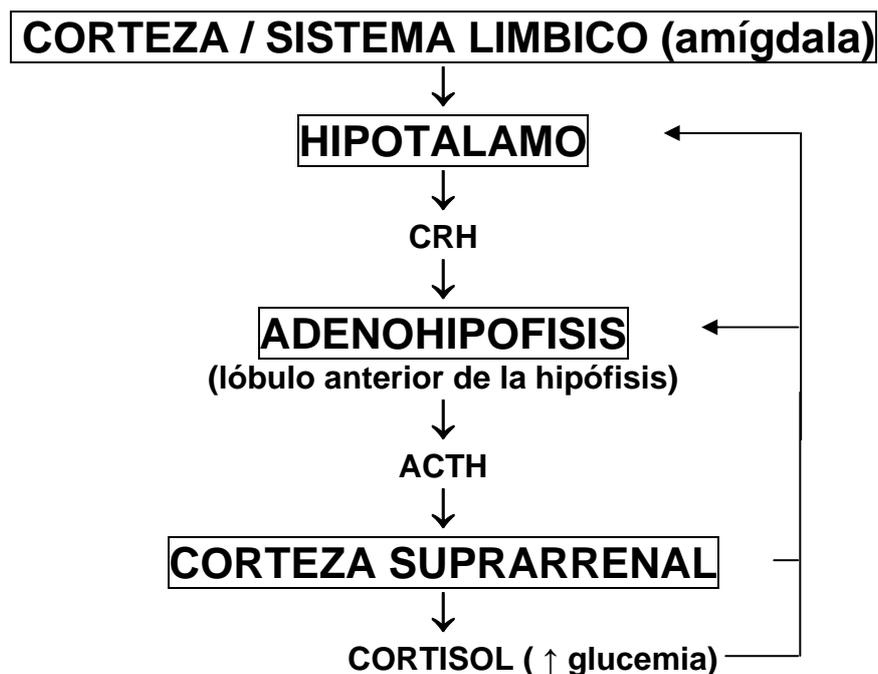
a. Subnivel Neuroendócrino:

Eje HPA

Analizaremos en primera instancia el funcionamiento del eje HPA en relación al trastorno de depresión mayor.

El eje neuroendócrino HPA, está constituido por el hipotálamo (H), la hipófisis o pituitaria (P) y las glándulas adrenales (A). Es activado por información proveniente desde la corteza y/o centros límbicos, como la amígdala (estructura fundamental en el procesamiento de las emociones, el miedo y la ansiedad). Al hiperactivarse el **hipotálamo** se incrementa la cascada de secreciones que comienzan con la síntesis del factor liberador de corticotrofina (CRH) y en menor grado arginina-vasopresina (AVP) -también llamada hormona antidiurética, ADH-, quién mediante el sistema portal hipotálamo-hipofisario estimula al **lóbulo anterior de la hipófisis** (o **adenohipófisis**) para que sintetice adrenocorticotrofina (ACTH). La ACTH es secretada al torrente sanguíneo y llega a la **corteza de las glándulas adrenales** (también llamadas **glándulas suprarrenales**, por estar localizadas encima de los riñones) Allí estimula la síntesis de glucocorticoides (GC), principalmente cortisol. El **cortisol**, es una hormona *hiperglucemiante* (es decir, que incrementa la concentración de glucosa en sangre), aumentando así la disponibilidad de energía en el organismo para los órganos efectores (por ej., músculos). De esta forma, el individuo puede hacer frente a las demandas que se presenten en su entorno ambiental.

El siguiente es un esquema simplificado del funcionamiento del eje HPA:



Como característica general, se observa que un gran porcentaje de pacientes con depresión mayor (entre un 50 y 70 por ciento) presentan hipercortisolemia.

Es importante aclarar que la actividad de este eje no es nociva per sé, sino que se convierte en tal cuando su *hiperactividad* es *crónica*. En este último caso nos encontramos con un importante daño del organismo, que no sólo se circunscribe a nivel del sistema nervioso central (SNC).

Mecanismo de regulación del eje HPA y el papel del hipocampo. El eje HPA es regulado por *retroalimentación negativa* o *feedback negativo*. Este mecanismo es básicamente una *regulación por producto*; es decir, en este caso es el mismo cortisol el que inhibe su propia síntesis. Las diferentes estructuras que forman al eje presentan receptores para glucocorticoides, censando así sus niveles en sangre. Si se detectan niveles elevados de cortisol, se inhibe la actividad de los primeros componentes del eje. La activación y terminación de esta respuesta, es crítica para la adaptación a los requerimientos de los sucesos vitales. Existen tres tipos de retroalimentación: rápido, intermedio y lento. El primero opera al aumentar los glucocorticoides. Estos se unen a receptores hipotálamicos e hipocampales, el segundo y el tercero trabajan actuando a nivel de la transcripción y supresión de la expresión de los genes para CRH.

El hipocampo, es una estructura bilateral subcortical en el lóbulo temporal, posee una organización laminar y entre otras funciones se encarga del aprendizaje y memoria explícita de corto y de largo plazo (Sapolsky, 2000). También es fundamental como integrador de la respuesta de estrés. A su vez juega un papel central en la regulación del eje HPA, dado que posee una gran cantidad y densidad de receptores para glucocorticoides, enviando señales inhibitorias hacia el hipotálamo.

La hiperactividad crónica de este eje produce daño hipocampal, mediado por los receptores para GC, sugiriendo que estos receptores constituyen significativamente a la regulación del eje. Shelyne y colaboradores (1996) encontraron que la atrofia hipocampal correlaciona con la cantidad de días depresivos sufrido por los sujetos. López y colaboradores (1999) hallaron que lesiones hipocampales causan un up-regulation (ver nota al pie de pág. 10) de ARNm para CRH. El cuadro que emerge resulta en un incremento basal de ARNm para CRH y GC y una disminución de la retroalimentación negativa. El hipocampo posee conexiones gabaérgicas (de allí su función moduladora en relación a la respuesta de estrés) y glutamatérgicas con el hipotálamo. El neurotransmisor GABA inhibe la secreción del cortisol producido por estrés, baja la acetilcolina y el CRH. Esto muestra la importancia del hipocampo en el control del eje, su modulación involucra los niveles basales, la magnitud del estrés inicial y la terminación de la respuesta.

El *Test de Supresión por Dexametasona (DST)* permite evaluar la funcionalidad de la regulación del eje HPA. La dexametasona es un corticoide sintético que el hipotálamo reconoce como cortisol. Por lo tanto, si la concentración plasmática de esta sustancia aumenta, se inhibe el hipotálamo, disminuyendo la producción de cortisol. Así, luego de administrar un día a las 23:00 hs una pequeña dosis de dexametasoma (entre 1 y 2 mg), se observa que los sujetos normales tienen suprimidos durante todo el día siguiente sus niveles de cortisol plasmático. En tanto que los pacientes con depresión mayor, mantienen alto sus niveles de cortisol en sangre. Un amplio número de estudios (ver Cole et al., 2000; Isidori et al., 2003) han mostrado que los individuos depresivos escapan del patrón natural de supresión por dexametasona (observándose una respuesta no supresora). Es decir, en estos pacientes, al día siguiente de la administración de dexametasona, se confirma que la concentración plasmática de cortisol se encuentra elevada. Se podría pensar entonces, que existiría en el eje HPA una falla en los mecanismos que regulan la secreción de cortisol cuando existe una elevación en la concentración plasmática de esta hormona. Este test hoy en día se utiliza como *marcador de estado*, y el mismo puede ser aplicado a lo largo del tratamiento para evaluar la respuesta terapéutica. Durante un tratamiento antidepresivo exitoso, los pacientes depresivos que inicialmente han mostrado altos niveles de cortisol, luego de la administración de dexametasona, gradualmente normalizan su respuesta a este test. Aquellos pacientes que permanecen no supresores a la dexametasona, pese a la mejoría del cuadro psicopatológico, presentan un mayor riesgo de recaídas en la depresión. Recordemos que sujetos normales al ser expuestos a un estímulo evaluado como estresante responden con una elevación de las concentraciones plasmáticas de ACTH y cortisol, como parte de sus mecanismos internos de adaptación, conforme a las demandas externas. En cuanto culmina la exposición al estímulo estresante las variables retornan a sus niveles basales. Como se dijo anteriormente, un gran porcentaje de pacientes depresivos son no supresores, es decir, mantienen los niveles de cortisol crónicamente elevados. Lo que habla de una falla en los mecanismos de retroalimentación del eje HPA.

Un conjunto de evidencias de la participación del cortisol en la regulación del estado de ánimo (siguiendo con la idea propuesta por Sapolsky, entre otros); proviene de los correlatos emocionales de algunos desordenes hormonales en donde el cortisol se encuentra por encima o por debajo de sus valores de referencia.

Por ejemplo, el **Síndrome de Cushing** se caracteriza por el hipercortisolismo debido a la excesiva producción de ACTH provocada por tumores en la hipófisis, o a la

secreción de ACTH producida por tumores no pituitarios, o también debido a tumores adrenales. Formando parte del síndrome suele presentarse un espectro de manifestaciones psiquiátricas, afectivas y cognitivas, que coincide en gran parte con el grupo de síntomas característicos de la depresión mayor. También en este cuadro, al igual que en el trastorno depresivo, se observa daño hipocámpal, más precisamente atrofia del hipocampo, que correlaciona con lo extenso de la hipercortisolemia (Zieher, 2000).

Por otro lado, el **Síndrome de Addison** se caracteriza por un hipocortisolismo, donde la concentración plasmática de cortisol se encuentran disminuída. En este caso se utilizan corticoides sintéticos (el cortisol es un corticoide natural) para llevar los valores de cortisol a un rango fisiológico normal, es decir se utiliza terapia de reposición. En estos pacientes, como en otros trastornos donde se recurre a corticoterapia como en los casos de procesos artrósicos, lupus eritematoso sistémico, alergias y shock anafiláctico; aumenta la probabilidad de que se manifiesten efectos secundarios negativos. Entre otros, se observan manifestaciones de desórdenes psiquiátricos de diversa magnitud, que comprometen al humor y las funciones cognitivas. Las presentaciones más comunes de estos cuadros clínicos incluyen: estados de euforia o intenso bienestar, que alcanzan los niveles de manía o hipomanía; delirios paranoides, alucinaciones y catatonía; y cuadros en los que se observan alteraciones del ánimo, sueño, apetito e impulso sexual, que cumplen los criterios de depresión mayor.

Consecuencias biológicas del hipercortisolismo. El exceso de GC plasmáticos puede llevar a:

- Hipertensión, amenorrea, úlceras, hiperplasia adrenal, impotencia, supresión inmune.
- Disrupción del *aprendizaje* y la *memoria*.
- Daño en el *hipocampo*, neurogénesis desapareja causando atrofia del proceso dendrítico al extremo de efectos neurotóxicos, y muerte neuronal de neuronas CA3 (células piramidales del hipocampo) (Sapolsky, 2000).

Gould y Tanapat (1999) refieren que la neurogénesis es la producción de nuevas células (neuronas) en el SNC en el período postnatal. Esta se observa a nivel del giro dentado, específicamente en las células granulosas, en humanos, ratas, primates y diversas especies de mamíferos. El desarrollo más tardío de esta zona del cerebro la hace más sensible al ambiente y la experiencia (Sapolsky, 2000). El estrés crónico resulta en una persistente inhibición de la producción de células granulosas y cambios

en la estructura del giro dentado, alterando la función hipocampal a través de este mecanismo. El estrés y el exceso de GC producen inhibición de la neurogénesis. El aprendizaje, los estrógenos y el ambiente enriquecido estimulan la proliferación de estas células en la adultez (Gould & Tanapat, 1999).

En síntesis, en el Trastorno Depresivo Mayor, a un subnivel neuroendócrino, nos encontramos con la desregulación del eje HPA, lo cual genera hipercortisolemia y también daño hipocampal. Esto último, no sólo repercute en alteraciones cognitivas (memoria) sino también en la regulación del eje mismo.

b. Subnivel Neuroendócrino:

Diversos estudios se han centrado en estudiar el funcionamiento de distintas áreas cerebrales en pacientes con depresión mayor. Estos estudios muestran que la *corteza prefrontal* y la *amígdala* parecen ser las más involucradas. La alteración en su funcionamiento provocaría un procesamiento inadecuado de las emociones (Drevets, 1999). La amígdala se activa ante situaciones estresantes y su estimulación eléctrica produce ansiedad, miedo y disforia, así como un incremento en la liberación de cortisol, síntomas asociados a la depresión (Drevets, 1999).

En la depresión mayor, la amígdala muestra un aumento del flujo sanguíneo y del metabolismo de la glucosa que se correlaciona positivamente con la severidad de los síntomas depresivos. A su vez, este metabolismo anormalmente mayor se encontraría asociado con una disminución de los receptores de serotonina (R5HT1A) (Drevets, 1999).

En relación a la corteza prefrontal (CPF) dorsomedial y dorsolateral, se observa un decrecimiento de la actividad metabólica. Esta región está vinculada con la evaluación emocional y el desencadenamiento de respuestas emocionales. Además, modula la respuesta cardiovascular y también posee conexiones con el hipotálamo.

A nivel de la CPF subgenual y orbital se advierte un aumento de la actividad metabólica. En la CPF subgenual se observa una reducción de la materia gris y fundamentalmente de la glía. También se la relaciona con el procesamiento de la tristeza, la culpabilidad y la autocrítica. Posee conexiones con el área tegmental ventral, de allí que presenta una gran inervación dopaminérgica, lo que la relaciona con el refuerzo, la conducta motivada y la capacidad hedónica. En el trastorno depresivo mayor se observa una depleción de su función dopaminérgica, así como de su metabolismo (Drevets, 1999). La CPF orbital se relaciona con la capacidad de cambiar de estrategias ante diferentes problemas o ante el cambio de las circunstancias. Lesiones en esta área producen una perseveración en estrategias

inadecuadas. Estudios postmortem revelan un decrecimiento de las células de la glía de esta región, al igual que en la CPF subgenual.

La idea que se sugiere ante estos hallazgos es que la disfunción en la CPF implicaría un déficit en la modulación de la amígdala ante el procesamiento de la respuesta emocional. Por otra parte, se destaca que los antidepresivos regulan tanto la actividad de la amígdala como de las diferentes regiones de la corteza prefrontal.

NIVEL BIOQUÍMICO

Desde los años cincuenta se vinculó al Trastorno Depresivo Mayor con alteraciones en los circuitos cerebrales que transmiten señales a través de monoaminas, fundamentalmente noradrenalina (NA) y serotonina (5HT).

La hipótesis en este nivel refiere que un descenso o depleción de las aminas liberadas conducirían a este trastorno.

Circuito noradrenérgico:

El neurotransmisor NA es sintetizado principalmente a nivel central por el locus coeruleus, centro que se encuentra en el tronco encefálico. El locus coeruleus presenta conexiones con diversos centros límbicos como la amígdala, hipotálamo, y también participa en la respuesta de estrés.

La hipótesis de la depleción noradrenérgica ha recibido abundante apoyo experimental. A continuación enumeraremos las evidencias más contundentes:

- La acción de los antidepresivos tricíclicos, IMAOs o inhibidores selectivos de la recaptación de NA, elevan el nivel de este neurotransmisor en el espacio sináptico.
- La reserpina (un antihipertensivo) produce un descenso de monoaminas con el consecuente surgimiento de síntomas depresivos.
- Existen concentraciones disminuídas en líquido cefaloraquídeo de marcadores indirectos de los niveles de NA como sus metabolitos.
- Estudios postmortem revelan un aumento de la *densidad de receptores* de NA en la corteza de víctimas suicidas con diagnóstico de depresión (Nemeroff, 1998).

Nota: Tanto la **up-regulation** como la **down-regulation** son formas de modulación de la receptividad del mensaje de acuerdo a su intensidad y calidad. El *incremento del número de receptores* es una respuesta reguladora ante concentraciones anormalmente bajas del neurotransmisor (NT) en el espacio sináptico. La neurona postsináptica aumenta la cantidad de receptores en un intento compensador de captar cualquier señal emitida - *up-regulation* -. A su vez, si las concentraciones del NT son anormalmente altas, la neurona postsináptica disminuye la sensibilidad o el número de receptores - *down-regulation* -.

Circuito serotoninérgico:

En relación a la serotonina (5HT), la hipótesis (al igual que para la NA) habla de una depleción de este neurotransmisor a nivel central.

Las neuronas productoras de 5HT se proyectan desde el núcleo del rafe, en el tronco encefálico, hacia neuronas de diversas regiones del cerebro que están involucradas en la sintomatología depresiva, como la amígdala, el hipotálamo y diversas áreas corticales. Las evidencias a favor de esta hipótesis son:

- Mediciones en líquido cefaloraquídeo y en plasma de metabolitos de la 5HT.
- Estudios postmortem de pacientes suicidas y estudios con imágenes muestran una disminución de su transportador y cambios en los receptores tanto en la corteza, cerebro medio, hipocampo e hipotálamo.
- Los antidepresivos tanto tricíclicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de 5HT (denominados IRSS) elevan las concentraciones de dicho neurotransmisor en el espacio sináptico.

López y colaboradores (1999) describen la conexión anatómica entre el eje HPA y el sistema 5HT. El hipotálamo recibe proyecciones del núcleo del rafe. Los axones 5HT se distribuyen en el hipotálamo y también hacen sinapsis con neuronas productoras de CRH.

Por otro lado, existen conexiones con el hipocampo. La 5HT modula el funcionamiento del eje HPA mediante receptores GABA (inhibitorios) que se encuentran en las terminales hipocampales serotoninérgicas.

En cuanto a los receptores, el estrés y el aumento de GC produce un decrecimiento de los receptores de serotonina (R5HT1A) y de su ARNm, en el hipocampo.

La adrenalectomía produce un aumento en la unión de R5HT. Estudios preliminares informan que la estimulación de 5HT produce nuevas células granulosas hipocampales y la administración crónica de antidepresivos (ATD) estimula la neurogénesis (Fujita et al., 2000).

En cuanto a los estudios sobre receptores 5HT los resultados son poco claros. A nivel del núcleo del rafe, en algunos estudios se observó un decrecimiento de R5HT1A, en contraposición a los estudios postmortem que encuentran un incremento. Otros estudios muestran un incremento de R5HT en la corteza de sujetos suicidas. En animales bajo estrés social, también se encontró un aumento de R5HT2A en la corteza, al igual que con la administración de dexametasona o ACTH.

Respecto de los mecanismos moleculares de acción del estrés, su vinculación con la atrofia del hipocampo (entre otras áreas cerebrales) y la alteración de la

respuesta neuroendócrina, se ha observado que los tratamientos a largo plazo con antidepresivos inducen en algunos tipos de neuronas del hipocampo y de la corteza cerebral un aumento en la expresión de *factores neurotróficos* (por ej., del factor neurotrófico derivado del cerebro, BDNF). Estos hallazgos son de importancia, dado que se sabe que la exposición a una situación de estrés crónico puede disminuir la expresión de BDNF y llevar a la atrofia de neuronas vulnerables al estrés en el hipocampo (Figura 2). La atrofia y remodelación de estas neuronas están directamente vinculadas a la depresión (relación sustentada por estudios de imágenes funcionales en pacientes depresivos que demuestran una disminución del volumen de determinadas estructuras de cerebro). Así, la vulnerabilidad inducida por el estrés tendría un correlato a nivel celular y molecular en las neuronas afectadas en este proceso y la alteración funcional de los receptores de ciertos neurotransmisores. La acción terapéutica de tratamientos con antidepresivos ocurriría entonces vía mecanismos intracelulares que aumentan o disminuyen (según corresponda) los factores neurotróficos necesarios para la supervivencia y función de neuronas específicas (Zorrilla Zubilete, 2000).

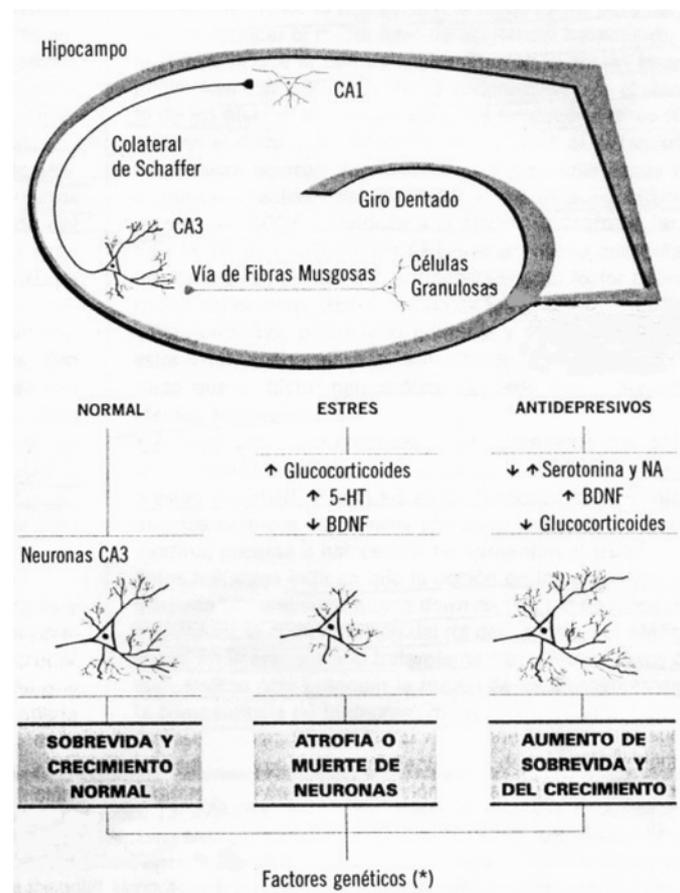


Figura 2. Esquema del mecanismo de acción de los antidepresivos y del estrés en neuronas del hipocampo (extraído de Zorrilla Zubilete, 2000).

En resumen, la desregulación de las aminas biógenas, tanto NA como 5HT, lleva de un modo directo o indirecto a la hiperactividad del eje HPA, al daño hipocampal, y a los daños neuronales que implican la hipercortisolemia y la pérdida del papel regulador de la 5HT.

Mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos:

Los psicofármacos se pueden definir como sustancias químicas que modifican las sensaciones, el humor, la conciencia y otras funciones psicológicas y conductuales. Estos compuestos actúan modificando el proceso por el cual las neuronas hacen sinapsis.

En primer lugar, nos referiremos a los **antidepresivos** (ATD) llamados de **primera generación**. Este grupo incluye a los heterocíclicos, de los cuales los más difundidos son los tricíclicos (su denominación se las deben a su estructura química) y a los inhibidores de la enzima monoamino-oxidasa (IMAO). Ambos ATD actúan a nivel de las terminales sinápticas. En condiciones normales, el neurotransmisor (NT) es eliminado del espacio sináptico por procesos de difusión, de recaptación y/o degradación enzimática. Tomaremos como ejemplo el caso de la NA. Los *IMAO*, actúan *inhibiendo a una de las enzimas que degradan la NA*, la monoamino-oxidasa (MAO), por lo tanto aumentan la concentración de NA en el espacio sináptico. Los ATD *Heterocíclicos* logran el mismo resultado, es decir, aumentan la concentración del neurotransmisor en el espacio sináptico, pero lo hacen *inhibiendo el proceso de recaptación* (proceso activo que incorpora el NT a la neurona presináptica en contra de su gradiente de concentración), permitiendo así que el NT permanezca por más tiempo en el espacio sináptico.

El *efecto agudo* o *primer efecto* de los ATD es el *aumento de las aminas en el espacio sináptico*, que va a traer aparejado cambios a nivel de la unión a sitios receptores postsinápticos.

En la neurona presináptica se encuentran dos tipos de receptores que regulan la liberación del NT: los receptores Beta (estimulantes de la liberación) que se activan con bajas concentraciones del NT en el espacio sináptico, y los receptores Alfa (inhibitorios de la liberación) que se activan con mayores concentraciones del NT. El *segundo efecto* de los ATD, es la *down-regulation* de los *receptores Beta pre y postsinápticos*, debido a las altas concentraciones del NT en el espacio sináptico. Esto ocurre aproximadamente entre los 15 y 20 días posteriores al comienzo de la administración del fármaco.

Al mismo tiempo, los ATD poseen un período de latencia de aproximadamente 20 a 30 días hasta que se manifieste alguna mejoría clínica. Este período coincide con diferentes fenómenos que ocurren en el interior de la neurona postsináptica (algunos mencionados anteriormente), donde acontecen cambios en los segundos mensajeros, se activan factores de transcripción y diversos eventos genómicos relacionados como la síntesis de neurotrofinas y sus receptores. Este conjunto de modificaciones se traduce en cambios estructurales en neuronas hipocampales, serotoninérgicas, etc., con un aumento de la extensión y ramificación de los árboles dendríticos y sus espinas. Es decir, que *el efecto terapéutico ocurre cuando se producen estos cambios estructurales en la sinápsis*, que también se van a traducir en una normalización de los niveles de las aminas biógenas (Zorrilla Zubilete, 2000).

Finalmente, mencionaremos a los **antidepresivos de segunda generación**, que funcionan inhibiendo selectivamente la recaptación de 5HT (IRSS), elevando así las concentraciones de serotonina en el espacio sináptico disponible para unirse a los receptores postsinápticos (Nemeroff, 2007; Thase et al., 1997, 2002). Además, presentan también cierto grado de afinidad para otros transportadores de monoaminas que intervienen en la depresión (noradrenalina y dopamina). Esta clase de fármacos, al poseer una acción selectiva, tienen menor incidencia de efectos secundarios. Entre otros, disminuyen los efectos anticolinérgicos (por ejemplo, sequedad bucal, constipación, temblor fino) y los efectos sobre el sistema cardiovascular (por ejemplo, taquicardia e hipotensión).

Globalmente, podemos decir que los ATD producen un aumento de la densidad y del número de receptores de glucocorticoides, una disminución de CRH en el hipotálamo y un aumento de la neurogénesis hipocampal. Así, se regula la retroalimentación del eje HPA y de las sinápsis de las aminas biógenas, que se puede verificar a través de la respuesta supresora por dexametasona (DST) y de la disminución de las concentraciones de ACTH y cortisol en plasma.

Potencial impacto de experiencias tempranas adversas sobre el sistema cerebral involucrado en la psicofisiopatología de la depresión:

Existen muchos estudios que brindan información acerca de los efectos a mediano y largo plazo de experiencias traumáticas tempranas sobre la incidencia de diversos desórdenes afectivos y de la ansiedad. En este caso, nos concentraremos en los que analizan las consecuencias de estas experiencias tempranas sobre el surgimiento potencial posterior de una depresión mayor.

Diversos estudios mostraron la importancia de las experiencias tempranas en el desarrollo del Trastorno Depresivo en la vida adulta. Por ejemplo, experimentos con

ratas revelaron que la privación materna, en breves períodos entre los 10 y los 21 días de vida, lleva en la vida adulta a cambios en el mismo sentido que el observado en pacientes depresivos: aumento inducido por estrés de la producción de CRH, de ACTH y de *corticosterona* (en ratas, el glucocorticoide *homólogo al cortisol humano*). También se observó una mayor expresión del gen para CRH y mayor densidad de receptores de CRH (Nemeroff, 1998).

En experimentos realizados con primates, se obtuvieron resultados similares. Se expuso a un grupo de animales a condiciones adversas en la infancia. Dichos sujetos, que crecieron con madres sometidas a condiciones de falta de predicción para conseguir comida, tenían de adultos concentraciones significativamente más altas de CRH en líquido cefalorraquídeo, comparados con animales cuyas madres tenían acceso regular a la comida (Heim & Nemeroff, 1999; Suomi, 2000). Los resultados obtenidos en humanos también apoyan la misma hipótesis general. Varios estudios develaron que mujeres que tenían una historia de abuso sexual y físico presentaban mayor cantidad de síntomas depresivos y de ansiedad, y realizaban más intentos de suicidios, que mujeres sin historia de abuso (por ejemplo, Mc Cauley et al., 1997; Mullen et al., 1996). Estos hallazgos cobran aún mayor importancia si se integran con los datos que existen en cuanto a la vulnerabilidad del área hipocampal y su proceso de neurogénesis postnatal.

COMENTARIOS FINALES

Finalmente, es importante destacar que en base a la información científica disponible resulta imprescindible enfocar a la Depresión Mayor desde un abordaje interdisciplinario: por un lado, los psicofármacos restablecen el balance neuroendócrino perdido, pero por el otro, la psicoterapia también es relevante para disminuir la carga de estrés impuesta por perfiles de personalidad rígidos, que pueden llevar a que los pacientes depresivos tengan percepciones distorsionadas y/o amenazantes de situaciones que, para el resto de la gente, pueden resultar neutras. Así, la aplicación de un abordaje terapéutico conjunto es el que ha reportado mayor eficacia en los tratamientos de la depresión.

APENDICE

Enfermedades que presentan comorbilidad con el Trastorno Depresivo Mayor (Rothlin et al., 1994; Asociación Psiquiátrica Americana, 1995)

- Autoinmunes (Lupus eritematoso sistémico)
- Neurológicas (aproximadamente el 25% de pacientes con ACVs, enfermedades desmielinizantes, Parkinson, Huntington)
- Neoplasias (pulmón, páncreas, riñón; aparato digestivo, SNC)
- Diabetes
- 18 al 25% pacientes con infarto de miocardio
- Endócrinas:
 - Hipo o hipertiroidismo
 - Hipo o hiperparatiroidismo
 - Hipo o hiperfunción cortico-suprarrenal (Addison / Cushing)
- Demencias
- Esclerosis Múltiple
- Hepatitis
- Mononucleosis
- SIDA (HIV)
- Esquizofrenia

Fármacos que reproducen síntomas del Trastorno Depresivo Mayor:

- Abstención y/o intoxicación con anfetaminas, cocaína, alcohol, alucinógenos, feniclidina, opiáceos, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos.
- L-Dopa -o Levodopa- (antiparkinsoniano)
- Glucocorticoides (para enfermedades autoinmunes, asma, edema de glotis, transplantes)
- Propranolol (β bloqueantes periféricos - Impotencia)
- Ansiolíticos
- Reserpina (antihipertensivo)
- Neurolépticos (antipsicóticos)
- Cimetidina (bloqueante H₂, histamínico, úlceras)
- Indometacina (analgésico, antiinflamatorio no esteroideo)
- Cicloserina (antituberculoso)
- Fármacos anticancerígenos
- Carencia de vitamina B12
- Anticonceptivos orales
- Esteroides anabolizantes
- Metales pesados y tóxicas
- Sustancias volátiles como pinturas, gasolinas, insecticidas organofosforados
- Monóxido y dióxido de carbono

Referencias Bibliográficas

- Asociación Psiquiátrica Americana (1995). Manual Estadístico y Diagnóstico de los Desórdenes Mentales (1ra. Edición) DSM IV. Barcelona.
- Beck, A. T.; Rush, A. J.; Shaw, B. F. & Emery, G. (1983). Terapia Cognitiva de la Depresión. Editorial Desclee de Brouwer (3ra ed), Bilbao-España.
- Cole, M. A., Kim, P. J., Kalman, B. A. & Spencer, R. L. (2000). Dexamethasone suppression of corticosteroid secretion: Evaluation of the site of action by receptor measures and functional studies. *Psychoneuroendocrinology*, 25(2), 151-167.
- Drevets, W. (1999). Prefrontal Cortical-Amygdalar Metabolism in Major Depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877, 614- 637.
- Fujita, M.; Charney, D. S. & Innis, R. B. (2000). Imaging Serotonergic Neurotransmission in Depression: Hippocampal Pathophysiology May Mirror Global Brain Alterations. *Biological Psychiatry*, 48, 801-812.
- Gould, E. & Tanapat, P. (1999). Stress and Hippocampal Neurogenesis. *Biological Psychiatry*, 46, 1472-1479.
- Heim, C. & Nemeroff, C. (1999). The Impact of Early Adverse Experience on Brain System Involved in The Pathophysiology of Anxiety and Affective Disorders. *Biological Psychiatry*, 46, 1559-1522.
- Isidori, A. M., Kaltsas, G. A., Mohammed, S., et al. (2003). Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88(11), 5299-5306.
- López, J.; Akil, H. & Watson, S. (1999). Role of Biological and psychological Factors in Early Development and Their Impact on Adult. Neural Circuits Mediating Stress. *Biological Psychiatry*, 46, 1461-1471.
- Mc Cauley, J., Kern, D. E., Kolodner, K., et al. (1997). Clinical Characteristics of women with a history of childhood abuse. *JAMA*, 277, 1362-1368.
- Mullen, P. E., Martin, J. L., Anderson, J. C., et al. (1996). The long term impact of the physical, emotional and sexual abuse of children: a community study. *Child Abuse Negl*, 20, 7-21.
- Nemeroff, C. B. (1998). Neurobiología de la Depresión. *Investigación y Ciencia*, 263, 4-12.
- Nemeroff, C. B. (2007). Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J. Cl. Psychiatry*, 68, 17-25.
- Rothlin, R.; Tessler, J. & Zieher, L. M. (1994). *Farmacología* Vol. III. Ed. por Rothlin, R. Bs.As.

- Sapolsky, R. (2000). Glucocorticoids and Hippocampal Atrophy in Neuropsychiatric Disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 57: 925-935.
- Shelyne, Y.; Wang, P.; Gado, M.; Csernansky, J. & Vannier, M. (1996). Hippocampal Atrophy in Recurrent Major Depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 3908-3913.
- Suomi, S. J. (2000). *A biobehavioral perspective on developmental psychopathology: Excessive aggression and serotonergic dysfunction in monkeys*. In Handbook of Developmental Psychopathology (2nd edition). A. S. Sameroff, M. Lewis & S. Miller, Eds. pp. 237-256. Plenum. New York.
- Thase, M. E., Blomgren, S. L., Birkett, M. A. et al. (1997). Fluoxetine Treatment of Patients with Major Depressive Disorder Who Failed Initial Treatment with Sertraline. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58(1), 16-21.
- Thase, M. E., Rush, A. J., Howland, R. H. et al. (2002). Double-Blind Switch Study of Imipramine or Sertraline Treatment of Antidepressant-Resistant Chronic Depression. *Arch Gen Psychiatry*, 59(3), 233-239.
- Zieher, L. M. (2000). La atrofia del hipocampo en relación con el eje HPA y el procesamiento del estrés. *Psicofarmacología*, 2, 4-7.
- Zorrilla Zubilete, M. (2000). Tratamiento con antidepresivos: mecanismos de acción a nivel celular y molecular. *Psicofarmacología*, 2, 8-12.