

## Actualidades en neurobiología de la depresión

Beatriz Adriana Díaz Villa,\* César González González\*\*

### RESUMEN

La depresión es un trastorno psiquiátrico sumamente incapacitante. En la actualidad existen múltiples tratamientos antidepresivos pero no todos los pacientes reaccionan favorablemente. Esto ha llevado a buscar los procesos implicados en este padecimiento. Está por demás demostrada la participación de diversos aspectos fisiopatológicos que influyen en el inicio de la depresión. Se han encontrado diferencias en el tamaño de varias estructuras cerebrales, como: el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal, además de cambios en el metabolismo y en el tamaño neuronal y de la densidad glial. Se conoce debidamente la participación de las monoaminas. Las investigaciones actuales se centran en su metabolismo y en el papel de sus transportadores y polimorfismos. También se han implicado otros neurotransmisores, como el ácido-amino- $\gamma$ -butírico y el glutamato y su papel en la citotoxicidad neuronal. Otro modelo trata de explicar cómo la interacción de la vulnerabilidad genética y el estrés temprano influyen en la génesis de la depresión. Se ha encontrado cómo la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro puede contribuir a la atrofia de las estructuras cerebrales en respuesta al estrés en pacientes deprimidos y cómo la infusión de este factor en modelos animales produce efectos antidepresivos. Hace poco se observó la implicación de la inflamación en la depresión, por el potencial del interferón- $\alpha$  de producir estados depresivos y una fuerte asociación de las citosinas pro-inflamatorias con la depresión. Entender los mecanismos que subyacen el trastorno depresivo mayor es de utilidad para buscar nuevas estrategias terapéuticas eficaces.

**Palabras clave:** depresión, neurobiología, neurotransmisores, citocinas, factor neurotrófico derivado del cerebro.

### ABSTRACT

Depression is a highly disabling psychiatric disorder. There are now multiple antidepressant treatments, however, not all patients respond to them. This has led to the search for processes that are involved in this disease. There is evidence implicating multiple pathophysiological aspects that influence this condition, suggesting that this is a heterogeneous disorder. There are differences in the size of several brain structures like the hippocampus, amygdala and prefrontal cortex and changes in the metabolism, the neuronal size and glial density. It has been widely known the involvement of monoamines, current research focuses on the metabolism and the role of the transports and their polymorphisms. There have also been implicated other neurotransmitters such GABA and glutamate, and its role in neuronal cytotoxicity. Another model is to explain how the interaction of genetic vulnerability and early stress affects the genesis of depression. It has been found the expression of BDNF that may contribute to the atrophy of brain structures in response to stress in depressed patients and how this factor in animal model produces antidepressant effects. Recently there has been the involvement of inflammation in depression, the protein of IFN- $\alpha$ , to produce depression and a strong association of pro-inflammatory cytokines with depression. Understanding the mechanisms underlying the MDT is useful to search for new effective therapeutic strategies.

**Key words:** Depression, neurobiology, neurotransmitters, cytokines, brain-derived neurotrophic factor.

**L**a depresión se caracteriza por una combinación de tristeza, desinterés por las actividades y merma de la energía. Otros síntomas son: pérdida de la

confianza y la autoestima, sentimiento injustificado de culpabilidad, ideas de muerte y suicidio, menor capacidad de concentración, y la aparición de trastornos del sueño y la alimentación. También pueden concurrir diversos síntomas somáticos. Aunque los sentimientos depresivos son frecuentes, sobre todo después de sufrir reveses en la vida, sólo se formula el diagnóstico de trastorno depresivo cuando los síntomas superan un umbral y duran al menos dos semanas. La depresión puede ser desde leve hasta muy grave. Por lo general es episódica, recidivante o crónica.

Según la Carga Mundial de Morbilidad 2000 se estima que la prevalencia puntual de los episodios de depresión unipolar es de 1.9% en la población masculina y de 3.2%

\* MCPA, residente de cuarto año de Psiquiatría del IJSM.

\*\* Psiquiatra, jefe de investigación del IJSM.

Correspondencia: Dra. Beatriz Adriana Díaz Villa. Correo electrónico: bety\_boop@hotmail.com.

Recibido: 05 de septiembre 2012. Aceptado: 04 octubre de 2012.

Este artículo debe citarse como: Díaz-Villa BA, González-González C. Actualidades en neurobiología de la depresión. Rev Latinoam Psiquiatría 2012;11(3):106-115.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

en la femenina, y que 5.8% de los hombres y 9.5% de las mujeres experimentarán un episodio depresivo en un periodo de 12 meses. Estas cifras de prevalencia varían entre poblaciones y pueden ser más elevadas en algunas de ellas. También pone de manifiesto que el trastorno depresivo unipolar representa una carga enorme para la sociedad y está considerado la quinta causa de carga entre todas las enfermedades: es responsable de 4.4% del total de años de vida ajustados en función de la discapacidad y es la causa principal de años de vida perdidos por discapacidad (APD): 11.9% del total de años de vida perdidos por discapacidad. Estas estimaciones demuestran claramente el altísimo nivel de carga atribuible hoy día a la depresión, pero las perspectivas de futuro son todavía más sombrías. Para el año 2020, si las actuales tendencias de la transición demográfica y epidemiológica se mantienen, la carga de depresión aumentará a 5.7% de la carga total de morbilidad, convirtiéndose en la segunda causa de años de vida perdidos.<sup>1</sup>

Debido al gran impacto en la salud de la depresión se han tratado de investigar los factores biológicos y ambientales que contribuyen a su origen, pero los estudios no han encontrado una causa que explique la génesis del trastorno. Las primeras investigaciones se centraron en las monoaminas (serotonina, norepinefrina y dopamina) en gran parte por el mecanismo de acción de los fármacos antidepressivos. Los avances en la tecnología de imagen y molecular han contribuido a esclarecer los múltiples mecanismos relacionados con la depresión.

En la actualidad se cuenta con evidencia que implica diversos aspectos fisiológicos: los cambios en las estructuras cerebrales y su funcionamiento, la participación de las monoaminas, su metabolismo, el papel de sus transportadores y sus polimorfismos, y de otros neurotransmisores, como el glutamato y el ácido amino- $\gamma$ -butírico (GABA), el papel de la neurogénesis, la interacción de la vulnerabilidad genética y el ambiente y el papel de la inflamación. Aunque algunos de estos mecanismos se encuentran interrelacionados, por el momento no existe una explicación que logre unificarlos, por lo que más bien pareciera que la depresión mayor es un trastorno heterogéneo.

Esta revisión tuvo como objetivo mostrar la evidencia actual de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la génesis del trastorno depresivo mayor.

### **Alteraciones estructurales y funcionales de las áreas cerebrales implicadas en la depresión**

Diversas investigaciones por medio de estudios de imagen en pacientes con trastorno depresivo mayor, han implicado alteraciones estructurales en varias áreas cerebrales, entre ellas el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal dorso lateral y ventral, con resultados variables.

#### *Hipocampo*

En un estudio realizado en 30 sujetos con un primer episodio depresivo se encontró disminución de la sustancia blanca del hipocampo y una asimetría hemisférica derecha-izquierda en comparación con 30 controles. Los varones tuvieron menos volumen total y de la sustancia gris en el hipocampo izquierdo, lo que no se observó en las mujeres.<sup>2</sup> En un estudio de metaanálisis de Campbell y colaboradores en el que se incluyeron 17 estudios (434 pacientes y 379 sujetos controles), se encontró que los pacientes con depresión tuvieron menor volumen en ambos hipocampos; la diferencia fue mayor en el hipocampo izquierdo que en el derecho. En este metaanálisis también se buscaron variaciones en el tamaño de la amígdala; sin embargo, no se encontraron diferencias.<sup>3</sup>

#### *Amígdala*

Debido a la variabilidad de los resultados mostrados en la bibliografía del volumen de la amígdala en la depresión, en un metaanálisis que incluyó 13 estudios, Hamilton y colaboradores, en el agregado de los estudios, mostraron que si bien no hubo diferencias en el volumen de la amígdala entre los pacientes con trastorno depresivo mayor y el grupo control, hubo una gran variabilidad en las características entre estos estudios. Este análisis (efectuado en los estudios que incluían cuatro variables de interés: edad, cronicidad, género y medicación) indicó que la medicación por sí sola explica una cantidad significativa de la variación en el volumen de la amígdala entre los diferentes estudios. Específicamente, mientras mayor es la proporción de individuos medicados dentro de los estudios, mayor es el volumen de la amígdala en los individuos deprimidos en comparación con el grupo control. En un metaanálisis de seguimiento se observó que el volumen de la amígdala es menor en pacientes con trastorno depresivo mayor sin medicación comparado con los controles y mayor en pacientes con trastorno depresivo

mayor medicados, en comparación con los no medicados. Estos resultados apoyan la idea de que la depresión está asociada con la disminución en el volumen de la amígdala, y proporcionan evidencia adicional de que el tratamiento farmacológico antidepresivo puede facilitar la neuro o gliogénesis en la amígdala humana.<sup>4</sup>

#### *Corteza cerebral*

En un estudio del volumen de la corteza orbitofrontal y otras subregiones prefrontales efectuado con resonancia magnética nuclear se encontró que los pacientes con depresión en tratamiento tenían un volumen 32% menor de la corteza orbitofrontal (giro recto) en comparación con el grupo control, sin encontrar otras diferencias significativas en los tamaños de otras subregiones.<sup>5</sup>

En un estudio propuesto para caracterizar la densidad neuronal y celular glial y el tamaño neuronal en la corteza del cíngulo anterior, se encontró reducción de la densidad glial y del tamaño neuronal en la capa 6 de la corteza del cíngulo anterior en sujetos con trastorno depresivo mayor. Como la glía tiene una importante influencia metabólica en las neuronas y contribuye a la función sináptica y a la neurotransmisión, los resultados implican que las anomalías de la función glial pudieran minar la función neuronal y predisponer al trastorno depresivo mayor.<sup>6</sup>

#### *Metabolismo de la glucosa*

Los componentes sintomatológicos de la depresión pueden correlacionarse con la actividad de diferentes regiones cerebrales. Por ejemplo, la severidad de la depresión correlaciona con mayor metabolismo de la glucosa en el sistema límbico, la corteza prefrontal ventromedial y temporal, partes de la corteza parietal inferior, el tálamo y áreas ventrales de los ganglios basales y del mesencéfalo. Los síntomas psíquicos de la depresión, como el ánimo depresivo, las cogniciones negativas y la ideación suicida, correlacionan positivamente con el metabolismo de la glucosa en un área amplia de la región ventral y de la línea media. La pérdida de motivación correlaciona negativamente con una extensa red de regiones corticales dorsales, que incluyen la corteza prefrontal dorso-lateral, corteza parietal dorsal y la corteza de asociación dorsal temporal. Por último, las alteraciones en el sueño correlacionan con mayor actividad en diversas estructuras

corticales y subcorticales en los pacientes mientras se encontraban despiertos.<sup>7</sup>

#### **Hipótesis de las monoaminas**

La hipótesis de las monoaminas propone que el trastorno depresivo mayor se debe a deficiencia en los neurotransmisores serotonina (5-HT), norepinefrina y en menor grado dopamina (DA). La disminución de estos neurotransmisores se ha utilizado como modelo para la participación de las monoaminas en el trastorno depresivo mayor. Actualmente se están realizando múltiples investigaciones en los receptores de las monoaminas y su implicación en la génesis de la depresión.

Un metaanálisis que incluyó 90 estudios aleatorizados, prospectivos, sobre el efecto de la disminución de serotonina (por disminución aguda de triptófano, DAT) y norepinefrina (disminución aguda de fenilalánina/tirosina, DAFT) y estudios de bloqueo enzimático en humanos, mostró que la disminución en el sistema de monoaminas no afecta el ánimo de los controles sanos; sin embargo, los controles sanos con historia familiar de trastorno depresivo mayor sí muestran una disminución leve del humor. En pacientes previamente deprimidos en remisión, sin tratamiento antidepresivo, la disminución de la serotonina, por disminución aguda de triptófano, disminuye moderadamente el ánimo, mientras que la disminución de norepinefrina y dopamina no tienen efecto alguno. El resultado más consistente de este estudio fue la disminución del ánimo y la recaída a un estado deprimido después de la disminución de serotonina (5-HT), norepinefrina y dopamina en pacientes con trastorno depresivo mayor en remisión, que aún estaban tomando antidepresivo. Se encontró una moderada relación entre recaída y duración de la remisión después de la disminución de 5-HT, especialmente en los primeros cinco meses después de la remisión. La ausencia de un efecto fuerte en el ánimo en los controles sanos indica que las concentraciones de 5-HT o norepinefrina cerebrales no están directamente relacionadas. Los controles sanos que resultaron moderadamente afectados fueron los que tenían una historia familiar positiva de trastorno depresivo mayor; esto puede ser indicativo de vulnerabilidad biológica. La pérdida de monoaminas por DAT y DAFT está relacionada con el mecanismo de acción de los antidepresivos, pero no aclara el factor causal del trastorno depresivo mayor.<sup>8</sup>

La monoaminoxidasa A (MAO-A) es una enzima que regula las concentraciones de las tres monoaminas 5-HT, norepinefrina y dopamina en el cerebro. En pacientes con un episodio de trastorno depresivo mayor no tratado se encontró que la densidad de la MAO-A estaba elevada en 34% en comparación con el grupo control. Es posible que esta elevación de la densidad de la MAO-A en el cerebro esté implicada en la disminución de las monoaminas durante los episodios depresivos, por incremento de su metabolismo.<sup>9</sup>

### *Serotonina*

El sistema serotoninérgico juega un papel crítico en la regulación del humor y el temperamento. Los medicamentos para aumentar la neurotransmisión serotoninérgica son eficaces para tratar una variedad de trastornos mentales, incluido el trastorno depresivo mayor. Las variaciones genéticas en varios subsistemas clave, que resultan en alteración central del tono serotoninérgico y la neurotransmisión, están asociadas con varios aspectos del humor, y con la susceptibilidad a los trastornos afectivos. El transportador de serotonina (5-HTT) juega un rol importante en la neurotransmisión serotoninérgica por la facilitación de la recaptura de serotonina de la hendidura sináptica. Un polimorfismo relativamente común en la región promotora del gen humano 5-HTT (SLC6A4) resulta en dos alelos comunes o variantes: el llamado alelo corto (S) y largo (L). Específicamente, el alelo corto está asociado con una reducción cercana al 50% del 5-HTT disponible. Hariri y colaboradores en un estudio de cohortes, de 92 sujetos voluntarios, encontraron que la actividad de la amígdala humana es afectada por el alelo S del 5-HTTLPR ya que la actividad de la amígdala fue mayor en los portadores del alelo S del 5-HTTLPR en comparación con los homocigotos con el alelo L.<sup>10</sup>

Al investigar la influencia del polimorfismo funcional en el gen 5-HTT en las características morfológicas hipocampales se encontró menor volumen de la sustancia gris y blanca hipocampal en el genotipo L/L de los pacientes en comparación con los controles. No ocurrió así en pacientes heterocigotos con el genotipo L/S u homocigotos con el genotipo S/S.<sup>11</sup>

### *Dopamina*

El sistema dopaminérgico juega un papel importante en la regulación de las funciones motoras, cognitivas y emo-

cionales. Aunque la mayor parte de las investigaciones en el trastorno depresivo se han enfocado en la serotonina y norepinefrina existe evidencia clínica y en animales de alteración en la actividad dopaminérgica en la depresión. Una región del cerebro que está ricamente innervada por dopamina y que es de considerable relevancia en la depresión es la amígdala. Xiang y colaboradores realizaron una investigación en tejido cerebral postmortem de 7 siete sujetos con depresión mayor y 11 sujetos control, donde se encontró que los receptores dopaminérgicos D1, D2 y D4 se expresaron en la amígdala en niveles más altos que D3 y D5. Además, se observaron niveles más altos (2 veces más) de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del receptor D4 en el grupo con trastorno depresivo mayor en el núcleo basal de la amígdala, en comparación con el grupo control.<sup>12</sup>

### *Norepinefrina*

Se ha sugerido una disminución en la liberación o producción de la norepinefrina en individuos deprimidos, lo que señala una desregulación del sistema noradrenérgico que juega un papel importante en la fisiopatología de los trastornos afectivos. Las funciones de la norepinefrina son mediadas por las proteínas de unión de norepinefrina, como los receptores adrenérgicos y los transportadores de norepinefrina. El transportador de norepinefrina (TNE) es un objetivo mayor para los antipsicóticos, psicoestimulantes y antidepresivos, porque estos agentes bloquean la vía de transporte, resultando en una potenciación de la actividad sináptica de la norepinefrina.

En los estudios realizados para detectar regiones promotoras para polimorfismos o mutaciones, que pudieran afectar la actividad transcripcional no se ha encontrado ninguna asociación con los polimorfismos estudiados y la depresión mayor o la respuesta antidepresiva.<sup>13</sup>

### **Hipótesis glutamatérgica y GABAérgica de la depresión**

Recientemente se ha implicado a los neurotransmisores glutamato (excitatorio) y GABA (inhibitorio) del sistema nervioso central y la expresión de los genes que participan en su regulación en la depresión. Utilizando una combinación de resonancia magnética funcional y espectrometría por resonancia magnética de protones en 19 pacientes con trastorno depresivo mayor y 24 sujetos controles, se encontraron cambios metabólicos y funcionales en la corteza cingulada pregenual de los pacientes con trastorno

depresivo mayor. Las concentraciones de glutamato y N-acetil aspartato correlacionaron con una reducción de las respuestas negativas dependientes del nivel de oxigenación en la sangre (Blood Oxygen Level-Dependent, BOLD) inducidas por estimulación emocional, mientras que en los controles sanos las concentraciones de GABA con la reducción de las respuestas negativas BOLD. Cuando se compararon las calificaciones de intensidad emocional, (equivalentes de anhedonia), también correlacionaron con el glutamato, N-acetil aspartato y las respuestas negativas BOLD en pacientes con trastorno depresivo mayor. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que el metabolismo del glutamato está alterado y que la viabilidad neuronal podría estar relacionada con la reducción de las respuestas negativas BOLD en los pacientes con depresión altamente anhedónica. Además, se observó disminución de las concentraciones de glutamina total y ausencia de la correlación de glutamina/glucosa en la corteza cingulada pregenual anterior de pacientes con trastorno depresivo mayor altamente anhedónicos. La glutamina es un precursor directo del GABA y una fuente del glutamato, pero ella misma es sintetizada del glutamato glial. En consecuencia, estos resultados sugieren una reducción de la conversión del neurotransmisor excito-tóxico glutamato a su precursor y la forma de transporte no tóxica (glutamina).<sup>14</sup>

En estudios de GABA los pacientes con trastorno depresivo mayor muestran concentraciones corticales de GABA menores y de glutamato mayores, tejido cerebral menos denso y una proporción significativamente menor de materia blanca. Cuando se relacionaron estas características con los subtipos de depresión (melancólica y atípica) las reducciones de las concentraciones de GABA y el incremento de las concentraciones de glutamato estuvieron particularmente asociadas con las características melancólicas y psicóticas de la depresión, en contraste con las concentraciones de GABA normales o cercanas a lo normal que se encontraron en la mayoría de los sujetos con depresión atípica. Las concentraciones más altas de glutamato fueron las de los sujetos con el subtipo melancólico de la depresión.<sup>15</sup> De la misma manera, en otra investigación en la que se incluyeron 20 pacientes con trastorno depresivo mayor no medicados y 20 individuos controles sanos, se encontraron concentraciones de glutamato-glutamina y GABA reducidas en las regiones prefrontal dorsomedial y dorso-anterolateral en los pacientes con trastorno depresivo mayor comparado con los

controles. Además, los pacientes con trastorno depresivo mayor mostraron una tendencia a proporciones menores de materia gris y mayores proporciones de materia blanca que los controles, pero que no alcanzaron significación estadística.<sup>16</sup>

Se han realizado diversas investigaciones para establecer las alteraciones moleculares y genéticas que subyacen a las alteraciones del sistema glutamatérgico y del GABAérgico en la depresión. Una de ellas consistió en el análisis de la expresión de genes, en 17 regiones cerebrales corticales y subcorticales de tejido cerebral de 39 sujetos (16 suicidas que murieron durante un episodio depresivo, 10 víctimas de suicidio sin depresión y 13 controles sanos psiquiátricamente que murieron repentinamente de causas diferentes al suicidio y que no tenían historia de comportamiento suicida). La glutamina sintetasa, que es responsable del reciclaje del glutamato por su conversión en glutamina (que posteriormente se reconvierte en glutamato o GABA), se encuentra disminuida en varias áreas prefrontales y parietales de suicidas con depresión mayor, pero no en suicidas sin depresión mayor, lo que sugiere una desregulación específica en la depresión del reciclaje del glutamato, probablemente llevando a una alteración en la neurotransmisión glutamatérgica o GABAérgica. Al mismo tiempo, la expresión aumentada de la mayoría de los receptores glutamatérgicos ionotrópicos; en estas regiones cerebrales de pacientes deprimidos suicidas refuerzan la idea de una alteración importante en la neurotransmisión glutamatérgica en este grupo.<sup>17</sup>

En otro estudio descubrieron la expresión alterada de genes relacionados con GABA y glutamato en la corteza del cíngulo anterior y la corteza prefrontal dorsolateral izquierda. Ambas regiones corticales mostraron una disminución del transportador glial de glutamato de alta afinidad SLC1A2 y SLC1A3 y de la glutamina sintetasa. Las alteraciones consistentes de los genes transportadores de glutamato sugieren una participación mayor de la neuroglia en la patología de la depresión, ya que los genes SLC1A2 y SLC1A3 tiene una distribución principalmente astrogliar. El déficit de estas moléculas puede perjudicar la recaptura del glutamato de las vesículas sinápticas por la astrogliá, prolongando la activación sináptica del glutamato. La acumulación del glutamato extracelular puede, no sólo perturbar la proporción de los niveles de neurotransmisión excitatorios e inhibitorios, sino también causar potencialmente daño citotóxico a las neuronas

y la glía. La disminución de glutamina sintetasa podría elevar las concentraciones de glutamato residuales y activar la inhibición por retroalimentación del transporte de glutamato-síntesis o permitir un aumento del glutamato extracelular. De manera concomitante, los genes receptores de glutamato ionotrópicos AMPA1 y GluR-KA2 estuvieron aumentados en la corteza prefrontal dorso-lateral izquierda. El aumento de los receptores kainato AMPA puede permitir la entrada excesiva de iones de  $Ca^{2+}$  a través de los receptores NMDA dependientes de los canales de iones que, a su vez, reaccionan con especies de oxígeno reactivas y desencadenan apoptosis. Los receptores GABA: GABA- $\beta_3$ , GABA- $\delta$  y GABA- $\gamma_2$  estuvieron disminuidos en la corteza prefrontal izquierda. Debido a la estrecha relación de la biosíntesis del GABA con el reciclaje del glutamato no sorprenden los resultados en el complejo GABA A, pero no es posible aún descifrar si el aumento de GABA es primario o secundario a la enfermedad, y representa una respuesta compensatoria al déficit de GABA o la sobreexcitabilidad del glutamato.<sup>18</sup>

### **Interacción herencia-medio ambiente o teoría de la diátesis-estrés**

El modelo diátesis-estrés ha tratado de explicar cómo las diferencias individuales, en términos de predisposición genética, interactúa con los factores ambientales. Un blanco en las investigaciones de esta asociación ha sido el genotipo de los genes relacionados con la expresión del transportador de serotonina (5-HTTLPR).

En una investigación en individuos sanos se encontraron diferencias individuales en el genotipo 5-HTTLPR, que actúa como un moderador entre los factores estresantes en la vida y la depresión. Confirmaron mediante resonancia magnética nuclear funcional que quienes tienen variantes cortas de los alelos pueden mostrar una correlación negativa entre el estrés en la vida y la activación de la amígdala a estímulos neutrales, comparado con la condición en reposo, así como una correlación negativa con los estímulos de miedo y tristeza. El análisis de perfusión mostró, también, niveles elevados de la activación de la amígdala y el hipocampo en reposo en los portadores de las variantes cortas, en comparación con los homocigotos de las variantes largas. Tal mecanismo puede proporcionar a los pacientes con las variantes L una protección y hacer a los sujetos con las variantes S vulnerables a los trastornos del ánimo, como la depresión. La interacción entre el estrés y el genotipo

5-HTTLPR aparentemente puede afectar el volumen de la materia gris y su densidad. Ante un estrés en la vida, se observa aumento en el volumen total del hipocampo y disminución de la densidad de la materia gris hipocampal, en el grupo con variantes. Mientras que en el grupo con variantes S sólo se observó incremento de la densidad de la materia gris hipocampal. Otras regiones pertenecientes al sistema que media el comportamiento imitativo (que involucran el comportamiento social) también estuvieron moderadas por la interacción del genotipo y el estrés en la vida. Estas regiones incluyen el lóbulo parietal superior, el giro temporal superior, el giro frontal inferior, el giro pre-central, cíngulo anterior, estriado (núcleo caudado), ínsula y amígdala.<sup>19</sup>

Además, en una investigación de la asociación del polimorfismo 5-HTTLPR y el estrés en la infancia con el volumen hipocampal y prefrontal, en 24 pacientes con trastorno depresivo mayor y 27 controles sanos, se encontró que la materia blanca hipocampal fue menor en los pacientes con trastorno depresivo mayor. Los pacientes con trastorno depresivo mayor con el alelo-S tuvieron una historia familiar de negligencia emocional, desarrollaron volúmenes hipocampales menores que los pacientes que sólo tenían uno de estos factores de riesgo; ambos factores de riesgo resultaron, independientemente, en cambios significativos en la materia blanca hipocampal, que parece ser más sensible a los cambios sutiles. Esto refuerza la hipótesis de que el estrés en la vida temprana y la interacción adicional con las variantes genéricas contribuyen a menores volúmenes hipocampales y, por lo tanto, pueden incrementar el riesgo de depresión. El grupo de pacientes con trastorno depresivo mayor tuvo volúmenes de materia gris menores en la corteza prefrontal izquierda con extensión a la corteza orbitofrontal izquierda y preposcentral comparado con los controles. Los sujetos homocigotos para el alelo L con historia positiva de negligencia tuvieron mayores volúmenes en la corteza prefrontal izquierda, independientemente de si eran sanos o deprimidos, lo que sugiere que las estrategias de compensación o prevención podrían resultar en aumento de los volúmenes de la corteza durante el desarrollo.<sup>20</sup>

En un estudio en el que incluyeron 23 sujetos que cursaban con trastorno depresivo mayor y 23 sujetos sanos, Miller y sus colaboradores encontraron que el potencial de unión del transportador de serotonina (5-HTT BP<sub>p</sub>) fue

menor en sujetos deprimidos con historia de abuso en la infancia, comparado con los sujetos deprimidos sin historia de abuso. Las áreas en las que se encontró esta diferencia fueron el cíngulo anterior, la amígdala, el putamen, el hipocampo, el mesencéfalo y el tálamo (regiones que ya han sido implicadas con anomalías serotoninérgicas).<sup>21</sup>

Otro blanco en la interacción genética con el ambiente es el gen receptor de la hormona liberadora de corticotropina (CRHR1). Tirka y su grupo realizaron un estudio para evaluar la interacción del polimorfismo del gen CRHR1 con la historia de maltrato infantil, como predictores de respuestas alteradas de cortisol a la prueba de supresión con dexametasona. Se incluyeron 129 pacientes sanos con historia de estrés en la vida temprana. Los resultados indican que los dos polimorfismos de nucleótido simple, que ya han sido reportados anteriormente como predictores de depresión con el maltrato infantil (rs110402 y rs242924), moderan el efecto del maltrato infantil en la respuesta del cortisol a la prueba de supresión con dexametasona. El genotipo GG de ambos polimorfismos de nucleótido simple fue ligado a una respuesta mayor del cortisol a la prueba, lo que extiende los resultados de incremento de los síntomas depresivos entre sujetos con el genotipo GG de esas regiones con historia de maltrato en la infancia. En ambos casos el alelo mayor fue el alelo de respuesta al estrés, lo que sugiere que el alelo menor juega un rol protector y confiere resiliencia contra el estrés y adversidad, ya que los sujetos con el alelo menor tienen una respuesta atenuada a la prueba de supresión con dexametasona. La excesiva activación del eje hipofisis-hipotálamo-adrenal puede representar un mecanismo de interacciones de riesgo genético con el estrés en la aparición de trastornos del estado de ánimo y de ansiedad.<sup>22</sup>

De una muestra de 422 sujetos afroamericanos de nivel socioeconómico bajo y con altas tasas de abuso en la infancia a quienes se midieron los síntomas depresivos y su gravedad se les realizó un análisis genético. De los participantes, 19% cumplieron criterios de trastorno depresivo mayor en ese momento y 40.1% criterios de trastorno depresivo mayor a lo largo de su vida. Además, se agregó una muestra independiente de apoyo de otra etnia (87.7% caucásicos) y grupo socioeconómico. Los resultados mostraron dos polimorfismos de nucleótido simple (rs110402 y rs7209436) del gen CRHR1 que fueron significativos. No se encontró un efecto genotípico significativo en la depresión en los individuos sin abuso o abuso leve. Pero

entre los individuos con un abuso moderado a severo, el alelo infrecuente de ambos polimorfismos de nucleótido simple tuvo un efecto protector en la severidad de los síntomas depresivos en el adulto. Mientras que los individuos homocigotos para los alelos comunes (CC para rs7209436 y GG para rs110402) tuvieron síntomas depresivos moderados, los individuos heterocigotos tuvieron menores puntuaciones en la severidad de los síntomas, reflejando síntomas de depresión leve. Los individuos homocigotos para los alelos infrecuentes (TT o AA, respectivamente) tuvieron niveles leves o ausentes de síntomas depresivos a pesar de tener al menos, un tipo de abuso en la infancia de moderado a severo. Esto sugiere un efecto genético protector del alelo infrecuente de estos dos polimorfismos de nucleótido simple. El análisis de interacción de haplotipos mostró una interacción significativa entre el efecto del abuso infantil, un haplotipo formado por tres polimorfismos de nucleótido simple situado en el intrón 1 del gen CRHR1, que está más asociado con la disminución del efecto del abuso en la infancia en los síntomas depresivos. Estos datos refuerzan la hipótesis de que el sistema de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y CRHR1 moderan los efectos del estrés en la vida temprana, en la psicopatología del adulto.<sup>23</sup>

#### **Hipótesis neurotrófica de la depresión**

El factor neurotrófico derivado del cerebro es una proteína dimerica encontrada en el cerebro con mayor abundancia en el hipocampo y la corteza cerebral. De acuerdo con esta hipótesis, la disminución en la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro puede contribuir a la atrofia del hipocampo en respuesta al estrés en pacientes deprimidos e incremento del factor neurotrófico derivado del cerebro que puede contribuir a la acción del tratamiento antidepressivo. Además, el aumento en la atrofia celular en la corteza y las áreas límbicas del cerebro, es consistente con la disminución de la actividad neurotrófica. Para examinar esto, Taliaz y colaboradores buscaron la reducción de los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro en subregiones hipocampales específicas y midieron los efectos consecuentes en el comportamiento y la neurogénesis. Al bloquear el factor neurotrófico derivado del cerebro por interferencia de ARN y vectores lentivirales, inyectados en regiones específicas del hipocampo de ratas, se observó una reducción en la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro en el giro dentado que redujo

la neurogénesis y ocasionó comportamientos asociados con depresión (disminución de preferencia a sucrosa y locomoción y actividad en la prueba de nado) y en el subículo ventral indujo comportamientos similares a la anhedonia. Además, se observó que el factor neurotrófico derivado del cerebro tiene una función crítica en la diferenciación neuronal, pero no en la proliferación *in vivo*.<sup>24</sup>

La infusión directa de factor neurotrófico derivado del cerebro dentro de los cerebros de animales produce un efecto antidepresivo en los modelos de evitación condicionada y nado forzado. Las acciones antidepresivas de las infusiones de FNCD fueron dosis-dependiente, de larga duración y específicas de las regiones. Los efectos se observaron a los 3 días de la infusión y después de 10 días, indicando una adaptación a largo plazo y persistente. Efectos similares se observaron con la neurotrofina-3 (NT-3). En el área del hipocampo influida por el factor neurotrófico derivado del cerebro, los niveles máximos de inmunomarcaje se observaron a las 2 horas y se prolongó durante un máximo de 24 horas; a las 72 horas hubo poca o ninguna evidencia del factor neurotrófico derivado del cerebro exógeno, proporcionando evidencia adicional de adaptaciones a largo plazo, que persisten después de que los factores neurotróficos regresan a niveles basales. Los resultados de este estudio proporcionan un fuerte apoyo para la hipótesis neurotrófica de la depresión.<sup>25</sup>

En un estudio de metaanálisis que incluyó 11 estudios en humanos, que examinaron las diferencias en las concentraciones séricas de factor neurotrófico derivado del cerebro entre sujetos deprimidos y no deprimidos, y ocho estudios en los que se compararon las concentraciones de factor neurotrófico derivado del cerebro antes y después del tratamiento con antidepresivos, se encontró asociación entre el factor neurotrófico derivado del cerebro sérico y el estatus de depresión y una asociación entre los niveles séricos de factor neurotrófico derivado del cerebro elevados después del tratamiento antidepresivo.<sup>26</sup>

### Hipótesis inflamatoria de la depresión

El interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) se indica en el tratamiento de pacientes con enfermedades infecciosas y cáncer; con frecuencia puede originar un síndrome conductual cuyas características se superponen con la depresión. Sin embargo, aún no se conoce el mecanismo por el que puede producirlo. La atención se ha enfocado en el factor liberador de corticotropina, un neuropéptido implicado

en la fisiopatología de la depresión. La administración aguda de IFN- $\alpha$  activa de manera muy importante el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), induciendo incrementos marcados de la hormona adenocorticotropa (ACTH) y cortisol en el plasma. Los comportamientos similares a depresión en roedores pueden abolirse con un tratamiento previo con antagonistas de los receptores de factor liberador de corticotropina. A 14 pacientes con melanoma maligno se les cuantificaron las concentraciones plasmáticas de ACTH, cortisol e IL-6 durante las primeras 12 semanas de tratamiento con IFN- $\alpha$  (antes de administrar el tratamiento y una, dos y tres horas después) así como los síntomas depresivos. Durante el estudio, la mitad manifestó síntomas depresivos suficientes para ser diagnosticados como trastorno depresivo mayor. Hubo un incremento de las respuestas de ACTH y cortisol a la inyección inicial de IFN- $\alpha$ , tanto en los pacientes que resultaron con depresión como en los que no. Sin embargo, los pacientes que posteriormente tuvieron depresión mostraron respuestas significativamente más altas de ACTH y cortisol. También hubo una asociación significativa entre la respuesta de ACTH y cortisol con los síntomas depresivos, ansiosos y cognitivos durante la octava semana de tratamiento con IFN- $\alpha$ , pero no con los síntomas somáticos y neurovegetativos. Los resultados indican que la vulnerabilidad al trastorno del humor inducido por el IFN- $\alpha$  quizá esté relacionada con la sensibilidad de las vías del FLC. Esta vulnerabilidad también parece estar relacionada con los síntomas conductuales subclínicos previos al inicio del tratamiento con IFN- $\alpha$ , que se reveló por la correlación entre la respuesta del eje HHA al IFN- $\alpha$  y la puntuación inicial de la escala de Hamilton para la depresión. Sin embargo, debido al diseño del estudio no es posible determinar si la hiperrespuesta del eje HHA a la inyección inicial del IFN- $\alpha$  en pacientes que resultan con depresión puede representar una hiperrespuesta al estrés y no tanto al IFN- $\alpha$ . La respuesta equivalente inicial del IL-6 al IFN- $\alpha$  apoya esta posibilidad.<sup>27</sup>

Las citosinas pro-inflamatorias se han relacionado estrechamente como mediadores de diversos estados patológicos en el sistema nervioso central, como la depresión mayor. Un metaanálisis que analizó la relación entre proteína C reactiva (PCR), IL-6 o IL-1 (51 estudios para PCR, 62 para IL-6 y 14 para IL-1 y 9 para el receptor antagonista de interleucina 1 ó IL-1ra) mostró que existe una asociación positiva entre la PCR y la depresión y el

índice de masa corporal (IMC), las IL-6 e IL-1 influyen en esta asociación.<sup>28</sup>

En un modelo animal se encontró que el incremento de la IL-1 $\beta$  en el hipotálamo y el bazo, en respuesta al estrés, puede bloquearse por un pre-tratamiento con propanolol, un antagonista selectivo de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Por el contrario, la IL-1 $\beta$  se incrementa significativamente con la administración de desipramina, un antidepresivo tricíclico que aumenta la concentración de norepinefrina. La administración de minociclina, un inhibidor putativo microglial, como pre-tratamiento, bloquea el incremento hipotalámico de IL-1 $\beta$  inducido por estrés, sin afectar el incremento esplénico. Estos datos sugieren que la disponibilidad de la norepinefrina en los receptores adrenérgicos aparece como un determinante crítico de la magnitud de la respuesta de IL-1 después del estrés, al menos en las dos estructuras examinadas. Además, el bloqueo del incremento de IL-1 $\beta$  hipotalámica por la minociclina, sugiere que los efectos observados en el sistema nervioso central pueden ocurrir debido a la acción de los receptores noradrenérgicos en la microglia.<sup>29</sup>

Entre la inflamación y la depresión parece existir una relación bidireccional. La inflamación puede asociarse con cambios ateroscleróticos que afectan los circuitos fronto-subcorticales que dan como resultado depresión. En sentido opuesto, las emociones negativas y las experiencias estresantes aumentan la producción de citosinas proinflamatorias. Además, la depresión promueve y mantiene la inflamación por disminución de la sensibilidad del sistema inmunitario a las hormonas glucocorticoides, responsables del cese de la respuesta inflamatoria. En un seguimiento de 12 años se observó que los altos niveles basales de inflamación se asocian con síntomas cognitivos subsecuentes de depresión en individuos de uno y otro sexo. El hecho de que los síntomas basales de depresión no fueron predictores de las concentraciones elevadas de PCR o IL-6 en el seguimiento, sugiere que la dirección de la asociación es predominantemente de los marcadores inflamatorios a los síntomas cognitivos de la depresión; es decir, que la inflamación inicia y contribuye al progreso de la depresión, más que contribuir al desarrollo de los estadios más avanzados de la depresión. Esto porque los síntomas cognitivos de la depresión se consideran un indicador de los estadios tempranos de la depresión diagnosticada clínicamente.<sup>30</sup>

## CONCLUSIONES

A partir de la aparición de los antidepresivos han sucedido avances importantes en la neurobiología de la depresión. De la hipótesis inicial de la participación de las monoaminas hasta la actualidad han surgido numerosas teorías que buscan identificar el factor causal de la depresión. Aunque no se ha tenido éxito en encontrar la causa de la depresión, existen múltiples hipótesis acerca de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a este trastorno, cuyos avances han sido plasmados en esta revisión. Sin embargo, la bibliografía relacionada con este tema es extensa y día a día surgen nuevos descubrimientos.

La interacción de factores genéticos con un ambiente estresor en la infancia puede ser un predictor de la atrofia en áreas cerebrales implicadas en la depresión y en su aparición en la edad adulta. Está demostrada la participación de otros neurotransmisores, como la glutamato y el GABA, y de su participación en la citotoxicidad cerebral. Recientemente también se ha implicado a la inflamación en la fisiopatología de la depresión.

Por el momento no existe una explicación que logre unificar todos los hallazgos mencionados, lo que parece señalar que la depresión es un trastorno heterogéneo, lo que explica que no todos los pacientes reaccionan igual y favorablemente a los tratamientos disponibles.

## REFERENCIAS

1. OMS. Informe sobre la salud en el mundo 2001. La Salud Mental: Nuevos Conocimientos, Nuevas Esperanzas, OMS, Francia, 2001.
2. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, et al. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1112-1118.
3. Campbell S, Marriott M, Nahmias C, McQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004;161:598-607.
4. Hamilton JP, Siemer M, Gotlib IH. Amygdala volumen in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry* 2008;13(11):993-1000.
5. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten, et al. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51:273-279.
6. Cotter D, Mackay D, Landau S, et al. Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:545-553.
7. Milak MS, Parsey RV, Keilp J, et al. Neuroanatomic correlates of psychopathologic components of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:397-408.

8. Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry* 2007;23:331-359.
9. Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A, et al. Elevated monoamine oxidase A levels in the brain. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1209-1216.
10. Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE, et al. A susceptibility gene for affective disorders and response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:146-152.
11. Frodl T, Meisenzahl EM, Zill P, et al. Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:177-183.
12. Xiang L, Szebeni K, Szebeni A, et al. Dopamine receptor gene expression in human amygdaloid nuclei: Elevated D4 receptor mRNAs in major depression. *Brain Res* 2008;1207: 214-224.
13. Zill P, Engel R, Baghai TC, et al. Identification of a naturally occurring polymorphism in the promoter region of the norepinephrine transporter and analysis in major depression. *Neuropsychopharmacol* 2002; 26(4):489-493.
14. Walter M, Henning A, Grimm S, et al. The relationship between aberrant neuronal activation in the pregenual anterior cingulate, altered glutamatergic metabolism, and anhedonia in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(5):478-486.
15. Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN, et al. Subtype-specific alterations of  $\gamma$ -Aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:705-713.
16. Hasler G, Willem J, Tuminis T, et al. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and  $\gamma$ -aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:193-200.
17. Sequeira A, Mamdani F, Ernst C, et al. Global brain gene expression analysis links glutamatergic and gabaergic alterations to suicide and major depression. *PLoS ONE* 2009; 4(8):e6585.
18. Choudary PV, Molnar M, Evans SJ, et al. Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. *PNAS* 2005; 102(43): 15653-15658.
19. Canli T, Qiu M, Omura K, et al. Neural correlates of epigenesis. *PNAS* 2006;103(43):16033-16038.
20. Frodl T, Reinhold E, Koutsouleris N, et al. Childhood stress, serotonin transporter gene and brain structures in major depression. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1383-1390.
21. Miller JM, Kinaly EL, Ogden RT, et al. Reported childhood abuse is associated with low serotonin transporter binding *in vivo* in major depressive disorder. *Synapse* 2009; 63(7):565-573.
22. Tyrka AR, Price LH, Gelernter J, et al. Interaction of childhood maltreatment with the corticotropin-releasing hormone receptor gene: Effects on HPA axis reactivity. *Biol Psychiatry* 2009;66(7):681-685.
23. Bradley RG, Binder EB, Eptein MP, et al. Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin releasing hormone receptor gene. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(2):190-200.
24. Taliáz D, Stall N, Dar DE, Zangen A. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviour associated with depression and reduces neurogenesis. *Molecular Psychiatry* 2010;5-80-92.
25. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, et al. Brain-derived factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 2002;22(8):3251-3261.
26. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum BDNF, depression and anti-depressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* 2008;64(6):527-532.
27. Capuron L, Raison C, Musselman DL, et al. Association of exaggerated HPA axis response to the initial injection of interferon-alpha with development of depression during interferon-alpha therapy. *Am J Psychiatry* 2003;160:1342-1345.
28. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of Depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: A meta-analysis. *Psychosom Med* 2009;71:171-186.
29. Blandino Jr P, Barnum CJ, Deak T. The involvement of norepinephrine and microglia in hypothalamic and splenic IL-1 $\beta$  responses to stress. *J Neuroimmun* 2006;173:87-95.
30. Gimeno D, Kivimäki M, Brunner EJ, et al. Association of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med* 2009;39(3):413-423.