

Revisión

Neurobiología de la depresión: estado del arte

DANIELA FLORES FLORES HELGUERO, LEANDRO PIEDIMONTE, ANDREA LÓPEZ MATO, GUSTAVO E. TAFET

DANIELA FLORES FLORES HELGUERO
Médica.
Departamento de Psiquiatría y
Neurociencias,
Universidad Maimónides (UMAI).
Fundación Internacional para el
Desarrollo de las Neurociencias (FIDN).
Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

LEANDRO PIEDIMONTE
Médico.
Departamento de Psiquiatría y
Neurociencias, Universidad
Maimónides (UMAI).
Fundación Internacional para el
Desarrollo de las Neurociencias (FIDN).
Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

ANDREA LÓPEZ MATO
Médica.
Departamento de Psiquiatría y
Neurociencias, Universidad
Maimónides (UMAI).
Fundación Internacional para el
Desarrollo de las Neurociencias (FIDN).
Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

GUSTAVO E. TAFET
Doctor en Medicina.
Departamento de Psiquiatría y
Neurociencias, Universidad
Maimónides (UMAI).
Fundación Internacional para el
Desarrollo de las Neurociencias (FIDN).
Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

FECHA DE RECEPCIÓN: 21/06/2019
FECHA DE ACEPTACIÓN: 02/08/2019

CORRESPONDENCIA
Dr. Gustavo E. Tafet.
Hidalgo 775, C1405BCK.
Ciudad de Buenos Aires,
R. Argentina;
psychiatry@maimonides.edu

Se ha demostrado que el estrés juega un rol crucial en el origen y desarrollo de la depresión. En ese sentido, se puede afirmar que es el resultado de la interacción entre diferentes factores convergentes. Entre ellos, se ha demostrado el aumento en los niveles de liberación de corticotrofina y cortisol, el aumento en la actividad de la amígdala, la disminución en la actividad del hipocampo, la disminución en la neurotransmisión serotoninérgica, todo lo cual conduce al desarrollo de la depresión. La presencia de ciertos polimorfismos genéticos y mecanismos epigenéticos representan factores de vulnerabilidad biológica. De esta manera, estudios orientados a identificar y comprender los mecanismos que subyacen a los diferentes factores de vulnerabilidad y sus posibles interacciones, podrán permitir el desarrollo de nuevos abordajes de tratamiento y prevención de la depresión, particularmente en aquellas personas más vulnerables.

Palabras clave: Estrés – Polimorfismos genéticos – Mecanismos epigenéticos.

Neurobiology of Depression: State of the Art

It has been shown that stress plays a critical role in the origin and development of depression. In this regard, it can be affirmed that it is the result of the interaction between biological and environmental converging factors. Among them, it has been demonstrated that the increase of corticotrophin and cortisol release levels, the increase in amygdala activity, the decrease in hippocampal activity, the decrease in serotonergic neurotransmission, can lead to the development of depression. The presence of certain genetic polymorphisms and epigenetic mechanisms represent important factors of biological vulnerability. Thus, studies oriented to identifying and understanding the mechanisms underlying the different biological factors of vulnerability and their potential interactions may lead to the development of new approaches for the treatment and prevention of depression, particularly in those who are the most vulnerable.

Keywords: Stress – Genetic Polymorphisms – Epigenetic Mechanisms.

Introducción

El ánimo depresivo se puede considerar de diferentes maneras: como un sentimiento normal reactivo a un acontecimiento del entorno *v. gr.* un duelo, como un síntoma dentro tanto de otra enfermedad psiquiátrica, como de una enfermedad sistémica, como configurando junto con otras manifestaciones un cuadro nosológico en sí mismo. Actualmente se conoce que los síntomas físicos forman parte de los cuadros depresivos; de hecho, existen las llamadas depresiones enmascaradas en las cuales se describen diversas manifestaciones somáticas inespecíficas como dolor, parestesias, cefaleas, vértigos, trastornos gastrointestinales, cardiovasculares, respiratorios y neurovegetativos, entre otras.

Si la tristeza aparece sin causa aparente o si existe un motivo pero su efecto es desproporcionado, entonces es muy probable que estemos frente a un desarrollo patológico. Para que el ánimo depresivo constituya un problema médico debe acompañarse de un conjunto de características que configuren el síndrome depresivo. Entre estas se pueden mencionar: la duración que implica un comienzo, una evolución y un final y, por tanto, no se trata de una reacción momentánea; el compromiso del ánimo en términos de disminución, pérdida o incapacidad; el compromiso de las funciones biológicas como el sueño, el apetito, la sexualidad y los ritmos circadianos, al igual que funciones psíquicas superiores como la capacidad de concentración, memoria, capacidad para tomar decisiones o de planificar actividades [47].

Actualmente se considera que los cuadros depresivos son enfermedades biológicas y sistémicas con indudable influencia y repercusión psicosocial, con bases fisiopatológicas que producen, mantienen los síntomas y son responsables de la recurrencia y la cronicidad más allá del cerebro. Es decir que además del sistema nervioso central (SNC) y autónomo (SNA) se involucran otros como el endócrino, digestivo, cardiovascular, inmunitario, gonadal, renal, hemodinámico, respiratorio, somatosensorial y osteoarticular. En la actualidad se considera que la depresión es una enfermedad multisistémica, neurotóxica, neurodegenerativa e incapacitante [47].

Fisiopatología

1. Alteraciones neuroquímicas

Noradrenalina

La hipótesis catecolaminérgica de la depresión establece que las catecolaminas, en particular la noradrenalina (NA), cumple un papel importante en la fisiopatología de la depresión. El *locus coeruleus* (LC) conforma el principal grupo de neuronas que producen y liberan NA en el SNC, donde nacen diversas vías que se proyectan a áreas corticales y sub-corticales [39], incluyendo la amígdala, el hipocampo y el núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo [75]. Existen proyecciones noradrenérgicas que se extienden desde el LC al VTA (Ventral Tegmental Area), las cuales tendrían un efecto estimulante en la liberación de dopamina (DA), así como también proyecciones que desde LC a los núcleos del rafe (NR), donde ejercen un efecto regulador en la liberación de serotonina (5HT) [39]. Se ha descrito una regulación recíproca entre NA y 5HT tanto mediante interconexiones entre ambos sistemas como a través de estructuras límbicas [56]. Por otro lado, existen conexiones recíprocas entre neuronas noradrenérgicas y neuronas liberadoras de factor liberador de corticotrofina (CRF), lo cual demuestra el rol de este neurotransmisor en la regulación de respuestas neuroendócrinas al estrés [75]. En situaciones de estrés crónico, se ha descrito cierta alteración del LC y consecuentemente en la síntesis y liberación de NA, lo cual fue asociado a algunos aspectos emocionales de la desesperanza aprendida, a alteraciones en funciones como la atención y la memoria frecuentemente observadas en pacientes con depresión, así como también a ciertas alteraciones en los estados de conciencia [66].

Dopamina

La dopamina (DA) también tiene un rol importante en los mecanismos de respuesta al estrés y en la fisiopatología de los cuadros depresivos [7, 20]. Los núcleos dopaminérgicos principales en el SNC incluyen la *substantia nigra* y el área tegmental ventral (AVT), de esta última nacen las vías mesolímbica y mesocortical. Ambos circuitos participan en procesos adaptativos, tanto en funciones cognitivas como emocionales [7]. La vía mesolímbica proyecta principalmente al núcleo accumbens (NAc) y otras estructuras

límbicas. Se encuentra implicada en el procesamiento y reforzamiento de estímulos de gratificación y recompensa, la experiencia subjetiva del placer y la motivación. La vía meso-cortical proyecta a la corteza prefrontal (CPF), corteza cingulada anterior (CCA) y corteza entorrinal (CE) y participa principalmente en funciones cognitivas [71].

Los estímulos del entorno generan un incremento en la actividad amigdalina, que a su vez aumenta la concentración de DA en la corteza orbito frontal (COF), dando lugar a una mayor connotación emocional frente a estímulos sutiles o irrelevantes, contribuyendo a la aparición de síntomas de anhedonia y desesperanza [59]. En la vía meso-límbica la exposición a estímulos ambientales indeseables, puede disminuir la liberación de DA en NAc, lo cual conduce a la expresión o agravamiento de los síntomas depresivos inducidos por estrés [7, 20, 59]. En relación con esto, se ha demostrado que una alteración en la neurotransmisión dopaminérgica en el vía meso-límbica cumple un rol crucial en el mecanismo neurobiológico subyacente a la anhedonia [43, 5]. Es más, el NAc tiene un papel en el procesamiento de experiencias placenteras en conjunto con la COF, que a su vez participa en la evaluación subjetiva del grado de recompensa de los estímulos, otorgándole una valencia positiva [14]. Por su parte, la COF se conecta con la CCA y la CPFDL permitiendo a los estímulos emocionales participar en procesos cognitivos, mientras que el NAc recibe proyecciones dopaminérgicas del AVT, estructura que a su vez es estimulada por proyecciones glutamatérgicas desde la amígdala, aumentando así la sensación subjetiva de motivación [14]. También se ha descrito una importante interacción entre el AVT y los NR para el procesamiento emocional [20].

Serotonina

La Serotonina (5HT) cumple una función fundamental en el estado del ánimo, tal como se postula en la hipótesis serotoninérgica de la depresión. Los principales estructuras neuronales que proyectan vías serotoninérgicas en el SNC se ubican en los núcleos del rafe (NR) [34], donde nacen numerosas vías tanto del NR dorsal (NRD) como del NR medial (NRM). El NRD envía proyecciones a la CPF, amígdala, hipocampo ventral y núcleo accumbens

(NAc), entre otras áreas [34, 13]. Este neurotransmisor cumple un rol adaptativo ante situaciones estresantes como estados de ansiedad anticipatoria, particularmente durante reacciones de alarma. La activación serotoninérgica del NRD se vincula con la activación de la amígdala ante situaciones de estrés asociadas con experiencias adversas e inesperadas y participa en la regulación de respuestas emocionales normales y asociadas con síntomas y en el origen de trastornos de ansiedad. [71, 13]. El NRM se proyecta al hipocampo dorsal y otras áreas [34, 13] participando en la tolerancia a estímulos adversos, inevitables y persistentes como los asociados a cuadros de estrés crónico. De esta forma, cumple un rol adaptativo frente a experiencias emocionales negativas [13], de manera que su alteración se asocia con intolerancia a estímulos adversos, desesperanza aprendida y depresión [71]. Las neuronas serotoninérgicas, noradrenérgicas y dopaminérgicas se integran dando origen y conformando los principales circuitos de neurotransmisión monoaminérgica en el SNC [28]. Ressler y Nemeroff describieron proyecciones noradrenérgicas aparentemente excitatorias del LC hacia ambos núcleos del rafe y que este último a su vez envía proyecciones serotoninérgicas hacia el LC, que ejercerían una acción inhibitoria sobre proyecciones excitatorias glutamatérgicas en este último. Mediante proyecciones excitatorias hacia el área ventral tegmental (AVT), el NRD ejerce efecto sobre el sistema dopaminérgico [42], a su vez, proyecciones del AVT al NRD aumentarían la actividad de auto-receptores 5HT somato-dendríticos ejerciendo de esta forma un efecto inhibitorio indirecto [34].

La 5HT es producida y liberada a la hendidura sináptica donde interactúa con receptores específicos, tanto pre- como post-sinápticos. Se identificaron 14 tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos distribuidos en neuroeje de manera específica, lo cual le confiere especificidad a los diversos efectos producidos por la activación serotoninérgica, según el tipo y subtipo de receptor y también en función de su localización neuro-anatómica. La neurotransmisión de 5HT se encuentra principalmente modulada por su transportador específico (5HTT) responsable de su recaptación, lo cual determina sus concentraciones efectivas en la hendidura sináptica, su

duración y permanencia, regulando de esta forma su disponibilidad para ligarse a sus receptores específicos. El 5HTT representa el sitio de acción farmacológica principal de diversos antidepresivos, fundamentalmente los inhibidores selectivos de la recaptación de 5HT (ISRS) [48, 10]. El bloqueo de los 5HTT por estos fármacos incrementa las concentraciones de 5HT en la hendidura sináptica aumentando de esta forma la activación de sus receptores. La administración continua de ISRS produce desensibilización o *down regulation* de auto-receptores somato-dendríticos pre-sinápticos 5HT_{1A} en los NR, que normalmente regulan la liberación de 5HT al espacio sináptico, así como también de receptores 5HT_{2A}; por otro lado produce *up regulation* de receptores 5HT_{1A} post-sinápticos [27]. Además de existir vías serotoninérgicas directamente involucradas en funciones cognitivas y emocionales, se describieron proyecciones desde los NR a neuronas en el NPV del hipotálamo productoras de CRF [45], donde ejercen un efecto estimulador a través de receptores 5-HT_{2C} [33], mientras que a su vez los glucocorticoides modulan el sistema serotoninérgico en situaciones de estrés [11]. Diversos estudios demostraron que durante el estrés crónico la exposición a glucocorticoides podría disminuir el número de receptores 5HT_{1A} post-sinápticos en diferentes estructuras límbicas debido a mecanismos de *down regulation* producidos por estas hormonas [46, 76]. Se demostró que el cortisol al interactuar con receptores mineralo-corticoides o tipo 1 (MR1) puede inhibir la neurotransmisión serotoninérgica, mientras que durante el incremento de cortisol con unión a receptores glucocorticoides o tipo 2 (GR2), puede inhibir la expresión transcripcional del gen que codifica para el receptor 5HT_{1A} [46]. Además, estudios *in vitro* mostraron que el cortisol puede aumentar los niveles de recaptación de 5HT por medio de un efecto inductor de la expresión del gen 5HTT [74], describiendo así la regulación recíproca entre el sistema HHA y el sistema serotoninérgico y el rol de estos en la interfase entre el estrés crónico y la depresión [73].

En conclusión, los receptores serotoninérgicos principalmente involucrados en los estados depresivos son el 5-HT_{1A} y el 5-HT₂. La expresión de este último se encuentra afectada en la mayoría de las áreas límbicas de los

pacientes depresivos. Las adaptaciones más frecuentes a los antidepresivos administrados en forma crónica son la regulación a la baja de los receptores postsinápticos 5-HT_{2A} y presinápticos 5HT_{1A} [3].

La interacción que puede observarse entre ciertas variaciones genéticas, denominadas polimorfismos, y posibles alteraciones funcionales en diversas estructuras del SNC, así como en diversos circuitos de neurotransmisión, permite comprender los mecanismos moleculares que subyacen a la relación entre los genes y el medio ambiente. En ese sentido, varios polimorfismos han sido investigados en ciertos genes, considerados de especial interés por su posible participación en el origen de la depresión. La presencia de dichas variaciones genéticas estaría involucrada en el desarrollo de la depresión en respuesta a situaciones de estrés, incluyendo experiencias adversas en la infancia como así también eventos adversos en la edad adulta, constituyendo un importante factor de vulnerabilidad [6, 9, 38, 58].

Sin duda el polimorfismo mejor estudiado es el que se ha descrito en la región promotora del gen del transportador de 5HT (5HTT) [45]. La actividad de ésta región es regulada por ciertos elementos, constituidos por secuencias nucleotídicas ubicadas en una región regulatoria particular, denominada región polimórfica vinculada al gen 5HTT (5HTT *gene-linked-polymorphic-region*, 5HTTLPR), donde se han identificado un alelo corto (*short*, S) y un alelo largo (*long*, L) [9]. La presencia del alelo corto (5HTTLPR-S) ha sido asociada con una deficiente actividad transcripcional, en comparación con la presencia del alelo largo (5HTTLPR-L), lo cual se traduce en una deficiente expresión del gen 5HTT [45] con la consecuente alteración en la actividad serotoninérgica en respuesta al estrés.

Estudios realizados por medio de neuroimágenes funcionales en sujetos portadores del 5HTTLPR-S, ya sea con uno solo o con dos alelos cortos, mostraron una mayor reactividad de la amígdala en presencia de ciertos factores de estrés, de alarma o amenaza, en comparación con sujetos portadores del 5HTTLPR-L, con dos alelos largos [30]. Dado

que la amígdala participa en la regulación de respuestas emocionales, una respuesta aumentada ante ciertas situaciones de estrés ha sido asociada con ansiedad y alteraciones del estado anímico. La activación de la amígdala también conduce a una mayor estimulación del eje HHA, de manera que una hiperactivación de la amígdala se traduce en una mayor síntesis y liberación de cortisol. En ese sentido, se ha demostrado que los sujetos portadores del 5HTTLPR-S tienen una mayor actividad de la amígdala y mayores niveles de cortisol plasmático en respuesta a factores de estrés provocados en situaciones experimentales [25]. Dicha asociación entre éste polimorfismo y una potencial disminución de la expresión del gen 5HTT puede resultar aparentemente contradictoria, considerando la mayor vulnerabilidad que se le atribuye a los portadores del 5HTTLPR-S. Se ha demostrado ampliamente la asociación entre una disminución en los niveles de 5HT y los trastornos del ánimo. Se ha demostrado también la asociación entre el efecto terapéutico de numerosos antidepresivos, como los ISRS, con la consecuente recuperación de la neurotransmisión serotoninérgica, aunque dicho efecto terapéutico se debería, no solo a la inhibición del 5HTT, con el consiguiente aumento de las concentraciones de 5HT en el espacio sináptico, sino también a la disminución (*down regulation*) de auto-receptores 5-HT_{1A} pre-sinápticos, con la consecuente normalización del tono serotoninérgico [27, 29]. Los efectos producidos por alteraciones en la regulación transcripcional del gen 5HTT, con el consiguiente efecto en las concentraciones sinápticas de 5HT, pueden diferir según aparezcan en etapas tempranas de la vida, por condiciones congénitas o genéticamente constitutivas, o se manifiesten en etapas posteriores, por condiciones ambientales o adquiridas. En ese sentido, se ha propuesto que los portadores del alelo 5HTTLPR-S, con la consiguiente deficiencia en la efectividad del 5HTT, tendrían concentraciones elevadas de 5HT de un modo «esencial», desde las primeras etapas de la vida, lo cual podría traducirse en una desensibilización (*down regulation*) de los receptores 5-HT_{1A} post-sinápticos, con la consiguiente desensibilización del sistema serotoninérgico [29], lo cual explicaría la potencial vulnerabilidad observada en los portadores del alelo 5-HTTLPR-S. Por el contra-

rio, la estimulación (*up regulation*) de la expresión del gen 5HTT, asociada al impacto sostenido y prolongado de diversos factores ambientales, como en el caso del estrés crónico, con la consiguiente activación del eje HHA y el consecuente aumento de la síntesis y liberación de cortisol, puede conducir a un aumento de la recaptación de 5HT con la consiguiente disminución de sus concentraciones efectivas en el espacio sináptico [74].

2. Alteraciones neuro-endócrinas

Eje córtico-límbico-hipotálamo-hipófiso-adrenal (CLHHA)

La activación del eje CLHHA se inicia en estructuras corticales y límbicas, incluyendo proyecciones directas del núcleo central de la amígdala, o proyecciones indirectas a través del BNST (*bed nucleus of the stria terminalis*), las cuales convergen en núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo, donde se sintetiza la hormona liberadora de la corticotrofina (*corticotropin releasing hormone*, CRH), la cual también se denomina factor liberador de la corticotrofina (*corticotropin releasing factor*, CRF), y se libera a la circulación portal para alcanzar la hipófisis, donde estimula la expresión del gen de la proopiomelanocortina (POMC), un precursor común de la adrenocorticotropina (ACTH), β -endorfina y otros péptidos relacionados, permitiendo la liberación de ACTH a la circulación sistémica. Al actuar sobre la corteza adrenal, la ACTH estimula la producción y liberación de glucocorticoides, principalmente cortisol. El cortisol se une a receptores de tipo mineralocorticoide (MR, tipo I) y de tipo glucocorticoide (GR, tipo II), constituyendo un complejo hormona-receptor, que a su vez experimenta modificaciones en su conformación estructural para ingresar al núcleo reconociendo y uniéndose al elemento de respuesta a glucocorticoides (*glucocorticoid response element*, GRE), en la región promotora de algunos genes [41]. El cortisol regula su producción y liberación a través de diversos mecanismos de *feed-back* negativo uniéndose a receptores de tipo GR en hipotálamo e hipófisis, inhibiendo de esta forma la síntesis y liberación de CRH y ACTH respectivamente. Además, actúa sobre estos receptores a nivel hipocámpal, desde donde se proyectan vías inhibitorias GABAérgicas que alcanzan al NPV hipotalámico, inhibiendo de esta manera al

eje CLHHA. Diversas acciones del cortisol resultan de la regulación transcripcional de varios genes, incluyendo aquellos responsables de los mecanismos de *feed-back* negativo en la regulación del eje CLHHA [35]. La activación sostenida y prolongada del eje CLHHA observada durante el estrés crónico conduce a la alteración de múltiples mecanismos fisiológicos, entre ellos los mecanismos de *feed-back* negativo, lo que da como resultado una activación crónica de este sistema. De manera tal que el ritmo circadiano normal se encuentra alterado y caracterizado principalmente por un aumento sostenido del cortisol vespertino con leves alteraciones en los valores matutinos. De esta forma, se concluye que el estrés crónico tiene un rol crucial en el origen y desarrollo de la depresión desde el punto de vista biológico y molecular, produciendo hiperactividad del eje CLHHA con aumento del cortisol [2, 35, 74].

El CRF ha demostrado cumplir un rol relevante en la respuesta adaptativa al estrés ya sea como factor neuroendócrino en el eje CLHHA o como neurotransmisor, participando en múltiples procesos inmunes y autonómicos [1, 62]. Las neuronas productoras y liberadoras de CRF han sido localizadas en distintas áreas corticales que participan en procesos y funciones cognitivas [75] y en estructuras límbicas, tales como el núcleo central de la amígdala y el BNST, implicados en procesos emocionales [44]. Se describieron vías mediadas por CRF que proyectan desde la amígdala al NPV del hipotálamo y estimulan la activación del eje CLHHA, así como otras vías que proyectan hacia los núcleos monoaminérgicos, tales como el LC y los NR [73]. A su vez, se describieron neuronas liberadoras de CRF en el LC y los NR (1). Ambos núcleos liberadores de monoaminas proyectan vías noradrenérgicas y serotoninérgicas a neuronas liberadoras de CRF en distintas estructuras cerebrales, produciendo así efectos recíprocos durante las respuestas adaptativas al estrés [62]. De manera tal que el CRF estimula la liberación de NA en el LC produciendo una activación noradrenérgica del SNA y del eje CLHHA, e inhibiendo a su vez la función serotoninérgica en los NR [39], lo cual altera otras vías neurales interviniendo en la actividad de proyecciones serotoninérgicas que van desde los NR hacia amígdala, hipocampo y NPV [32]. Así, por

medio de la modulación de estos dos sistemas monoaminérgicos, se comprende la relevancia del CRF en los substratos subyacentes neurobiológicos, involucrados en los trastornos de ansiedad y en los cuadros depresivos [57]. Está descrito el rol del CRF en los procesos de memoria a largo plazo con carga emocional [1], participando así de eventos adversos o traumáticos ocurridos en la infancia y adolescencia [57] como también en el estrés crónico del adulto. Por otro lado, también fue descrito el efecto del CRF en procesos de neuroplásticos promovidos por estrés crónico [65, 73].

El sistema de neurotransmisión CRF involucra otros tres péptidos relacionados, urocortinas 1, 2 y 3, los cuales, conjuntamente con el CRF, se unen a receptores específicos, conocidos como CRF1 y CRF2 [4]. Se demostró que la interacción del CRF a receptores CRF1 es suficiente y necesaria para el inicio respuestas defensivas frente a situaciones de ansiedad [31]. En presencia de CRF, el CRF1 tiene un papel importante en la activación del eje CLHHA y en la modulación de procesos cognitivos y emocionales en estructuras extra-hipotalámicas, incluyendo la amígdala y el LC, participando en la regulación de funciones como atención, percepción consciente de las experiencias emocionales, registro consciente de las situaciones y consolidación de la memoria. Por su parte, la activación de receptores CRF2 contrarresta la actividad de los CRF1, restableciendo así el equilibrio homeostático. Además se propuso que mientras la activación de los CRF1 participaría mayormente en las respuestas activas en relación a factores de estrés controlable; la activación de los CRF2 tiene, en cambio, mayor participación en las respuestas pasivas ante situaciones de estrés incontrolable, como ocurre en los cuadros de ansiedad y depresivos [4, 31].

Eje córtico-límbico-hipotálamo-hipófiso-tiroideo (CLHHT)

La hiperactividad del eje CLHHA puede conducir a la inhibición secundaria del eje tiroideo, no obstante, esta no es la única causa de alteración tiroidea en cuadros de depresión. Para llevar a cabo la evaluación psiconeuroendócrina de este eje se utiliza el test que evalúa la relación entre la hormona liberadora de la tirotrofina (TRH), producida y liberada a nivel hipotalámico, y la tirotrofina (TSH)

producida y liberada a nivel hipofisiario, conocido como test TRH/TSH [77].

En los estados depresivos se suelen observar niveles de tiroxina (T4) dentro de rangos normales acompañados de valores subnormales de triyodotironina (T3), como consecuencia de una reducción de la conversión periférica de T4 a T3. En el caso de la depresión psicótica la disminución de T3 es más comúnmente observada, frecuentemente con incremento de los niveles de T4 como mecanismo compensatorio dentro del contexto de un hipertiroidismo relativo. Generalmente, la disminución de la variación circadiana de TSH se encuentra asociada a la depresión primaria [40].

En aquellos casos de estados depresivos que se correlacionan con un incremento de glucocorticoides se espera una respuesta plana en la prueba TRH/TSH como consecuencia, entre otras cosas, de la hipersecreción crónica de TRH. La cronicidad del cuadro, la ansiedad comórbida y la conducta suicida violenta se correlacionan con la respuesta plana a esta prueba. Se ha descrito que entre el 25 y 30% de los pacientes depresivos unipolares presentaba la mencionada alteración de la curva, comportándose como marcador de rasgo y expresando claramente una vulnerabilidad hacia la depresión. Por otro lado, frecuentemente se observan curvas con hiperrespuesta tras la estimulación, en presencia de hormonas y TSH basales normales [40, 47].

De esta forma se evidencia la eventual existencia de un hipotiroidismo subclínico, el cual se encuentra frecuentemente asociado a la presencia de auto-anticuerpos. Existe una alta prevalencia de hipotiroidismo clínico en mujeres cicladoras rápidas, así como también aproximadamente un 15% de los pacientes depresivos bipolares cicladores rápidos muestran dicha alteración de la curva, lo cual se comporta como marcador de estado que aporta información sobre el diagnóstico, pronóstico, evolución y tratamiento [23, 47].

La respuesta favorable al tratamiento farmacológico se correlaciona con una normalización de los niveles de T4 y con una modificación en la relación T4-T3 luego de la recupe-

ración clínica. La administración de T3 disminuye la latencia de respuesta antidepressiva, lo cual se observa más comúnmente en mujeres, pudiendo también incrementar el rango de respuesta. La administración de T4 es de elección en el tratamiento de pacientes bipolares, sin riesgo de viraje. Se sugiere que altas dosis de T4, suficientes para inducir un estado de hipertiroidismo químico, disminuirían la frecuencia y severidad de los ciclos, fundamentalmente en los casos de ciclado rápido [23, 40].

Eje córtico-límbico-hipotálamo-hipófiso-prolactínico (CLHHP)

El dosaje de prolactina basal no contribuye a reforzar el diagnóstico de depresión endógena; sin embargo, se han descrito niveles elevados en depresiones por estrés [21, 47].

En los cuadros depresivos las posibles alteraciones de este eje se encuentran íntimamente relacionadas con alteraciones descritas en el eje tiroideo. Los niveles estudiados de prolactina tras la estimulación con 5-hidroxitriptófano pueden presentar una curva plana sugiriendo un déficit serotoninérgico y en otros trabajos se observó una curva plana de D-L fenfluramina/prolactina y respuesta normal TRH/prolactina, comportándose estos hallazgos según algunos autores como marcadores de estado [21].

Eje córtico-límbico-hipotálamo-hipófiso-somatotrófico (CLHHS)

La hormona de crecimiento (GH) presenta un ritmo de secreción que se encuentra en estrecha relación al ciclo de sueño-vigilia, de manera que en las depresiones su alteración se encuentra en íntima relación con los trastornos del sueño frecuentemente observados en estos cuadros [3].

La somatostatina actúa inhibiendo la producción y liberación de somatotrofina u hormona de crecimiento (GH) y la mayoría de las hormonas hipofisiarias, ya sea en situaciones fisiológicas normales como es el caso de la TSH o en situaciones patológicas (ACTH, PRL, FSH y LH). La disminución de somatostatina en LCR de pacientes depresivos se comportaría como marcador de estado y algunos trabajos reportan una relación proporcional entre la disminución de somatostatina y la

gravedad del cuadro depresivo. En casos de depresión unipolar el 50% de los pacientes pueden presentar curvas planas tras la prueba de estimulación con diversos agonistas de neurotransmisores, comportándose según diversos autores como un marcador de rasgo. Las alteraciones en éste eje en la depresión también se hacen evidentes por la ausencia de respuesta de la somatotrofina a la estimulación con dexametasona, dando como resultando a esta prueba una curva plana sin el incremento de GH observado en situaciones normales [21, 47, 54].

Eje córtico-límbico-hipotálamo-inmune

El sistema inmune muchas veces se encuentra comprometido en casos de cuadros depresivos y se conoce la influencia de las interleuquinas (IL) y citoquinas en los mecanismos de neurotransmisión dopaminérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgicos. Además, en pacientes depresivos y en correlación con la hiperactividad del eje CLHHA, existe un incremento de subpoblación linfocitaria T/B, aumento global de IL-1 e IL-6 y receptores solubles de IL-2 e IL-6. También se observa menor actividad de la enzima di-peptidil dipeptidasa, responsable de la inactivación de la IL-1 y la IL-2. Por otro lado, la exposición a agentes estresores se asocia con una disminución de linfocitos *Natural Killers* (NK). De esta manera, los marcadores inmunológicos en depresión mayor revelan disminución de los niveles de IL-1, IL-6, FNT y CD16/56 [47, 64, 70].

Regulación de los ritmos circadianos

Las alteraciones del sueño en la depresión se evidencian en los hallazgos provenientes de la polisomnografía. En el adulto, que suele cursar con insomnio, puede detectarse una disminución de la latencia REM a menos de 90 minutos, lo que se comporta como marcador de rasgo y expresa el avance de fase de este cuadro. Asimismo, se ha descrito mayor tiempo de sueño REM en la primera mitad de la noche, reducción de las etapas 3-4 de sueño no REM con disminución de la secreción de GH. La depresión mayor con síntomas psicóticos presenta un patrón distinto, ya que el insomnio suele acompañarse de disminución del sueño REM total con periodos REM más cortos y latencia REM normal. En la adolescencia, la depresión suele cursar con hipersomnia, disminu-

ción de la latencia REM, aumento de episodios REM y, debido al incremento de las etapas 3-4 de sueño lento, aumento de la secreción de GH [8, 47, 54].

Factores neurotróficos

Las neurotrofinas (NT) conforman un grupo de factores neurotróficos que incluyen al factor de crecimiento neuronal (NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), NT3 y NT4. Diversos estudios postulan al BDNF como un factor crucial en la regulación del desarrollo del SNC, neuroplasticidad y neurogénesis [55]. El origen y desarrollo de síntomas depresivos ha sido asociado con la disminución en los niveles de BDNF, mientras que un aumento del BDNF se vincula con la recuperación sintomática [19]. La activación sostenida del eje CLHHA en el estrés crónico puede producir daño neuronal, en especial en estructuras ricas en GRs como el hipocampo, lo cual se asocia con una menor disponibilidad de BDNF [61]. También se ha demostrado que niveles elevados de GC, al menos en parte, pueden disminuir los niveles de BDNF [72], mientras que varios antidepresivos estimulan la expresión del mismo en el hipocampo [18]. La posible asociación entre el aumento de BDNF en el hipocampo y la mayor eficacia del tratamiento antidepresivo sugiere que este factor estaría involucrado en la duración y persistencia de los efectos terapéuticos, mediante cambios neuroplásticos en estructuras como el hipocampo, la amígdala y la CPF [18], como así también en el desarrollo de las conexiones que vinculan al hipocampo con la amígdala y la CPF [24]. De esta manera se demostró que tanto el BDNF como la 5HT pueden inducir neuroplasticidad y neurogénesis [49].

Si bien la mayor parte de las neuronas en el SNC son generadas en etapas tempranas del desarrollo, se ha demostrado que ciertas estructuras neurales pueden seguir generando neuronas en etapas posteriores de la vida, como el giro dentado del hipocampo [37]. La neurogenesis en el SNC adulto puede ser estimulada bajo ciertas condiciones, en especial aquellas asociadas con una mayor actividad hipocampal y aumento en los niveles de 5HT, mientras que puede ser inhibida en condiciones de estrés crónico y aumento en los niveles de glucocorticoides. En situaciones de estrés crónico,

con aumento de la activación del sistema CLHHA, la inhibición de la neurogénesis hipocampal puede interferir en la formación de nuevas cogniciones, contribuyendo de esta manera a provocar y mantener condiciones depresógenas. De acuerdo con esta hipótesis, una intervención terapéutica eficaz debería asociarse con una adecuada neurogénesis hipocampal. La neuroplasticidad y la neurogénesis en el hipocampo podrían asociarse con el efecto directo de los antidepresivos, mediante un aumento en los niveles de 5HT [37], o con un efecto indirecto a través de la regulación del eje CLHHA, con el consiguiente aumento de BDNF a nivel hipocampal [49].

El mejor conocido y más estudiado de los factores transcripcionales es la proteína CREB (*cAMP response element binding protein* o proteína acoplada al AMP cíclico). Es por esta razón que su rol en el efecto terapéutico ha sido uno de los mecanismos más estudiados en las últimas décadas. Las proteínas quinasas activadas producen la fosforilación de este factor de transcripción [47]. El CREB actúa promoviendo la expresión de genes de respuesta inmediata, los cuales conforman factores de transcripción para otros genes estructurales que codifican entre otras proteínas a los factores de crecimiento previamente mencionados. Esta fosforilación del CREB parece representar la acción de los ADs tanto noradrenérgicos como serotoninérgicos ya que al ser fosforilado se une al promotor CRE para regular la expresión génica de aquellos factores en relación con los cambios neuroplásticos favorables y con el efecto terapéutico [47].

Neuroimágenes

Existen diversos factores involucrados en el origen y desarrollo de la depresión, entre los cuales se destaca el estrés crónico. En este caso, el impacto sostenido y prolongado de ciertos factores ambientales, junto a la falta de recursos para poder afrontarlos adecuadamente, puede conducir a la sobrecarga o al agotamiento de diversos sistemas tales como el SNA, el eje hipotálamo-hipófiso adrenal (HHA), corteza prefrontal (CPF) y el sistema límbico, particularmente la amígdala y el hipocampo [12] generando respuestas desadaptativas, que conducen al origen y desarrollo de los cuadros depresivos [73].

La amígdala juega un rol crucial en la atención mediada por estímulos emocionalmente relevantes y en la atribución del tono emocional a los diversos estímulos percibidos, mientras que la porción ventral de la corteza subgenual (corteza cingulada anterior – CCA) está relacionada con la percepción subjetiva de la experiencia emocional y el desarrollo de reacciones emocionales frente a diversos estímulos ambientales, participando directamente en la experiencia y el procesamiento emocional. A su vez, la región dorso-lateral de la CPF (CPF_{DL}) participa en el control cognitivo y en la regulación del procesamiento emocional.

Estudios realizados con tomografía por emisión de positrones (PET) en sujetos con depresión han evidenciado un incremento de actividad amigdalina relacionada con la severidad del cuadro depresivo [17]. Asimismo, se demostró que en presencia de estímulos negativos los pacientes depresivos mostraron una mayor reactividad en amígdala, en comparación con sujetos de un grupo control [69]. Otros estudios, realizados con resonancia magnética nuclear funcional (fMRI) mostraron que la reactividad amigdalina podía ser reducida en respuesta al tratamiento con antidepresivos [22, 69], que a su vez también resultaron eficaces, no solo en presencia de estímulos, sino también en la normalización de la actividad basal de la amígdala [16].

Con relación a la CCA, se ha descrito una disminución del volumen en pacientes depresivos, pero a su vez otros estudios muestran un aumento en la actividad [14, 15], particularmente en presencia de estímulos negativos [26]. De la misma forma, dicha reactividad podía ser reducida en respuesta al tratamiento con antidepresivos. Más aún, en estudios realizados con fMRI se demostró que la reactividad basal en esta región sería un factor predictor de la respuesta al tratamiento en pacientes con depresión aguda [50].

Se ha observado disminución de la actividad basal en CPF_{DL} sin cambios estructurales, en estudios realizados en pacientes depresivos [51]. En otros estudios, en presencia de estímulos afectivos tanto negativos [36] como positivos [67], los casos de depresión

mostraron menor reactividad en esta región, en comparación con sujetos control. Nuevamente, las alteraciones funcionales observadas en CPFDL fueron revertidas en respuesta a tratamientos con antidepresivos [22], lo cual fue replicado en estudios con PET [60].

Por otro lado, estudios realizados con MRI han demostrado disminución del volumen hipocampal entre un 8 y 19 % en pacientes depresivos, asociada a alteraciones cognitivas, fundamentalmente en las funciones de memoria y aprendizaje [68].

Los estudios con SPECT en depresiones muestran menor flujo cerebral frontal superior y de la corteza cingular, estando esta última proporcionalmente involucrada según la intensidad de ansiedad comórbida. La depresión psicótica, además de lo anterior, presenta menor flujo en la corteza parietal izquierda y en el cerebelo, aumento del flujo en la corteza frontal inferior, el cual es mayor cuanto más componente de inhibición melancólica exista, e hiperflujo en los ganglios basales correspondiente al compromiso motor [47]. Las depresiones refractarias y crónicas presentan atrofia del lóbulo frontal, del estriado e hipocampo (fundamentalmente en hemisferio izquierdo), esta última se encuentra en relación con la alteración de la sensibilización de receptores esteroides centrales [47].

Como se mencionó previamente existe evidencia de la asociación entre el estrés crónico y el origen y desarrollo de cuadros depresivos y ciertos trastornos de ansiedad [73]. En este sentido se han desarrollado numerosos estudios orientados a investigar las alteraciones funcionales y estructurales producidas en el SNC como consecuencia del estrés, entre los cuales se destacan los trabajos realizados con PET y fMRI que muestran una marcada hipotrofia del hipocampo, mayor actividad y posible hipertrofia de la amígdala y alteraciones compati-

bles con hipotrofia de CPF en pacientes con depresión [52, 53, 63]. Los diversos estudios realizados con neuroimágenes en casos de depresión que demuestran la hiperactividad en la amígdala y en la CCA, junto con la hipoactividad en CPFDL y el hipocampo, representan importantes aportes que permiten la mejor comprensión de la neurofisiología de estos cuadros y dan lugar a la utilización cada vez más frecuente de estas herramientas para su uso clínico.

Conclusión

El impacto conjunto de múltiples factores de vulnerabilidad y la interrelación entre ellos, está estrechamente vinculado al origen y desarrollo de cuadros depresivos, fundamentalmente en personas expuestas a factores estresógenos sostenidos del entorno.

Los factores genéticos producen varias modificaciones, por ejemplo, polimorfismos en el BDNF y el 5-HTT-LPR que alteran la síntesis de BDNF y 5HTT. La reducción del BDNF puede generar alteraciones en el hipocampo, comprometiendo la neuroplasticidad y la neurogénesis. Por otro lado, el alelo 5-HTT-LPR se relaciona con un incremento de la reactividad amigdalina, lo que produce hiperactividad en el eje HHA conduciendo a un aumento en la producción y liberación de cortisol, lo cual puede alterar la transcripción de ciertos genes. De esta manera, se produce, por ejemplo, un incremento en la expresión del gen 5HTT, con el consecuente aumento de su recaptación y la consecuente reducción de sus niveles en la hendidura sináptica.

Es importante remarcar que tanto los factores biológicos como los eventos desencadenantes del entorno, son importantes predisponentes a desarrollar estos cuadros, aunque ninguno de ellos en forma aislada puede ser determinante en el origen y desarrollo de la depresión.

Referencias

1. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol.* 1999; 160:1-12. PMID: 9854171
2. Baumeister D, Lightman SL, Pariante CM. The Interface of Stress and the HPA Axis in Behavioural Phenotypes of Mental Illness. *Curr*

Doi: 10.1677/joe.0.1600001

- Top Behav Neurosci. 2014; 18:13-24. PMID: 24652609 Doi: 10.1007/7854_2014_304
3. Baumgartner A, Riemann D, Berger M. Neuroendocrinological investigations during sleep deprivation in depression II. Longitudinal measurement of thyrotropin, TH, cortisol, prolactin, GH, and LH during sleep and sleep deprivation. *Biol Psychiatry*. 1990; 28(7):569-87. PMID: 2171684 Doi: 10.1016/0006-3223(90)90395-I
 4. Binder EB, Nemeroff CB. The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry*. 2010; 15(6):574-88. PMID: 20010888 Doi: 10.1038/mp.2009.141
 5. Bogdan R, Nikolova YS, Pizzagalli DA: Neurogenetics of depression: A focus on reward processing and stress sensitivity. *Neurobiol Dis*. 2013; 52:12-23. PMID: 22659304 Doi: 10.1016/j.nbd.2012.05.007
 6. Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, Tang Y, Nair HP, Liu W, et al. Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65:190-200. PMID: 18250257 Doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.26
 7. Cabib S, Puglisi-Allegra S. Stress, depression and the mesolimbic dopamine system. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996; 128:331-42. PMID: 8986003 Doi: 10.1007/s002130050142
 8. Cano-Lozano M, Espinosa L, Miró E, Buela-Casal G: Una revisión de las alteraciones del sueño en la depresión. *Rev Neurol*. 2003; 36(4):366-75. PMID: 12599137 Doi: 10.33588/rn.3604.2002051
 9. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003; 301:386-89. PMID: 12869766
 10. Charney DS, Berman RM, Miller HL. Treatment of depression. En: Schatzberg AF, Nemeroff ChB. *Textbook of Psychopharmacology*. Washington: American Psychiatric Press, 1998. Doi: 10.1176/appi.books.9781615371624
 11. Chauloff F. Physiopharmacological interactions between stress hormones and central serotonergic systems. *Brain Res*. 1993; 18:1-32. PMID: Doi: 10.1126/science.1083968
 12. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*. 1992; 267(9):1244-52. PMID: 1538563 Doi: 10.1001/jama.1992.03480090092034
 13. Deakin JFW: Distinct roles of 5HT subsystems in panic, anxiety and depression. In: Racagni G, Brunello, N, Fukuda T, editors. *Biological Psychiatry*. Amsterdam: Elsevier, 1991. Vol I, p. 305-7.
 14. Der-Avakian A, Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci*. 2012; 35:68-77. PMID: 22177980 Doi: 10.1016/j.tins.2011.11.005
 15. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannier M, et al. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 877:614-637. PMID: 10415674 Doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb09292.x
 16. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannier M, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. 1997; 386, 824-27. PMID: 9126739 Doi: 10.1038/386824a0
 17. Drevets WC, Bogers W, Raichle ME. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002; 12:527-544. PMID: 12468016 Doi: 10.1016/S0924-977X(02)00102-5
 18. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2006; 59:1116-1127. PMID: 16631126 Doi: 10.1016/j.biopsych.2006.02.013
 19. Duman RS: Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Med*. 2004; 5(1):11-25. PMID: 15001809 Doi: 10.1385/NMM:5:1:011
 20. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64:327-37. PMID: 17339521 Doi: 10.1001/archpsyc.64.3.327
 21. Duval F, González F, Rabia H: Neurobiología del estrés. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*. 2010; 48(4):307-18. Doi: 10.4067/S0717-92272010000500006
 22. Fales CL, Barch DM, Rundle MM, Mintun MA, Snyder AZ, Cohen JD, et al. Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression. *Biol Psychiatry*. 2008; 63(4):377-384. PMID: 17719567 Doi: 10.1016/j.biopsych.2007.06.012
 23. García Sáez J, Carvajal Martínez F, González Fernández P, Navarro Despaigne D. Hipotiroidismo subclínico. Actualización. *Rev Cubana Endocrinol*. 2005; v.16 n.3.
 24. Gatt JM, Nemeroff CB, Dobson-Stone C, Paul RH, Bryant RA, Schofield PR, et al. Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Mol Psychiatry*. 2009; 14:681-95. PMID: 19153574 Doi: 10.1038/mp.2008.143
 25. Gotlib IH, Joormann J, Minor K, Hallmayer J. HPA axis reactivity: A mechanism underlying the associations among 5-HTTLPR, stress, and depression. *Biol Psychiatry*. 2008; 63:847-851. PMID: 18005940 Doi: 10.1016/j.biopsych.2007.10.008
 26. Gotlib IH, Sivers H, Gabrieli JDE, Whitfield-Gabrieli S, Goldin P, Minor KL, et al. Subgenual anterior cingulate activation to valenced emotional stimuli in major depression. *Neuroreport*. 2005; 16:1731-34. PMID: 16237317 Doi: 10.1097/01.wnr.0000183901.70030.82
 27. Gray NA, Milak MS, DeLorenzo C, Ogden RT, Huang YY, Mann JJ, et al. Antidepressant treat-

- ment reduces serotonin-1A autoreceptor binding in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2013; 74:26-31. PMID: 23374637 Doi: 10.1016/j.biopsych.2012.11.012
28. Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013; 45:54-63. PMID: 23602950 Doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.04.009
 29. Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE, Kolachana BS, Mattay VS, Egan MF, et al. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62:146-52. PMID: 15699291 Doi: 10.1001/archpsyc.62.2.146
 30. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*. 2002; 297:400-3. PMID: 12130784 Doi: 10.1126/science.1071829
 31. Hauger RL, Risbrough V, Oakley RH, Olivares-Reyes JA, Dautzenberg M. Role of CRF Receptor Signaling in Stress Vulnerability, Anxiety, and Depression. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1179:120-43. PMID: 19906236 Doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05011.x
 32. Heim C, Nemeroff CB: The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry*. 2001; 49:1023-39. PMID: 11430844 Doi: 10.1016/S0006-3223(01)01157-X
 33. Heisler LK, Pronchuk N, Nonogaki K, Zhou L, Raber J, Tung L, et al. Serotonin activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis via serotonin 2C receptor stimulation. *J Neurosci*. 2007; 27(26):6956-64. PMID: 17596444 Doi: 10.1523/JNEUROSCI.2584-06.2007
 34. Hensler JG. Serotonergic modulation of the limbic system. *Neurosci and Biobehav Rev*. 2006; 30:203-14. PMID: 16157378 Doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.06.007
 35. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 23:477-501. PMID: 11027914 Doi: 10.1016/S0893-133X(00)00159-7
 36. Hooley JM, Gruber SA, Scott LA, Hiller JB, Yurgelun-Todd DA. Activation in dorsolateral prefrontal cortex in response to maternal criticism and praise in recovered depressed and healthy control participants. *Biol Psychiatry*. 2005; 57:809-12. PMID: 15820239 Doi: 10.1016/j.biopsych.2005.01.012
 37. Jacobs BL, van Praag H, Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry*. 2000; 5:262-69. PMID: 10889528 Doi: 10.1038/sj.mp.4000712
 38. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Grasso D, Lipschitz D, Houshyar S, et al. Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol Psychiatry*. 2006; 59:673-80. PMID: 16458264 Doi: 10.1016/j.biopsych.2005.10.026
 39. Kirby LG, Rice KC, Valentino RJ. Effects of corticotropin-releasing factor on neuronal activity in the serotonergic dorsal raphe nucleus. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 22:148-62. PMID: 10649828 Doi: 10.1016/S0893-133X(99)00093-7
 40. Kirkegaard C, Faber J. The role of thyroid hormones in depression. *Eur J Endocrinol*. 1998; 138(1):1-9. PMID: 9461307
 41. Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6:463-75. PMID: 15891777 Doi: 10.1038/nrn1683
 42. Kranz GS, Kasper S, Lanzenberger R. Reward and the serotonergic system. *Neuroscience*. 2010; 166:1023-35. PMID: 20109531 Doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.01.036
 43. Krishnan V, Nestler EJ. Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. *Am J Psychiatry*. 2010; 167:1305-20. PMID: 20843874 Doi: 10.1176/appi.ajp.2009.10030434
 44. LeDoux JE: The amygdala: contributions to fear and stress. *Semin Neurosci* 1994; 6:231-37. Doi: 10.1006/smns.1994.1030
 45. Lesch KP. Gene-environment interaction and the genetics of depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2004; 29:174-84. PMID: 15173894
 46. López JF, Chalmers DT, Little KY, Watson SJ. Regulation of serotonin1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry*. 1998; 43:547-73. PMID: 9564441 Doi: 10.1016/S0006-3223(97)00484-8
 47. López Mato A. Desordenes afectivos. En: *Psiconeuroinmunoendocrinología III*. Buenos Aires: Sciens, 2012.
 48. López Mato A, Bullosa O. Disfunción serotoninérgica en los trastornos de ansiedad ¿Tiene correlato clínico de selectividad receptorial? *Anxia*. 2002; 6:6.
 49. Mahar I, Bambico FR, Mechawar N, Nobrega JN. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014; 38:173-192. PMID: 24300695 Doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.11.009
 50. Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL, et al. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport*. 1997; 8:1057-61. PMID: 9141092
 51. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005; 45:651-66. PMID: 15748841 Doi: 10.1016/j.neuron.2005.02.014
 52. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci*. 1999; 22:105-122. PMID: 10202533 Doi: 10.1146/annurev.neuro.22.1.105
 53. McEwen BS, Eiland L, Hunter RG, Miller MM.

- Stress and anxiety: structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology*. 2012; 62:3-12. PMID: 21807003 Doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.014
54. Meza Rodríguez T: Depresión como entidad médico psiquiátrica. *Rev Colomb Psiquiat*. 2008; 37:220-35.
 55. Mitchelmore C, Gede L. Brain derived neurotrophic factor: epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Brain Res*. 2014; 1586:162-72. PMID: 25223903 Doi: 10.1016/j.brainres.2014.06.037
 56. Mongeau R, Blier P, de Montigny C. The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Res Rev*. 1997; 23:145-95. PMID: 9164669 Doi: 10.1016/S0165-0173(96)00017-3
 57. Nemeroff CB. Neurobiological consequences of childhood trauma. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65:18-28. PMID: 14728093
 58. Nemeroff CB, Binder E. The preeminent role of childhood abuse and neglect in vulnerability to major psychiatric disorders: toward elucidating the underlying neurobiological mechanisms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014; 53:395-97. PMID: 24655648 Doi: 10.1016/j.jaac.2014.02.004
 59. Nestler EJ., Carlezon WA Jr: The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry*. 2006; 59:1151-59. PMID: 16566899 Doi: 10.1016/j.biopsych.2005.09.018
 60. Norbury R, Selvaraj S, Taylor MJ, Harmer C, Cowen PJ. Increased neural response to fear in patients recovered from depression: a 3T functional magnetic resonance imaging study. *Psychol Med*. 2010; 40:425-32. PMID: 19627640 Doi: 10.1017/S0033291709990596
 61. Ota KT, Duman RS. Environmental and pharmacological modulations of cellular plasticity: role in the pathophysiology and treatment of depression. *Neurobiol Dis*. 2013; 57:28-37. PMID: 22691453 Doi: 10.1016/j.nbd.2012.05.022
 62. Owens MJ, Nemeroff CB: Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol Rev*. 1991; 43:425-473. PMID: 1775506
 63. Pruessner J, Dedovic k, Pruessner M, Lord C, Buss C, Collins L, et al. Stress regulation in the central nervous system: evidence from structural and functional neuroimaging studies in human populations - 2008 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*. 2010; 35:179-91. PMID: 19362426 Doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.02.016
 64. Ramos V, Rivero R, Piqueras J, García L: Psiconeuroinmunología: Conexiones entre Sistema Nervioso y Sistema Inmune. *Suma Psicológica*. 2008; 15:115-142.
 65. Regev L, Baram TZ: Corticotropin releasing factor in neuroplasticity. *Front Neuroendocrinol*. 2014; 35:171-79. PMID: 24145148 Doi: 10.1016/j.yfrne.2013.10.001
 66. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of Norepinephrine in the Pathophysiology and Treatment of Mood Disorders. *Biol Psychiatry*. 1999; 46:1219-33. PMID: 10560027 Doi: 10.1016/S0006-3223(99)00127-4
 67. Schaefer HS, Putnam KM, Benca RM, Davidson RJ. Event-related functional magnetic resonance imaging measures of neural activity to positive social stimuli in pre- and post-treatment depression. *Biol Psychiatry*. 2006; 60:974-986. PMID: 16780808 Doi: 10.1016/j.biopsych.2006.03.024
 68. Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry*. 2003; 54:338-52. PMID: 12893109 Doi: 10.1016/S0006-3223(03)00347-0
 69. Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, Ollinger JM, Snyder AZ, Mintun MA. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry*. 2001; 50:651-658. PMID: 11704071 Doi: 10.1016/S0006-3223(01)01263-X
 70. Silva H. Nuevas perspectivas en la biología de la depresión. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr*. 2002; 40:9-20. Doi: 10.4067/S0717-92272002000500002
 71. Smelik PG. Adaptation and brain function. *Prog Brain Res*. 1987; 72:3-9. PMID: 3039578 Doi: 10.1016/S0079-6123(08)60191-0
 72. Suri D, Vaidya VA. Glucocorticoid regulation of brain-derived neurotrophic factor: Relevance to hippocampal structural and functional plasticity. *Neuroscience*. 2013; 239:196-213. PMID: 22967840 Doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.08.065
 73. Tafet GE, Bernardini R. Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003; 27:893-903. PMID: 14499305 Doi: 10.1016/S0278-5846(03)00162-3
 74. Tafet GE, Toister-Achituv M, Shinitzky M. Enhancement of serotonin uptake by cortisol: a possible link between stress and depression. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2001; 1:96-104. PMID: 12467107
 75. Valentino RJ, Foote SL, Page ME. The locus coeruleus as a site for integrating corticotropin-releasing factor and noradrenergic mediation of stress response. *Ann. N Y Acad Sci*. 1993; 697:171-87. PMID: 7903030 Doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb49931.x
 76. Van Riel E, van Gemert NG, Meijer OC, Joëls M. Effect of early life stress on serotonin responses in the hippocampus of young adult rats. *Synapse*. 2004; 53:11-19. PMID: 15150736 Doi: 10.1002/syn.20033
 77. Wenzel KW. Pharmacological interference with in vitro test of thyroid function. *Metabolism*. 1981; 30:717-32. PMID: 6165878