

Estrés y depresión: una mirada desde la clínica a la neurobiología

Dr. César Carvajal A.
Departamento de Psiquiatría Clínica Las Condes.
Profesor de Psiquiatría, Universidad de Los Andes.

Resumen

La amplia difusión de los términos estrés y depresión obligan al clínico a precisar los conceptos médicos al respecto. La adecuada capacidad de adaptación de un organismo a un estímulo estresor se denomina eustrés y su opuesto, el distrés, constituye una respuesta que se traducirá en diversos síntomas y signos. El estrés puede facilitar la aparición de distintos cuadros psiquiátricos, particularmente en sujetos vulnerables. En este artículo se revisan los mecanismos neurobiológicos que subyacen al estrés y su relación con los trastornos depresivos. Actualmente se hace necesario estar familiarizado con el lenguaje de las neurociencias para una mejor comprensión de las hipótesis biológicas de la patología mental. Asimismo el progreso en esta área ha dado origen a una farmacoterapia más racional y específica basada en los mecanismos de acción de los fármacos y en los complejos eventos de la fisiología sináptica. Se revisan también algunos aspectos de la resiliencia y de la neuroplasticidad y su relación con los antidepresivos.

INTRODUCCIÓN

Tanto para el clínico como para la población general los términos estrés y depre-

sión tienen actualmente una amplia difusión. Cualquier persona medianamente informada se siente capacitada hoy en día para diagnosticar o incluso autodiagnosticarse alguno de estos cuadros. En el lenguaje corriente estrés se asocia con tensión, nerviosismo, irritabilidad, mal dormir, angustia, depresión, etc. El término estrés proviene de la física y corresponde a la capacidad que tiene un cuerpo de volver a su condición inicial una vez que ha sido deformado; es la elasticidad la que le permite superar el estiramiento o recuperarse de la compresión a la cual ha sido sometido. Cualquier organismo biológico está expuesto permanentemente a diversos estímulos tanto del medio interno como externo que lo obligan a desplegar sus mecanismos de adaptación para recuperar el equilibrio u homeostasis. En el ser humano los estímulos estresantes pueden tener un origen biológico o bien psicosocial y la respuesta de adaptación ser adecuada (respuesta de eustrés) y traducirse en salud, o bien ser inadecuada (respuesta de distrés) y llevar a distintos síntomas y signos que pueden llegar a constituir distintos cuadros mórbidos. Hans Selye

introdujo el concepto de estrés en medicina en 1936 y lo definió como aquella respuesta inespecífica que ocurre frente a diversos agentes nocivos como el frío, una lesión quirúrgica, una intoxicación, el ejercicio muscular violento u otros, y que se expresará en diversas respuestas del organismo (1). Estudios en animales han demostrado que ante una situación de amenaza se puede producir reducción del tamaño del timo, del bazo, del hígado y de los ganglios linfáticos, desaparición del tejido graso, cambios de temperatura, trasudación del peritoneo y la pleura y aparición de úlceras gástricas (2). Selye describió el Síndrome General de Adaptación con tres etapas: *la de alarma* en que la resistencia del organismo cae bajo lo normal, *la de adaptación* en que la resistencia se incrementa por sobre lo normal y la tercera *etapa de agotamiento*, en que la resistencia vuelve a caer y pueden aparecer las “enfermedades de la adaptación” como úlcera péptica, enfermedad coronaria, colon irritable, artritis reumatoide e hipertensión arterial entre otras.

Con una visión más actualizada del enfermar podemos intentar comprender mejor los diversos mecanismos tanto biológicos como psicológicos que participan en lo que se ha denominado el circuito psiconeuroinmunoendocrino, que integra las diversas respuestas ante un estímulo estresor y las conexiones entre estos diferentes componentes. El que existan receptores de neurotransmisores en el cerebro, en el sistema endocrino, en células inmunes y que a su vez los sistemas de neurotransmisión estén involucrados en diversas patologías psiquiátricas ilumina sobre un lenguaje del enfermar que debemos saber descifrar. Desde un punto de vista psicopatológico es muy importante precisar los síntomas que aparecen con posterioridad a un estímulo estresor, ya que los síntomas del estrés son inespecíficos y el cuadro clínico en gran medida será expresión de alguna vulnerabilidad genética que tenga el sujeto. La patología que aparezca puede

variar entre un trastorno de adaptación frente a un motivo desencadenante claramente identificado, un trastorno ansioso, un trastorno agudo por estrés, un estrés postraumático, un episodio depresivo e incluso corresponder al debut de un cuadro psicótico. Los estímulos estresantes se pueden agrupar en distintos tipos, los que se presentan en la Tabla 1.

La depresión y el grupo de los trastornos afectivos (incluyendo el trastorno bipolar y sus subtipos, la distimia y la ciclotimia) son enfermedades bastante frecuentes en la población general, las cuales pueden presentarse a cualquier edad, implican altos costos personales y económicos, tienen una evolución recurrente, una alta tendencia a la cronicidad y en algunos casos pueden llegar a ser fatales por los suicidios consumados. La depresión se caracteriza principalmente por desánimo, incapacidad de vibrar con las cosas (anhedonia) y reducción de la energía o fatiga. Otros síntomas frecuentes son los trastornos del sueño, las alteraciones psicomotoras (inhibición o agitación), diversas molestias somáticas y síntomas autonómicos, compromiso del apetito y del peso, alteraciones en la sexualidad, fallas de la concentración y la memoria, sentimiento de culpa, ideas y/o intentos suicidas, baja autoestima y visión pesimista del futuro. Se pueden agregar características psicóticas con delirios de ruina, de culpa o de enfermedad.

El término depresión se restringe para aquellos cuadros que cursan con uno o más episodios depresivos sin historia de episodios maníacos, mixtos o hipomaníacos. La distinción entre depresión “endógena” y “reactiva” buscaba separar distintos subtipos de depresión de acuerdo con elementos clínicos y formas de presentación, y se utilizó por muchos años. En este momento las clasificaciones internacionales utilizadas en psiquiatría (DSM-IV y CIE 10, la primera creada por la Asociación Psiquiátrica Americana y la segunda por la Organización Mundial de la Salud) centran su atención en diferenciar la depresión unipolar (sólo episodios depresivos) de la depresión bipolar (como parte del trastorno bipolar, con episodios maníacos, hipomaníacos o mixtos).

En ocasiones no resulta fácil el diagnóstico de depresión ya que muchos pacientes pueden “acostumbrarse” a síntomas de larga data que interfieren moderadamente en su vida diaria y por los cuales no consultan; o bien, en algunos pacientes los síntomas que están en primer plano corresponden a quejas somáticas y en ese caso no es infrecuente que deambulen por distintos especialistas y sean sometidos a variados exámenes que son seguidos muchas veces por tratamientos inadecuados, sea por el abuso en la indicación de benzodiazepinas o bien por las dosis insuficientes de antidepresivos. En el mejor de los escenarios se puede llegar

TABLA 1/ Tipos de estímulos estresantes

FÍSICOS: mala alimentación, obesidad, enfermedades somáticas, dolores, embarazo.
QUÍMICOS: café, alcohol, nicotina, aditivos de los alimentos.
AMBIENTALES: ruido excesivo, calor, frío, sol, lluvia, humo de cigarrillo.
COGNITIVOS: interpretación de los acontecimientos, qué se dice uno a sí mismo de ellos.
SOCIALES: relaciones interpersonales que pueden ir desde preguntar la hora hasta manifestar ira.
FAMILIARES: matrimonio, nacimiento de un hijo, separación.
LABORALES: duración de la jornada de trabajo, nivel de responsabilidades, reubicación y cambio de funciones.
TRANSICIONALES: cambio de trabajo o de casa, cesantía, inicio de una nueva relación de pareja.

a que un tercio de los pacientes depresivos reciben tratamiento y éste es adecuado en no más del 10%. En otras ocasiones la depresión puede quedar opacada por comorbilidad médica o psiquiátrica (en que sobresalen por ejemplo síntomas de alguna adicción a sustancias, de algún trastorno de ansiedad o bien de un trastorno de la personalidad).

En los últimos 40 años una parte importante de la investigación biológica de los trastornos mentales se ha concentrado en los trastornos afectivos. Esto ha permitido contar actualmente con un cuerpo de información neurobiológica bastante amplio y en constante crecimiento, lo que ha facilitado el poder disponer de más elementos terapéuticos para ofrecer un mejor tratamiento a los millones de pacientes con depresión en el mundo.

La presente revisión intentará mostrar una visión panorámica de utilidad para el clínico acerca de algunos avances neurobiológicos en el estudio del estrés y la depresión.

ESTRÉS, ANSIEDAD Y BASES NEUROBIOLÓGICAS

Para el psiquiatra clínico la repercusión del estrés psicológico sobre los neurotransmisores, los neuropéptidos y las hormonas resulta de particular importancia para la comprensión de la aparición de diversas patologías mentales.

Entre las así llamadas hormonas del estrés están el cortisol y la dehidroepiandrosterona (DHEA). El cortisol participa en la movilización de los depósitos de energía, aumenta el alerta, focaliza la atención, facilita la consolidación de la memoria e inhibe el sistema reproductivo, la hormona del crecimiento y la respuesta inmune. El estrés psicológico provoca una respuesta neuroendocrina y aumenta la síntesis y liberación de cortisol, lo que afecta los mecanismos reguladores involucrados en estructuras como el hipocampo (procesos de memoria), la amígdala (respuestas emocionales) y la

corteza prefrontal (análisis de estímulos o situaciones complejas, y control de respuestas emocionales). Hay una hiperactividad en la amígdala, dependiente de un aumento de los glucocorticoides, lo que se debería al incremento del factor liberador de córticotropina (CRF) (3). El CRF a su vez también participa en el miedo condicionado y facilita la consolidación de la memoria emocional.

En respuesta a la hormona adrenocórticotropa (ACTH) se libera cortisol y también DHEA. La DHEA tiene actividad antiglucocorticoidea y antiglutamatérgica en el cerebro, lo que se traduce en acciones sobre la cognición y la conducta; además tiene un papel protector frente a los efectos de la hipercortisolemia (4). Es por esto que se está investigando el efecto de la DHEA en la respuesta de resiliencia (capacidad de reaccionar favorablemente ante una situación traumática) que tienen algunos sujetos, tanto en cuadros depresivos como en el estrés postraumático.

La activación del *locus coeruleus* y la liberación de noradrenalina en respuesta a estresores endógenos o exógenos están a la base de la reacción general de alarma y permiten que la persona pueda defenderse ante una amenaza. Un estresor agudo activará el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y el *locus coeruleus*, lo que puede traducirse en la codificación de memorias emocionales traumáticas (proceso que se inicia en la amígdala). Por su parte la amígdala y el *locus coeruleus* inhiben la corteza prefrontal y estimulan la liberación de CRF lo que lleva a una poderosa respuesta frente al estrés mediante los diversos mecanismos de retroalimentación. En los sujetos resilientes psicológicamente, que son capaces de adaptarse adecuadamente a un estresor, con una respuesta ansiosa moderada, el sistema *locus coeruleus* - noradrenalina (LC-NA) respondería a una situación de peligro con un rango de respuesta que no provocaría incapacidad, ansiedad ni miedo. En cambio, cuando se mantiene una hiperrespuesta del sistema LC-NA frente a diversos estresores se produce ansiedad

crónica, reaparición de memorias traumáticas, e incluso un mayor riesgo de hipertensión arterial y de patología coronaria.

Al neuropéptido Y -muy abundante en el cerebro de los mamíferos- se le ha encontrado actividad ansiolítica y capacidad para intervenir en la consolidación de la memoria, lo que dependería en parte de los receptores NPY-1 de la amígdala (5) y de los receptores NPY-2 que reducen la descarga de las neuronas del *locus coeruleus* (6). En soldados sometidos a entrenamiento en situaciones extremas se ha encontrado un mejor rendimiento en aquellos sujetos con niveles más elevados de NPY (7), lo que podría ser útil como marcador biológico de resiliencia y facilitar la selección de personas más aptas para desempeñar determinadas actividades. Por otra parte, pacientes con estrés postraumático han mostrado niveles reducidos de NPY (8), lo que orientaría hacia una vulnerabilidad a este tipo de cuadros. Algunas investigaciones en modelos animales han permitido plantear una hipótesis que involucra a la galanina en los mecanismos de respuesta al estrés. La galanina es otro neuropéptido con propiedades ansiolíticas que está relacionado funcionalmente con el sistema noradrenérgico al reducir la descarga de las neuronas del *locus coeruleus* (9).

Un área de interesante investigación en este momento es el sistema serotoninérgico; tanto por su posible vinculación con los trastornos de ansiedad como por la repercusión que pueden tener en estas vías los acontecimientos traumáticos que se experimentan a lo largo de la vida, especialmente los que ocurren durante los primeros años. En modelos de ratas manipuladas genéticamente se puede obtener una asociación entre la ausencia del receptor de serotonina 5HT1A y un aumento en las conductas de tipo ansioso (10). En la etapa embrionaria y en el postnatal precoz la suspensión de la expresión del receptor 5HT1A produce un fenotipo ansioso el cual no puede ser modificado al restituirse los receptores 5HT1A. En cambio, cuando la reducción

en la expresión del receptor 1A ocurre en la adultez dicha reducción se acompaña de un fenotipo ansioso, y si posteriormente se restablece la expresión del receptor, el fenotipo ansioso deja de estar presente (11). Estos hallazgos que relacionan alteraciones en la función de los receptores 5HT1A en etapas precoces de la vida con disfunciones en la regulación de las conductas ansiosas podrían explicarse por un aumento en la respuesta de CRF y de cortisol a los estresores que ocurren en esas etapas de la vida, lo que facilitaría una regulación hacia abajo (*downregulation*) de los receptores 5HT1A y esto se traduciría en una reducción del umbral de la respuesta ansiosa frente a nuevos estresores. También debe considerarse que el transportador de serotonina puede tener algún papel en la vulnerabilidad a los trastornos ansiosos. La investigación en animales ha demostrado que ratas manipuladas genéticamente que presentan carencia de este transportador tienen conductas sugerentes de un fenotipo ansioso (13) y estas ratas no responden a los antidepressivos que inhiben selectivamente el transportador de serotonina (14).

En relación con los receptores benzodiazepínicos se ha encontrado una disminución de estos en el hipocampo de ratas sometidas a un modelo de estrés en que no pueden escapar (15). En estudios de neuroimágenes de pacientes con estrés posttraumático y trastorno de pánico también se ha observado una reducción de receptores benzodiazepínicos en la corteza y en estructuras subcorticales (16, 17). Estos hallazgos permiten postular que la disminución en la densidad de los receptores benzodiazepínicos o la excesiva regulación hacia abajo de estos podrían representar un factor de riesgo genético para la aparición de trastornos de ansiedad en respuesta a algún estresor.

Un elemento destacable en los estudios de la respuesta al estrés dice relación con las diferencias por sexo. De hecho, en los estudios en animales se observa una mayor respuesta de ACTH y corticosterona

en las ratas hembra respecto de los machos ante una situación de estrés aguda o crónica, lo que se ha atribuido a efectos de los estrógenos sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (H-H-A) (18). A su vez los trastornos de ansiedad son más frecuentes en mujeres que en hombres, y las mujeres serían más sensibles a los efectos de algún trauma como se ha observado en estudios sobre estrés posttraumático (19). Si bien se ha encontrado que los estresores vinculados con las relaciones interpersonales, particularmente el rechazo social, provoca mayor activación del eje H-H-A en las mujeres (20) se desconoce el papel que pueden desempeñar los estrógenos en esta reacción. También se ha encontrado en mujeres postmenopáusicas que los estrógenos reducen la respuesta del eje H-H-A al estrés psicológico (21). De acuerdo con estos resultados sería interesante evaluar la adición de estrógenos en forma aguda cuando hay una exposición a una situación de estrés, lo que podría ser beneficioso al reducir la respuesta del eje H-H-A; sin embargo, la administración de estrógenos a largo plazo reduce la función de los receptores 5HT1A. En hombres se ha encontrado que la testosterona se reduce tanto por situaciones de estrés psicológico como de estrés físico (22,7), lo que podría explicarse por una disminución del factor liberador de hormona luteinizante (LHRH) hipotalámico o una menor secreción de hormona luteinizante hipofisiaria. Recientemente se ha descrito una vía hipotalámica testicular (independiente de la hipófisis) a través de la médula espinal que podría ser la responsable de la disminución de testosterona, producida por las células de Leyding, producto del aumento del CRF por el estrés (23). La testosterona ha sido escasamente estudiada en los trastornos de ansiedad; en hombres con estrés posttraumático se encontró una correlación negativa entre testosterona y CRF sólo en el líquido céfalo raquídeo y no en el plasma (24). Cabe plantearse si sería de utilidad administrar testosterona a hombres con niveles redu-

cidos de esta hormona en respuesta a situaciones de estrés crónico.

Teniendo como referencia los hallazgos previamente enumerados se podría postular un perfil neurobiológico que oriente a una mayor vulnerabilidad ante las situaciones de estrés y a una mayor facilitación para la aparición de los trastornos de ansiedad. Del mismo modo se podría contar con un perfil para una respuesta resiliente, que resultara protectora para el sujeto ante estresores extremos. La mayor vulnerabilidad para los trastornos ansiosos estaría representada por un aumento en la activación del eje H-H-A (con niveles más altos de ACTH y cortisol), elevación del CRF, de la actividad del sistema LC-NA y de los estrógenos junto con una menor respuesta de DHEA, NPY, galanina, testosterona y una reducción en la función de los receptores 5HT1A y benzodiazepínicos. El perfil de la respuesta resiliente estaría dado por los resultados opuestos. Esta área de la investigación resulta altamente atractiva. Es necesario realizar más trabajos que exploren lo que ocurre a nivel de grandes poblaciones y que incluyan más sustancias para así poder identificar marcadores biológicos con alta sensibilidad y especificidad que tengan un mayor valor predictor para la respuesta al estrés y para la aparición de los trastornos de ansiedad.

DEPRESIÓN: LA FISIOPATOLOGIA QUE ORIENTA A LA TERAPÉUTICA

La moderna psiquiatría con la incorporación de los psicofármacos en la década de 1950 ha iniciado un rápido desarrollo y se ha generado una creciente investigación neurobiológica que está permitiendo contar en la actualidad con medicamentos de diseño. El paso desde los tratamientos empíricos a los actuales, más centrados en el conocimiento de los mecanismos que están a la base de los distintos trastornos mentales y los progresos en la biología molecular sin duda permitirá contar con más recursos terapéuticos a futuro.

A partir del conocimiento de la transmisión química entre las neuronas ha sido posible identificar algunos de los complejos procesos de regulación pre y postsináptica y así ensayar moléculas con acción más específica, dependiendo de los mecanismos de acción de éstas. Uno de los objetivos de la liberación de un neurotransmisor desde la neurona presináptica al espacio intersináptico es su acción sobre los receptores postsinápticos, efecto que da inicio a una cascada de acontecimientos para llegar finalmente a producir cambios en la expresión génica. Es decir, cuando se administra un antidepresivo se está actuando a nivel genético.

Los mecanismos involucrados en la fisiología sináptica se representan de manera esquemática en la Figura 1.

Las bases bioquímicas de la depresión se remontan a las primeras hipótesis elaboradas en la década de 1960 que postulaban que los síntomas depresivos obedecían a un déficit funcional de aminas biógenas (serotonina, noradrenalina y dopamina); en cambio, la manía respondía a un aumento en la actividad de estas vías de neurotransmisión. Estas hipótesis se apoyaron en observaciones clínicas, en algunos resultados de laboratorio y en hallazgos provenientes de la experimentación animal. El empleo del hipotensor

reserpina, que depleta los depósitos presinápticos de serotonina, noradrenalina y dopamina, se acompañó en algunos casos de síntomas similares a la depresión. Por otra parte, la iproniazida, fármaco utilizado para el tratamiento de la tuberculosis, provocó estados de euforia y conductas hiperactivas y se demostró que aumentaba la concentración cerebral de noradrenalina y serotonina al inhibir la enzima monoamino-oxidasa. El origen de las neuronas noradrenérgicas, serotoninérgicas y dopaminérgicas y sus proyecciones a distintas áreas cerebrales permiten postular que diversos síntomas depresivos (como el desánimo, el desinterés, la fatigabilidad, el menor alerta, la agitación o el retardo psicomotor) se originarían en disfunciones de estos sistemas ya sea por alteraciones en la síntesis, acumulación o liberación del neurotransmisor, por alteraciones en la sensibilidad de los receptores o en los mensajeros subcelulares (25).

Se han efectuado diversos estudios que han intentado confirmar la hipótesis de la reducción de neurotransmisores; sin embargo, los resultados no han sido del todo concluyentes. Las discrepancias en los resultados pueden explicarse por dificultades metodológicas y porque las mediciones de las distintas aminas se realizan algunos días después de fallecer los pacientes. También debe considerarse que la medición de los metabolitos en sangre o en líquido céfalo raquídeo no traduce necesariamente lo que ocurre en una determinada zona cerebral. La depleción de monoaminas y su eventual papel en la sintomatología depresiva se ha podido explorar al administrar alfa-metil-paratirosina que reduce la síntesis de noradrenalina (al inhibir la tirosina hidroxilasa) o mediante una dieta sin triptófano (precursor de la serotonina) que provocará una disminución de serotonina. Es interesante señalar que la reducción de monoaminas no se traduce en síntomas depresivos en sujetos normales ni en un empeoramiento clínico de pacientes con depresión sin tratamiento; sin embargo,

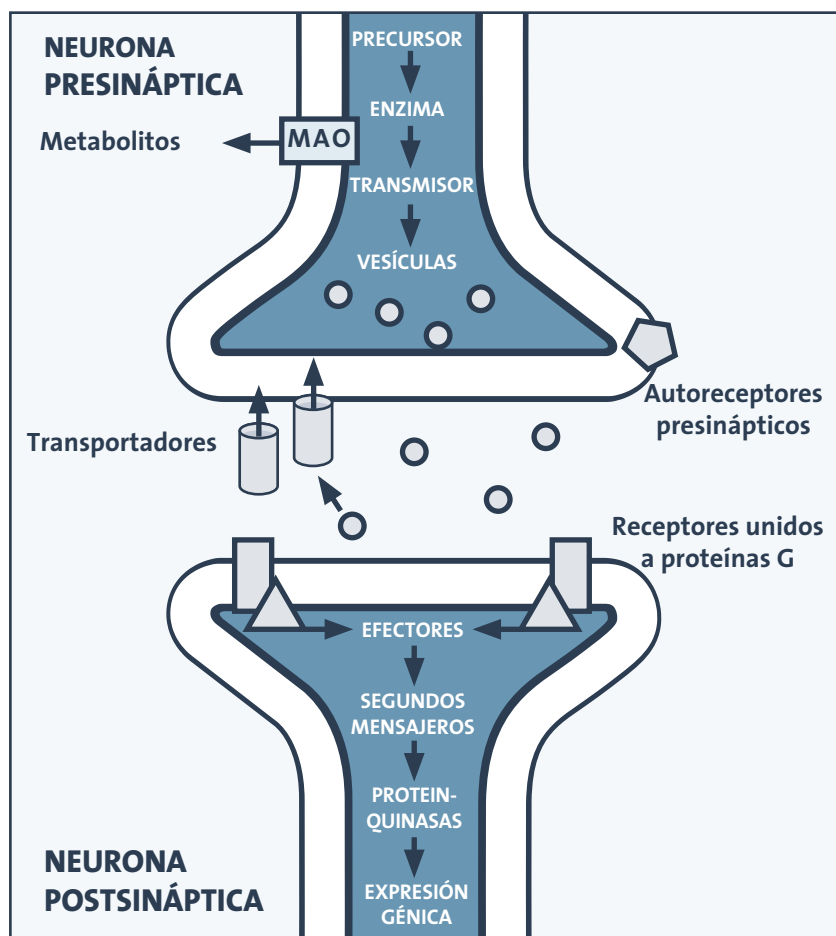


FIGURA 1: Representación esquemática de la sinapsis y la transmisión química. Los aminoácidos precursores llegan al cerebro y a través de enzimas se convierten en neurotransmisores que se acumulan en vesículas. Se produce la liberación al espacio intersináptico y los neurotransmisores actuarán con los autoreceptores para regular la síntesis y liberación, y con los receptores postsinápticos para inducir la cascada de eventos de la transducción de señales hasta modificar la expresión génica y dar origen a nuevas proteínas.

en pacientes depresivos que están recibiendo antidepressivos la respuesta clínica puede modificarse al haber una reducción de monoaminas (26). De esto último es posible concluir que para obtener una adecuada respuesta antidepressiva se requiere indemnidad de los sistemas monoaminérgicos. A su vez el déficit de monoaminas en forma exclusiva no da cuenta de los síntomas depresivos. Tampoco se puede explicar el cuadro depresivo en forma convincente por un compromiso único de las enzimas que participan en la síntesis o degradación de las monoaminas.

La disponibilidad de neurotransmisores en el espacio intersináptico está regulada, entre otros mecanismos, por las proteínas transportadoras que permiten la recaptación del neurotransmisor. Los transportadores de serotonina y noradrenalina se han estudiado en animales y en cerebros postmortem lo que dificulta las conclusiones que se pueden extraer de estos resultados y así adjudicar a la disfunción del transportador la etiología de la depresión. El transportador de serotonina puede estudiarse en plaquetas y en el cerebro mediante técnicas de neuroimágenes. Estudios con tomografía por emisión de fotones únicos (SPECT) o con radioisótopos han encontrado una reducción del transportador de serotonina en el cerebro de pacientes con una depresión (27,28). Para la disfunción del transportador de serotonina se puede postular una base genética; de hecho se ha descrito que algunos pacientes depresivos tienen una mayor vulnerabilidad para la aparición del cuadro clínico en respuesta a un acontecimiento vital adverso (29).

La transmisión sináptica también puede verse afectada por alteraciones en la función de los receptores, ya sea por cambios en el acoplamiento o bien en la cascada de transducciones de señales hasta llegar finalmente a intervenir en la expresión génica. Se han descrito diversos receptores noradrenérgicos (alfa y beta adrenoceptores con sus subtipos) y serotoninérgicos (desde los 5HT1 hasta los 5HT7, con sus subtipos) que han sido

ampliamente estudiados, pero todavía no existe una conclusión definitiva respecto al número y afinidad que tienen estos receptores en pacientes depresivos sin tratamiento. La hipótesis más extendida al respecto postula una hipersensibilidad de los receptores alfa-2 adrenérgicos presinápticos (que modulan la liberación de noradrenalina) y cambios en el número y afinidad de los receptores serotoninérgicos 5HT1 y 5HT2 tanto en el cerebro como en plaquetas (30,31). En pacientes depresivos existiría una base genética para explicar la reducción de los receptores 5HT1A y esta reducción se ha encontrado durante el episodio depresivo y también con posterioridad a la remisión de los síntomas (12).

Los progresos en la biología molecular han permitido ir más allá de los receptores, y mediante diversos modelos celulares periféricos y estudios postmortem se han detectado alteraciones en la cascada de transducción de señales que se inicia con la interacción del neurotransmisor con los receptores postsinápticos. Estos hallazgos han revelado alteraciones en las proteínas G, en la vía del AMP cíclico (AMPc) y en las proteínquinasas, lo que ha servido de base para postular que en la etiopatogenia de la depresión tiene un papel muy significativo el proceso de transducción de señales y sus diversos componentes involucrados.

La investigación actual ha puesto de relieve el fenómeno de la plasticidad neuronal que ocurre en respuesta al estrés y su relación con diversos trastornos psiquiátricos. La plasticidad neuronal es un proceso que permite al cerebro recibir información y emitir una respuesta de adaptación apropiada al estímulo. Donde mejor se ha estudiado la plasticidad neuronal es en los procesos de aprendizaje y memoria. Ante cualquier estímulo estresor (ambiental, social, conductual o farmacológico) la neurona responde en forma rápida a través de la estimulación de la vía glutamatérgica y de la regulación de la cascada de señales intracelulares. El glutamato produce una depolarización

neural y un aumento del sodio intracelular, lo que activa los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) con la consecuente incorporación de calcio a la célula y así se da inicio a la cascada de señales con activación de las proteínquinasas dependientes de calcio y calmodulina. Esto se traduce en daños en la estructura de las espinas dendríticas, fenómeno que se produce en minutos u horas. Este daño puede mantenerse a largo plazo si los cambios tanto en la forma como incluso en el número de espinas se consolidan a través de modificaciones en la expresión génica y en la síntesis proteica. Uno de los factores importantes en este proceso es la proteína unida al elemento de respuesta de AMPc (del inglés CREB), a la cual se le ha descrito participación en los modelos celulares y conductuales de aprendizaje y memoria (32). Además la CREB junto con el calcio y el AMPc pueden influir sobre genes que participan en el aprendizaje y la memoria, como también en los efectos del estrés y en los mecanismos de acción de los antidepressivos; estos genes se denominan factores neurotróficos. Uno de los principales y más abundantes factores neurotróficos es el factor neurotrófico derivado del cerebro (del inglés BDNF).

El estrés puede alterar la memoria y el aprendizaje, y los efectos dependen del tipo, intensidad y duración del estresor. Este efecto se observa de manera significativa en los síntomas de estrés posttraumático (fenómenos invasores como imágenes y pesadillas, y conductas de evitación) en que el alerta emocional facilitará a través de la plasticidad sináptica de las vías dependientes de la amígdala el reforzamiento del aprendizaje y la memoria para los hechos traumáticos (33).

Entre las repercusiones estructurales del estrés está la atrofia de neuronas del hipocampo. Animales sometidos a condiciones repetidas de estrés por encierro presentan atrofia de las dendritas de las neuronas piramidales CA3 del hipocampo y una disminución en el número y longitud de las dendritas apicales, lo que

se debería a un aumento en los glucocorticoides adrenales. La administración crónica de corticosterona provoca estos cambios en las dendritas (34,35). Estos efectos atróficos estarían mediados por receptores glutamatérgicos; la administración de antagonistas de NMDA bloquea los efectos de los glucocorticoides y del estrés sobre las neuronas CA3 (36). En oposición a la atrofia del hipocampo se ha encontrado una hipertrofia en las neuronas de la amígdala por el estrés crónico (37), lo que podría traducirse en un incremento del aprendizaje y la memoria como resultado del alerta emocional inducido por el estrés y esto a su vez tener algún papel en la fisiopatología de los trastornos ansiosos, por estrés y en la depresión al alterarse el normal procesamiento de la respuesta emocional.

El hipocampo del cerebro adulto es una zona donde puede ocurrir un proceso muy interesante como es la neurogénesis. En este proceso las células progenitoras que se ubican en la zona subgranular maduran hasta adquirir las características morfológicas y fisiológicas de las neuronas adultas (38). La neurogénesis puede considerarse una forma de plasticidad neural y es un proceso regulado por diversos estímulos. Un ambiente estimulante, el ejercicio y el aprendizaje favorecen la neurogénesis; en cambio, el envejecimiento y la exposición a drogas de abuso disminuyen este proceso (39-41).

La activación del eje H-H-A, producto del estrés, produce efectos significativos en el hipocampo debido a la gran cantidad de receptores de glucocorticoides que allí se localizan. Los glucocorticoides favorecerán la atrofia y reducirán la neurogénesis de las neuronas del hipocampo ante situaciones de estrés (36). El estrés a su vez afecta la expresión de CREB y de BDNF. Los niveles de CREB fosforilado (fosfo-CREB) representan la activación de CREB. En situaciones de estrés agudo se ha encontrado una elevación de fosfo-CREB en regiones límbi-

cas relacionadas con trastornos del ánimo, lo que representaría una respuesta normal o una adaptación adecuada al estímulo (42). En cambio, en situaciones de estrés crónico el fosfo-CREB se ha encontrado disminuido, lo que podría llevar a una menor plasticidad y función neuronal (43). Tanto el estrés agudo como el crónico provocan una regulación hacia abajo en la expresión del BDNF en el hipocampo, lo que podría traducirse en una reducción de la neurogénesis y en atrofia neural (44). También se han investigado posibles alteraciones neuroestructurales en la depresión y los hallazgos tanto de los estudios de neuroimágenes como postmortem han revelado una atrofia de estructuras límbicas. La resonancia nuclear magnética ha demostrado una disminución de tamaño del hipocampo y esta reducción sería directamente proporcional al tiempo de evolución de la enfermedad (45,46). Estudios postmortem han encontrado un menor tamaño de los cuerpos neuronales y reducción del número de células de la glía en la corteza cingulada anterior (47) como también niveles disminuidos de CREB y BDNF en regiones corticales de pacientes con depresión y víctimas de suicidio (48,49). Estos hallazgos revelan el compromiso de mecanismos moleculares en la fisiopatología de los trastornos afectivos. Esta anomalía se puede traducir en una mala respuesta de adaptación de los pacientes con depresión frente a situaciones de estrés, lo que se expresa en un deterioro de la neuroplasticidad.

En los últimos años se ha identificado un nuevo efecto de los antidepresivos: su papel en la respuesta molecular y celular que refleja acciones sobre la neuroplasticidad. Ésta puede regularse a través de la neurogénesis, la transducción de señales y la expresión génica. La administración crónica de antidepresivos puede aumentar el número de nuevas neuronas en el hipocampo de la rata adulta (proliferación celular) y aumentar la sobrevivencia de estas nuevas neuronas (50,51). Con esto

se podría revertir de alguna manera la atrofia del hipocampo de los pacientes depresivos. Por otra parte la administración de antidepresivos en forma crónica puede influir en la transducción de señales en la cascada del AMPc-CREB al regular hacia arriba (*upregulation*) el AMPc que actúa como segundo mensajero. Se puede inferir que los antidepresivos producen un incremento en el acoplamiento de la proteína G estimuladora a la adenil ciclasa, con un aumento de la proteínquinasa dependiente de AMPc y mayores niveles de CREB y fosfo CREB (52). Entre los genes blanco que se han identificado para los antidepresivos el BDNF es de particular importancia. Una disminución en la expresión de BDNF puede afectar funciones de estructuras límbicas que participan en el control del ánimo y de la cognición. Los antidepresivos en forma crónica (en ratas) regulan hacia arriba el BDNF en la corteza y en el hipocampo, lo que podría proteger a las neuronas del daño provocado por el estrés o por una elevación de glucocorticoides (53). Asimismo al utilizar modelos animales de depresión e inyectar una microinfusión de BDNF en zonas ricas en neuronas serotoninérgicas se produce una respuesta antidepresiva (54). Esto ha permitido formular la hipótesis neurotrófica de la depresión que postula que el estrés reduce el BDNF, lo que limita la neurogénesis y provoca atrofia de las neuronas piramidales CA3. Esta hipótesis se apoya en los hallazgos postmortem, de neuroimágenes y en los efectos de los antidepresivos. El estudio sobre el posible efecto antidepresivo de otros factores neurotróficos está en pleno desarrollo (el factor 2 de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento endotelial vascular, la neuritina y otros). También se ha encontrado que la terapia electroconvulsiva puede inducir factores neurotróficos y angiogénicos (55). En estudios clínicos hay evidencias de cierta reversibilidad en la atrofia del hipocampo con el tratamiento antidepresivo, tanto en depresión como en estrés postra-

mático (56,57). A su vez en estudios postmortem de pacientes depresivos que recibían antidepresivos al momento de su muerte se ha encontrado un aumento de CREB y de BDNF (48,58).

Si bien hoy en día contamos con fármacos antidepresivos bastante específicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o la reboxetina (inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina) y los antidepresivos duales (con acciones serotoninérgicas y noradrenérgicas) como la venlafaxina, lo que se ha buscado es alcanzar la misma o mayor eficacia clínica con menos efectos secundarios indeseables respecto de los primeros antidepresivos. El desafío a futuro consistirá en poder diseñar fármacos que puedan actuar a nivel de los distintos mecanismos que participan en la fisiopatología de los trastornos depresivos. Las modificaciones que se han conseguido con tratamientos farmacológicos sobre la plasticidad neuronal tanto en lo estructural como en lo funcional han generado interesantes expectativas de nuevos fármacos más eficaces, de rápida acción e idealmente con los mínimos efectos secundarios indeseables.

CONCLUSIONES

El psiquiatra clínico y los médicos en general deben estar familiarizados con el lenguaje de las neurociencias. Los progresos en la investigación de las bases biológicas de la patología mental ayudan a una mejor comprensión de los procesos fisiopatológicos del estrés y de la depresión entre otras patologías. Esto permite contar con terapias biológicas bastante menos empíricas y cada vez más específicas y selectivas orientadas al mejor control de los cuadros clínicos. El estrés es un concepto médico que sirve como modelo para comprender la repercusión de diversos estresores en el organismo y la eventual aparición de diversas patologías mentales. Los nuevos fármacos de

diseño elaborados a partir del conocimiento de los receptores y de la secuencia de eventos que ocurren a partir de las interacciones neurotransmisor-receptor, como de los diversos mecanismos reguladores de la sinapsis neuronal ofrecen nuevas estrategias terapéuticas. Las hipótesis biológicas de las enfermedades mentales (que incluyen factores genéticos, del neurodesarrollo, perinatales, neuroendocrinos, inmunológicos y otros) se están enriqueciendo con la incorporación en la etiopatogenia de los factores psicosociales, los que a través de los mecanismos del estrés pueden facilitar la aparición de síntomas en poblaciones de sujetos vulnerables. No hay dudas que la investigación biológica en psiquiatría ha abierto un campo de acción insospechado para acercarse a una mejor comprensión del funcionamiento del sistema nervioso central, lo que junto con una adecuada aproximación psicoterapéutica facilitará un mejor tratamiento de las enfermedades mentales.

BIBLIOGRAFÍA

- 1> Selye H. The stress concept today. En Kutash I, Schlesinger L (eds). Handbook on Stress and Anxiety. Jossey-Bass Publishers. San Francisco. 1981:127-43.
- 2> Brown G., Koslow S., Reichlin S. (eds). Neuroendocrinology and Psychiatric Disorders. Raven Press. New York. 1984.
- 3> Shepard J.D., Barron K.W., Myers D.A. Corticosterone delivery to the amygdala increases corticotropin-releasing factor mRNA in the central amygdaloid nucleus and anxiety-like behavior. Brain Res 2000;861:288-95.
- 4> Kaminska M., Harris J, Gilsbers K, Dubrovsky B. Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) counteracts decremental effects of corticosterone on dentate gyrus LTP. Implications for depression. Brain Res Bull 2000;52:229-34.
- 5> Sajdyk TJ, Vandergriff MG, Gehlert DR. Amygdalar neuropeptide Y Y1 receptors mediate the anxiolytic-like actions of neuropeptide Y in the

social interaction test. Eur J Pharmacol 1999;368:143-7.

6> Flood JF, Baker ML, Hernandez EN, Morley JE. Modulation of memory processing by neuropeptide Y varies with brain injection site. Brain Res 1989;503:73-82.

7> Morgan CA, Wang S, Mason J, Southwick SM, Fox P, Hazlett G.. Hormones profile in humans experiencing military survival training. Biol Psychiatry 2000;47:891-901.

8> Rasmusson AM, Hauger RI, Morgan CA, Bremner JD, Charney DS, Southwick SM. Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD. Biol Psychiatry 2000;47:526-39.

9> Xu ZQ, Tong YG, Hokfelt T. Galanin enhances noradrenaline-induced outward current on locus coeruleus noradrenergic neurons. Neuroreport 2001;12:1179-82.

10> Parks C, Robinson P, Sibille E, Shenk T, Toth M. Increased anxiety of mice lacking the serotonin 1A receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:10734-9.

11> Gross C, Zhuang X, Stark K, Ramboz S, Oosting R, Kirby L. Serotonin 1A receptor acts during development to establish normal anxiety-like behavior in the adult. Nature 2002;416:396-400.

12> Drevets WC, Frank JC, Kupfer DJ, Kupfer DJ, Holt D, Creer PJ. PET imaging of serotonin 1^a receptor binding in depression. Biol Psychiatry 1999;46:1375-87.

13> Gingrich JA. Mutational analysis of the serotonergic system: recent findings using knockout mice. Curr Drug Target CNS Neurol Disord 2002;1:449-65.

14> Holmes A, Yang RJ, Murphy DL, Crawley JN. Evaluation of antidepressant-related behavioral response in mice lacking the serotonin transporter. Neuropsychopharmacology 2002;27:914-23.

15> Weizman R, Weizman A, Kook KA, Vocci F, Deutsch S, Paul SM. Repeated swim stress alters brain benzodiazepine receptors measured in vivo. J Pharmacol Exp Ther 1989;249:701-7.

16> Bremner JD, Innis RB, Southwick

SM, Staib L, Zoghbi S, Charney DS. Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:1120-6.

17> Bremner JD, Innis RB, White T, Fujita M, Silversweig D, Goddard AW. SPECT(I-123)iomazenil measurement of the benzodiazepine receptor in panic disorder. *Biol Psychiatry* 2000;47:96-106.

18> Young EA, Altemus M, Parkinson V, Shastry S. Effects of estrogen antagonist on the ACTH response to restraint stress in female rats. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:881-91.

19> Carvajal C. Trastorno por estrés post-traumático: aspectos clínicos. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2002;40 (Suplemento 2):20-34.

20> Stroud LR, Salovey P, Epel ES. Sex differences in stress responses: social rejection versus achievement stress. *Biol Psychiatry* 2002;52:318-27.

21> Komesaroff PA, Esfer MD, Sudhir K. Estrogen supplementation attenuates glucocorticoid and catecholamine responses to mental stress in perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:606-10.

22> Zitzmann M, Nieschlag E. Testosterone levels in healthy men and the relation to behavioural and physical characteristics: facts and constructs. *Eur J Endocrinol* 2001;144:183-7.

23> Lee S, Miselis R, Rivier C. Anatomical and functional evidence for a neural hypothalamic-testicular pathway that is independent of the pituitary. *Endocrinology* 2002;143:4447-54.

24> Mulchahey JJ, Ekhtor NN, Zhang H, Kasckow JW, Baker DG, Geraciotti TD Jr. Cerebrospinal fluid and plasma testosterone levels in post-traumatic stress disorder and tobacco dependence. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:273-85.

25> Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 4):5-14.

26> Delgado PL. Depression: the case

for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry* 2000;61 (suppl 6):7-11.

27> Malison RT, Price LH, Berman R, van Dyck CH, Pelton GH, Carpenter L. Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by (123I)-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl) tropane and single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry* 1998;44:1090-8.

28> Staley JK, Malison RT, Innis RB. Imaging of the serotonergic system: interactions of neuroanatomical and functional abnormalities of depression. *Biol Psychiatry* 1998;44:534-49.

29> Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-9.

30> Leonard BE. Evidence for a biochemical lesion in depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 6):12-7.

31> Hrdina PD, Bakish D, Ravindran A, Chudzick J, Cavazzoni P, Lapiere YD. Platelet serotonergic indices in major depression: up-regulation of 5HT2A receptors unchanged by antidepressant treatment. *Psychiatry Res* 1997;66:73-85.

32> Silva A, Kogan JH, Frankland PW, Kida S. CREB and memory. *Ann Rev Neurosci* 1998;21:127-48.

33> LeDoux J. Emotion circuits of the brain. *Ann Rev Neurosci* 2000;3:453-62.

34> Wooley CS, Gould E, McEwen BS. Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res* 1990;531:225-31.

35> Watanabe Y, Gould E, Daniela DC, Cameron H, McEwen BS. Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. *Eur J Pharmacol* 1992;222:157-62.

36> McEwen B. Stress and hippocampal plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 1999;5:205-16.

37> Vyas A, Mitra R, Shankaranarayana Rao BS, Chattarji S. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdala

neurons. *J Neurosci* 2002;22:6810-8.

38> van Praag H, Schindler AF, Christie BR, Toni N, Palmer TG, Gage FH. Functional neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature* 2002;415:1030-4.

39> Gage F. Mammalian neural stem cells. *Science* 2000;287:1433-8.

40> Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves A, Shors TJ. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci* 1999;2:260-5.

41> Duman R, Malberg J, Nakagawa S. Regulation of adult neurogenesis by psychotropic drugs and stress. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:401-7.

42> Bilang-Bleuel A, Rech J, De Carli S, Holsboer F, Reul JMHM. Forced swimming evokes a biphasic response in CREB phosphorylation in extrahypothalamic limbic and neocortical brain structures in the rat. *Eur J Neurosci* 2002;15:1048-60.

43> Trentani A, Kuipers SD, Ter Horst GJ, Den Boer JA. Selective chronic stress-induced in vivo ERK1/2 hyperphosphorylation in medial prefrontocortical dendrites: implications for stress-related cortical pathology? *Eur J Neurosci* 2002;15:1681-91.

44> Duman R. Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromol Med* 2004;5:11-26.

45> Bremner J, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller H, Charney DS. Smaller hippocampal volume in major depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:115-7.

46> MacQueen G, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1387-92.

47> Cotter D, Mackay D, Landau S, Kerwin R, Everall I. Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:545-53.

48> Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased temporal

cortex CREB concentrations and antidepressant treatment in major depression. *Lancet* 1998;352:1754-5.

49> Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, Tamminga CA, Pandey GN. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:804-15.

50> Malberg J, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult hippocampus. *J Neurosci* 2000;20:9104-10.

51> Nakagawa S, Kim JE, Lee R, Malberg JE, Chen J, Steffen C. Regulation of neurogenesis in adult Mouse hippocampus by cAMP and cAMP response element-binding protein. *J Neurosci* 2002;22:3673-82.

52> Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci* 1996;16:2365-72.

53> Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000;48:732-9.

54> Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay R. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav* 1997;56:131-7.

55> Newton S, Collier E, Hunsberger J, Adams D, Salvanayagam E, Duman RS. Gene profile of electroconvulsive seizures: induction of neurogenic and angiogenic factors. *J Neurosci* 2003;23:10841-51.

56> Sheline Y, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003;160:1-3.

57> Vermetten E, Vythilingam M, Southwick SM, Charney DS, Bremner JD. Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2003;54:693-702.

58> Chen A-H, Shirayama Y, Shin KH, Neve RL, Duman RS. Expression of the

cAMP response element binding protein (CREB) in hippocampus produces antidepressant effect. *Biol Psychiatry* 2001;49:753-62.