

Neurobiología de la depresión

Neurobiology of Depression

Piedimonte, LR¹⁻²⁻³⁻⁴⁻⁵⁻⁶; Flores Helguero, DM³⁻⁴⁻⁶; López Mato, A¹⁻³⁻⁴⁻⁵; Tafet, GE³⁻⁴⁻⁶

1. Capítulo de Neuromodulación de la Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP). / 2. Fundación CENIT para la Investigación en Neurociencias. / 3. Departamento de Psiquiatría y Neurociencias de la Universidad Maimónides. / 4. Fundación Internacional para el Desarrollo de las Neurociencias (FIDN). / 5. Instituto de Psiquiatría Biológica (IPBI) Académico. / 6. Section of Psychoneuroendocrinology of the World Psychiatric Association (WPA).

RESUMEN

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 aumento en los niveles de factor liberador de corticotrofina y cortisol, aumento en la actividad de la amígdala, disminución en la actividad del hipocampo, 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: depresión, neurobiología, estrés

ABSTRACT

It has been shown that stress plays a critical role in the origin and development of depression. In this regard, it may be the result of interactions between biological and environmental converging factors. Among the former, it has been demonstrated that increased levels of corticotrophin releasing factor and cortisol, increased activity of the amygdala, decreased activity of the hippocampus, decreased serotonergic neurotransmission, leads to development of depression. Genetic polymorphisms and epigenetic mechanisms represent important factors of biological vulnerability. Studies oriented at identifying and understanding the mechanisms underlying different biological factors of vulnerability and their potential interactions may lead to the development of novel treatment and prevention approaches of depression particularly in the vulnerable population.

Key Words: depression, neurobiology, stress



INTRODUCCIÓN

El ánimo depresivo se puede considerar un sentimiento normal reactivo a un acontecimiento del entorno como un duelo; puede contemplarse como un síntoma dentro de otra enfermedad psiquiátrica, de una enfermedad sistémica, o puede configurar conjuntamente 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 otras¹.

Si la tristeza aparece sin causa aparente, o si existe un motivo y su efecto es desproporcionado, 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 configure el síndrome

depresivo². Entre éstas, se pueden mencionar la duración con un comienzo, evolución y final (no una reacción momentánea), el compromiso del ánimo en términos de disminución, pérdida o incapacidad; algunos ejemplos de las funciones biológicas son: 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 actividades³.

Actualmente, se considera que los cuadros depresivos son enfermedades biológicas y sistémicas con indudable influencia y repercusión psicosocial, con bases fisiopatológicas que producen y mantienen los síntomas, y son responsables de la recurrencia y la cronicidad más allá del cerebro⁴⁻⁵. 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 incapacitante³⁻⁶⁻⁷.

Fisiopatología. Alteraciones Neuroquímicas. Noradrenalina.

La hipótesis catecolaminérgica de la depresión establece que las catecolaminas, en particular la noradrenalina (NA), cumplen 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 proyectan a áreas corticales y subcorticales⁸, incluyendo la amígdala, el hipocampo y el núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo⁹. Existen proyecciones noradrenérgicas que se extienden desde el LC al ATV (área tegmental ventral), las cuales tendrían un efecto estimulante en la liberación de la dopamina (DA), así como también proyecciones que van desde el LC a los núcleos del rafe (NR), donde ejercen un efecto regulador en la liberación de 5HT⁸. Se ha descrito una regulación recíproca entre la NA y 5HT, tanto mediante interconexiones entre ambos sistemas como a través de estructuras límbicas¹⁰. 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 estrés⁹. 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 conciencia¹¹.

Dopamina

La DA también tiene un rol importante en los mecanismos de respuesta al estrés y en la fisiopatología de los cuadros depresivos¹²⁻¹³. Los núcleos dopaminérgicos principales en el SNC incluyen la sustancia nigra y el AVT; de esta última nacen las vías mesolímbica y mesocortical. Ambos circuitos participan en procesos adaptativos, tanto en funciones cognitivas como emocionales¹². 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 mesocortical proyecta a la corteza prefrontal (CPF), corteza cingulada anterior (CCA) y corteza entorrinal (CE), y participa principalmente en funciones cognitivas¹⁴.

Los estímulos del entorno generan un incremento en la actividad amigdalina, que a su vez aumenta la concentración de DA en la corteza orbitofrontal (COF), dando lugar a una mayor connotación emocional frente a estímulos sutiles o irrelevantes, contribuyendo a la aparición de síntomas de anhedonia y desesperanza¹⁵. En la vía mesolímbica, 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 estrés¹²⁻¹³⁻¹⁵. En relación a esto, se ha demostrado que una alteración en la neurotransmisión dopaminérgica en la vía mesolímbica cumple un rol crucial en el mecanismo neurobiológico subyacente a la anhedonia¹⁶⁻¹⁷. 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 positiva¹⁸. 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 motivación¹⁸. También se ha descrito una importante interacción entre el AVT y los NR para el procesamiento emocional¹³.

Serotonina

La Serotonina (5HT) cumple una función fundamental en el estado del ánimo, tal como se postula en la hipótesis serotoninérgica de la depresión. Las principales estructuras neuronales que proyectan vías serotoninérgicas en el SNC se ubican en los núcleos del rafe (NR)¹⁹, 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 áreas¹⁹⁻²⁰. 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 el origen de trastornos de ansiedad¹⁴⁻²⁰. El NRM proyecta al hipocampo dorsal y otras áreas¹⁹⁻²⁰ 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 negativas²⁰, de manera que su alteración se asocia con intolerancia a estímulos adversos, desesperanza aprendida y depresión¹⁴. Las neuronas serotoninérgicas, noradrenérgicas y dopaminérgicas se integran dando origen y conformando los principales circuitos de neurotransmisión monoaminérgica en el SNC²¹. Ressler y Nemeroff describieron proyecciones noradrenérgicas aparentemente excitatorias del LC hacia ambos núcleos del rafe y este último a su vez envía proyecciones serotoninérgicas hacia el LC, que ejercerán una acción inhibitoria sobre proyecciones excitatorias glutamatérgicas en el LC. Mediante proyecciones excitatorias hacia el área ventral tegmental (AVT), el NRD ejerce efecto sobre el sistema dopaminérgico²² y, a su vez, proyecciones del AVT al NRD aumentan la actividad de auto-receptores 5HT somato-dendríticos ejerciendo de esta forma un efecto inhibitorio indirecto¹⁹.

La 5HT es producida y liberada a la hendidura sináptica donde interactúa con receptores específicos, tanto pre como post sinápticos. Se identificaron catorce tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos distribuidos en el 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 neuroanatómica. 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)²³⁻²⁴. 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 autorreceptores 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 sinápticos²⁵. 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 CRF²⁶, donde ejercen un efecto estimulador a través de receptores 5-HT_{2c}²⁷, mientras que a su vez los glucocorticoides modulan el sistema serotoninérgico en situaciones de estrés²⁸. 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 hormonas²⁹⁻³⁰. Se demostró que el cortisol, al interactuar con receptores mineralocorticoides o tipo 1 (MR1), puede inhibir la neurotransmisión serotoninérgica, mientras que durante el incremento de cortisol con unión a receptores a glucocorticoides o tipo 2 (GR2) puede inhibir la expresión transcripcional del gen que codifica para el receptor 5HT_{1A}²⁹. 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 5HTT³¹, 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 depresión³².

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 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 vulnerabilidad³³⁻³⁶.

Sin duda, el polimorfismo mejor estudiado es el que se ha descrito en la región promotora del gen del transportador de 5HT (5HTT)²⁶. 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”)³⁴. 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 5HTT²⁶ 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 largos³⁷. 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 experimentales³⁸. Dicha asociación entre este 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 autorreceptores 5-HT_{1A} presinápticos, con la consecuente normalización del tono serotoninérgico²⁵⁻³⁹. 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} postsinápticos, con la consiguiente desensibilización del sistema serotoninérgico³⁹, lo cual explicaría la potencial vulnerabilidad observada en los portadores del alelo 5-HTTLPR-S. Por el contrario, 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 sináptico³¹.

Alteraciones neuroendocrinas

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 genes⁴⁰. El cortisol regula su producción y liberación a través de diversos mecanismos de feedback 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 hipocampal 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 feedback negativo en la regulación del eje CLHHA⁴¹. 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 feedback 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. En tal sentido, 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 cortisol³¹⁻⁴²⁻⁴³.

El CRF ha demostrado cumplir un rol relevante en la respuesta adaptativa al estrés, ya sea como factor neuroendocrino en el eje CLHHA o como neurotransmisor, participando en múltiples procesos inmunes y autonómicos⁴²⁻⁴⁴. Las neuronas productoras y liberadoras de CRF han sido localizadas en distintas áreas corticales que participan en procesos y funciones cognitivas⁹, y en estructuras límbicas, tales como el núcleo central de la amígdala y el BNST, implicados en procesos emocionales⁴⁵. 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 NR⁴⁶. A su vez, se describieron neuronas liberadoras de CRF en el LC y los NR⁴². 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 estrés⁴⁴, 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 NR⁸, lo cual altera otras vías neurales interviniendo en la actividad de proyecciones serotoninérgicas que van desde los NR hacia amígdala, hipocampo y NPV⁴⁶. 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 depresivos⁴⁷. Está descripto el rol del CRF en los procesos de memoria a largo plazo con carga emocional⁴², participando así de eventos adversos o traumáticos ocurridos en la infancia y adolescencia⁴⁷ como también en el estrés crónico del adulto. Por otro lado, también fue descrito el efecto del CRF en procesos neuroplásticos promovidos por estrés crónico⁴⁸⁻⁴⁹. El sistema de neurotransmisión CRF involucra otros tres péptidos relacionados (urocortina 1, 2 y 3), los cuales, conjuntamente con el CRF, se unen a receptores específicos, conocidos como CRF1 y CRF2⁵⁰. Se demostró que la interacción del CRF a receptores CRF1 es suficiente y necesaria para el inicio de respuestas defensivas frente a situaciones de ansiedad⁵¹. 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 la activación de los CRF1 participa mayormente en las respuestas activas en relación a factores de estrés controlable. A diferencia de esto, la activación de los CRF2 tiene mayor participación en las respuestas pasivas ante situaciones de estrés incontrolable, como ocurre en los cuadros de ansiedad y depresivos⁵⁰⁻⁵¹.

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 psiconeuroendocrina 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/TSH⁵².

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 depresión primaria⁵³.

En aquellos casos de estados depresivos que correlacionan con 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 el 30% de los pacientes depresivos unipolares presentaban 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 normales³⁻⁵³.

De esta forma se evidencia la eventual existencia de un hipotiroidismo subclínico, el cual se encuentra frecuentemente asociado a la presencia de autoanticuerpos. Existe una alta prevalencia de hipotiroidismo clínico en mujeres cicloras rápidas, así como también aproximadamente un 15% de los pacientes depresivos bipolares cicloras rápidos muestran dicha alteración de la curva, lo cual se comporta como marcador de estado que aporta información sobre el diagnóstico, pronóstico, evolución y tratamiento³⁻⁵⁴.

La respuesta favorable al tratamiento farmacológico se correlaciona con normalización de los niveles de T4 y con una modificación en la relación T4-T3 luego de la recuperación clínica. La administración de T3 disminuye la latencia de respuesta antidepresiva, 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 rápido⁵³⁻⁵⁴.

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 estrés³⁻⁵⁵.

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-hidroxi triptófano pueden presentar una curva plana sugiriendo un déficit serotoninérgico, y con 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 estado⁵⁵.

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 sueño-vigilia, de manera que en las depresiones su alteración se encuentra en íntima relación con los trastornos del sueño frecuentemente observados en estos cuadros⁵⁶.

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 este eje, en la depresión también se hacen evidentes por la ausencia de respuesta de la somatotrofina a la estimulación con dexametasona, dando como resultado a esta prueba una curva plana sin el

incremento de GH observado en situaciones normales³⁻⁵⁵⁻⁵⁷.

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 dipeptidil peptidasa, 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 CD16/56³⁻⁵⁸⁻⁵⁹.

Regulación de los ritmos circadianos

Las alteraciones del sueño en 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 descripto 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, disminución 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 GH³⁻⁵⁸⁻⁶⁰.

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 neurogénesis⁶¹. 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 sintomática⁶². La activación sostenida del eje CLHHA en el estrés crónico puede producir daño neuronal, en especial en estructuras ricas en GRs como el hipocampo, las cuales se asocian con una menor disponibilidad de BDNF⁶³. También se ha demostrado que niveles elevados de GC, al menos en parte, pueden disminuir los niveles de BDNF⁶⁴, mientras que varios antidepresivos estimulan la expresión del mismo en el hipocampo⁶⁵. 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 CPF⁶⁵, como así también en el desarrollo de las conexiones que vinculan al hipocampo con la amígdala y la CPF⁶⁶. De esta manera se demostró que tanto el BDNF como la 5HT pueden inducir neuroplasticidad y neurogénesis⁶⁷. 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 hipocampo⁶⁸. La neurogénesis 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 5HT⁶⁸, o con un efecto indirecto a través de la regulación del eje CLHHA con el consiguiente aumento de BDNF a nivel hipocampal⁶⁷.

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 kinasas activadas producen la fosforilación de este factor de transcripción³. 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 el efecto terapéutico³.

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 hipocampo⁶⁹, generando respuestas desadaptativas que conducen al origen y desarrollo de los cuadros depresivos³².

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 depresivo⁷⁰. 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 control⁷¹. Otros estudios, realizados con resonancia magnética nuclear funcional (fMRI), mostraron que la reactividad amigdalina podía ser reducida en respuesta al tratamiento con antidepresivos⁷¹⁻⁷² que, a su vez, también resultaron eficaces no sólo en presencia de estímulos, sino también en la normalización de la actividad basal de la amígdala⁷³.

En relación a la CCA, se ha descrito disminución del volumen en pacientes depresivos, pero a su vez otros estudios muestran un aumento en la actividad⁷⁴⁻⁷⁵, particularmente en presencia de estímulos negativos⁷⁶. 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 aguda⁷⁷.

Se ha observado disminución de la actividad basal en CPFDL sin cambios estructurales en estudios realizados en pacientes depresivos⁷⁸. En otros estudios, en presencia de estímulos afectivos tanto negativos⁷⁹ como positivos⁸⁰, 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 antidepresivos⁷², lo cual fue replicado en estudios con PET⁸¹.

Por otro lado, estudios realizados con MRI han demostrado disminución del volumen hipocampal entre un 8 y 19 % en pacientes depresivos asociado a alteraciones cognitivas, fundamentalmente en las funciones de memoria y aprendizaje⁸².

Los estudios con SPECT en depresiones muestran menor flujo cerebral frontal superior y de la corteza cingulada, 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 motor³. 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 centrales³.

Tal 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 ansiedad³². 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 compatibles con hipotrofia de CPF en pacientes con depresión⁸³⁻⁸⁵. Los diversos estudios realizados con neuroimágenes en casos de depresión que demuestran la hiperactividad en la amígdala y en CCA, junto con la hipoactividad en CPFDL e hipocampo, representan importantes aportes que permiten la mejor comprensión de la neurofisiología de estos cuadros y dan lugar al 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 estrógenos 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 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 altera 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 su reducción de sus niveles en la hendidura sináptica.

Es importante remarcar que los factores biológicos y 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. ♦

BIBLIOGRAFÍA

1. Abdala E.N. Las depresiones. Una perspectiva psicobiológica. Salerno, Buenos Aires, 2000.
2. Vallejo Ruiloba J. Estados depresivos. Introducción a la Psicopatología y la Psiquiatría 2ª. Edición, 1987.
3. López Mato A. Desordenes afectivos. En: Psiconeuroinmunoendocrinología III. SCIENS, Buenos Aires 2012.
4. Post R, Weiss S. Neurobiological models of recurrence in mood disorder. En: Charney DS. Neurobiology of Mental Illness. Oxford University Press, New York, 1999.
5. Capuron L Miller A Irwin M. Psychoneuroimmunology of depressed disorders: mechanisms and clinical applications. En Ader R Psychoneuroimmunology 4o ed vol 2. Elsevier inc, San Diego, 2007.
6. Holsboer F. Clinical Neuroendocrinology. En Charney DS, et al. Neurobiology of Mental Illness. Ed. Oxford University Press, New York, 1999.
7. Vazquez G. ¿Es la depresión una enfermedad neurodegenerativa? En: Fernández Labriola R, y Kalina E. Psiquiatría Biológica Argentina 2001. Cangrejal Editores. Buenos Aires 2001
8. Kirby LG, Rice KC, Valentino RJ: Effects of corticotropin-releasing factor on neuronal activity in the serotonergic dorsal raphe nucleus. Neuropsychopharmacology 2000; 22:148–162.
9. 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; 697:171-187,
10. 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; 23:145-195.
11. Ressler KJ, Nemeroff CB: Role of Norepinephrine in the Pathophysiology and Treatment of Mood Disorders. Biol Psychiatry 1999; 46:1219–1233
12. Cabib S, Puglisi-Allegra S: Stress, depression and the mesolimbic dopamine system. Psychopharmacology, 1996; 128:331-342.
13. Dunlop BW, Nemeroff CB: The role of dopamine in the pathophysiology of depression. Arch Gen Psychiatry 2007; 64:327-337.
14. Smelik PG: Adaptation and brain function. Prog. Brain Res 1987; 72:3-9.
15. Nestler EJ., Carlezon WA Jr: The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. Biol Psychiatry. 2006; 59:1151-1159
16. Krishnan V, Nestler EJ: Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. Am J Psychiatry. 2010; 167:1305-1320
17. Bogdan R, Nikolova YS, Pizzagalli DA: Neurogenetics of depression: A focus on reward processing and stress sensitivity. Neurobiology of Disease 2013; 52:12–23
18. Der-Avakian A, Markou A: The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. Trends Neurosci 2012; 35:68-77
19. Hensler JG: Serotonergic modulation of the limbic system. Neurosci and Biobehav Rev 2006; 30:203–214
20. Deakin JFW: Distinct roles of 5HT subsystems in panic, anxiety and depression, in Biological Psychiatry vol 1, edited by Racagni G, Brunello, N, Fukuda T, Amsterdam, Elsevier, 1991. pp 305-307.
21. Hamon M, Blier P: Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013; 45:54-63.
22. Kranz GS, Kasper S, Lanzenberger R: Reward and the serotonergic system. Neuroscience 2010; 166:1023–1035
23. López Mato A, Bullosa O. Disfunción serotoninérgica en los trastornos de ansiedad ¿Tiene correlato clínico de selectividad receptoral? Anxia 6,2002.

24. Charney DS, Berman RM, Miller HL. Treatment of depression. En: Schatzberg AF, Nemeroff ChB. Textbook of Psychopharmacology. American Psychiatric Press, Washington, 1998.
25. Gray NA, Milak MS, DeLorenzo C, et al: Antidepressant treatment reduces serotonin-1A autoreceptor binding in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2013;74:26-31
26. Lesch, KP: Gene–environment interaction and the genetics of depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29:174-184.
27. Heisler LK1, Pronchuk N, Nonogaki K, Zhou L, Raber J, Tung L, Yeo GS, O'Rahilly S, Colmers WF, Elmquist JK, Tecott LH. Serotonin activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis via serotonin 2C receptor stimulation. *J Neurosci*. 2007 Jun 27;27(26):6956-64
28. Chauloff F: Physiopharmacological interactions between stress hormones and central serotonergic systems. *Brain Res. Rev* 1993; 18:1-32.
29. López JF, Chalmers DT, Little KY, et al: Regulation of serotonin1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry*; 1998; 43:547–573.
30. Van Riel E, van Gemert NG, Meijer OC, et al: Effect of early life stress on serotonin responses in the hippocampus of young adult rats. *Synapse* 2004; 53:11–19.
31. 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.
32. Tafet GE, Bernardini R: Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27:893-903.
33. 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; 53:395-397.
34. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al: Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301:386-389.
35. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, et al: Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol. Psychiatry* 2006; 59:673–680.
36. Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, et al: Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65:190-200.
37. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*; 2002; 297:400-403.
38. Gotlib IH, Joormann J, Minor K, et al: HPA axis reactivity: A mechanism underlying the associations among 5-HTTLPR, stress, and depression. *Biol Psychiatry*; 2008; 63:847–851
39. Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE, et al. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry*.; 2005; 62:146-52.
40. de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F: Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6:463-75.
41. Holsboer, F: The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*; 2000; 23:477-501.
42. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, et al: The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* 1999; 160:1-12.
43. Baumeister D, Lightman SL, Pariante CM: . The Interface of Stress and the HPA Axis in Behavioural Phenotypes of Mental Illness. *Curr Top Behav Neurosci* 2014; 18:13-24
44. Owens MJ, Nemeroff CB: Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol Rev* 1991; 43:425–473
45. LeDoux JE: The amygdala: contributions to fear and stress. *Semin Neurosci* 1994; 6:231–237
46. 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

47. Nemeroff CB. Neurobiological consequences of childhood trauma. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:18-28.
48. Regev L, Baram TZ: Corticotropin releasing factor in neuroplasticity. *Front Neuroendocrinol* 2014; 35:171–179
49. Timmermans, W, Xiong, H, Hoogenraad, CC, et al: Stress and excitatory synapses: from health to disease. *Neuroscience* 2013; 248:626–636
50. Binder EB, Nemeroff, CB. The CRF system, stress, depression and anxiety – insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry*. 2010 June ; 15(6): 574–588
51. Hauger RL, Risbrough, V Oakley RH, Olivares-Reyes JA, and Dautzenberg M. Role of CRF Receptor Signaling in Stress Vulnerability, Anxiety, and Depression. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 October ; 1179: 120–143
52. Wenzel K.W. Pharmacological interference with in vitro test of thyroid function Drug interference with thyroid test.1981; vol 31 N^o 7 *Eur J Endocrinol*. 1998 Jan;138(1):1-9.
53. Kirkegaard C, Faber J. The role of thyroid hormones in depression. *Eur J Endocrinol*. 1998 Jan;138(1):1-9.
54. García Sáez J, Carvajal Martínez F, González Fernández P, Navarro Despaigne D: Hipotiroidismo subclínico. Actualización. *Rev Cubana Endocrinol* v.16 n.3; sep.-dic. 2005.
55. Duval F, González F, Rabia H: Neurobiología del estrés. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2010; 48 (4): 307-318.
56. 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. *Biological Psychiatry*. Volume 28, Issue 7, 1 October 1990, Pages 569-587.
57. Meza T: Depresión como entidad médico psiquiátrica. *Rev Colomb Psiquiat.*, vol. 37/No. 2/ 2008, 220-235.
58. Ramos V, Rivero R, Piqueras J, García L: Psiconeuroinmunología: Conexiones entre Sistema Nervioso y Sistema Inmune. *Suma Psicológica*, Vol. 15 No 1; Marzo 2008, 115-142.
59. Silva H: Nuevas Perspectivas en la Biología de la Depresión. *Rev. chil. Neuro-psiquiatr.* v. 40 supl. 1 Santiago oct. 2002.
60. Cano-Lozano M, Espinosa L, Miró E, Buela G: Una revisión de las alteraciones del sueño en la depresión. *Rev Neurol* 2003; 36 (4): 366-375.
61. Mitchelmore, C, Gede, L. Brain derived neurotrophic factor: Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Brain Res* 2014; 1586:162–172
62. Duman RS: Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *NeuroMolecular Med* 2004; 5:11–25.
63. 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
64. Suri D, Vaidya VA: Glucocorticoid regulation of brain-derived neurotrophic factor: Relevance to hippocampal structural and functional plasticity. *Neuroscience* 2013; 239:196-213
65. Duman RS, Monteggia LM: A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2006; 59:1116-1127.
66. Gatt JM, Nemeroff CB, Dobson-Stone C, 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
67. Mahar I, Bambico FR, Mechawar N, et al: Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014; 38:173-192
68. Jacobs BL, van Praag H, Gage FH: Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry* 2000; 5:262-9.
69. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*. 1992 Mar 4;267(9):1244-5

70. Drevets, W.C., Bogers, W., & Raichle, M.E., Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *European Neuropsychopharmacology*, 2002. 12:527–544.
71. Sheline, Y.I., Barch, D.M., Donnelly, J.M., Ollinger, J.M., Snyder, A.Z., Mintun, M.A. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: An fMRI study. *Biological Psychiatry*, 2001. 50:651-658
72. Fales, C.L., Barch, D.M., Rundle, M.M., Mintun, M.A., Snyder, A.Z., Cohen, J.D., et al. Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression. *Biological Psychiatry*, 2008;63:377-384.
73. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive emotional features of mood disorders. *Current opinion in neurobiology* Apr 2001;11:240-249
74. Drevets, W.C., Price, J.L., Simpson, J.R., Todd, R.D., Reich, T., Vannier, M., et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 1997. 386, 824-827
75. Drevets, W.C. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1999. 877:614–637
76. Gotlib, I.H., Sivers, H., Gabrieli, J.D.E., Whitfield-Gabrieli, S., Goldin, P., Minor, K.L., et al. Subgenual anterior cingulate activation to valenced emotional stimuli in major depression. *Neuroreport*, 2005.16:1731–1734
77. 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;8:1057-1061
78. Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., McNeely, H.E., Seminowicz, D. Hamani, C., et al. Deep brain stimulation for treatment resistant depression. *Neuron*, 2005. 45:651-66
79. Hooley, J.M., Gruber, S.A., Scott, L.A., Hiller, J.B., Yurgelun-Todd, D.A. Activation in dorsolateral prefrontal cortex in response to maternal criticism and praise in recovered depressed and healthy control participants. *Biological Psychiatry*, 2005. 57:809-812
80. Schaefer, H.S., Putnam, K.M., Benca, R.M., Davidson, R.J. Event-related functional magnetic resonance imaging measures of neural activity to positive social stimuli in pre- and post-treatment depression. *Biological Psychiatry*, 2006.60:974-986
81. 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;40:425-432
82. Sheline, Y.I., Neuroimaging Studies of Mood Disorder Effects on the Brain. *Biological Psychiatry*, 2003. 54:338–352
83. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 5:205–216
84. McEwen BS, Eiland L, Hunter RG, et al: Stress and anxiety: structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology*. 2012;62:3-12
85. Pruessner J, Dedovic k, Pruessner M, Lord C, Buss C, Collins L, Dagher A, Lupien SJ: Stress regulation in the central nervous system: evidence from structural and functional neuroimaging studies in human populations - 2008 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology* Volume 35, Issue 1, January 2010, Pages 179-191