Actualización en neurobiología de la depresión

Autor

Noha Sadek
MD.

Charles Nemeroff
MD, Ph.

Este material ha sido traducido de la versión en idioma inglés por la Sociedad de Psiquiatría del Uruguay, quien asume la completa responsabilidad por los errores o inexactitudes que ocurran como resultado de la traducción.

Update on the Neurobiology of depression. http://www.medscape.com/Medscape/psychiatry/TreatmetUpdate/2000/tu03/pnt-tu03.html

Reprinted with permission from Medscape Neurology Ask the Experts. (http://neurology.medscape.com/medscape/Neurology/AskExperts/2000/04/NEUR-ae09.html). **Copyright 2000. Medscape**

Traducción:
Dra. Carina Ricciardi

Contenido

- Introducción
- Hacia un modelo etiológico integrado de la depresión: naturaleza vs. crianza
- Alteraciones neurobiológicas resultantes de un trauma vital temprano
- Sustratos bioquímicos de la depresión
- Patología neuroendócrina en la depresión
- El rol del sistema inmune en la depresión
- Rol de la imagenología funcional cerebral en la neurobiología de la depresión
- Implicancias para el tratamiento
- Conclusión

Introducción

Epidemiología

La depresión es uno de los trastornos psiquiátricos más comunes a nivel mundial, afectando al menos al 12% de las mujeres americanas y al 8% de los hombres americanos a lo largo de su vida[1]. Las tasas de prevalencia de depresión son más elevadas en algunos países: por ejemplo, un 19% ha sido reportado para el Líbano[2].

Las mujeres están afectadas aproximadamente el doble que los hombres. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha ubicado recientemente a la depresión como la principal causa de morbilidad en las naciones en desarrollo en el próximo siglo, lo que resultará en elevada utilización de los servicios de salud y descenso de la productividad laboral.

Nosología

La investigación temprana se centró primariamente en las formas severas de la depresión, identificadas en varias ediciones del Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos psiquiátricos (DSM). Estudios más recientes, sin embargo, han revelado que aun la depresión leve, que no satisface los criterios del DSM-IV para depresión, realmente se asocia a afectación psicosocial significativa, y, por tanto, debería ser el foco de ulterior investigación[3]. La depresión es corrientemente conceptualizada como una enfermedad crónica única de etiologías heterogéneas, cayendo a lo largo de un espectro que va de las formas más leves, tales como la depresión sintomática subsindrómica, a formas severas incluyendo la depresión mayor (DM) con síntomas melancólicos o psicóticos[3]. Las fronteras entre estos subtipos depresivos son flexibles y los pacientes se mueven entre los subtipos durante el curso de su enfermedad[4].

El concepto de depresión a través de la Historia

Teorías antiguas. Por muchos siglos, los científicos se han involucrado en un debate teórico con respecto a la etiología de los trastornos del humor. Los filósofos antiguos, con escasas excepciones, atribuían los trastornos del humor a fuerzas sobrenaturales. Hipócrates, por ejemplo, hipotetizaba que el alineamiento de los planetas provocaba que el bazo segregara bilis negra que entonces oscurecía el humor y causaba melancolía[5]. Sin embargo, muy pocos eruditos antiguos especulaban sobre la importancia de los factores genéticos y los temperamentos afectivos como factores en la etiología de la depresión. En

Anatomía y Melancolía (1621), el erudito inglés Robert Burton estableció que las personas melancólicas "nacen de padres melancólicos". Más aun, identificó ciertos factores ambientales, tales como ritmos biológicos, dieta y alcohol, en la patogenia de la depresión. Ishaq Ibn Imran atribuía la melancolía, al menos en parte, a la injuria prenatal, "como resultado de que el esperma del padre haya sido dañado"[5].

Teorías psicodinámicas. Las explicaciones simplistas y sobrenaturales de las enfermedades mentales permanecieron hasta la primera mitad del siglo XX. La emergencia de la teoría psicoanalítica trajo con ella un énfasis en el trauma vital temprano en el desarrollo de psicopatología en el adulto. Aunque Freud no descartó la posibilidad de la predisposición genética, su foco primario fue el efecto del trauma vital temprano, particularmente la pérdida de objeto, en el desarrollo de depresión en el adulto[6]. El modelo de pérdida de objeto es una hipótesis de dos pasos, que empieza por una separación temprana traumática de un objeto de apego significativo. Esta pérdida predispone al individuo a la depresión, que es gatillada por pérdidas adultas que se cree que reviven la pérdida traumática temprana[7].

Teorías biológicas. Los constructos psicodinámicos de los trastornos del humor reinaron en los primeros 50 años del siglo XX, especialmente en Estados Unidos. No obstante, Adolf Meyer (1866-1950), un psicoanalista de la Universidad Johns Hopkins, en Baltimore, Maryland, acuñó el término "psicobiología" para enfatizar la importancia de la interacción entre los factores genéticos y los eventos vitales en la etiología de la enfermedad mental[5]. Sin embargo, como Freud, Meyer focalizó en la parte psicológica de este modelo. Al final de la década de los 50, los científicos desarrollaron exitosas medicaciones psicofarmacológicas para el tratamiento de la depresión severa, abriendo el camino para el desarrollo de las teorías biológicas de los trastornos del humor.

En la década de los 60, investigadores de Estados Unidos y Europa, virtualmente en forma simultánea, propusieron la hipótesis de las aminas biógenas de la depresión. Esta hipótesis sostenía que la depresión era causada por una deficiencia en la catecolamina norepinefrina (NE), y/o la indolamina serotonina (5HT). Implicaba que las alteraciones bioquímicas de estos sistemas de monoaminas estaban genéticamente determinadas, minimizando así cualquier influencia ambiental posible[8].

Sin embargo, la investigación subsiguiente revela que la mera deficiencia de aminas biógenas es insuficiente para el desarrollo de depresión[9]. Además, los medicamentos antidepresivos tradicionales, que primariamente apuntan a las neuronas noradrenérgicas y/o serotoninérgicas, no son efectivos en aproximadamente el 40% de los pacientes con DM o distimia[10]. Por lo tanto, las limitaciones de la teoría de las aminas biógenas para explicar la fisiopatología de la depresión, y la limitación de nuestro armamento antidepresivo, han llevado a los investigadores a continuar la búsqueda de nuevos modelos etiológicos de la depresión.

Modelos contemporáneos de la depresión. Efectivamente, múltiples estudios han demostrado que otros sistemas neuroquímicos no-monoamínicos probablemente juegan un rol en la etiología y el tratamiento de la depresión[11]. Entre estos nuevos sistemas recientemente descubiertos están varios componentes del sistema inmune, tales como citoquinas, y los neurotransmisores neuropéptidos, como el factor liberador de corticotrofina (CRF), hormona liberadora de tirotrofina (TRH), somatostatina, y factor liberador de la hormona de crecimiento (GHRF). Estos nuevos descubrimientos han sido ímpetu para que los investigadores busquen nuevas modalidades racionales de tratamiento, basadas en estos sistemas de neurotransmisores no-monoamínicos. Estas nuevas modalidades de tratamiento pueden llevar la promesa de una mayor respuesta terapéutica, con un perfil más favorable de efectos secundarios para los pacientes con depresión[12].

Al tiempo de estos avances en la comprensión de las bases biológicas de la depresión, la investigación se ha centrado no sólo en las

alteraciones cerebrales, sino en la patogenia. En particular, las contribuciones relativas de los factores ambientales (por ejemplo, experiencia vital adversa) y diátesis genética (constitución) en la patogenia de los trastornos mentales mayores, representan quizás la línea de investigación más promisoria[13].

Metas de la revisión

Esta monografía revisará los nuevos avances de la investigación en depresión y se centrará en sus sustratos en el SNC y sus implicancias para el tratamiento de los trastornos del humor. Este trabajo está basado en parte en presentaciones en colaboración con los colegas: Dennis S. Charney, MD de la Universidad de Yale; Clinton D. Kilts, MD y Dominique L. Musselman, MD de la Universidad de Emory; y R. Bruce Lydiard, MD de la Universidad Médica de South Carolina.

Hacia un modelo etiológico integrado de la depresión: naturaleza vs. crianza

Evidencia genética

Los modelos de gemelos proveen evidencia fuerte de una contribución genética mayor al desarrollo de depresión[14-17]. Sin embargo, la transmisión genética de la vulnerabilidad a los trastornos psiquiátricos mayores, incluida depresión, claramente no sigue las simples leyes de Mendel de la herencia. En consecuencia, los investigadores han sugerido que los trastornos psiquiátricos podrían seguir un modo poligénico de herencia de la vulnerabilidad y/o involucrar influencias ambientales mayores[13].

Efectos del trauma vital temprano

Estudios de laboratorio en animales y estudios clínicos han aportado fuerte evidencia de un rol preeminente de los eventos vitales estresantes en la etiología de los trastornos afectivos y de ansiedad.

Estudios en humanos. Estos estudios se han focalizado en los efectos del trauma vital temprano –como abuso infantil (físico y sexual); descuido del niño (carencia de protección, nutrición o apoyo emocional); y pérdida parental en la infancia temprana– en el desarrollo subsiguiente de depresión[16, 18, 19]. Además de factores genéticos, la pérdida temprana de los padres, la crianza inadecuada por los padres y los traumas vitales fueron considerados factores de riesgo para el ulterior desarrollo de trastornos afectivos[16]. McCauley y colegas[18] estudiaron la prevalencia de abuso físico y sexual infantil y su impacto sobre la psicopatología del adulto en 1.931 mujeres seleccionadas de clínicas de atención primaria de medicina interna. En esta muestra, el 22% reportó una historia de abuso infantil, que se encontró que representaba un factor de riesgo significativo para el ulterior desarrollo de síntomas de ansiedad y depresivos, así como para intentos de autoeliminación. Mullen y colaboradores[19] observaron que las mujeres con historia de abuso infantil tenían un riesgo incrementado por 4 veces para DM en la adultez, comparadas con mujeres que no reportaron abuso temprano.

Estudios de laboratorio en animales. Ulterior evidencia con respecto al rol de eventos vitales adversos tempranos en la etiología de la depresión, deriva de estudios preclínicos. Estos estudios, la mayoría de ratas y primates no humanos, fueron diseñados para determinar los efectos de la separación materna y/o de condiciones ambientales estresantes en el período posnatal temprano, sobre medidas del comportamiento y la neuroquímica del adulto[20, 21]. Estos estudios confirmaron reiteradamente que tales eventos vitales estresantes, ocurriendo en un período crítico del tiempo posnatal, están realmente asociados con alteraciones comportamentales del adulto a largo plazo, como exploración disminuida en situaciones nuevas y retirada, siendo estos comportamientos animales que se argumentan como semejantes a la depresión y la ansiedad. Más aun, cuando fueron expuestas a estrés leve en la adultez, estas ratas exhibieron respuestas exageradas del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), comparadas con aquellas de las ratas criadas normalmente[20, 22].

Alteraciones neurobiológicas resultantes de un trauma vital temprano

Los cambios neurobiológicos mayores causados por un trauma vital temprano involucran tres grandes sistemas en el cerebro: 1) el eje HPA y el sistema CRF, 2) el hipocampo, y 3) el sistema noradrenérgico.

El Eje HPA y el sistema CRF

Nuevos descubrimientos que involucran el sistema CRF han revolucionado nuestra comprensión de la respuesta al estrés, del efecto del trauma vital temprano en el cerebro, así como también de la neuroquímica de la depresión. El CRF, un péptido que contiene 41 aminoácidos, se encuentra en regiones hipotalámicas y extrahipotalámicas del SNC.

Fisiología y anatomía del Eje HPA. La estructura del CRF fue dilucidada hace veinte años[23], y este descubrimiento ha contribuido significativamente a nuestra comprensión de la respuesta al estrés y de la regulación del eje HPA. En el hipotálamo, el CRF es secretado por neuronas del núcleo paraventricular, y luego transportado vía circulación portal hipotálamo-pituitaria a la hipófisis anterior, donde estimula la secreción de hormona adrenocorticotrofina (ACTH). La ACTH entra entonces a la circulación periférica y estimula la secreción de glucocorticoides por la corteza adrenal: cortisol en los primates y corticosterona en la mayoría de los roedores. Los glucocorticoides, a su turno, generan una retroalimentación negativa sobre la hipófisis anterior, el hipotálamo y el hipocampo, a través de receptores glucocorticoideos, lo cual normalmente mantiene los niveles de cortisol dentro del rango esperado (Figura 1)[24].

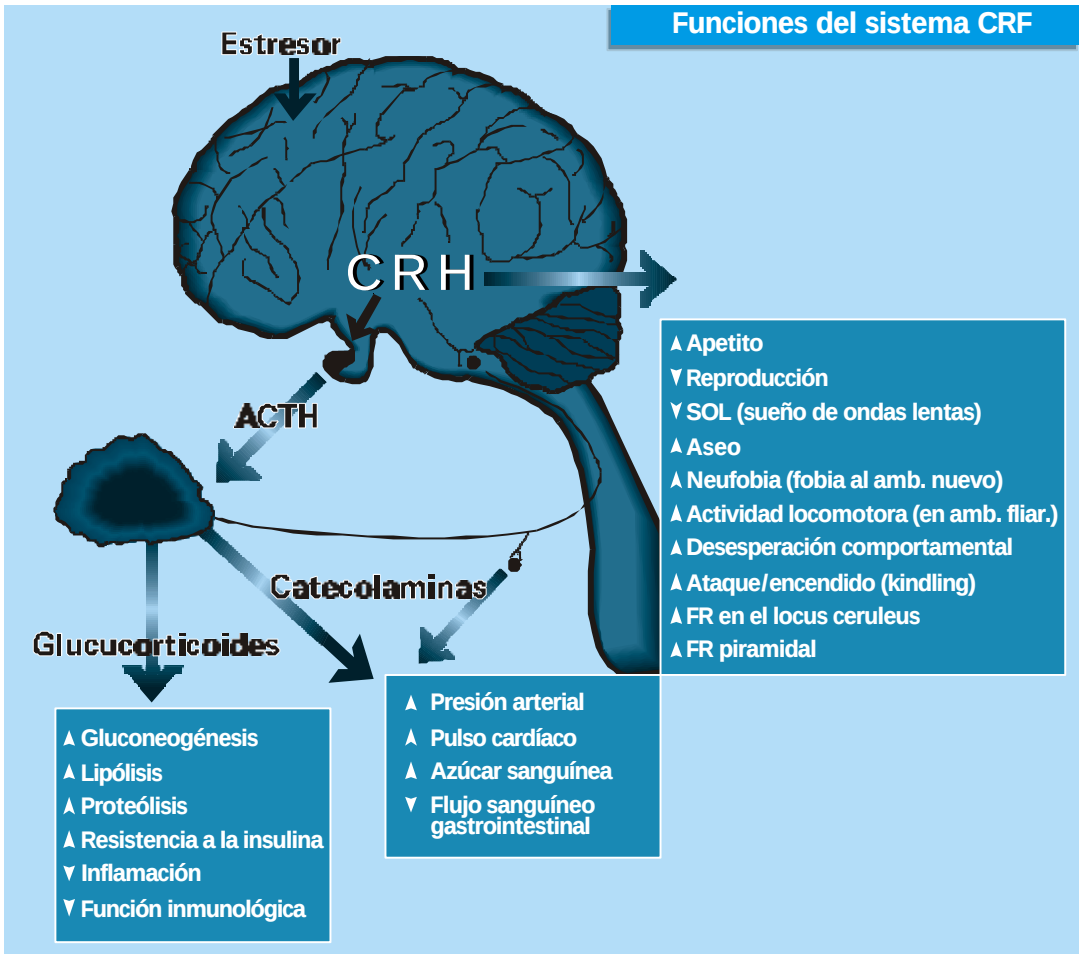


Figura 1

Funciones del cortisol. El cortisol tiene múltiples acciones, destacándose que incrementa la respuesta fisiológica al estrés (Figura 1). Bajo variadas condiciones estresantes**,** incluyendo ejercicio, trauma, ansiedad y depresión, los niveles de cortisol se elevan, llevando a una cadena de eventos que en última instancia proveen de inmediata energía al organismo, y mantienen al individuo alerta a través de la estimulación del sistema adrenérgico (la típica reacción de huida o "respuesta de pelea-o-huida"). Sin embargo, cuando el cortisol es hipersecretado en forma crónica, pueden producirse secuelas fisiológicas deletéreas, tales como incremento de la presión arterial, diabetes, ateroesclerosis, supresión inmunológica, resorción ósea (osteoporosis), y atrofia muscular[24].

El sistema CRF extrahipotalámico. Adicionalmente a su localización en el hipotálamo, el CRF y su ARN mensajero (ARNm) se han hallado heterogéneamente distribuidos en el SNC[25, 26]. Estos sitios extrahipotalámicos incluyen primariamente la corteza cerebral, el núcleo central de la amígdala (CeA) y el tronco encefálico. Las neuronas de CRF, a su vez, se proyectan sobre diferentes regiones cerebrales. A destacar, las neuronas de CRF de la amígdala se proyectan al núcleo paraventricular del hipotálamo, así como a varios núcleos del tronco encefálico. Este último grupo incluye el locus ceruleus, el núcleo parabraquial y los núcleos del rafe. El locus ceruleus y los núcleos del rafe constituyen los sitios más importantes de origen de neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas, respectivamente, que se proyectan al cerebro anterior.

Esta distribución diseminada de las neuronas de CRF en el SNC, ha llevado a los investigadores a volver a incursionar en la neurobiología de la respuesta al estrés. En estudios animales, la inyección directa de CRF en el SNC induce las alteraciones fisiológicas y comportamentales típicas que se asemejan fuertemente a la respuesta al estrés[27, 28]. Estas alteraciones incluyen la activación del sistema nervioso autónomo, cambios endócrinos secundarios al cortisol elevado, y disturbios comportamentales similares a los síntomas depresivos y de ansiedad (Figura 1). Por lo tanto, en respuesta al estrés agudo, el CRF parece mediar la respuesta endócrina a través del eje HPA; las reacciones emocionales a través de las neuronas de la amígdala; las respuestas cognitivas y comportamentales a través de las neuronas de CRF corticales; y la respuesta autonómica a través de las proyecciones amigdalinas a los núcleos del tronco encefálico, principalmente el locus ceruleus. Así, "el CRF parece funcionar no sólo como un factor liberador, sino también como un neurotransmisor que funciona como un mediador primario del SNC de las respuestas endócrina, autonómica, inmunológica y comportamental al estrés"[29].

Alteraciones en el sistema SNC-CRF debidas a trauma temprano. Varios estudios han confirmado los hallazgos de que el trauma temprano en la vida lleva a cambios persistentes en el sistema SNC-CRF, a saber, a un estado de supersensibilidad. En estudios de roedores, la separación materna temprana causó cambios significativos en el sistema CRF, que persistieron hacia la adultez[20,22]. Estos incluyeron un incremento en el número de neuronas de CRF a través del SNC, e hiperactividad del eje HPA, tanto basal como en respuesta al estrés en la rata adulta[20, 22].

Un estudio clínico sobresaliente fue recientemente conducido para medir la respuesta al estrés de mujeres adultas sobrevivientes de abuso infantil, con y sin DM, comparada con las de control sanas sin tal historia[30]. Bajo exposición a estrés psicosocial estandarizado de laboratorio, las mujeres con historia de abuso infantil, con y sin DM en curso, tuvieron respuestas de ACTH significativamente mayores que las que no habían sufrido abuso infantil. Más aun, las mujeres con historia de abuso infantil demostraban respuestas de frecuencia cardíaca al test de estrés más elevadas y más persistentes, comparadas con sujetos control. Estos hallazgos sugieren que las mujeres con abuso infantil, sexual y/o físico, tienen un sistema de respuesta al estrés persistentemente hipersensible.

Las mujeres abusadas con DM en curso también exhibieron incremento en los niveles de cortisol en respuesta al estrés, comparadas con sujetos control y con mujeres abusadas sin DM. Existió una correlación positiva en-

tre las respuestas de ACTH y cortisol al estrés, la magnitud del abuso, y la severidad de la DM. Significativamente, las mujeres que fueron víctimas de abuso, pero que no tenían DM en curso, demostraron un incremento de las respuestas de ACTH con respuestas de cortisol normales a descendidas tras la administración intravenosa de CRF. En contraste, las mujeres que fueron víctimas de abuso, con DM en curso, exhibieron respuestas aplanadas de ACTH, que probablemente se debieran a sobre-exposición crónica de la hipófisis al CRF, lo que posiblemente lleva a una regulación hacia abajo de los receptores de CRF en la hipófisis.

Cambios en el hipocampo relacionados con el estrés

El hipocampo es un componente del sistema límbico localizado en el lóbulo temporal medial, y se piensa que está involucrado en los trastornos del humor. La disfunción del hipocampo probablemente subyace a alguno de los síntomas vegetativos y los déficit cognitivos que se observan comúnmente en pacientes deprimidos.

Neurotoxicidad. Se ha postulado que el trauma temprano produce neurotoxicidad en el hipocampo, lo que lleva a pérdida neuronal[31]. La pérdida neuronal hipocámpica se ha reportado en roedores y en primates no humanos criados en condiciones de deprivación, comparados con sus pares normalmente criados[32-34]. Asimismo, la administración directa de glucocorticoides a dosis que se aproximaban a los niveles inducidos por estrés, resultó en similar atrofia neuronal en el hipocampo[33,34], aunque otros investigadores encontraron resultados discrepantes[35, 36]. A destacar, estudios clínicos han sugerido una reducción en el volumen del hipocampo en adultos con historia de abuso infantil[37, 38] y en aquellos con depresión[39].

Neurogénesis disminuida. Más interesante aun, el estrés temprano no sólo lleva a neurotoxicidad mediada por corticoides, sino también a un decremento en la producción neuronal o "neurogénesis disminuida"[40, 41]. Contrariamente a lo que se creía, la neurogénesis es un proceso que continúa a lo largo de toda la vida de los roedores, primates no humanos, y quizás humanos[42-44]. En ratones, por ejemplo, la neurogénesis hipocámpica continuó hacia la adultez como resultado de un ambiente enriquecido, que incluyó mayor contacto con otros ratones y con objetos inanimados[45, 46].

Cambios en el sistema noradrenérgico

Dentro del SNC, los cuerpos de las células nerviosas que contienen NE están localizados principalmente en el locus ceruleus del tronco cerebral. Estas neuronas se proyectan ampliamente a la corteza, áreas subcorticales y médula espinal. Como ya fue visto, las neuronas amigdalinas de CRF se proyectan al locus ceruleus; consecuentemente, se podría esperar que el locus ceruleus fuera influido por alteraciones en el sistema CRF, tales como cambios producidos por trauma temprano. Por cierto, el trauma temprano parece tornar hipersensible al sistema noradrenérgico[47]. Los monos adultos deprivados en el período neonatal, exhiben una hiperactivación del locus ceruleus, que persiste por meses luego del evento adverso temprano[48]. Adicionalmente, la administración de yohimbina –un antagonista del receptor alfa$_2$ adrenérgico que actúa presinápticamente para incrementar la liberación de NE– produjo disturbios comportamentales similares a la ansiedad en monos adultos con trauma vital temprano, pero no en monos normalmente criados[48, 49]. Este hallazgo sugiere que el locus ceruleus estaba hipersensible a los efectos de la yohimbina en estos monos deprivados en el período neonatal.

Hay claras conexiones entre los sistemas del CRF y del locus ceruleus[50]: ambos se vuelven hiperactivos luego de un trauma vital temprano. Se activan mutuamente entre ellos, porque la administración de yohimbina incrementa las concentraciones de CRF en el LCR en humanos, comparada con la administración de naloxona o placebo[50].

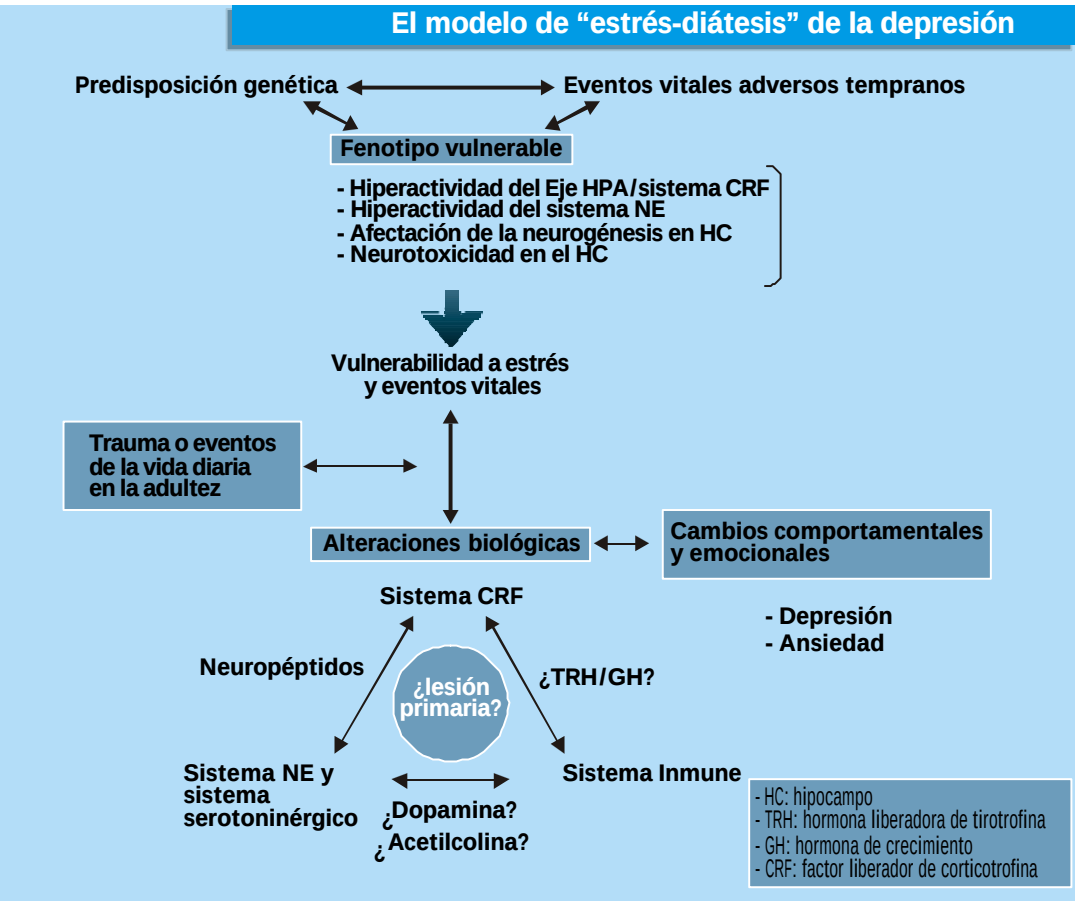
Resumen

El "modelo de estrés-diátesis" de la depresión

El trauma vital temprano puede generar una hiperactividad a largo plazo, si no permanente, de los sistemas CRF y NE del SNC, con efectos deletéreos neurotóxicos consecuentes sobre el hipocampo, que llevan a una disminución del volumen hipocámpico. Estos cambios representan una sensibilización de los circuitos de CRF aun a estrés leve en la edad adulta, llevando a una exagerada respuesta al estrés[29]. Bajo exposición a estrés persistente o repetitivo en la adultez, estas vías del estrés ya sensibles se vuelven marcadamente hiperactivas, conduciendo a un incremento persistente en el CRF y en la secreción de cortisol, lo que causa alteraciones en los receptores glucocorticoideos, y así forma la base para el desarrollo de los trastornos del humor y de ansiedad (Figura 2).

La fuerte evidencia de la interacción entre la experiencia vital y la disposición en la generación de DM, ha conducido a los investigadores a proponer un modelo de "estrés-diátesis" de los trastornos del humor[8,51]. En este modelo, Nemeroff[52] explicaba que, en algunos individuos, la depresión podría resultar del interjuego entre los "genes de la vulnerabilidad", los "genes de la resistencia", y los eventos vitales adversos tempranos. Sin embargo, él reconocía las limitaciones de este modelo para explicar todos los casos de depresión[51]. No todos los pacientes deprimidos reportan eventos traumáticos tempranos. Asimismo, no todos los pacientes deprimidos exhiben una predisposición genética, pero esto puede ser difícil de valorar.

Figura 2



Sustratos bioquímicos de la depresión

Antecedentes históricos

Aunque los investigadores tempranos fueron capaces de especular sobre las posibles etiologías de los trastornos del humor, no pudieron explicar exactamente qué ocurría en el SNC que pudiera causar la generación de síntomas psiquiátricos. En otras palabras, ¿qué alteraciones neurobiológicas, afectadas por la genética y/o el trauma vital explican los trastornos psiquiátricos mayores, específicamente la depresión? La formulación neurobiológica de los trastornos del humor tuvo que esperar los avances en las técnicas neurobiológicas, para ser capaz de explorar áreas del cerebro que están implicadas en la emoción[8].

Principios básicos de Neurobioquímica

El cerebro es un órgano altamente complejo que contiene billones de neuronas. La sinapsis, el área de contacto entre dos neuronas, es la unidad neurobiológica fundamental, a través de la cual las neuronas se comunican entre áreas del cerebro diferentes, y aun remotas.

Una plétora de diferentes sustancias actúa como neurotransmisores en el cerebro, mientras que otras funcionan como reguladoras o moduladoras de la neurotransmisión. Se creía que, tanto la predisposición genética como el trauma ambiental, inducían los trastornos del humor a través de alteraciones de la disponibilidad de neurotransmisores en la sinapsis. También se postula que las modalidades terapéuticas, como medicación y, discutiblemente, psicoterapia, inducen efectos revirtiendo tales alteraciones sinápticas[8]. Sin embargo, la investigación reciente ha documentado que el sustrato neurobiológico de la depresión, así como el mecanismo de acción de los antidepresivos, es considerablemente más complejo que una simple alteración de la sinapsis[32]. Los cambios en la morfología de las neuronas, tales como atrofia de las neuronas corticales prefrontales o incremento del número de cuerpos de células de CRF en el SNC, pueden desempeñar un papel mayor en el desarrollo de depresión[32]. En las siguientes secciones, describimos las vías neuroquímicas que actualmente se postulan como involucradas en la patogenia de la depresión.

Aminas Biógenas

Norepinefrina. En la década de los 60, Joseph Schildkraut, en la Universidad de Harvard, y William Bunney y John Davis en el National Institute of Mental Health (NIMH), establecieron que la depresión clínica estaba asociada con una deficiencia de catecolaminas, específicamente NE, en ciertas regiones del cerebro, mientras que la manía se correlacionaba/asociaba con un exceso de catecolaminas[53,54]. La hipótesis original de las catecolaminas se basaba en dos evidencias primarias: 1) se encontró que la reserpina, un antihipertensivo que depleciona las reservas de catecolaminas, inducía depresión en algunos pacientes[55], y 2) se encontró que los medicamentos antidepresivos elevaban la actividad de las catecolaminas en el cerebro[8].

Durante los 35 años subsiguientes, se llevó a cabo ulterior investigación para definir el rol de la NE en la fisiopatología de los trastornos del humor[56]. Estos estudios se basaban en medir los niveles de MHPG (3-metoxi-4-hidroxifenilglicol), un metabolito mayor de la NE, en orina y LCR; alteraciones en los receptores adrenérgicos, y cambios en el locus ceruleus. Tomados en conjunto, estos estudios confirmaron alteraciones en el sistema NE en pacientes deprimidos. Sin embargo, la dirección de estas alteraciones fue materia de considerable debate, por lo que se hacía difícil sostener cualquier hipótesis clara, ya sea de incremento o decremento de NE en la depresión. Así, la depleción de catecolaminas no causa depresión en todos los pacientes pero sí claramente en aquellos que ya estaban predispuestos a la depresión[55]. Más aun, basándose en la hipótesis de la depleción de catecolaminas, se podría esperar que el MHPG estuviera reducido en pacientes deprimidos, mientras que algunos estudios revelan justo lo contrario[57,58].

Serotonina. Las células nerviosas que contienen serotonina están localizadas primariamente en los núcleos del rafe del tronco encefálico. Como las neuronas noradrenérgicas, se proyectan ampliamente a varias regiones del cerebro. La teoría de las indolaminas del rol prominente de los sistemas serotoninérgicos en la etiología de la depresión ocupó un lugar paralelo a la de la hipótesis de las catecolaminas. En la década de los 60, se formuló la "hipótesis permisiva" que propuso que la depleción de la serotonina causaba depresión "permitiendo" la caída en los niveles de NE[59, 60]. Esta hipótesis fue subsiguientemente sustentada por dos hallazgos. Primero, la investigación animal indicó que es necesario un sistema serotoninérgico intacto para el óptimo funcionamiento de las neuronas noradrenérgicas[59]. Segundo, los medicamentos que incrementan las concentraciones sinápticas de serotonina, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), probaron ser terapéuticamente efectivos.

Sin embargo, en un estudio reciente[9], la depleción de triptófano, un método para deplecionar de serotonina al SNC, no tuvo efecto en el humor de sujetos sanos que no tenían historia previa de depresión. Asimismo, sólo 50% de los sujetos sanos que tenían historia previa de depresión, experimentaron una recaída de sus síntomas depresivos luego de la depleción de triptófano. Adicionalmente, los pacientes que ya estaban deprimidos durante la instalación de la depleción de triptófano no experimentaron empeoramiento de sus síntomas. Así, la depleción de serotonina per se es improbable como explicación suficiente para la ocurrencia de depresión.

Resumen

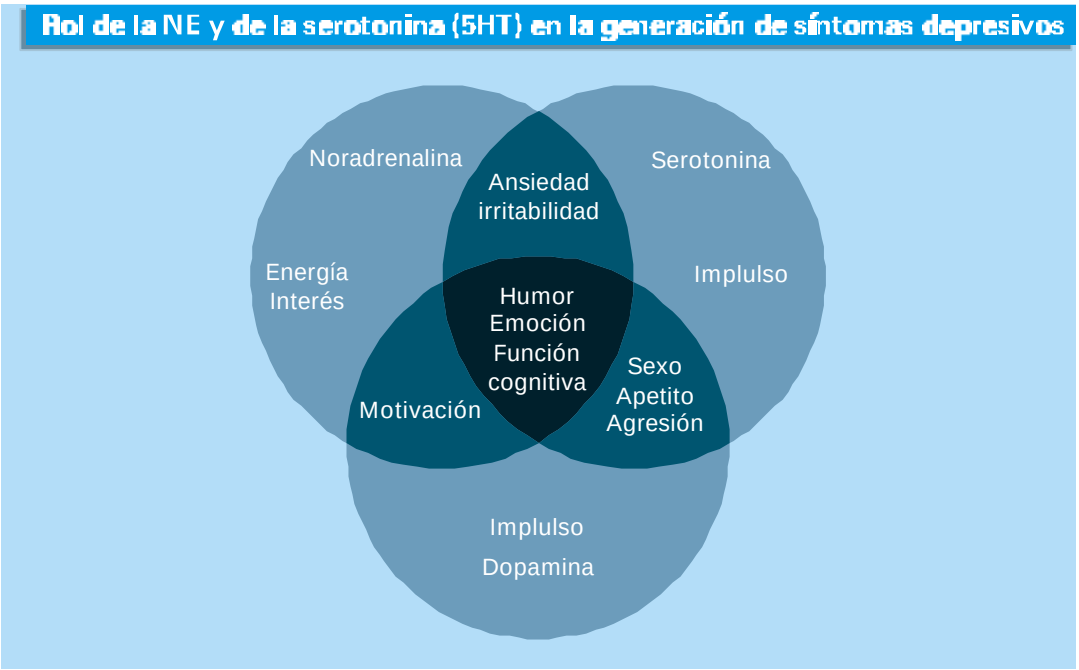
Parecería que la fisiopatología primaria de la depresión no consiste en una deficiencia de NE[56] ni de serotonina[8]. Sin embargo, una disfunción conjunta de los circuitos de NE y serotonina podría mediar muchos de los grupos de síntomas de la depresión, tales como:

– NE - Déficit en memoria y atención, disminución de la concentración, socialización reducida y alteración de los estados de activación; y

– Serotonina - Pobre control de impulsos, disminución del impulso sexual, disminución del apetito e irritabilidad. (Figura 3)

Las alteraciones en los sistemas de NE y serotonina "podrían representar una vía fi-

Figura 3



nal común neuroquímica de una falla homeostática"[8], que podría ser iniciada por alteraciones neuroquímicas diferentes de las aminas biógenas.

¿Qué es entonces lo que constituye el defecto bioquímico inicial en la depresión, si es que realmente lo hay, y cómo es que está ligado a los circuitos de las aminas biogénicas? Muchos investigadores creen que los nuevos descubrimientos en los sistemas de neuropéptidos, neuroendócrino e inmune, podrían proveer al menos algunas de las respuestas a esta pregunta[8, 61].

Patología neuroendócrina de la depresión

El sistema neuroendócrino consiste de varios ejes hipotálamo-pituitario-glándula endócrina blanco. El hipotálamo segrega péptidos a los que se denomina hormonas liberadoras u hormonas liberadoras-inhibitorias (tales como CRF y somatostatina, respectivamente). Estos factores, a su vez, estimulan o inhiben la secreción hipofisaria de otros péptidos (como ACTH y hormona de crecimiento), que se liberan a la circulación periférica para afectar las glándulas endócrinas periféricas (como la corteza adrenal). Existen tres sistemas neuroendócrinos principales que se han encontrado significativamente alterados en la depresión: el eje HPA, el eje hipotálamo-pituitario-tiroideo (HPT) y la hormona de crecimiento (GH).

Sistema CRF-Eje HPA y depresión

La hiperactividad del eje HPA es uno de los hallazgos mejor replicados en la neurobiología de la depresión. Como se mencionó, las neuronas de CRF están presentes en el hipotálamo (núcleo paraventricular) y en regiones extrahipotalámicas, exhibiéndose alteraciones en ambas localizaciones en pacientes deprimidos.

Cambios en el CRF hipotalámico. La investigación sugiere que la perturbación hipotalámica primaria en el eje HPA en la depresión podría consistir en un incremento en el número de neuronas que contienen CRF y ARNm de CRF en el núcleo paraventricular, lo que lleva a la hipersecreción de CRF hipotalámico[62, 63]. Presumiblemente, la síntesis y secreción incrementada de CRF conducen a una cadena de eventos, comenzando por un agrandamiento de la hipófisis[64] con incremento en la secreción de ACTH[65], llevando a un agrandamiento de la corteza adrenal[66], con incremento de los niveles de cortisol basal[67]. Se postula que la hipercortisolemia resulta en alteraciones en los receptores glucocorticoideos, los que se tornan menos funcionantes, o regulados hacia abajo, o "resistentes a lo glucocorticoides", en algunos pacientes deprimidos[24]. Sin embargo, los investigadores también han hipotetizado que la resistencia a los glucocorticoides podría ser un defecto primario en la depresión, conduciendo a hipercortisolemia secundaria a la ausencia de inhibición por retroalimentación de los glucocorticoides sobre la hipófisis y el hipotálamo[24].

Se ha encontrado resultados anormales en dos tests endocrinológicos bien estudiados, que reflejan la función del eje HPA en muchos pacientes deprimidos. El 50% de los pacientes deprimidos exhibe no-supresión de la secreción de cortisol luego de la administración del test de supresión con dexametasona (DST)[68]. Se cree que la dexametasona, un glucocorticoide sintético, se liga a los receptores glucocorticoideos localizados en la hipófisis anterior, reduciendo así la secreción de ACTH y, en última instancia, la producción de cortisol. Sin embargo, en la depresión los receptores glucocorticoideos pueden tornarse disfuncionales, como se dijo. En otro test, el test de estimulación con CRF, la administración intravenosa de CRF exógeno genera, en los pacientes deprimidos, una respuesta aplanada de ACTH, comparada con la de sujetos sanos[69, 70]. Esta respuesta aplanada podría deberse, en parte, a una regulación hacia abajo de los receptores de CRF en la hipófisis, secundaria al persistente incremento de la secreción de CRF. Otra explicación de la respuesta aplanada de la ACTH al CRF, es el incremento de la inhibición de la ACTH por retroalimentación por la hipercortisolemia basal.

¿Cómo pueden estas alteraciones en el eje HPA producir depresión? Se ha hipotetizado que los cambios en los receptores de glucocorticoides en ciertas regiones del cerebro (por ejemplo, el hipocampo) podrían contribuir a los síntomas depresivos. El hipocampo normalmente exhibe un efecto inhibitorio sobre el eje HPA. Sin embargo, cuando los receptores de glucocorticoides están alterados secundariamente a la hipercortisolemia, este efecto inhibitorio puede afectarse y llevar a un efecto estimulador anterógrado sobre el eje HPA y, en última instancia, a una secreción persistente de cortisol. Asimismo, la hipercortisolemia se asocia con neurotoxicidad, y también con reducción de la neurogénesis en el hipocampo, y un hipocampo disfuncional puede subyacer algunos de los síntomas depresivos. Es interesante que ciertos estudios han documentado una reducción del volumen del hipocampo en algunos pacientes deprimidos[33]. Los investigadores han postulado que este volumen hipocámpico reducido podría reflejar atrofia neuronal inducida por glucocorticoides; sin embargo, es necesario el examen post mórtem de las neuronas hipocámpicas para confirmar esta hipótesis.

El sostén de la teoría de la depresión mediada por resistencia a los glucocorticoides deriva de estudios animales de laboratorio, que muestran que los antidepresivos y la electroconvulsoterapia (ECT) alteran los receptores glucocorticoideos, incrementando la unión de los glucocorticoides a esos receptores. Es interesante que este efecto de los antidepresivos sobre los receptores glucocorticoideos lleva dos semanas, aproximadamente el mismo tiempo que se necesita para que los antidepresivos comiencen a mejorar los síntomas depresivos[70].

Sistema CRF extrahipotalámico. Existe considerable evidencia de que la depresión, al menos en algunos pacientes, se asocia con hiperactividad de neuronas de CRF extrahipotalámicas. Esta hipótesis se sustenta por:

1. Elevadas concentraciones de CRF en el LCR (que refleja CRF extrahipotalámico) en algunos pacientes deprimidos, comparados con sujetos controles sanos, pacientes con esquizofrenia, y pacientes con demencia senil[71, 72].

2. Regulación hacia abajo de los receptores postsinápticos de CRF corticales frontales en víctimas de suicidio deprimidas[73].

3. Comportamiento similar al de la depresión/ansiedad luego de la administración de CRF directamente en los ventrículos cerebrales y/o sitios específicos del SNC[74].

CRF y depresión. Resumen de los hallazgos. Las alteraciones del sistema CRF son consideradas parte integral de la fisiopatología de la depresión[24]. Como se expresó, las neuronas de CRF están diseminadas a través del SNC, y el CRF regula y modula múltiples sistemas neuroquímicos. Por lo tanto, es esperable que las perturbaciones en el sistema CRF influyan un amplio conjunto de otros sistemas neurotransmisores, incluyendo aquellos que utilizan circuitos de NE y serotonina, que directamente afectan el comportamiento y el humor. El CRF puede representar uno de los nexos entre los factores causales, como trauma psicológico en individuos genéticamente predispuestos, y la sintomatología depresiva a través de sus efectos en el sistema límbico y en los núcleos autonómicos del tronco encefálico[8, 29].

Más importante aun es que estos cambios en los sistemas de CRF hipotalámico y extrahipotalámico parecen ser dependientes del estado, porque se normalizan tanto tras la recuperación clínica como luego del tratamiento con ECT[75, 77] y fluoxetina[78]. Asimismo, tanto la no-supresión persistente en el DST[79], como la elevación persistente de las concentraciones de CRF en el LCR[80], a pesar de la mejoría sintomática de la DM con tratamiento, se asocian con riesgo para recaída a corto plazo.

Eje HPT y depresión

Como el CRF, la hormona liberadora de tirotrofina (TRH) se encuentra heterogéneamente distribuida a través del SNC[81]. Los pacientes deprimidos exhiben varias alteraciones en el eje HPT. Estas incluyen las siguientes:

1. Existe un aplanamiento en el ritmo circadiano de la secreción de hormona tiroidea, con ausencia del pico nocturno normal de secreción de hormona tiroideo-estimulante (TSH)[82].

2. Algunos pacientes deprimidos muestran elevadas concentraciones de TRH en el LCR[83].

3. Esta hipersecreción de TRH puede llevar a una regulación hacia abajo de los receptores de TRH de las células tirotróficas de la hipófisis anterior, lo que explica la ampliamente documentada respuesta aplanada de la TSH a la TRH exógena. Sin embargo, esta respuesta aplanada de TCH es, de alguna manera, no específica del punto de vista diagnóstico, porque es observada a menudo también en pacientes maníacos y alcohólicos[24].

Finalmente, la administración directa de TRH en el LCR por inyección intratecal puede resultar en una respuesta antidepresiva aguda[81]. Esto sugiere que los niveles elevados de TRH en el LCR en pacientes deprimidos puede representar una reacción compensadora más que un efecto causal en el estado depresivo[24].

Hormona de crecimiento y depresión

La hormona de crecimiento (GH) se segrega por la hipófisis anterior y juega un papel central para estimular el crecimiento somático; su secreción es respondente al estrés. La secreción de GH está bajo el control de dos péptidos hipotalámicos: la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) (estimuladora) y la somatostatina (inhibitoria). Los pacientes deprimidos demuestran un aplanamiento del ritmo diurno de secreción de GH, especialmente el pico nocturno[84,85]. Este aplanamiento puede ser debido al sueño interrumpido que acompaña a la depresión[86]. Una respuesta aplanada de GH a estímulos provocadores, tales como el uso de clonidina, el estrés y la hipoglicemia también han sido notados en pacientes deprimidos[87].

El rol del sistema inmune en la depresión

Efecto de la depresión y el estrés sobre el sistema inmune

Hay fuerte evidencia de que el sistema inmune y el SNC se comunican bidireccionalmente a través de una plétora de hormonas, transmisores y péptidos compartidos[24]. Múltiples estudios han documentado bien el efecto potencial del estrés psicológico y de un trastorno psiquiátrico mayor sobre la respuesta inmune y las enfermedades mediadas por la inmunidad[88-92]. Los investigadores originalmente sugerían que el estrés y la depresión producían efectos predominantemente negativos sobre el sistema inmune[89, 93, 94]. Sin embargo, estudios más recientes[90, 92] han demostrado que los estresores pueden ya sea incrementar o inhibir las respuestas inmunes, dependiendo de si el estrés es agudo o crónico y del tipo de componente inmune estudiado[91].

Más aun, las alteraciones en el sistema inmune inducidas por depresión varían según la severidad de la depresión[95], así como la edad[95] y el sexo[96-98] del paciente. Específicamente, los pacientes deprimidos que eran mayores y estaban severamente deprimidos presentaban una disminución del número de células CD4 y de la respuesta mitógena de los linfocitos comparados con sujetos control[95].

Efecto de sistema inmune en la depresión

Paralelamente al efecto de los trastornos psiquiátricos y el estrés sobre el sistema inmune, los mediadores inmunes parecen contribuir a la fisiopatología de enfermedades neuropsiquiátricas como depresión, delirium, demencia y esquizofrenia[24]. El sistema inmune consiste de células inmunes (como las células T, células B) así como astrocitos y microglía (en el SNC). Varios factores gatillan la activación de estas células inmunes, lo que conduce, en última instancia, a la liberación de sustancias denominadas mediadores inmu-

nes. Los mediadores inmunes consisten primariamente de citoquinas, tales como interleuquinas (ILs), interferones (IFNs) y factor de necrosis tumoral (TNF). Otras sustancias, incluyendo óxido nítrico, prostaglandinas y aminoácidos excitatorios, también juegan un rol en la inmunomediación y la neurotransmisión. Se cree que la presencia de un patógeno, de estrés[99, 100], o inflamación no inducida por patógenos (por ejemplo, enfermedad autoinmune, reacción alérgica, inflamación postisquémica del tejido cerebral) conducen a la producción de citoquinas. Además de su rol en las respuestas inmunes, se postula que las citoquinas inducen o median una serie de disturbios comportamentales y afectivos similares a la depresión.

Evidencia del rol de las citoquinas en la depresión. Las enfermedades mediadas por la inmunidad e infecciosas –tales como el lupus eritematoso sistémico (LSE) y la neurosífilis, respectivamente– proveyeron la primera evidencia de que el sistema inmune podría estar involucrado en la fisiopatología de la depresión, porque estas enfermedades se asocian a menudo con síntomas psiquiátricos. Originalmente, se derivó fuerte evidencia del rol de las citoquinas en la depresión de la observación clínica de pacientes que recibían inmunoterapia, principalmente IFN, para el tratamiento de infecciones virales (por ejemplo, hepatitis) y cáncer. La administración de IFN se asociaba con cambios afectivos y comportamentales, conocidos como "comportamiento de la enfermedad"[101]. Este síndrome incluye fatiga, anorexia, humor deprimido, desesperanza, malestar, anhedonia, concentración pobre, aislamiento social e ideación suicida. Un estudio prospectivo reciente de 85 pacientes tratados con IFN mostró que el 37% desarrolló depresión[102].

En otro estudio prospectivo de pacientes con melanoma que estaban recibiendo IFN alfa[103], los investigadores estudiaron el riesgo de DM inducida por IFN y el potencial de los antidepresivos para reducir ese riesgo. Dos semanas antes del inicio de la terapia con IFN alfa, los pacientes fueron randomizados para recibir, ya sea placebo (n=12) o paroxetina (n=10), y luego se les co-prescribió IFN alfa por doce semanas. La paroxetina fue iniciada a dosis de 10 mg en la semana 1, y luego incrementada a 20 mg en la semana 2. Dos semanas después de la iniciación de la terapia con IFN, la dosis de paroxetina podía ser incrementada a 40 mg/día. Los pacientes fueron evaluados por la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-III-R (SCID) y la Escala de Depresión de Hamilton (HAMD), y no mostraban diferencias significativas en los puntajes de HAMD al inicio del estudio. Para el final del estudio, el 75% de los pacientes tratados con placebo, vs. el 20% de los tratados con paroxetina, desarrolló DM. Los pacientes que se deprimieron mostraban niveles de IL-6 en suero significativamente elevados luego de la inyección de IFN alfa, comparados con pacientes no deprimidos.

Otra evidencia que sugiere el rol potencial del sistema inmune en la depresión incluye las observaciones de que los pacientes deprimidos demuestran:

1. Elevados niveles de citoquinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1 y IL-6)[104-106].

2. Elevados niveles de reactantes de fase aguda y marcadores de activación de las células inmunes[91].

3. Función inmune alterada[91].

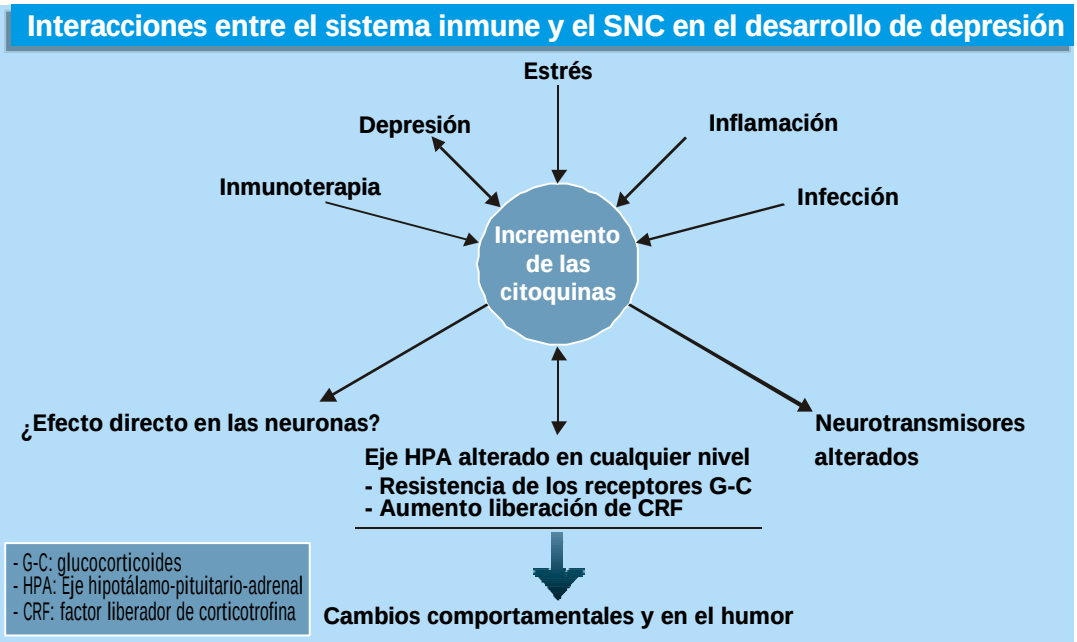
Mecanismo de la depresión inducida por citoquinas. Se ha propuesto varios mecanismos para explicar la depresión inducida por citoquinas (Figura 4). Primero, las citoquinas pueden activar el eje HPA, ya sea directamente a través de sus efectos sobre el CRF[107], o indirectamente a través de resistencia de los receptores a los glucocorticoides, inducida por citoquinas[108-110], lo que puede llevar a hiperactividad del eje HPA, afectando su inhibición por retroalimentación[109, 111, 112]. La hiperactividad del eje HPA/CRF, a su vez, puede contribuir a los disturbios del humor y comportamentales mencionados arriba en esta revisión. Segundo, las citoquinas proinflamatorias pueden alterar los neurotransmisores monoaminas en múltiples regiones del cerebro[113]. Por ejemplo, la respuesta de fase aguda, caracterizada por elevación de IL-6 y de las proteínas de fase aguda, puede contribuir a reducir la disponibilidad de L-triptófano[114], lo que se sabe que conduce a disminución de la disponibilidad de serotonina en el SNC. Finalmente, los receptores de citoquinas se

expresan en neuronas a través de todo el SNC, lo que genera la posibilidad de que las citoquinas funcionen como neurotransmisores[106, 114] y así ejerzan sus efectos directos sobre el SNC (Figura 4).

Resumen

El sistema inmune parece contribuir a la fisiopatología de la depresión. Las enfermedades médicas mediadas por inmunidad pueden llevar a la generación de un síndrome comportamental similar a la depresión, y los pacientes con una enfermedad depresiva primaria demuestran alteraciones en los niveles de citoquinas.

Figura 4



Rol de la imagenología funcional cerebral en la neurobiología de la depresión

Principios básicos de la imagenología funcional cerebral

Están disponibles varias modalidades de técnicas de imagenología funcional cerebral (Tabla 1). Miden la actividad neuronal reflejada por el flujo sanguíneo cerebral, la captación de oxígeno y la utilización de glucosa[116]. Adicionalmente, la imagenología funcional puede medir la localización y densidad de un conjunto diverso de receptores y transportadores de neurotransmisores[116].

Estas técnicas de imagenología pueden localizar regiones cerebrales de actividad sináptica alterada asociadas con trastornos psiquiátricos específicos, y seguir estos cambios luego

Tabla 1

Tipos de imagenología funcional cerebral

Modo	Funciones	Comentarios
PET	- Mide FSCr y tasa metabólica regional - Mapea densidad de receptores/transportadores, distribución y ocupación	Mejor resol. de imagen que SPECT. Costoso
SPECT	- Mide FSCr - Mapea densidad de receptores/transportadores, distribución y ocupación	Procedimiento relativamente rápido.
fMRI	- Mide FSCr	
EEG/ EMP	- Mapea actividad bioeléctrica	
MEG	- Mapea actividad biomagnética	
MRS	-Mide neuroquímica cuantitativa	

FSCr = flujo sanguíneo regional cerebral; PET = tomografía por emisión de positrones; SPECT = tomografía computada por emisión de fotón único; fMRI = imagen de resonancia magnética funcional; EEG = electroencefalograma; MEG = magnetoencefalografía; MRS = espectroscopía por resonancia magnética.

del tratamiento. Asimismo, la imagenología funcional puede ayudar a determinar el rol de receptores y transportadores de neurotransmisores específicos en la fisiopatología y tratamiento de trastornos psiquiátricos[117]. La imagenología funcional es útil para mapear, no sólo la neuroanatomía del cerebro mentalmente enfermo, sino también las vías de las actividades y funciones cerebrales normales (por ejemplo, emociones [amígdala], memoria [hipocampo])[61]. La imagenología funcional está en el centro del germinal campo de las neurociencias cognitivas.

Neuroanatomía de la depresión

Los investigadores han observado largamente los serios efectos negativos de los cambios del humor (por ejemplo, tristeza persistente o depresión profunda) sobre la función cognitiva (por ejemplo, campo de atención y capacidad de decisión). Así, han postulado la importancia de las conexiones límbico-neocorticales en los comportamientos emocionales[118]. Un estudio reciente demostró que, tanto la tristeza normal como la depresión patológica producen activación límbica (cíngulo subgenual, ínsula anterior) y desactivación cortical (corteza prefrontal derecha, parietal inferior) en la tomografía por emisión de positrones (PET). Más importante aun, siguiendo el tratamiento, los pacientes deprimidos exhiben cambios recíprocos en las áreas cerebrales involucradas –incremento de la actividad en la corteza y disminución de la actividad en la región límbica–. Los autores postularon que los tratamientos que tienen como blanco cualquiera de las áreas afectadas (psicoterapia cognitivo-conductual [corteza], antidepresivos [áreas límbica/cortical]), deberían ser igualmente efectivos dada la reciprocidad funcional límbico-cortical.

Otros hallazgos neuroanatómicos consistentes incluyen:

–Disminución de la actividad neuronal en la corteza prefrontal lateral izquierda,[119-122] que se correlaciona significativamente con la severidad de los síntomas depresivos[61].

–Disminución de la actividad neuronal en los ganglios basales, especialmente caudado y putamen[119, 123]. Este hallazgo también se correlaciona con las anomalías morfológicas de los ganglios basales encontradas en la MRI, tales como reducción del tamaño e incremento de la prevalencia de hiperintensidades dentro de estas estructuras[124].

–Reducción global del metabolismo cerebral en los deprimidos añosos[125].

Implicancias para el tratamiento

Armamentario actual de antidepresivos

Antecedentes. Nuestro armamentario actual de antidepresivos incluye una amplia variedad de medicamentos, de los cuales se piensa que actúan principalmente incrementando la transmisión NE, la transmisión serotoninérgica, o ambas (es decir, acción dual). Esta transmisión incrementada es alcanzada ya sea modulando los receptores pre o postsinápticos, y/o reduciendo la recaptación del neurotransmisor hacia la neurona presináptica.

Los antidepresivos pueden variar en su selectividad relativa para NE o serotonina, y en su perfil de efectos secundarios, que pueden depender de su efecto en otros neurotransmisores.

Nuevas acciones de los antidepresivos actuales. A pesar de que los datos tempranos sugerían que distintos antidepresivos eran igualmente efectivos para tratar la depresión, los pacientes individuales no responden igualmente bien a antidepresivos diferentes.

Más aun, algunos antidepresivos son considerados más efectivos en tipos específicos de depresión; por ejemplo, los IMAO son más efectivos que otros antidepresivos para la depresión atípica. Un estudio reciente también ha sugerido que los antidepresivos con acción dual, específicamente venlafaxina, pueden ser más efectivos que otros, especialmente para pacientes refractarios[126]. Los investigadores han estado tratando de entender esta efectividad diferencial entre los antidepresivos.

Algunos sugieren que diferentes vías neuroquímicas (NE vs. serotonina) podrían estar involucradas en diferentes pacientes, tornándolos respondedores diferenciales, dependiendo del mecanismo de acción del antidepresivo utilizado[127]. Por ejemplo, algunos pacientes pueden tener más alteración en su sistema NE y responder mejor a un antidepresivo NE-selectivo, como reboxetina, que a un ISRS.

Sin embargo, otros investigadores han propuesto que los antidepresivos actuales podrían actuar sobre varios sistemas neurotransmisores, "diferentes de los sugeridos tradicionalmente como subyaciendo a su utilidad terapéutica"[52]. Así, algunos investigadores hipotetizaron que el efecto anticolinérgico de lo tricíclicos podría contribuir a su acción antidepresiva, especialmente a la luz de los datos sobre el potencial rol de la acetilcolina en la depresión[128]. En forma similar, la paroxetina, única entre los ISRS, mostró significativa inhibición de la recaptación de NE in vitro e in vivo en estudios animales de laboratorio, mientras que la sertralina, y ningún otro de los ISRS, inhibió la recaptación de dopamina[52]. Se encontró que la paroxetina estaba tercera, luego de la desipramina y la amitriptilina, en la inhibición de la recaptación de NE in vitro entre varios antidepresivos estudiados[52].

Otra nueva acción de los antidepresivos es la reducción de la expresión del ARNm del CRF y, presumiblemente, de la secreción de CRF. Por lo tanto, los antidepresivos no sólo proveen alivio sintomático de la depresión, sino que también pueden contribuir a reducir la vulnerabilidad al estrés disminuyendo la hiperactividad del sistema de respuesta al estrés[29]. Es interesante que un estudio reciente mostró que la discontinuación de paroxetina en ratas llevó a la reaparición de alteraciones en el CRF (incremento del ARNm de CRF en el núcleo paraventricular) en un modelo animal de depresión validado, que generó discusión sobre la naturaleza permanente de esos cambios relacionados a la depresión y de allí la necesidad de mantener el tratamiento de por vida para prevenir futuras recaídas de la enfermedad depresiva[52].

Conclusión

Nuestro concepto de la etiología de la depresión ha cambiado de modelos muy simplistas a modelos complejos. Se está volviendo cada vez más evidente que la depresión es una enfermedad sistémica heterogénea, que involucra un conjunto de neurotransmisores diferentes, neurohormonas y vías neuronales. La noción de que la depresión es el resultado de un simple proceso hereditario, o de un evento vital traumático que en última instancia lleva a la deficiencia de un neurotransmisor único, es simplemente insostenible por la evidencia.

Ahora se asume que la depresión puede resultar de una interacción compleja entre predisposición genética a la enfermedad y eventos vitales adversos tempranos como abuso o descuido infantil. Tales interacciones indudablemente inducen cambios significativos en el SNC (Figura 2). Específicamente, estas interacciones resultan en sistemas de NE y CRF hiperactivos, que son los principales mediadores de la respuesta al estrés. Los sistemas de CRF y NE ejercen amplias influencias sobre múltiples regiones del SNC, así como sobre la periferia, a través del eje HPA y del sistema nervioso autónomo. Estas perturbaciones neurobiológicas pueden persistir hacia la adultez, conduciendo a un sistema de respuesta al estrés hipersensible, que sobre-reacciona a todas las formas de estrés en los adultos, incluyendo estrés leve o eventos de la vida diaria. Se hipotetiza que este sistema de respuesta al estrés hipersensible subyace en parte a la vulnerabilidad neurobiológica a la depresión y a la ansiedad. Luego de exposición a estrés crónico repetitivo, los individuos genéticamente vulnerables probablemente desarrollan trastornos del humor y/o de ansiedad. La limitación actual para esta teoría es que muchos pacientes deprimidos aparentemente carecen de uno de los factores de riesgo mencionados (es decir, predisposición genética o trauma temprano).

Existen muchos sustratos neurobiológicos para la depresión que no hemos revisado. La investigación ha provisto evidencia sobre el rol potencial de la sustancia P, un neuropéptido, en la patogenia de la depresión[11]. Es más,

hay cierta evidencia que apoya el rol de una disfunción de los circuitos de dopamina en la depresión[61]. Es interesante que la nomifensina, un inhibidor selectivo de la recaptación de dopamina, fue un antidepresivo efectivo, pero fue retirado del mercado por una inaceptable alta tasa de anemia hemolítica en un pequeño número de pacientes[61]. Asimismo, varios estudios han documentado que el incremento de la actividad colinérgica podría estar asociado con humor deprimido[129]; sin embargo, el rol de la acetilcolina en el desarrollo de depresión permanece oscuro. Debido a que los neurotransmisores producen sus efectos en última instancia a través de alteraciones en mecanismos intracelulares, como segundos mensajeros y elementos neurotrópicos (factores y expresión génica), estos factores han recibido más atención en la última década[61].

Los nuevos hallazgos en la neurobiología de la depresión han llevado a una mejor comprensión de la acción de los antidepresivos, encontrándose que retornan las alteraciones del sistema CRF a lo normal. Asimismo, ha habido una búsqueda activa de agentes más nuevos dirigidos a los neurotransmisores recientemente descubiertos. Agentes nuevos, tales como antagonistas del receptor de CRF y de NK-1, son aún experimentales, pero llevan la promesa de un mejor tratamiento antidepresivo, especialmente para pacientes refractarios, y tienen un perfil más tolerable de efectos secundarios comparados con el de los agentes disponibles actualmente.

Los nuevos descubrimientos con relación al "modelo de estrés-diátesis" de la depresión han estimulado un renovado interés en el rol cardinal del abuso infantil y otros eventos vitales tempranos adversos en la patogenia de la depresión. Debido a que múltiples estudios han mostrado los efectos deletéreos a largo plazo del trauma temprano sobre la vulnerabilidad a la depresión, y dado que el abuso infantil es, trágicamente, un problema social común (al menos 1 millón de casos verificados cada año en los EE.UU.), la identificación y la intervención en tales vulnerables individuos es una meta importante.

Referencias bibliográficas

1. **Robins LN, Regier DA.** Psychiatric disorders in America: the epidemiologic catchment area study. New York, NY: The Free Press; 1991.
2. **Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al.** Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. JAMA. 1996;276:293-299.
3. **Sadek N, Bona J.** Subsyndromal symptomatic depression: a new concept. Depression and Anxiety. In press.
4. **Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al.** A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. Arch Gen Psychiatry. 1998;55:694-700.
5. **Jackson SW.** Melancholia and depression: from Hippocratic times to modern times. New Haven, Conn: Yale University Press; 1986.
6. **Freud S.** General theory on neuroses. In: Freud A, ed. The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud. London: Hogarth Press; 1895.
7. **Freud S.** Mourning and melancholia. In: Strachey J, ed. The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud, vol 4. London: Hogarth Press; 1975.
8. **Akiskal HS.** Mood disorders: introduction and overview. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 6th ed. Baltimore, Md: Lippincott, Williams & Wilkins; 1995:1067-1079.
9. **Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, et al.** Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action. Biol Psychiatry. 1999;46:212-220.

10. **Schatzberg AF.** Current status of managing depression: is there a need for new treatment strategies? Program and abstracts of the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 13-18, 2000; Chicago, Ill:pAbstract 13A.
11. **Charney DS.** Substance P antagonists: mechanisms of action and clinical implications. Program and abstracts of the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 13-18, 2000; Chicago, Ill:pAbstract 13B.
12. **Nemeroff CB.** Corticotropin-releasing factor antagonists: promising therapy for depression. Program and abstracts of the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 13-18, 2000; Chicago, Ill:pAbstract 13E.
13. **Nemeroff CB.** The preeminent role of early untoward experience on vulnerability to major psychiatric disorders: the nature-nurture controversy revisited and soon to be resolved. Molecular Psychiatry. 1999;4:106-108.
14. **Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, et al.** A population-based twin study of major depression in women: the impact of varying definitions of illness. Arch Gen Psychiatry. 1992;49:257-266.
15. **Kendler KS, Pedersen N, Johnson L, et al.** A pilot Swedish twin study of affective illness, including hospital- and population-ascertained subsamples. Arch Gen Psychiatry. 1993;50:699-706.
16. **Kendler KS, Kessler RC, Neale MC, et al.** The prediction of major depression in women: toward an integrated etiologic model. Am J Psychiatry. 1993;150:1139-1148.
17. **Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, et al.** The lifetime history of major depression in women: reliability of diagnosis and heritability. Arch Gen Psychiatry. 1993;50:863-870.
18. **McCauley J, Kern DE, Kolodner K, et al.** Clinical characteristics of women with a history of childhood abuse. JAMA. 1997;277:1362-1368.
19. **Mullen PE, Martin JL, Anderson JC, Romans SE, Herbison GP.** The long-term impact of the physical, emotional, and sexual abuse of children: a community study. Child Abuse Negl. 1996;20:7-21.
20. **Plotsky PM, Meaney MJ.** Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. Molecular Brain Research. 1993;18:195-200.
21. **Coplan JD, Andrews MW, Rosenblum LA, et al.** Persistent elevations of cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor in adult nonhuman primates exposed to early life stressors: implications for the pathophysiology of mood and anxiety disorders. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93:1619-1623.
22. **Ladd CO, Owens MJ, Nemeroff CB.** Persistent changes in corticotropin-releasing factor neuronal systems induced by maternal deprivation. Endocrinology. 1996;137:1212-1218.
23. **Vale W, Spiess J, Rivier C, et al.** Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. Science. 1981;213:1394-1397.
24. **Hansen-Grant SM, Pariante CM, Kalin NH, et al.** Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatric disease. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. Textbook of Psychopharmacology, 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1998:171-194.
25. **Owens MJ, Nemeroff CB.** Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. Pharmacol Rev. 1991;43:425-473.

26. **Beyer HS, Matta SG, Sharp BM.** Regulation of the messenger ribonucleic acid for corticotropin-releasing factor in the paraventricular nucleus and other brain sites of the rat. Endocrinology. 1988;123:2117-2123.

27. **Dunn AJ, Berridge CW.** Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? Brain Res Rev. 1990;15:71-100.

28. **Kalin NH.** Behavioral and endocrine studies of corticotropin-releasing hormone in primates. In: De Souza EB, Nemeroff CB, eds. Corticotropin-releasing Factor: Band and Clinical Studies of a Neuropeptide. Boca Raton, Fla: CRC Press; 1990.

29. **Heim C, Nemeroff CB.** The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. Soc Biol Psychiatry. 1999;46:1-15.

30. **Ladd CO, Huot RL, Thrivikraman KV, et al.** Long-term behavioral and neuroendocrine adaptations to adverse early experience. Prog Brain Res. 2000;122:81-103.

31. **Heim C, Grahain YP, Heit SC, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB.** Increased sensitivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to psychosocial stress in adult survivors of childhood abuse. Soc Neurosci Abst. 1998;28:201.

32. **Duman RS, Malberg J, Thome J.** Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. Soc Biol Psychiatry. 1999;46:1181-1191.

33. **Sapolsky RM.** Stress, glucocorticoids, and damage to the nervous system: the current state of confusion. Stress. 1996;1:1-19.

34. **McEwen BS.** Stress and hippocampal plasticity. Annu Rev Neurosci. 1999;22:105-122.

35. **Sloviter RS, Sollas AL, Neubort S.** Hippocampal dentate granule cell degeneration after adrenalectomy in the rat is not reversed by dexamethasone. Brain Res. 1995;682:227-230.

36. **Ehlers CL, Chaplin RI, Kaneko WM.** Effects of chronic corticosterone treatment on electrophysiological and behavioral measures in the rat. Psychoneuroendocrinology. 1992;17:691-699.

37. **Bremner JD, Randall P, Vermetten E, et al.** MRI-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse: a preliminary report. Biol Psychiatry. 1997;41:23-32.

38. **Stein MB, Koverola C, Hanna C, et al.** Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. Psychol Med. 1997;27:951-959.

39. **Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, et al.** Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. J Neurosci. 1999;19:5034-5043.

40. **Gould E, McEwen BS, Tanapat P, et al.** Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychological stress and NMDA receptor activation. J Neurosci. 1997;17:2492-2498.

41. **Gould E, Tanapat P, McEwen BS, et al.** Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95:3168-3171.

42. **Gould E, Beylin A, Tanapat P, et al.** Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. Nat Neurosci. 1999;2:260-265.

43. **Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Erikkson T, et al.** Neurogenesis in the adult human hippocampus. Nat Med. 1998;4:1313-1317.

44. **Greenough WT, Cohen NJ, Juraska JM.** New neurons in old brains: learning to survive? Nat Neurosci. 1999;2:203-206.

45. **Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH.** More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. Nature. 1997;386:493-495.

46. **van Praag H, Kempermann G, Gage FH.** Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. Nat Neurosci. 1999;2:266-270.

47. **Francis DD, Caldji C, Champagne F, et al.** The role of corticotropin-releasing factor-norepinephrine systems in mediating the effects of early experience on the development of behavioral and endocrine responses to stress. Soc Biol Psychiatry. 1999;46:1153-1166.

48. **Rosenblum SA, Paully GS.** The effects of varying environmental demands on maternal and infant behavior. Child Dev. 1984;55:305-314.

49. **Rosenblum SA, Coplan JD, Friedman S, et al.** Adverse early experiences affect noradrenergic and serotonergic functioning in adult primates. Biol Psychiatry. 1984;35:221-227.

50. **Charney DS.** Recent advances in the neurobiology of mood and anxiety disorders. Program and abstracts of the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 13-18, 2000; Chicago, Ill:pAbstract 22A.

51. **Nemeroff CB.** The neurobiology of depression. Sci Am. 1998;278:42-49.

52. **Nemeroff CB, Owens MJ, Plotsky PM.** Novel actions of antidepressants. Program and abstracts of the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 13-18, 2000; Chicago, Ill:pAbstract 22B.

53. **Bunney WE Jr, Davis JM.** Norepinephrine in depressive reactions: a review. Arch Gen Psychiatry. 1965;13:483.

54. **Schildkraut JJ.** The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. Am J Psychiatry. 1965;122:509.

55. **Goodwin FK, Bunney WE.** Depressions following reserpine: a re-evaluation. Semin Psychiatry. 1971;3:435-448.

56. **Ressler KJ, Nemeroff CB.** Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. Biol Psychiatry. 1999;46:1219-1233.

57. **Potter W, Muscettola G, Goodwin F.** Sources of variance in clinical studies in MHPG. In: Maas J, ed. MHPG: Basic Mechanisms and Psychopathology. New York, NY: Academic Press;1983:145-165.

58. **Potter W, Grossman G, Rudorfer M.** Noradrenergic function in depressive disorders. In: Mann J, Kupfer D, eds. Biology of Depressive Disorders, Part A: A Systems Perspective. New York, NY: Plenum Press; 1993:1-27.

59. **Prange AJ Jr, Wilson IC, Lynn CW, et al.** L-tryptophan in mania: contribution to a permissive hypothesis of affective disorders. Arch Gen Psychiatry. 1974;30:56.

60. **Coppen A. The biochemistry of affective disorders.** Br J Psychiatry. 1967;113:1237.

61. **Musselman DL, DeBattista C, Nathan KI, et al.** Biology of mood disorders. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. Textbook of Psychopharmacology. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1998:549-588.

62. **Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stam FC, et al.** Increased numbers of CRH expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. Neuroendocrinology. 1994;60:436-444.

63. **Raadsheer FC, Van Heerikhuize JJ, Lucassen PJ, et al.** Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. Am J Psychiatry. 1995;152:1372-1376.

64. **Axelson DA, Doraiswamy PM, Boyko 0, et al.** In vivo assessment of pituitary volume with magnetic resonance imaging and systematic stereology: relationship to dexamethasone suppression test results in patients. Psychiatry Res. 1992;44:63-70.

65. **O'Toole JM, Sekula LK, Rubin RT.** Pituitary-adrenal cortical axis measures as predictors of sustained remission in major depression. Biol Psychiatry. 1997;42:85-89.

66. **Rubin RT, Phillips JS, McCraken JT, et al.** Adrenal gland volume in major depression: relationship to basal and stimulated pituitary-adrenal cortical axis function. Biol Psychiatry. 1996;40:89-97.

67. **Beck-Friis J, Ljunggren JG, Thoren M, et al.** Melatonin, cortisol, and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy humans with special reference to the outcome of the dexamethasone suppression test. Psychoneuroendocrinology. 1985;10:173-186.

68. **Carroll BJ, Feinburg M, Greden JF, et al.** Diagnosis of endogenous depression: comparison of clinical, research, and neuroendocrine criteria. J Affect Disord. 1980;2:177-194.

69. **Mendlewicz J.** Hypothalamic functions, sleep and circadian rhythms in affective disorders. Adv Biochem Psychopharmacol. 1987;43:221-236.

70. **Holsboer F, Barden N.** Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. Endocr Rev. 1996;17:187-205.

71. **Nemeroff CB, Viderlov E, Bissette G, et al.** Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. Science. 1984;226:1342-1344.

72. **Kling MA, Roy A, Doran AR, et al.** Cerebrospinal fluid immunoreactive corticotropin-releasing hormone and adrenocorticotropin secretion in Cushing's disease and major depression: potential clinical implications. J Clin Endocrinol Metab. 1991;72:260-271.

73. **Nemeroff CB.** Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. Arch Gen Psychiatry. 1988;45:577-579.

74. **Glowa JR, Gold PW.** Corticotropin releasing hormone produces profound anorexigenic effects in the rhesus monkey. Neuropeptides. 1991;18:55-61.

75. **Nemeroff CB, Bissette G, Akil H, et al.** Neuropeptide concentrations in the cerebrospinal fluid of depressed patients treated with electroconvulsive therapy. Br J Psychiatry. 1991;158:59-63.

76. **Amsterdam JD, Maislin G, Winoku A, Berwish N, Kling M, Gold P.** The oCRH test before and after clinical recovery from depression. J Affect Disord. 1988;14:213-222.

77. **Nemeroff CB, Evans DL.** Correlation between the dexamethasone suppression test in depressed patients and clinical response. Am J Psychiatry. 1984;41:247-249.

78. **DeBellis IM, Gold P, Geracioti TD, et al.** Association of fluoxetine treatment with reductions in CSF concentrations of corticotropin-releasing hormone and arginine

vasopressin in patients with major depression. Am J Psychiatry. 1993;150:656-657.

79. **Arana GW, Baldessarini RJ, Omsteen M.** The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. Arch Gen Psychiatry. 1985;42:1193-1204.

80. **Banki CB, Karmacsi L, Bissette G, et al.** CSF corticotropin-releasing hormone and somatostatin in major depression: response to antidepressant treatment and relapse. Eur Neuropsychopharmacol. 1992;2:107-113.

81. **Marangell LB, George MS, Callahan AM, et al.** Effects of intrathecal thyrotropin-releasing hormone (protirelin) in refractory depressed patients. Arch Gen Psychiatry. 1997;54:214-222.

82. **Weeke A, Weeke J.** Disturbed circadian variation of serum thyrotropin in patients with endogenous depression. Acta Psychiatr Scand. 1978;57:281-289.

83. **Banki CM, Bissette G, Arato M, et al.** Elevation of immunoreactive CSF-TRH in depressed patients. Am J Psychiatry. 1988;145:1526-1531.

84. **Jarrett DB, Kupfer DJ, Miewald JM, et al.** Sleep-related growth hormone secretion is persistently suppressed in women with recurrent major depression: a preliminary longitudinal analysis. J Psychiatr Res. 1994;28:211-223.

85. **Mendlewicz J, Linkowski P, Kerkhofs M, et al.** Diurnal hypersecretion of growth hormone in depression. J Clin Endocrinol Metab. 1985;60:505-512.

86. **Schildkraut R, Chandra 0, Osswald M, et al.** Growth hormone release during sleep and with thermal stimulation in depressed patients. Neuropsychobiology. 1975; 1:70-79.

87. **Charney DS, Henniger GR, Steinberg DE, et al.** Adrenergic receptor sensitivity in depression: effects of clonidine in depressed patients and healthy subjects. Arch Gen Psychiatry. 1982;39:290-294.

88. **Bartrop RW, Lazarus L, Luckherst E, et al.** Depressed lymphocyte function after bereavement. Lancet. 1977;1:834-836.

89. **Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Bonneau RH, et al.** Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. Psychosom Med. 1992;54:22-29.

90. **Miller AH, Spencer RL, McEwen BS, et al.** Depression, adrenal steroids, and the immune system. Ann Med. 1993;25:481-487.

91. **Miller AH.** Neuroendocrine and immune system interactions in stress and depression. Psychiatr Clin North Am. 1998;21:443-463.

92. **Stein M, Miller AH, Trestman RL.** Depression, the immune system, and health and illness. Arch Gen Psychiatry. 1991;48:171-177.

93. **Kronfol Z, Silva J Jr, Greden J, et al.** Impaired lymphocyte function in depressive illness. Life Sci. 1983;33:241-247.

94. **Schleifer SJ, Keller SE, Meyerson AT, et al.** Lymphocyte function in major depressive disorder. Arch Gen Psychiatry. 1984;41:484-486.

95. **Schleifer SJ, Keller SE, Bond RN, et al.** Major depressive disorder and immunity: role of age, sex, severity and hospitalization. Arch Gen Psychiatry. 1989;46:81-87.

96. **Evans DL, Folds JD, Petitto JM, et al.** Circulating natural killer cell phenotypes in men and women with major depression: relation to cytotoxic activity and severity of depression. Arch Gen Psychiatry. 1992;49:388-395.

97. **Miller AH, Asnis GM, Lackner C, et al.** Depression, natural killer cell activity, and cortisol secretion. Biol Psychiatry. 1991;29:878-886.

98. **Pariante CM, Milller AH.** Natural killer cell activity in major depression: a prospective study of the in vivo effects of desmethylimipramine treatment. Eur Neuropsychopharmacol. 1995;1(suppl):83-88.

99. **LeMay LG, Vander AJ, Kluger MJ.** The effects of psychological stress on plasma interleukin-6 activity in rats. Physiol Behav. 1990;47:957-961.

100. **Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, et al.** Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Endocrinology. 1993;133:2523-2530.

101. **Kent S, Bluthe RM, Kelley KW, et al.** Sickness behavior as a new target for drug development. Trends Pharmacol Sci. 1992;13:24-28.

102. **Gleason OC, Yates WR.** Five cases of interferon-alpha-induced depression treated with antidepressant therapy. Psychosomatics. 1999;40:510-512.

103. **Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB, et al.** Psychiatric sequelae of interferon therapy and its management with antidepressants. Program and abstracts of the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 13-18, 2000; Chicago, Ill:pAbstract 22D.

104. **Maes M.** A review on the acute phase response in major depression. Rev Neurosci. 1993;4:407-416.

105. **Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, et al.** Relationship between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. Psychiatry Res. 1993;49:11-27.

106. **Sluzewska A, Rybakowsky J, Bosmans E, et al.** Indicators of immune activation in major depression. Psychiatry Res. 1996;64:161-167.

107. **Besedovsky HO, del Rey A.** Immune-neuroendocrine interaction: facts and hypotheses. Endocr Rev. 1996;17:64-102.

108. **Hori T, Katafuchi T, Take S, et al.** The autonomic nervous system as a communication channel between the brain and the immune system. Neuroimmunomodulation. 1995;2:203.

109. **Pariante CM, Pearce BD, Pisell TL, et al.** Interleukin-1 a inhibits nucleocytoplasmic traffic of the glucocorticoid receptor. Presented at the Third International Congress of the International Society of Neuroimmunomodulation; November 1996.

110. **Yirmiya R.** Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. Brain Res. 1996;711:163.

111. **Hill MR, Stith RD, McCallum RE.** Interleukin 1: a regulatory role in glucocorticoid-regulated hepatic metabolism. J Immunol. 1986;137:858-862.

112. **Hill MR, Stith RD, McCallum RE.** Human recombinant IL- 1 alters glucocorticoid receptor function in Reuber hepatoma cells. J Immunol. 1988;141:1522-1528.

113. **Dunn AJ, Wang J.** Cytokine effects on CNS biogenic amines. Neuroimmunomodulation. 1995;2:319.

114. **Hasselgren PO, Pederssen P, Sax HC, et al.** Current concepts of protein turnover and amino acid transport in liver and skeletal muscle during sepsis. Arch Surg. 1988;123:992-999.

115. **Schobitz B, De Kloet ER, Holsboer F.** Gene expression and function of interleukin-1, interleukin 6 and tumor necrosis factor in the brain. Prog Neurobiol. 1994;44:397-432.

116. **Nemeroff CB, Kilts CD, Berns GS.** Functional brain imaging: twenty-first

century phrenology or psychobiological advance for the millennium? Am J Psychiatry. 1999;156:671-673.

117. **Kilts CD.** Use of functional brain imaging in understanding major psychiatric disorders: profiles and promises. Program and abstracts of the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 13-18, 2000; Chicago, Ill:pAbstract 22C.

118. **Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, et al.** Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. Am J Psychiatry. 1999;156:675-682.

119. **Baxter LR, Phelps MC, Mazziotta JC, et al.** Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders studied with positron emission tomography (PET) and (F- 18)-fluoro-2-deoxy-glucose (FDG). Arch Gen Psychiatry. 1985;42:441-447.

120. **Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, et al.** The anatomy of melancholia: focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. Psychol Med. 1992;22:607-615.

121. **Hurwitz TA, Clark C, Murphy E, et al.** Regional cerebral glucose metabolism in major depressive disorder. Can J Psychiatry. 1990;35:684-688.

122. **Martinot JL, Hardy P, Feline A, et al.** Left prefrontal glucose metabolism in the depressed state: a confirmation. Am J Psychiatry. 1990;147:1313-1317.

123. **Buchsbaum MS, Wu J, De Lisi LE, et al.** Frontal cortex and basal ganglia metabolic rates assessed by positron emission tomography with F-2 deoxyglucose in affective illness. J Affect Disord. 1986;10:137-152.

124. **Krishnan KR, McDonald WM, Escalona PR, et al.** Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Preliminary observations. Arch Gen Psychiatry. 1992;49:553-557.

125. **Kumar A, Nadel DM, Alavi A, et al.** High resolution 18 FDC PET studies in late-life depression [abstract]. J Nucl Med. 1992;33:1013.

126. **Nemeroff CB, Cantillon M.** Excellent response frequency of venlafexine. Paper presented in the new research program of the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 13-18, 2000; Chicago, Ill:PNR451.

127. **Metzner RJ.** The targeted treatment of depression. Program and abstracts of the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 13-18, 2000; Chicago, Ill:pAbstract 35D.

128. **Green Al, Mooney JJ, Posener JA, et al.** Mood disorders: biochemical aspects. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. 6th ed. Baltimore, Md: Lippincott, Williams & Wilkins; 1995:1089-1102.

129. **Janowsky DS, Overstreet DH.** The role of acetylcholine mechanisms in mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. New York, NY: Raven Press; 1994.