



UNIVERSIDAD DE BELGRANO

Las tesis de Belgrano

**Facultad de Humanidades
Carrera de Psicología**

**La Psiconeuroinmunoendocrinología y el
Trastorno Depresivo Mayor**

Nº 194

Rony Weicman

Tutora: Silvia Tártola

**Departamento de Investigación
Junio 2006**

Quisiera dedicar este trabajo a la memoria de mi querido Padre Meyer, que su recuerdo y su amor siguen presentes en mi.

Índice

Agradecimientos	7
Resumen	9
Objetivos	9
Introducción	9
Desarrollo	
1. La Psiconeuroinmunoendocrinología	10
2. Definición y clasificación del TDM	12
2.1 Características generales	12
2.2 Episodio Depresivo Mayor	12
2.3 Criterios diagnósticos de TDM, episodio único	13
2.4 Criterios diagnósticos de TDM, recidivante	13
3. Estrés y TDM	14
3.1 Conceptos básicos	14
3.2 Modelo Transaccional del Estrés	15
Proceso de evaluación cognitiva	16
Proceso de afrontamiento	16
3.3 Diferentes tipos de Estrés	16
Estrés agudo	16
Estrés crónico	16
3.4 Relación entre estrés y depresión	17
Vulnerabilidad	18
Ansiedad y estrés	18
Del estrés hacia la depresión	18
3.5 Alostasis y carga alostática	19
4. Sistema nervioso y TDM	21
4.1 Conceptos Generales	21
4.2 Noradrenalina y depresión	21
4.3 Serotonina y depresión	22
4.4 Receptores y depresión	23
4.5 Mecanismos de Acción Sinápticos	24
4.6 Procesos intraneuronales	25
4.7 Neurogénesis, sinaptogénesis, plasticidad neuronal y depresión	26
5. Sistema inmune y TDM	27
5.1 Conceptos generales del SI	27
5.2 Proceso de la respuesta inmune	28
5.3 Las citoquinas	29
5.4 Relación entre el SI y la Depresión	29
6. Sistema endócrino y TDM	31
6.1 Conceptos Generales	31
6.2 Eje Hipotalámico Hipofisiario Adrenal (HHA)	32
El hipotálamo	32
La hipófisis	33
Las glándulas suprarrenales	34
6.3 Descripción y funcionalidad de las sustancias que participan en el eje HHA	34
Glucocorticoides – Gc	34
Adrenocorticotrofina – ACTH	35
Factor liberador de Corticotrofina – CRH	35
Factor Natriurético Atrial o Atriopeptina – FNA	36
Vasopresina – VP	36
Oxitocina – Ox	36
6.4 Relación del SE con el TDM	36
Hiperactividad del eje HHA – Incremento de los niveles de CRF	36
7. Conclusiones	39
8. Bibliografía	41

Agradecimientos

En primer lugar quiero destacar a la *Dra. Silvia Tártalo*, mi tutora, profesora y maestra que además de guiarme en este trabajo me ha enseñado entre muchas cosas que los conocimientos del psicólogo no deben circunscribirse a su ámbito solamente, ya que nuestra responsabilidad no es sobre patologías sino sobre las personas.

A la Universidad de Belgrano por la apertura en su educación académica que me ha posibilitado obtener conocimientos amplios e integradores y a muchos de sus profesores que me han servido de ejemplo y fuente de inspiración.

A mi madre la **Sra. Rebeca Gluzman** y su marido el **Dr. Hector Broitman**, por su comprensión, por su contención en momentos difíciles, por su confianza y por su apoyo incondicional.

A **mis amigas y amigos**, de este lado del océano y del otro, que me han dado su amistad, su apoyo y motivación incluso en el desacuerdo.

En último lugar (pero seguro no en importancia) a mi querida compañera de camino y pareja **María del Luján López (Lu)**, por su amor, su apoyo incondicional, su ayuda y comprensión en el día a día, su motivación en todo momento y principalmente porque la vida es más linda con ella.

A todos y cada uno de ustedes, nada de esto hubiera sido posible sin todo lo que me dieron y dan, por eso nuevamente **muchas gracias**.

Rony Weicman

Resumen

El objetivo de este trabajo es describir y analizar la etiopatogenia del TDM (Trastorno Depresivo Mayor) desde la PNIE (Psiconeuroinmunoendocrinología).

La PNIE como enfoque transdisciplinario, es capaz de lograr una visión diferente tanto de las patologías nuevas como también de las existentes como en el caso del TDM. Se describirán los principales supuestos y aportes que sustentan esta disciplina.

Se analizará al proceso que induce y mantiene al estrés, los neurotransmisores y receptores involucrados, procesos de neurogénesis, sinaptogénesis y neuroplasticidad, hiperactividad del eje HHA, cambios en la actividad de las células NK, T e interleuquinas. Todos estos factores se verán a través de su relación con el TDM.

Se analizará también diferentes, relaciones intersistémicas en sujetos que padecen del TDM, como también el concepto de alostasis y carga alostática como indicadores del esfuerzo y desgaste del individuo en su totalidad.

Objetivos

Objetivo General

Describir y analizar la etiopatogenia del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) desde la Psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE).

Objetivos Específicos

1. Analizar la relación entre el estrés y el TDM
2. Analizar la relación entre los sucesos traumáticos tempranos, la vulnerabilidad y el TDM
3. Analizar la relación entre los diferentes neurotransmisores como Noradrenalina (NA), Serotonina (5-HT) en el sistema nervioso central (SNC) y el TDM.
4. Analizar la relación entre la densidad (regulación) y sensibilidad de los receptores serotoninérgicos y noradrenérgicos y el TDM.
5. Analizar la relación entre la neurogénesis, sinaptogénesis, plasticidad neuronal y el TDM
6. Analizar la relación entre la hiperactividad del eje HHA y el TDM.
7. Analizar la relación entre la reducción de la actividad de las células NK y el TDM.
8. Analizar la relación entre la alteración en las subpoblaciones de las células T y el TDM.
9. Analizar la relación entre el aumento de las IL1, IL6 y TNF α y su relación con el TDM

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2004) ha declarado que la depresión, en sus diferentes manifestaciones, será la enfermedad que más personas la padecerán en los próximos años y será la segunda patología luego de las cardiopatías. El impacto de la depresión no se circunscribe solamente al estado de ánimo, sino que atañe y tiñe todos los ámbitos, el personal, el familiar, el social y el económico, siendo en muchos casos su influencia sobre los mismos, crítica.

La OMS entiende a la depresión como un trastorno mental que se presenta con una disminución del estado de ánimo, pérdida del interés o placer, sentimientos de culpa, baja autoestima, energía y concentración a los que se les agrega trastornos del sueño y de la alimentación.

Como se puede apreciar desde esta definición la depresión es una enfermedad que influye sobre el estado de ánimo, la cognición, lo somático y la conducta, es decir que cubre todos los ámbitos de la vida del individuo condicionando su buen desempeño y goce de la vida misma.

René Descartes y posteriormente muchos otros, han tomado al hombre como una dualidad entre psique y cuerpo, teniendo que aceptar así un concepto de salud disociado que versaba sobre el buen funcionamiento del organismo físico por un lado y de la psique por el otro, o sea sistemas independientes.

En la actualidad es imposible negar la relación entre el cuerpo y la mente. Es decir, que no se puede separar entre las enfermedades del cuerpo y los sufrimientos expresados por la psique, ya que éstos forman parte de un todo, que deben encontrar un equilibrio.

Sustentándose en los avances de la ciencia, especialmente los realizados en el campo de la PNIE desde las investigaciones de Ader y Cohen en los años 70, se ha comenzado a trabajar transdisciplinariamente, planteando una nueva forma de concebir al hombre como unidad y a la enfermedad como resultado de un desequilibrio en la compleja red intersistémica.

Para poder llegar a una explicación satisfactoria de la etiopatogenia de cualquier trastorno es necesario no caer en reduccionismos biólogos por un lado y psicólogos por el otro, sino tener una visión que incluya todos los aspectos. Para ello es necesario un marco explicativo donde se tomen en cuenta todas estas vertientes para poder obtener una visión más amplia (Bonet y Luchina, 1995a).

Esto es posible tomando como marco conceptual de abordaje a la PNIE, que se ocupa del estudio de los distintos sistemas, tomando en cuenta cada uno de ellos en las diferentes patologías como así también sus interrelaciones.

Esta concepción tanto es capaz de lograr una visión diferente tanto de las patologías nuevas como también de las existentes como en el caso del TDM, que dada la complejidad de este trastorno, la etiopatogenia del mismo no puede circunscribirse solamente a una causa, sino que debe analizarse desde un concepto de multicausalidad (Bonet & Luchina, 1995a) en la cual están imbricadas hipótesis bioquímicas, neuroendócrinas, inmunológicas y psicológicas.

El TDM influye en la vida del sujeto y su entorno de manera significativa y en muchos casos de manera irreversible. El entendimiento de las diferentes causas que la producen como también de la alta repercusión en todo el organismo y en diferentes enfermedades, hace necesario un profundo estudio de todos los sistemas involucrados para poder comprender más acerca de su etiopatogenia.

Este trabajo intentará abordar la etiopatogenia del TDM sin circunscribirse en ningún sistema en particular sino describiéndolos a todos y cada uno de aquellos sistemas involucrados.

En el primer capítulo, se presentará a la PNIE, cuál es su visión de la salud y la enfermedad y cómo aborda el estudio de viejos y nuevos paradigmas.

En el segundo capítulo, se definirá a la depresión y al TDM, sus signos y síntomas y su categorización acorde a los estándares internacionales (DSM IV).

El tercer capítulo, se aboca al sistema psicológico, en el cual se analizará el papel del estrés, los factores personales y subjetivos que inciden en la interpretación de los estresores, todos estos a la luz de las teorías de Seyle, Lazarus, Holmes y Rahe. Se verá también como los sucesos traumáticos tempranos y la formación del fenotipo vulnerable inciden en el TDM, se describirán diferentes investigaciones que se han hecho acerca del proceso estrés-depresión, tanto en animales como en humanos que esclarecerá más acerca de la relación de las variables psicológicas con este trastorno. Por último se describirá y analizará el concepto de alostasis descrito por McEwen en 1998 considerado como el equilibrio dinámico que el sujeto debe mantener, dado que faltando este se invierte un esfuerzo por recobrarlo y en consecuencia se producirá un desgaste (carga alostática) que mucho tendrá que ver con el aumento de la probabilidad de enfermarse como se explicará en detalle en este capítulo.

En el cuarto capítulo se presentará el sistema nervioso y cómo está involucrado con el TDM. Especialmente se hará hincapié en los neurotransmisores como la serotonina y la noradrenalina, los mecanismos de regulación de los receptores y mecanismos de acción pre y postsinápticos, se describirá en detalle los procesos intraneuronales que podrían explicar y esclarecer acerca de la insuficiencia de determinado neurotransmisor en el espacio intersináptico, la descensibilización de determinados receptores o el grado de densidad de los mismos, como también los factores que generan la neuroplasticidad, la neurogénesis y la sinaptogénesis como es el caso del CREB y el BDNF.

En el quinto capítulo se explicará cómo funciona el sistema inmunológico, la respuesta inmune en general, cómo reconoce lo extraño de lo propio, la inmunidad específica y no específica. El rol de las células NK, las de las células T y B y las citoquinas anti/proinflamatorias y su relación con el TDM.

En el sexto capítulo, se concentrará en la descripción del sistema endócrino se describirá el funcionamiento de las diferentes hormonas y neuropeptidos, el eje HHA (Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal) y sus alteraciones, el rol del hipocampo, la producción de CRF, ACTH y cortisol y cómo se relacionan con el TDM.

Este trabajo será realizado desde una visión integradora evitando encerrarse y caer en posturas reduccionistas, con el fin de obtener una visión amplia y poder así, acercarse más a los factores que explican el TDM.

1. La PsicoNeuroInmunoEndocrinología (PNIE)

«Pienso que la PNIE es un muy desafiante campo de estudio y que los desarrollos y las potencialidades del mismo van a ser fruto de la imaginación de sucesivas generaciones de investigadores y clínicos creativos»
Robert Ader, 1995

La mirada científica positivista del mundo y en un amplio porcentaje de la gente que se ocupa de las ciencias incluyendo a la medicina y a la psicología, parten de la creencia que el hombre es una realidad dual mente-cuerpo fácilmente separable e independiente. Acorde a esta postura, se puede hacer una aproximación hacia el cuerpo o hacia la psique por separado, sin tener en cuenta la realidad total. (Barrios, 2001)

Fue en la época de Descartes en la cual se comenzó con la dualidad, que sin lugar a duda ha posibilitado, dadas las condiciones histórico culturales reinantes en esa época, el avance de las ciencias, que ha tenido impacto en el campo de la industria y de la economía, donde se generó una revolución técnica, económica y política. (Barrios, 2001)

En los siglos XIX y XX se han producido descubrimientos científicos que han cambiado a la humanidad. La teoría de la relatividad, la mecánica cuántica, la química y biología molecular, la teoría genómica, etc. Los avances en el campo de la medicina, la psicología y salud en general se han desarrollado en estos nuevos y revolucionarios conocimientos.

Pero en el afán de avanzar, profundizar y especializarse cada vez más, se fue encasillando el conocimiento hasta quedar encerrado en grandes cuerpos autónomos, autosuficientes y por ende desconectados unos de los otros. (Ader, 1995)

Las creencias dualistas, mecanicistas, se mantienen aún en estos días. De este modo, la formación de los profesionales que se orientan al estudio del hombre como realidad física, biológica, se forman en muchas Facultades de Medicina del mundo y los que lo estudian como una realidad subjetiva con prescindencia del cuerpo se forman en muchas Facultades de Psicología (Barrios, 2001). Para los primeros la patología se reduce a pesares biológicos, químicos que aquejan al cuerpo y que de alguna manera deberán ser encausados a su curso normal, mientras que los segundos, la patología se reduce a los planos simbólicos sobre los cuales hay que trabajar, ya sean estos concientes o inconscientes según el marco teórico que se refiera.

El sujeto en su totalidad desaparece ya que no es más que un marco de referencia biomédico o psicológico. Se privilegian los órganos, los tejidos, las células, las moléculas o su inconsciente, esquemas, vivencias y otros conceptos que en sí son hipersofisticados pero reduccionistas al fin. El sujeto, como una unidad cuerpo y mente atravesados por una historia que lo hace una creación singular, no tiene cabida.

Fue Robert Ader a fines de la década de los 70 quien ha acuñado por primera vez el término Psiconeuroinmunología, refiriéndose con este término a la necesidad de un marco conceptual transdisciplinario que permita poder entender y abordar los diferentes trastornos desde un punto de vista más amplio que involucre la interacción de todos los sistemas que intervienen (Solomon, 2001).

La acción conjunta de todos los sistemas es algo que debe tomarse en cuenta a la hora de analizar una patología como la depresión, ya que se sabe que los diferentes sistemas están intercomunicados por sus mediadores intersistémicos que son los procesos simbólicos, las interleuquinas, los neurotransmisores, los neuropéptidos y las hormonas (Ader, 1995).

Uno de los primeros trabajos que se realizaron con este nuevo enfoque fue el de Solomon en 1965 quien planteó la relación entre las emociones, la inmunidad y las enfermedades (Irwin, 2002).

Ader y Cohen en 1975 basándose en los hallazgos de Solomon han encontrado la relación entre lesiones en diferentes sectores del hipotálamo anterior y la supresión de la respuesta inmunitaria, hallaron también que las células del Sistema Inmune (SI) producen sustancias, inmunoneurotransmisores, que tienen efecto sobre el SI pero también sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) y que las células del SI pueden producir hormonas, neuropéptidos y neurotransmisores. Esto sentó las bases para comenzar a pensar las diferentes relaciones intersistémicas no como resultado de una causalidad lineal, es decir causa – efecto, sino como resultado de relaciones que obedecen a una causalidad recursiva, en la cuál las respuestas surgen de la interacción recíproca entre los diferentes sistemas (Bonet & Luchina, 1995a).

Bajo esta nueva mirada se ha comenzado a replantear la etiopatogenia de muchas enfermedades como el Cáncer, el SIDA, enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico, Esclerosis Múltiple e inclusive enfermedades mentales como la Esquizofrenia y la Depresión entre otras, dejando de buscar una sola causa para pasar a la multicausalidad que es producto de la red integrada que conforma el sistema psiconeuroinmunoendocrinológico (Eiguchi & Soneira, 2002).

Los sistemas interactúan con el ambiente y pueden ser pensados como un solo sistema integrado para la adaptación y defensa (Bonet & Luchina, 1995b). Desde este punto de vista, la salud puede ser vista desde la PNIE como la capacidad del organismo de regular su propio comportamiento y fisiología y producir una respuesta adaptativa ante el desafío de los cambios (Solomon, 2001). Las reacciones vivenciales o adaptativas a situaciones del medio pueden dejar trazas de alteración bioquímica o metabólica que se independizan de su causa y persisten de por vida (López- Mato, 2004)

La PNIE pretende estudiar a la enfermedad como el resultado de la ruptura o del desequilibrio entre los sistemas, es decir que la fluctuación y la adaptabilidad define a la salud, mientras que la pérdida de éstas

sería la enfermedad. El ser humano es una complejidad de sistemas que se dividen didácticamente para poder ser estudiados, pero no se debe perder la concepción de la totalidad del mismo. (López-Mato, 2004)

La PNIE recupera la visión holística del hombre sin olvidar la singularidad de cada ser. Sólo en el entendimiento del hombre biológico, psicológico y social se podrá entender que no hay enfermedades sino enfermos. (López-Mato, 2004)

2. Definición y clasificación del TDM

«En esta patología, la confianza en sí mismo ha desaparecido, es muy frecuente y a veces habitual la modestia extrema, un peso pluma es capaz de hacerle morder el polvo, y aún la fortuna más grande es incapaz de alegrarle»
Alexander Haig, 1990

La depresión es uno de los más comunes y más serios problemas de la salud mental que enfrenta hoy, la Humanidad. Millones de personas en el mundo sobreviven en medio de la depresión.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) indicó que la depresión se convertirá en los próximos años en la segunda causa de incapacidad en el mundo, detrás de las enfermedades isquémicas (infartos, insuficiencia coronaria, etc.), mientras que en el año 2000 ocupaba el cuarto lugar.

Este capítulo tratará principalmente la clasificación del TDM, sus signos, síntomas y criterios diagnósticos que la caracterizan según los criterios internacionales del DSM IV.

2.1 Características generales

El vocablo depresión viene del latín *depressio* que significa hundimiento. El paciente se siente hundido con un peso sobre su existencia. Es un trastorno afectivo que varía desde cambios transitorios del estado de ánimo, que son característicos de la vida misma, hasta el síndrome clínico, de gravedad y duración importante, con signos y síntomas asociados, marcadamente distintos a la normalidad.

Las características clínicas de la depresión desembocan en cuatro grandes categorías:

- *Estado de ánimo (afecto)*: triste, melancólico, infeliz, hundido, vacío, preocupado, irritable.
- *Cognición*: pérdida de interés, dificultades en la concentración, baja autoestima, pensamientos negativos, indecisión, culpa, ideas suicidas, alucinaciones, delirio.
- *Conducta*: retraso o agitación psicomotriz, llantos, abstinencia social, dependencia, suicidio.
- *Somático (físico)*: trastornos del sueño (insomnio o hipersomnia), fatiga, aumento o disminución del apetito, pérdida o aumento de peso, dolor, molestias gastrointestinales, disminución de la libido. (Hales et al., 1998)

2.2 Episodio Depresivo Mayor (DSM IV)

Los episodios depresivos mayores se producen tanto en la depresión mayor como en el trastorno bipolar. Éstos se subclasifican de acuerdo con su *gravedad*, o sea leve, moderada, grave sin características psicóticas o grave con características psicóticas.

Criterios para el episodio depresivo mayor:

A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de dos semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de la capacidad para el placer.

Nota: No incluir los síntomas que son claramente debidos a enfermedad médica o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.

1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (p. ej., se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (p. ej., llanto). Nota: En los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable.
2. Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás).
3. Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p. ej., un cambio de más del 5 % del peso corporal en 1 mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día. Nota: En niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables.
4. Insomnio o hipersomnia casi cada día.
5. Agitación o enlentecimiento psicomotor casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido).
6. Fatiga o pérdida de energía casi cada día.
7. Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo).

8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena)
 9. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.
- B.** Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.
- C.** Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- D.** Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo).
- E.** Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (p. ej., después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

2.3 Criterios diagnósticos de TDM, episodio único (DSM IV)

- A.** Presencia de un único episodio depresivo mayor.
- B.** El episodio depresivo mayor no se explica mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no está superpuesto a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.
- C.** Nunca se ha producido un episodio maníaco, un episodio mixto o un episodio hipomaníaco. Nota: Esta exclusión no es aplicable si todos los episodios similares a la manía, a los episodios mixtos o a la hipomanía son inducidos por sustancias o por tratamientos o si se deben a los efectos fisiológicos directos de una enfermedad médica.

Especificar (para el episodio actual o el más reciente):

- Crónico
- Con síntomas catatónicos
- Con síntomas melancólicos
- Con síntomas atípicos
- De inicio en el posparto

2.4 Criterios diagnósticos de TDM, recidivante (DSM IV)

- A.** Presencia de dos o más episodios depresivos mayores.
- Nota:** Para ser considerados episodios separados tiene que haber un intervalo de al menos dos meses seguidos, en los que no se cumplan los criterios para un episodio depresivo mayor.
- B.** Los episodios depresivos mayores no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.
- C.** Nunca se ha producido un episodio maníaco, un episodio mixto o un episodio hipomaníaco. Nota: Esta exclusión no es aplicable si todos los episodios similares a la manía, a los episodios mixtos o a la hipomanía son inducidos por sustancias o por tratamientos, o si son debidos a los efectos fisiológicos directos de una enfermedad médica.

Especificar (para el episodio actual o el más reciente):

- Crónico
- Con síntomas catatónicos
- Con síntomas melancólicos
- Con síntomas atípicos
- De inicio en el posparto

Especificar:

- Especificaciones de curso (con y sin recuperación interepisódica)
- Con patrón estacional

Los trastornos depresivos se agrupan en signos y síntomas que constituyen lo que el DSM IV denomina episodio depresivo mayor y TDM. Estos criterios intentan establecer un umbral operativo para la depresión a partir de determinado número de criterios y patrones temporales. Lo exployado aquí debe tomarse como guía general para diagnosticar teniendo en cuenta los diferentes sistemas involucrados, como también la particularidad del sujeto en cuestión. (Hales et al., 1998)

3. Estrés y TDM

«El estrés es vida y la vida es estrés»
Hans Seyle

3.1 Conceptos básicos

La palabra Estrés viene del griego «stringere» que significa provocar tensión. En la lengua castellana se prefirió utilizar la españolización del término inglés como estrés en lugar de su traducción. El primer concepto de estrés fue formulado por Cannon, quien, en 1929, lo definió como una reacción de lucha o huida ante situaciones amenazantes. (López-Mato, 2004)

Seyle, años más tarde, planteó que la respuesta al estrés no era específica, era *una acción violenta ejercida sobre el organismo*, y su respuesta meramente fisiológica que emite el organismo ante una situación de amenaza, produciendo una ruptura o crisis fisiológica que se evidencia en diferentes marcadores orgánicos (Marquez, 2003). Propuso hablar de un síndrome general de adaptación (SGA), definiendo luego dos conceptos diferentes, el de estrés, para designar al sistema de respuesta normal a las situaciones de tensión de la vida cotidiana a las cuales se las denomina *conductas de afrontamiento o coping* y el de *distrés*¹ como el sistema de respuesta disfuncional, anormal o patológica o bien denominadas *conductas de confrontamiento*. (López-Mato, 2001)

Este SGA reconoce 3 fases:

1. *Fase de reacción de alarma* por parte del organismo, cuando éste se ve súbitamente expuesto a una situación a la que le resulta difícil adaptarse; el cuerpo reconoce el estrés.
2. *Fase de resistencia*, en el transcurso de la cual el organismo hace intervenir todos sus mecanismos de defensa y adaptación, y reparando cualquier daño causado por la reacción de alarma. Si la situación estresante persiste, el cuerpo permanece alerta y no puede reparar los daños, entonces se pasa a la siguiente fase.
3. *Fase de agotamiento*, se acaba con las reservas adaptativas del organismo, agota las reservas de energía del cuerpo y ya entra al campo donde produce patologías tanto físicas como psíquicas. (Pérez Quintana, 2001)

La concepción de Hans Seyle tiene sus limitaciones reales ya que al definir el estrés como manifestaciones fisiológicas, se tendría que decir que, por ejemplo, el aumento de la presión sanguínea después de una relajada y saludable gimnasia es una conducta de estrés (Pérez Quintana, 2001), además de no tomar en cuenta el concepto en toda su amplitud, descartando la subjetividad del individuo.

El interés de la psicología por el estrés se inició a partir de la segunda guerra mundial ya que se comenzaron a observar diferencias individuales de los soldados ante situaciones estresantes similares, también se había comenzado a estudiar el estrés fuera del campo de batalla. (Márquez, 2003)

Otra forma de estudiar el estrés fue centrarse en el estímulo estresante (estresor). Este enfoque parte del trabajo pionero de Holmes y Rahe que a mediados de la década del 60, utilizando una muestra de más de 5000 enfermos, identificaron 43 sucesos considerados como estresantes, estableciendo una jerarquía de estos sucesos, tomando como base el concepto de estrés como todo aquello que produce un cambio en la vida del individuo que lo obliga a realizar algo para adaptarse y seguir viviendo. (González, 2004)

Es decir que las reacciones humanas ante un estímulo, no eran ya estáticas como antes, sino que se toma en cuenta las características del estímulo en sí, pero desde la subjetividad de las personas.

Es en 1966 que se llega a un nuevo modo de abordar el estudio del estrés, el *análisis transaccional del estrés* propuesto por el grupo de Lazarus. Según esta concepción, tanto los efectos del estímulo estresante como la respuesta al mismo dependen de las características del estresor y de las habilidades personales del sujeto (habilidades de afrontamiento) para abordar la situación problemática. (González, 2004)

Lazarus define al estrés como «una relación particular entre un individuo y el entorno que es evaluado como amenazante y que pone en peligro su bienestar» (Márquez, 2003).

En esta línea Mason, en 1968, hizo un aporte fundamental al sostener que el estresor (resultante de la situación estresante) debía ser inédito, y para que éste produzca alguna respuesta, debía haber sido evaluado cognitivamente en forma previa por el individuo. (López-Mato, 2001)

Esta postura introduce un cambio radical en las posturas vigentes en ese momento ya que tomaba en cuenta el aspecto psicológico e individual del sujeto, dado que no influye tanto el estresor en sí mismo, sino la evaluación simbólico-cognitiva de su significado. (López-Mato, 2001)

1. En este trabajo, dado que tratará sólo con las respuestas disfuncionales, es decir el distrés, se denominará a esto estrés, como se lo hace en la mayoría de la literatura profesional, a pesar de la incorrección semántica de esta aplicación.

3.2 Modelo Transaccional del Estrés

Actualmente, en Psicología, uno de los modelos más usados en el tema del estrés es el transaccional de Lazarus, según el cual el estrés constituye un sistema de transacciones complejas entre la persona y su entorno. Es decir que frente a un estímulo determinado, según la sensibilidad, la vulnerabilidad y la interpretación que le dé el individuo se genera una determinada reacción.

Se tomó en cuenta la consideración variables intermedias entre la situación y la reacción de los sujetos y dependiendo del grado en que una situación es percibida como dañina, desafiante o amenazante; lo cual conduce a la consideración de un conjunto de variables mediadoras. Lazarus se concentró en describir procesos de evaluación y las estrategias de afrontamiento. (Márquez, 2003) (Ver Fig. 1)

Estímulo ambiental
Valoración negativa
Activación fisiológica
Estrés

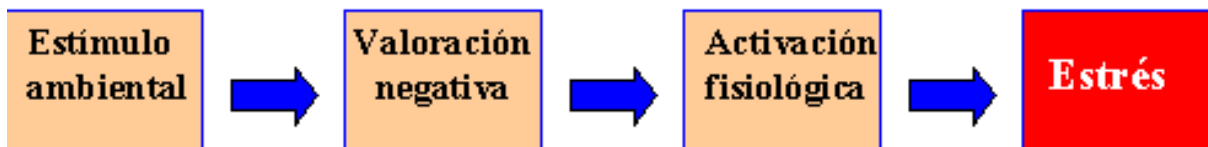


Fig. 1: Proceso de estrés según Lazarus.

Aquí se puede apreciar los diferentes pasos en este modelo y su interacción entre lo ambiental y la valoración o evaluación cognitiva. Extraído de «El estrés como enfrentamiento inadaptado del hombre ante el medio» (Pérez Quintana, 2001)

Proceso de Evaluación Cognitiva

Este proceso consta de tres partes, la evaluación primaria, la evaluación secundaria y la reevaluación. La primera, se lleva a cabo teniendo en cuenta las características del entorno y las características del individuo, las cuales conducen a evaluar esa relación como benigna, estresante o irrelevante. Las variables que intervienen en este proceso son: actitud hacia esa situación del entorno, experiencia previa respecto a ella, anticipación de sus consecuencias y evaluación de sus costes, entre otras. (Pérez Quintana, 2001)

Los estímulos evaluados como estresantes, pueden a su vez ser de tres tipos:

1. *Daño o perjuicio*, estos están referidos a una pérdida ya sufrida.
2. *Amenaza*, en este caso la pérdida no se ha producido aunque se la puede prever así como también su valor lesivo. Esto tiene importancia ya que ante estos estímulos se pueden generar conductas de anticipación.
3. *Desafío*, bajo este estresor el individuo deberá valorar sus fuerzas para el afrontamiento a los mismos. (Márquez, 2003)

La evaluación secundaria es un complejo proceso de adaptación, por el cual se decide lo que se puede o se debe hacer (Márquez, 2003), es decir que, en cierta manera es una evaluación de las exigencias del entorno o mejor dicho, la interpretación subjetiva de estas demandas, como también las expectativas de eficacia acerca del posible resultado de la conducta ante esta situación.

Como resultado de este proceso devendrá una estrategia de afrontamiento eficaz o no.

El último paso es la reevaluación, en el cual se evalúa la conducta surgida decidiendo aplicarla si ha sido efectiva en el pasado o modificarla tomando en cuenta la nueva información de la situación específica. (Márquez, 2003)

Así pues, el estrés se origina a través de las relaciones particulares entre la persona y su entorno. Es un proceso determinado principalmente por cómo el sujeto evalúa su realidad interna y externa. (Pérez Quintana, 2001)

Otros factores que inciden en la evaluación son los llamados factores de la personalidad² propiamente dichos. El locus de control³ es la percepción de las personas acerca de la incidencia de ellos en los acontecimientos, pudiendo ser interno o externo.

Aquellos que poseen el LCI, tendrán evaluaciones más realistas y podrán aplicar estrategias propias y efectivas acorde a la situación, mientras que aquellos que poseen LCE sus estrategias de afrontamiento serán poco eficaces. (Márquez, 2003)

2. Se tomará solamente en este trabajo el Locus de Control a modo de ejemplo, ya que el explayarse sobre los factores de la personalidad requeriría un trabajo dedicado a este tema.

3. Aquellos que poseen el Locus de control interno (LCI) interpretan los distintos acontecimientos como producto de la responsabilidad propia y por ende son más proclives a incidir en su curso, es decir que se autoevalúa como capaz de modificar el devenir de los acontecimientos. Cuando las personas poseen Locus de control externo (LCE), la persona responsabiliza al azar o al destino de lo que sucede (no participa) esta fuera de uno la posibilidad del control y por ende tendrán poca motivación para intervenir en actividades destinadas a modificarlos.

Los factores situacionales como la novedad, la predictibilidad y la incertidumbre tienen también incidencia en este proceso (Márquez, 2003).

La predictibilidad puede ayudar a crear técnicas de anticipación, sin embargo la novedad y la incertidumbre dificultan este tipo de estrategias y se los considera en muchos casos posibles factores coadyudantes de los estresores (González, 2004).

Por último, se tratarán los factores temporales. Se destacan entre ellos la inminencia y la duración. La inminencia se entiende también como incubación de la amenaza y cuanto más cercano se percibe el hecho, más incidirá en la evaluación. La duración tiene que ver con aquellas situaciones que se continúan en el tiempo, tiene influencia en el caso de las situaciones estresantes prolongadas, como también aquellas que durante un lapso corto de tiempo pero que su impacto es grande (Márquez, 2003).

Proceso de Afrontamiento

Lazarus define a este proceso «como el conjunto de esfuerzos cognitivos y conductuales que serán utilizados frente a demandas específicas». (Márquez, 2003)

Como en el caso de la evaluación, las estrategias de afrontamiento, son procesos y no rasgos estables de la personalidad (Márquez, 2003), si bien éstos últimos tienen incidencia en las diferentes elecciones. Estos procesos, también están influenciados por las mismas variables intervinientes en el proceso de evaluación, es decir variables temporales, personales y de entorno.

La finalidad de este proceso es modificar la relación con el entorno, reducir la tensión y volver al equilibrio.

Se pueden diferenciar dos tipos diferentes de estrategias de afrontamiento:

- a. *Las dirigidas al problema*: son aplicadas generalmente en casos en los cuales la situación puede ser cambiada o modificada, entonces las estrategias pueden ser del orden de la redefinición del problema, búsqueda de soluciones alternativas, inclusión de nuevas variables del entorno que no han sido tomadas en cuenta, etc.
- b. *Las dirigidas a la emoción*: son aplicadas para el caso en el cual no existe la posibilidad de cambiar o modificar la situación y por ende las estrategias serán procesos cognitivos destinados a disminuir el trastorno emocional, como la evitación, el distanciamiento, la atención selectiva, modificación del nivel de expectativas, etc. (Márquez, 2003)

Puede observarse en definitiva que los diferentes enfoques presentados no se contradicen, sino se complementan, ya que cada uno de ellos trata un nivel jerárquico diferente. El SGA de Seyle, se ocupa principalmente de la parte fisiológica, los aportes de Holmes y Rahe se refieren a las diferentes características del estresor y su impacto en el individuo. Finalmente la teoría de Lazarus, se centra en la subjetividad del individuo, cómo éste interpreta y decodifica acorde a su estructura, personalidad y el medio en el que está inserto, los estresores a los cuales está sometido.

Esto tres enfoques juntos dan una pauta más certera, acerca de la complejidad del estrés como un fenómeno bio-psico-social.

3.3 Diferentes tipos de Estrés

Hay que remarcar que no todos los estresores son iguales como tampoco la interpretación de los mismos por las personas lo son. Se han identificado dos tipos principales de estrés que es importante diferenciar:

1. ***Estrés Agudo*: El estrés agudo es el producto de una vivencia que es percibida como intensa o inclusive violenta, ya sea física o emocional, limitada en el tiempo pero que supera el umbral del sujeto⁴**
 - . Este tipo de estrés se lo encuentra en los trastornos que llevan su nombre o en el trastorno de estrés postraumático. (López-Mato, 2004)
2. ***Estrés Crónico*: Cuando el estrés se presenta prolongado en el tiempo, en forma continua, no necesariamente intenso, pero exigiendo adaptación permanente, se puede llegar a sobrepasar el umbral de resistencia del sujeto. Este tipo de estrés es el que es encontrado en los pacientes que cursan una depresión. (López-Mato, 2004)**

Cabe realizar la distinción entre ambos ya que son factores que influyen en patologías diferentes, además se ha encontrado que los marcadores biológicos entre el estrés agudo y el estrés crónico, son muchas veces opuestos⁵ (Bonet, 2001) (López-Mato, 2004)

4. Ver carga alostática en este mismo capítulo.

5. Mientras que en el estrés crónico hay una hiperactivación del eje adrenal como en la depresión, en el estrés agudo, no hay una hipercolesterolemia y el DST resulta negativo, es decir supresor a diferencia del estrés crónico que da una hiperrespuesta, o en otras palabras, no suprime. (Ver cap. 6)

3.4 Relación entre Estrés y Depresión

Vulnerabilidad

La relación entre estrés y depresión no es una simple relación de causalidad lineal, ya que como es sabido, no toda persona que está sometida al estrés necesariamente se va a deprimir. Es decir que se tienen que dar ciertas condiciones tanto del estímulo en sí, como del individuo y su entorno para que el resultado final de este estímulo a lo largo del tiempo, devenga patológico y se curse finalmente una depresión.

Los sujetos propensos a cursar una depresión deben poseer una cierta vulnerabilidad o una predisposición ya sea a nivel ambiental o fenotípico. (Stagnaro, 2001)

La vulnerabilidad puede ser definida como una disposición innata o adquirida en diversos momentos de la vida, aún en los muy tempranos; es decir es una potencialidad y no un destino irremediable e irreversible. (Stagnaro, 2001)

Esta perspectiva para entender la vulnerabilidad le otorga al concepto una fructífera utilidad, ya que permite articular los datos provenientes del patrimonio genético de un individuo, con los determinantes ambientales, ya sean tempranos o actuales y su interjuego con los diferentes sistemas neurobiológicos (López-Mato, 2004) (Sadek & Nemeroff, 2000)



Fig. 2: Modelo estrés-diátesis de la depresión. (Nemeroff, 1999)

Cabe destacar que Nemeroff ha propuesto un modelo neurobiológico⁶ (ver Fig. 2), en el cual figuran las series complementarias de Freud (López-Mato, 2004), este consideraba lo que hoy entendemos como causales genéticas, experiencias traumáticas tempranas y experiencias actuales (estresantes) en la patogénesis de las enfermedades. Se podría decir que ya desde esa época Freud daba las pautas para el fenotipo vulnerable.

Los primeros años de la vida de las personas producen consecuencias importantes que incidirán en la patogénesis de las enfermedades. A partir de estas experiencias tempranas adversas, se genera en el niño una vulnerabilidad que se manifiesta como una disposición a presentar determinados estados psicológicos como la vivencia de desesperanza, que luego se transformarán en la tendencia de expresar emociones como el miedo, la ansiedad y la depresión. (Bonet, 2003)

En modelos animales se ha experimentado con ratas y primates y se los ha sometido a estímulos estresantes continuos, como ser la separación de sus madres o inhibición de sus cuidados, mostraron luego cuando fueron adultos ser mucho más sensibles a los estresores que sus congéneres. Las respuestas a estos estresores fueron equivalentes desde los marcadores neurobiológicos y similar a la respuesta en humanos en situaciones de intensa ansiedad y depresión. (Bonet, 2001)

6. El modelo Estrés – Diátesis de la depresión propuesto por Nemeroff ha sido uno de los primeros que establece una relación entre los diferentes sistemas, los traumas tempranos, los factores genéticos y biológicos con la depresión.

El impacto de los eventos vitales adversos durante la infancia y su incidencia en el desarrollo de la depresión mayor en individuos adultos ha sido ampliamente documentado.

Se ha mostrado que los efectos del trauma vital temprano como abuso infantil (tanto físico como sexual), carencia de protección, nutrición o apoyo emocional y pérdida de alguno de ambos padres en la infancia temprana, son considerados como factores de riesgo para el ulterior desarrollo de trastornos afectivos (Sadek & Nemeroff, 2000) (Bonet, 2001). Mullen y su equipo de colaboradores en 1996 mostraron en una investigación realizada que mujeres abusadas en la infancia tienen cuatro veces más posibilidades de desarrollar depresión mayor una vez adultas que aquellas que no habían sido abusadas.

En un estudio en 1997 que Mc Cauley y colaboradores realizaron con 1931 mujeres, reveló que aquellas con un historial de abuso sexual y físico exhibieron más síntomas de depresión y ansiedad además de realizar intentos de suicidio más frecuentes que mujeres sin historia de abuso (Sadek & Nemeroff, 2000). Se mostró también en ese mismo estudio que la magnitud del abuso se correlaciona positivamente con la severidad de la depresión (Bonet, 2001).

Ansiedad y Estrés

La ansiedad está muy relacionada con la depresión, ya que en aproximadamente el 70% de los casos de pacientes que se los diagnostica con un trastorno depresivo grave, se encuentra también el componente de la ansiedad. (Hales et al., 1998)

Si bien no es el propósito de este trabajo desarrollar el tema de la ansiedad, ya que para esto haría falta un trabajo específico, exclusivo y exhaustivo para poder abarcar toda su complejidad.

De todas maneras es importante diferenciar entre estrés y ansiedad, ya que existe cierta ambigüedad en ambos conceptos, muchas veces se los confunde y si bien están conectados, no lo están en un mismo plano. Se ha definido al estrés como un estado general de adaptación a un cambio que engloba, procesos cognitivos, emocionales y fisiológicos. Por lo tanto el estrés no conduce a la ansiedad, sino que la incluye, es decir que cuando uno está en estrés, por defecto está ansioso. Si se toma la definición de Seyle de estrés, la ansiedad estaría en el primer paso que es la reacción de alarma (López-Mato, 2004). Es decir que el estrés es el proceso por el cual el individuo tiende a adaptarse, llegar a un nuevo equilibrio tras un cambio y adaptarse a él, la ansiedad es la respuesta emocional que implica someterse a la demanda adaptativa.

Del Estrés hacia la Depresión

Una vez que el estresor impacta en el sujeto, se inicia el proceso de evaluación, reevaluación y afrontamiento acorde a lo explicado anteriormente. Este es un proceso de demanda adaptativa⁷, el cuerpo según el SGA se encuentra en la llamada fase de alarma, y por ende el organismo se encuentra en alerta, buscando las opciones de afrontamiento más efectivas. En esta fase el tono de ansiedad basal se eleva, dando una pauta endógena de que el organismo está activado para enfrentarse a esta situación. (López-Mato, 2004)

Si como consecuencia de una exitosa estrategia de afrontamiento, se reduce la disonancia cognitiva y los reguladores endógenos logran una adaptación efectiva, se llega a una situación de equilibrio⁸ y adaptación exitosa.

En el caso que el organismo no logre esta adaptación, la demanda seguirá vigente, la disonancia cognitiva por ende también y el organismo sigue activado, no puede reducir el alerta ni la capacidad de respuesta, pero a la vez no puede sostener el gasto de energía y por ende debe adaptarse a esta nueva situación. (López-Mato, 2004)

En esta etapa el incremento de la ansiedad es significativo y por lo tanto se torna impaciente, irascible e intolerante, esto demuestra la baja capacidad del individuo a adaptarse a cualquier demanda por pequeña que sea. Comienza a haber pérdida de la libido como modo de ahorro de energía, leve anhedonia y disminución de los intereses sociales. (López-Mato, 2004)

En lo que respecta al pensamiento hay una tendencia a rigidizarlo, disminuyendo la posibilidad de dudas y conflictos para no agrandar la disonancia cognitiva y el desequilibrio de los reguladores endógenos en el sistema. Este comportamiento se podría catalogar ya dentro de un comportamiento depresivo o una depresión enmascarada (Bonet, 2001), pero el individuo lo hace a fin de optimizar sus recursos ante la imposibilidad de enfrentarse exitosamente con el estresor y para evitar nuevos embates de estímulos que puedan dañarlo aún más en esta situación de desequilibrio. (López-Mato, 2004)

Cuando las estrategias de enfrentamiento del sujeto fracasan y la demanda adaptativa continúa, se pasa a la tercera fase que es la del agotamiento.

8. Expresamente se puso «llega» y no «vuelve» al equilibrio ya que no necesariamente este equilibrio sea la homeostasis, sino bs sistemas entre sí llegarán en la mayoría de los casos a un equilibrio dinámico (Ver concepto de alostasis en este capítulo)

La capacidad adaptativa en esta etapa se extinguió, es decir que los recursos del sujeto se han acabado y la única opción que le queda para poder de alguna manera resguardarse ante la imposibilidad de enfrentar al estresor, es utilizar un recurso de emergencia que es el aislamiento.

Este es el período en el cual el sujeto se encuentra con un grado de depresión clínica propiamente dicha (López-Mato, 2004). Si continua esta situación, las conductas de repliegue se hacen cada vez más claras hasta llegar a máximas. Tanto cognitivamente como fisiológicamente, arribado a este estadio el sujeto no puede cumplir con sus necesidades básicas como comer, asearse, etc. y el riesgo de autólisis es máximo. (López-Mato, 2004).

Esta secuencia estrés – depresión se ha experimentado ampliamente en modelos no farmacológicos de depresión utilizados con animales, en los cuales se los somete a estresores permanentemente sin que puedan lograr adaptarse, se puede observar que pasan las diferentes fases del SGA¹⁰ y se puede observar que a medida que van persistiendo los estresores, los organismos siguen en estado de alerta, demostrando altos grados de ansiedad, hasta desgastarse y llegar a conductas depresivas y en algunos casos hasta la muerte. En el caso de los modelos con roedores en los cuales se les proporciona estímulos eléctricos sin importar su conducta, se puede observar que al principio intenta adaptarse, luego se lo puede observar que está sobresaltado, hiperalerta y ansioso, ante cualquier movimiento, siguiendo con esta rutina, su conducta comienza a retrotraerse, hasta renunciar (give-up) y morir. Lo mismo ocurre con la prueba de natación, en la cual se coloca al roedor en un recipiente lleno de agua y sin posibilidad de salida. En un principio intenta nadar pero luego de un tiempo, al percatarse que no tiene salida, deja de nadar y se ahoga. Esto demuestra una conducta depresiva con un máximo grado de autólisis.

En los primates se usó el modelo de separación en los cuales se aparta a la madre de su cría, al principio se verifica una conducta de gritos, exaltación y ansiedad, luego prosigue la fase de desesperanza en la cual aparece el retrotraimiento, el aislamiento y los síntomas de la depresión. (López-Mato, 2004)

3.5 Alostasis y Carga alostática

Hasta aquí se ha trabajado con el concepto de equilibrio y expresamente se evitó hasta aquí, el uso de homeostasis¹¹. Este concepto fué utilizado por Seyle en los años 30 lo utilizó para denominar al conjunto de fuerzas que regulan funciones que afrontan las amenazas al equilibrio del organismo vivo. Este concepto fue fundamental para la fisiología y la fisiopatología en medicina y luego se extendió a muchos otros campos (Bonet, 2003). Esta regulación lleva al organismo al mismo punto de equilibración a través de un mecanismo de retroalimentación negativa.

La homeostasis tiene que ver con un sistema cerrado, mientras que los cambios inherentes al ser humano en los vastos campos con los cuales interactúa, requieren respuestas adaptativas complejas e integradas a todos los sistemas, (Sivak, 2003.)

Es por esta razón que existe la necesidad de completar y complementar el concepto de homeostasis, ya que éste no llega a explicar toda la complejidad interviniente en los procesos de adaptación del sujeto.

Bruce McEwen de la Universidad Rockefeller publicó una serie de trabajos a partir de los años 90 acerca de un nuevo concepto que lo denominó *alostasis*.

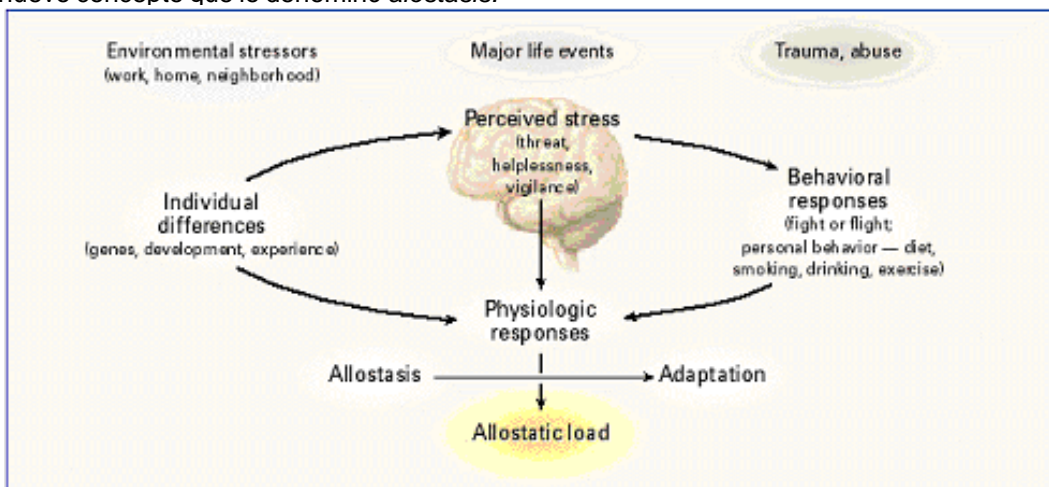


Fig 3: El estrés y el desarrollo de la carga alostática (allostatic load). Extraído de «Protective and Damaging Effects of Stress Mediators» (McEwen, 1998)

10. En este caso dado se toma mas en cuenta lo fisiológico emocional ya que lo cognitivo es menos relevante.

11. Se seguirá haciendo uso en los lugares donde se considerará apropiado, como sistemas cerrados en los cuales el principio de equilibrio es homeostático.

La alostasis es definida como la habilidad de llegar o mantener una estabilidad a través del cambio (McEwen, 1998). En otras palabras, la alostasis es un proceso activo y complejo que en definitiva permite mantener la homeostasis (Bonet, 2003).

En estos procesos adaptativos el logro de la gratificación, la recompensa o cierto equilibrio implica un éxito temporal tras el cual se requerirán nuevas adaptaciones a los cambios. Se podría decir que la alostasis se refiere a la calidad de vida y una concepción dinámica y ecológica de la salud (Sivak, 2003)

El concepto de alostasis implica cambios en todos los sistemas y la estabilidad no necesariamente se conseguirá con la vuelta al equilibrio anterior al modo de la homeostasis, sino de un nuevo equilibrio a partir de nuevas experiencias y modos de afrontamiento. (McEwen, 1998).

Como se ha explicado en este capítulo, el estrés es un proceso que está relacionado con varios factores, personales, temporales, ambientales, etc.

Estos son traducidos por medio de un proceso cognitivo (según el modelo de Lazarus) y en relación a este proceso, van a determinarse las respuestas fisiológicas y conductuales de un individuo.

Es decir, que el ambiente, constantemente cambiante, a partir de la evaluación cognitiva, genera respuestas neuroinmunoendócrinas que van a estar condicionadas por las diferencias individuales dadas por la genética, experiencias tempranas durante el desarrollo y los patrones de respuesta conductuales que se instalarán posteriormente por medio del aprendizaje. (Bonet, 2003) (Ver Fig. 3)

Este proceso de alostasis genera una inversión de recursos, de todos los sistemas para que pueda llegar a una adaptación exitosa, aunque también puede conducir a una patología. Estos esfuerzos de adaptación que realiza el sujeto tienen un costo que se va incrementando y acumulando a lo largo de la vida (Bonet, 2003), es decir que la adaptación constante frente a los cambios (alostasis) tiene un costo y se lo define como carga alostática. (Bonet, 2003)

Este nuevo concepto se completa lo antes expuestos en este capítulo y lo complementa, ya que el camino a la patología será diferente en cada individuo y dependiendo de la vulnerabilidad personal del sujeto. La carga alostática se hace significativa para el entendimiento del proceso de agotamiento de recursos y el posterior colapso de los sistemas llegando a la patología, es decir en este caso la depresión.

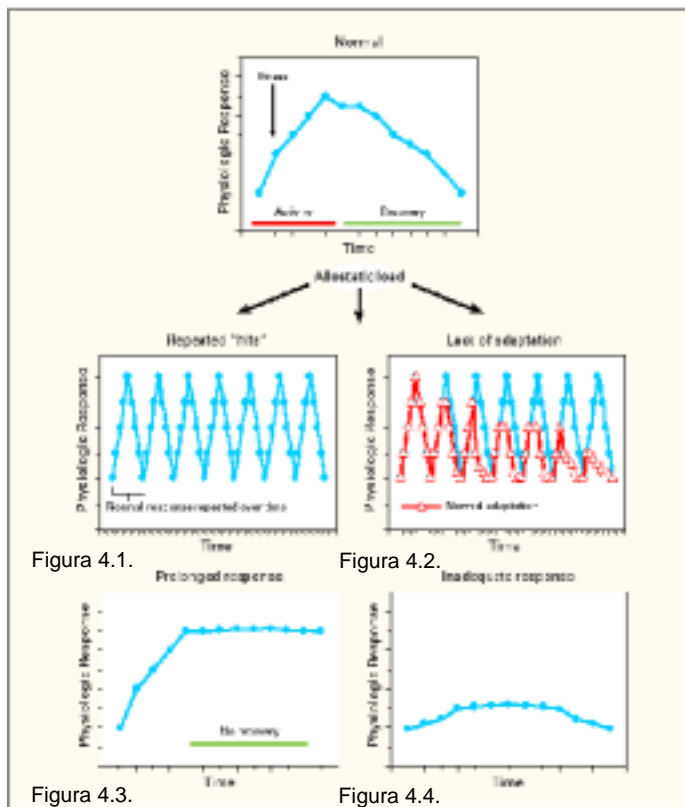


Fig 4: Tipos de carga alostática. Extraído de «Protective and Damaging Effects of Stress Mediators» (McEwen, 1998)

Las diferentes respuestas a estresores se las puede analizar desde el concepto de carga alostática. Una respuesta de estrés normal (fig. 4.0), incluye un período de actividad durante el cual se produce dicha respuesta y un período de recuperación en el que esa actividad cesa. Esto coincide con el momento en que el sistema vuelve a la estabilidad.

McEwen propone que se pueden presentar cuatro situaciones diferentes, en las cuales se podría generar la carga alostática. La primera situación (Fig. 4.1) es el cambio constante, todo el tiempo frente a una situación nueva; el sujeto no termina de resolver una situación que ya surge otra, es decir que se encuentra enfrente de estresores en forma continua. La segunda (Fig. 4.2) ilustra la falta de adaptación, es decir que cada vez que se enfrenta a la situación estresora tiene una respuesta de estrés no adaptada. La tercera situación (Fig. 4.3) es una respuesta de estrés prolongada en la cual no hay período de recuperación. Ésta sería la curva típica que vemos en la depresión en la que el sujeto no puede frenar la respuesta de estrés. En este caso la depresión sería un resultado psicopatológico a largo plazo de la carga alostática. Por último, la cuarta situación (Fig. 4.4), vemos que no se puede montar una respuesta de estrés efectiva, no se alcanza a desarrollar una respuesta de estrés adecuada y se produce patología por falta de la misma. Es decir, el funcionamiento deficiente de un sistema lleva a una actividad compensatoria de otros. (Bonet, 2003)

Este concepto de homeostasis en el cual el sujeto debe invertir recursos y energía cambiando todo el tiempo para poder mantener la estabilidad, es fundamental para completar el entendimiento acerca del estrés y su incidencia en la depresión.

4. Sistema Nervioso (SN) y TDM

4.1 Conceptos Generales

La etiopatogenia de la depresión, se la han adjudicado durante mucho tiempo a los factores bioquímicos como la serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA) y dopamina (DA). 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 estaba asociada con una deficiencia de NA, en ciertas regiones del cerebro, mientras que la manía se asociaba con un exceso de NA. (Sadek & Nemeroff, 2000)

A partir de de allí se han postulado las teorías bioquímicas que se han relacionado con el déficit de estos neurotransmisores (NT) en el espacio intersináptico. Siguiendo esta línea, posteriormente se han probado que ciertos fármacos que inhiben la captación de ciertos neurotransmisores (NT) y aumentan la disponibilidad sináptica de éstos o que inhiben su metabolismo, son tratamientos efectivos de la depresión (Hales et al., 1998). Las hipótesis que se habían postulado han sido las llamadas «Hipótesis de las aminas biógenas o monoaminas» dado que en las mismas se postula que la causa de la depresión, reside en el déficit de los NT como la NA, DA y 5-HT. Rápidamente, con el avance de las investigaciones, se ha visto que estas hipótesis eran simplistas, debido a que no tomaba en cuenta el rol de los receptores, los procesos intraneuronales y la incidencia de otros sistemas. (López-Mato, 2004).

4.2 Noradrenalina y Depresión

El sistema noradrenérgico está compuesto por neuronas que envían proyecciones ascendentes hacia la mayor parte del cerebro, especialmente el tálamo, hipotálamo, el sistema límbico y la corteza cerebral, las cuales inciden sobre funciones esenciales como el nivel de conciencia, la memoria y el estado de ánimo, entre otras. (Bear et al., 1998)

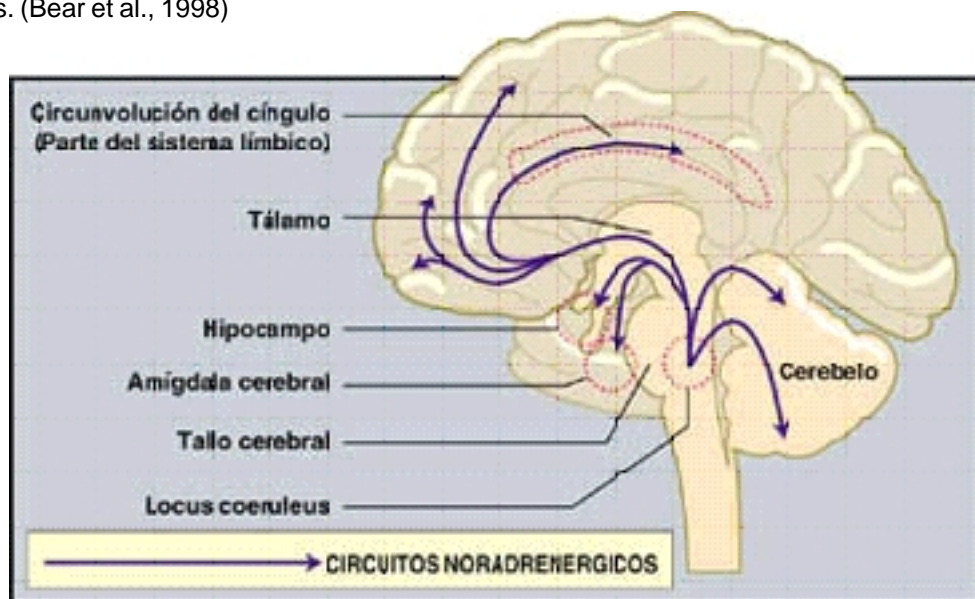


Fig. 5: Circuito NA, en el se puede observar las diversas áreas fundamentales de incidencia de este NT. Extraído de «conceptos fundamentales la depresión» por ILADIBA, 2002)

En un principio se pensaba que el déficit de NA en el espacio intersináptico era causal de depresión. Se pensó que cualquier agente estimulante del sistema cerebral noradrenérgico, podría tener un efecto antidepressivo. Esto se basó en los primeros descubrimientos que se habían hecho con la *Reserpina*, un fármaco que se usó para combatir la hipertensión. Este actuaba deplecionando las reservas de NA y en esos estudios se había observado que, ocasionalmente tenía efectos depresivos. (Leonard, 1997)

La hipótesis monoamínica resultó incompleta y no explicaba la latencia del efecto terapéutico, que se produce después de tres semanas de tratamiento. Además, un hecho que refuerza la vulnerabilidad de esta teoría fue el hallazgo de nuevas sustancias, que provocan un incremento de monoaminas en la hendidura sináptica, pero que no tienen efecto antidepressivo (Hales et al., 1998). Es decir, que la suposición por la cual el TDM se produce por un déficit en el NT solamente, no alcanzó para explicar sus causas.

Luego de las teorías monoamínicas se han investigado nuevas teorías que se basaron en diferentes mecanismos, como la inhibición de la degradación de los NT por la MAO¹², la prolongación del contacto de NT con los respectivos receptores, la densidad y sensibilidad de los receptores, el proceso de los segundos mensajeros, etc. (Hales et al., 1998).

Para poder estudiar la incidencia de la NA en la depresión, se utiliza la medición de los niveles de MHPG¹³ (3-metoxi-4-hidroxifenilglicol). Esta es un catabolito suyo, que se dosa en orina y LCR. Es decir que a partir de los niveles de MHPG se podría inferir acerca de los niveles de NA y así correlacionar entre los diferentes tipos de depresión.

Se hubiera podido esperar que el dosaje de MHPG estuviera reducido en pacientes deprimidos, pero lamentablemente no sólo que no se ha encontrado esta relación sino que algunos estudios revelaron justo lo contrario (Sadek & Nemeroff, 2000).

Este hecho un tanto confuso es posible entenderlo dado que el dosaje de MHPG se efectuó comúnmente en orina. Cabe aclarar que este dosaje mide principalmente los niveles de NA pero en el sistema nervioso periférico, lo que pudo inducir a errores, ya que no es clara la relación entre los niveles periféricos y centrales de NA.

En líneas generales, se puede afirmar que el MHPG urinario en sí mismo no se considera un índice aceptable para el diagnóstico o predicción de la respuesta al tratamiento. Cuando se han realizado las mediciones de MHPG en LCR, se ha encontrado en forma sistemática en individuos con depresión grave, que sus valores son inferiores a los valores de los individuos de control. Así se ha llegado a un método más confiable que indica la disfunción del sistema noradrenérgico y su relación con la depresión. (Alamo C. et al., 2002a) (López-Mato, 2004)

4.3 Serotonina y Depresión

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es sintetizada por células localizadas en el núcleo del rafe dorsal y locus coeruleus, principalmente. Se sabe que la 5-HT es un NT muy extendido en el organismo, según investigaciones hechas, parece tener una función muy importante en las manifestaciones afectivas (Lopez-Mato, 2004). Las neuronas serotoninérgicas envían fibras ascendentes hacia la corteza cerebral, el sistema límbico, el tálamo, el hipotálamo y los ganglios basales. Dichas proyecciones intervienen en diversas funciones corticales como el estado de ánimo, el afecto, el nivel de conciencia, el apetito, la temperatura corporal y el sueño. Regulan la producción de algunas hormonas como cortisol, prolactina y somatostatina (ILADIBA, 2002). (Ver fig. 6).

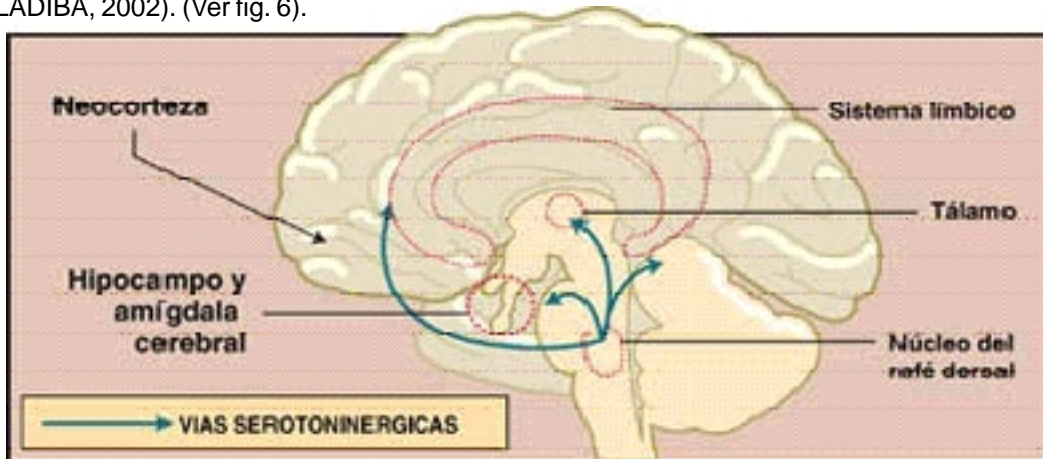


Fig. 6. Circuito Serotoninérgico, extraído de «Conceptos contemporáneos de la depresión» ILADIBA, 2002.

13. Hay autores que lo denominan también MOPEG.

La hipótesis serotoninérgica o indolamínica de la depresión ha sido formulada de diversas maneras. En principio la primera teoría fue postulada de forma similar que la anterior es decir que el déficit de 5-HT producía depresión. Además del modelo equiparable al del déficit noradrenérgico, se ha propuesto también que su deficiencia aumenta la vulnerabilidad tanto a la depresión como a la manía, se formuló la «hipótesis permisiva» que propuso que su déficit haría factible la descompensación psíquica causando depresión como consecuencia de la caída en los niveles de NA (Sadek & Nemeroff, 2000). Ya en ese entonces se comenzó a pensar que más de un NT podría estar implicado en la depresión.

Un hecho a remarcar es que la 5-HT no pasa la barrera hematoencefálica y por lo tanto no se puede administrar de forma directa. Los descubrimientos de los efectos de la misma se han podido rastrear a partir de los fármacos inhibidores de la MAO entre otros.

Esta hipótesis fue sustentada por hallazgos. Primero, la investigación con animales indicó que es necesario un sistema serotoninérgico intacto para el óptimo funcionamiento de las neuronas de NA. Segundo, los psicofármacos que incrementan las concentraciones de 5-HT en el espacio intersináptico, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT (ISRS), probaron ser terapéuticamente efectivos. (Sadek & Nemeroff, 2000)

Además en otras investigaciones, se ha rastreado la disfunción de la 5-HT a través de la tasa de triptófano, producto precursor de la serotonina, en el plasma y la del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), el principal catabolito de la serotonina, en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la orina.

Como en el caso de la medición de MHPG con respecto a la NA, toda medición de los niveles de 5-HT periférico, es muy poco representativa de la actividad central, ya que el 95% de la 5-HT del organismo pertenece al tracto intestinal. Una prueba más confiable sería dosarla en LCR, como en el caso de la NA. Se ha observado que en pacientes con depresión grave, los valores de 5-HIAA se encontraban reducidos significativamente con respecto a los individuos de control. (López-Matto, 2004)

Siguiendo estos hallazgos, se hace evidente que sería reduccionista hipotetizar que el déficit de 5-HT sería la causa de la depresión, ya que se podría aducir de la misma manera que podría ser un exceso en la actividad de la MAO (Bonet, 2001). Es decir que encasillar a la 5-HT con una única función, esto es regulando los estados de ánimo en forma exclusiva y excluyente, es algo limitado, ya que investigaciones posteriores han ofrecido nuevas facetas.

4.4 Receptores y Depresión

Los esfuerzos realizados para identificar anomalías bioquímicas consistentes en los pacientes con trastornos del estado de ánimo sólo han tenido un éxito parcial. Entre estos esfuerzos están la determinación de los niveles urinarios, sanguíneos, cerebral y en el LCR de MHPG y 5-HIAA.

En la actualidad se dispone de datos que indican que las alteraciones del sistema neurotransmisor pueden ocurrir por cambios en el *número o sensibilidad* de los receptores pre y postsinápticos en el SNC, sin una necesaria alteración en la cantidad del neurotransmisor mismo.

Esta línea que aduce la posible causa de la depresión estaría relacionada con una anormal regulación de la sensibilidad del receptor o con el número de los mismos más que con deficiencias en el NT, explicaría en cierta manera las razones del retraso de un par de semanas en la aparición de los efectos terapéuticos del tratamiento con ATD (antidepresivos) estando esto relacionado con alteraciones tiempo-dependientes en la sensibilidad y el número de los receptores catecolamínicos e indolamínicos (Bonet, 2001). Cabe destacar en este momento y diferenciar entre la sensibilización de los receptores y la densidad de ellos, la primera se refiere a la eficacia y funcionalidad, mientras que la segunda se refiere al número de los receptores.

De todas maneras estos hallazgos han hecho posible una nueva línea de ATD cuyo rol es actuar más a nivel de los receptores, produciendo efectos pre y postsinápticos. El principio residía en la observación de la permanencia de NA y 5-HT en el espacio sináptico y por ende se actuó para evitar la recaptación del NT. Esto sentó la base de una teoría de recaptación en el mecanismo de acción de estos agentes y proporcionó más pruebas sobre el papel de estos neurotransmisores sobre la etiología de los trastornos del estado de ánimo. (Hales et al., 1998)

Si bien se ha avanzado, los ATD de uso actual que son inhibidores de la recaptación de 5-HT (IRSS) o de NA (IRNA) o de ambos (IRNS,) no han explicado totalmente la etiopatogenia de la depresión. Comenzaron a surgir las imperfecciones de esta teoría con las nuevas investigaciones de los mecanismos de acción, tanto de los sistemas de 5-HT como de NA.

La inhibición de la recaptación se produce a las pocas horas, mientras que la mejoría del estado de ánimo se produce varias semanas después, es decir que si bien el efecto de permanencia del NT en el espacio sináptico es efectivo, como en el caso de las teorías monoaminérgicas no pueden explicar la latencia del efecto terapéutico.

Adicionalmente se conocieron inhibidores de la recaptación, como la anfetamina y la cocaína que no poseen un efecto ATD. Por último existen ATD efectivos (ej., imipramina, tianeptina, etc.) que poseen efectos prácticamente nulos sobre la inhibición de la recaptación. (Hales et al, 1998)

A medida que se ha estudiado más acerca de los receptores, se han desarrollado teorías más completas sobre su rol en general y en particular lo relacionado con el TDM. A partir de la unión receptor-NT (acoplamiento), se inicia un largo y complejo proceso de transmisión intraneuronal cuya incidencia no es sólo en la timia, sino también en la neurogénesis, sinaptogénesis, neurotoxicidad, plasticidad neuronal y apoptosis que afectan la mayoría de las funciones superiores. (Lopez-Mato, 2004).

Acorde a la observación del comportamiento de los receptores en el TDM, se han encontrado que algunos de ellos presentan una hiperregulación (up-regulation)¹⁴, como también lo opuesto, hiporregulación (down-regulation). Estos procesos se dan tanto en receptores pre como postsinápticos, teniendo diferentes consecuencias en los efectos que éstos producen.

Investigaciones adicionales con ATD han indicado que el cambio de densidad y sensibilización de los receptores, coinciden con el tiempo de la aparición de los efectos terapéuticos con lo cual da una pista acerca del funcionamiento de este proceso y su relación con el TDM.

Sin embargo, el hecho es que este fenómeno regulador no es universal para todos los antidepresivos y que, por otra parte, no todos los que inciden sobre la densidad de los receptores tienen efecto ATD. Esto cuestiona la posibilidad de que este mecanismo adaptativo receptorial sea el único responsable del efecto terapéutico.

Como consecuencia de lo expuesto, comienza a existir una mayor apreciación de la complejidad en la transmisión sináptica y sus efectos, ya que si bien los descubrimientos y el avance de los ATD en el tratamiento de la depresión es evidente y en muchos casos efectivo, todavía las explicaciones acerca de los mecanismos de acción que causan este trastorno no son concluyentes y exhaustivos.

En realidad, va quedando cada vez más claro que los NT regulan todos los procesos que ocurren dentro de las neuronas. Además, se ha reconocido que los efectos de los NT sobre las neuronas diana no son directos, sino que se producen a través de cascadas bioquímicas de mensajeros intracelulares, siendo los responsables del amplio espectro de respuestas biológicas que se producen en la neurona, incluyendo las modificaciones en la expresión genética de las mismas. (Alamo et al., 2002a)

4.5 Mecanismos de Acción Sinápticos

En la sinapsis tanto de NA como de 5-HT existen varios tipos de receptores: en el caso de la NA, son receptores adrenérgicos denominados α y β , en el caso de la 5-HT tiene una estructura análoga.

En el caso de la NA los receptores adrenérgicos no constituyen poblaciones homogéneas sino, por el contrario, existen subgrupos perfectamente caracterizados. En la actualidad han sido identificados tres subtipos α ($\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$), y tres β ($\beta 1$, $\beta 2$ y $\beta 3$). Los receptores que han sido estudiados y se ha encontrado que intervienen en la depresión son principalmente los $\alpha 1$, $\alpha 2$ y los $\beta 1$ que son postsinápticos, aunque el $\alpha 2$ es también presináptico y regula la liberación del NT. (Lopez-Mato, 2002)

En el caso de la 5-HT se conocen 14 tipos diferentes de receptores. Entre los más importantes son 5HT1A y 5HT1D (presinápticos) y 5HT1A, 5HT1D, 5HT2A, 5HT2C, 5HT3, 5HT4 (postsinápticos).

Los 5HT1A son autorreceptores¹⁵, pudiendo ser presinápticos y así controlar la liberación de 5-HT acorde a los niveles de este NT en el espacio intersináptico. Puede ser postsináptico donde se genera parte de la neurotransmisión serotoninérgica y es uno de los receptores más estudiados con respecto a su rol en la depresión, ya que contribuye en gran medida al perfil terapéutico de los IRSS¹⁶. Los 5HT1 de la terminación axonal presináptica cuando son estimulados, bloquean la liberación de 5-HT. Un tercer receptor inhibitor de la neurona serotoninérgica es el $\alpha 2$ presináptico localizado en la terminación axónica. Puede inhibir la liberación de 5-HT cuando es ocupado por la NA. (Ferre, 2003)

El receptor postsináptico 5HT2A cuando es estimulado causa agitación, ansiedad, insomnio y disfunción sexual, se cree que este receptor también es fundamental en la actividad terapéutica de los IRSS. El receptor 5HT3 cuando se estimula causa los efectos secundarios gastrointestinales de los IRSS. (ver Fig. 7)

Cuando disminuyen los niveles de 5-HT en la terminal sináptica, los receptores presinápticos $\alpha 2$ adrenérgicos y 5-HT1A producen señales intracelulares que incrementan la tasa de liberación de NT. Sin embargo, cuando este mecanismo fracasa y la depleción de neurotransmisor se hace crónica, aumenta el número y la sensibilidad de dichos receptores, según el proceso que fue detallado más arriba. Se puede también observar la relación entre los sistemas de NA y 5-HT que no son independientes e interaccionan entre sí. (ILADIBA, 2002)

14. también se lo llama aumento de la densidad del receptor

15. Sólo aceptan el neurotransmisor de su neurona, en este caso 5-HT.

16. Inhibidores de la recaptación de serotonina.

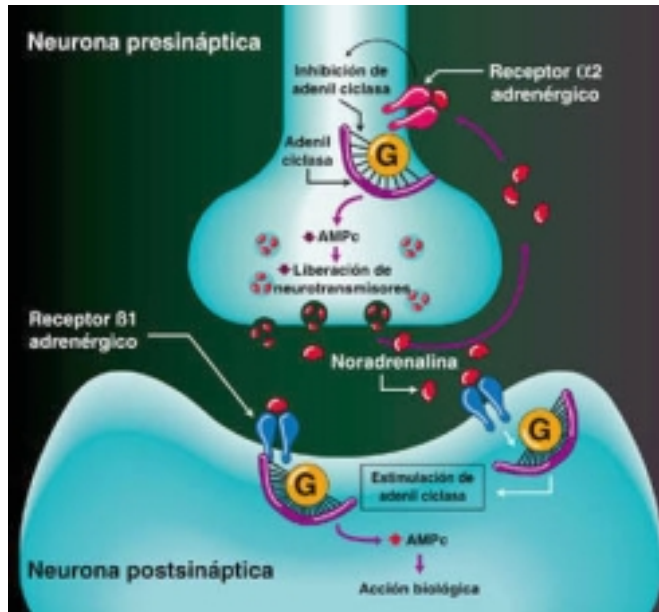
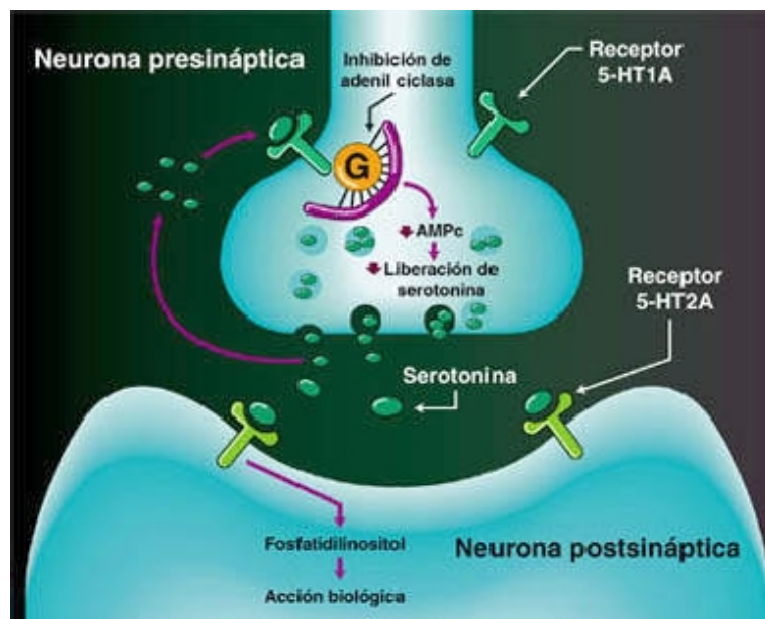


Fig. 7a y 7b Sinapsis 5-HT (arriba) y NA (abajo). Los receptores pre y postsinápticos ejercen importantes efectos intracelulares, mediados por segundos mensajeros. (Extraído de «Conceptos fundamentales de la de depresión» ILADIBA, 2002)



4.6 Procesos Intraneuronales

La unión del NT con el receptor postsináptico produce una serie de acontecimientos bioquímicos dentro de la célula relacionados con segundos mensajeros dependientes de la activación de *proteínas G* (ver Fig. 8).

Una vez activada ésta última, luego de haberse unido el NT con el receptor postsináptico, activa una proteína efectora, la enzima intracelular adenilciclase.

Esta enzima cataliza la reacción química del ATP¹⁷ en *adenosinmonofosfato cíclico* cAMP que puede difundir en el interior del citosol. Es decir que el primer mensaje químico producido por la liberación del NT en el espacio sináptico, es convertido por el receptor en un segundo mensajero que en este caso es el cAMP. (Bear et al., 1998)

El efecto del cAMP es estimular otra enzima que se denomina *proteinkinasa A* (PKA) que cataliza una reacción química llamada *fosforilización*¹⁸ y cuyo principal rol de estas kinasas es la de amplificar las señales a través de este proceso.

17. Es el producto del metabolismo oxidativo de las mitocondrias.

18. La fosforilización es la transferencia de grupos fosfato (PO₃) desde el ATP hasta lugares específicos de las proteínas de las células.

A nivel molecular el siguiente paso es la activación de *factores de transcripción*¹⁹ o terceros mensajeros como el caso del CREB²⁰ que puede cambiar la conformación de una proteína y finalmente su actividad. La sensibilización y la densidad de los receptores postsinápticos depende en parte de la fosforilación de estas enzimas. Las quinasas serían los terceros mensajeros, mientras que el ARNm y los factores de transcripción serían los cuartos mensajeros. (López-Mato, 2004)

Cabe recalcar, que las proteínas G se las puede subdividir en dos clases Gs y Gi que corresponden a estimuladoras e inhibitoras respectivamente. En el caso de la postsinapsis interviene la Gs, mientras que en la presinapsis la Gi.

En la presinapsis el proceso es similar aunque la diferencia es que luego de unirse el NT con el receptor éste activa la proteína Gi que inhibe la producción de adenilciclase y así se consigue una reducción de cAMP y como consecuencia final la reducción de la liberación de NT. Es decir que el receptor en la presinapsis junto con toda la cadena de mensajeros forman una retroalimentación negativa funcionando como reguladores de la liberación del NT²¹.

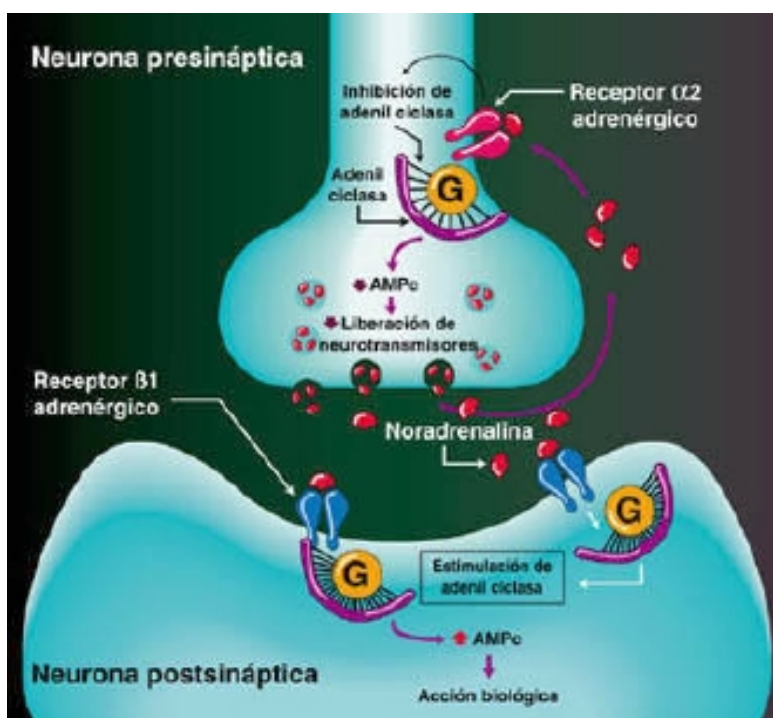


Fig. 8: Proceso intracelular de segundos mensajeros. A partir de la unión del NT (primer mensajero) con el receptor se produce una serie de procesos que tienen incidencia a nivel del ADN, incidiendo en la funcionalidad y formación de proteínas, entre ellas los receptores, como también sobre la neurogénesis, sinaptogénesis, neurotoxicidad y plasticidad neuronal. (Extraído de «Conceptos fundamentales de la depresión» ILADIBA, 2002)

4.7 Neurogénesis, Sinaptogénesis, Plasticidad Neuronal y Depresión

Tal como se ha visto en el ítem anterior, los mecanismos de acción sinápticos producen una cascada de procesos intracelulares de transmisión de segundos mensajeros que actúan a nivel de la expresión genética tal como fue planteado por Dumas en 1997 en lo que llamó la «Teoría genómica de la depresión».

Es decir que actualmente y según esta nueva concepción se podría considerar a la depresión como una patología del *trofismo neurona*²², dado que la exposición a estresores y la permanencia de los mismos, dan lugar a una retroacción o atrofia de las conexiones sinápticas (Cereseto & Ferrero, 2003).

El factor CREB interviene en la regulación endógena de uno de los factores más investigados que se lo denomina BDNF (*brain-derived neurotrophic factor* o factor neurotrófico cerebral). Este factor juega un papel principal en la neurogénesis y sinaptogénesis, en ausencia de éste, las células entran en procesos de muerte celular programada o apoptosis. Se ha investigado que para que se obtenga un efecto antidepresivo, se debe activar el CREB. Una vez activado (fosforilado, CREB-P) se unirá al ADN activando a su vez una serie de genes entre los cuales se encuentra el del BDNF. (Cereseto & Ferrero, 2003).

19. Es el pasaje de información de ADN a ARNm que es fundamental en la producción y modificación de las proteínas. Estos factores son proteínas nucleares que actúan como mensajeros de la transducción de la señal desde el citoplasma al núcleo.

21. Hay una línea de ATD que funcionan sobre la inhibición de estos receptores, incrementando finalmente la producción del NT.

22. Alteraciones morfológicas

Se ha observado en diferentes investigaciones que en pacientes diagnosticados con depresiones severas, recurrentes o añosas, una disminución de la expresión del BDNF en distintas áreas hipocampales e inclusive se ha encontrado a través del estudio por imágenes que el volumen hipocampal se ha reducido (López-Mato, 2004), también se ha encontrado en casos similares aparte de lo expuesto y como compensación a la falta de BDNF un aumento en la densidad de sus receptores. (Cereseto & Ferrero, 2003)

Según Duman, el aumento del factor BDNF sería el responsable de aumento de neuronas hipocampales y sería el factor fundamental en el remodelado neuronal necesario para el efecto antidepresivo del tratamiento, es decir que sería el responsable de revertir la atrofia producida por la depresión. (Cereseto & Ferrero, 2003)

Los cambios tróficos son de suma importancia, pero lo son también los plásticos, es decir aquellos que tienen que ver con la conexión sináptica especialmente a nivel hipocampal, que tiene repercusión a nivel cognitivo y en la formación de la memoria. El tratamiento antidepresivo, debería evaluar su efectividad, más a nivel de los cambios en la plasticidad neuronal²³ que a nivel de la supervivencia neuronal (Cereseto & Ferrero, 2003). La típica disminución de volumen por atrofia, con o sin pérdida de neuronas, en algunas zonas cerebrales, especialmente en el hipocampo y la corteza prefrontal, explicaría los síntomas cognitivos en la depresión. (Varela, 2003)

Se han investigado indicadores para poder evaluar los niveles de conectividad sináptica, se lo hace por medio de técnicas electrofisiológicas, se miden dos fenómenos neurofisiológicos, potenciación a largo plazo (LTP) y depresión a largo plazo (LTD) que hacen referencia al aumento y a la disminución de la conectividad sináptica respectivamente. Los resultados apoyan la teoría de Duman, es decir, que en pacientes que sufren de estrés crónico o depresión induce a LTD indicando una disminución en la conectividad sináptica. (Cereseto & Ferrero, 2003)

El aumento de NA y 5-HT en el espacio intersináptico, luego de un tratamiento antidepresivo, desencadena el proceso de segundos mensajeros que concluye con la activación del CREB y finalmente del BDNF, reestableciendo los trofismos y la plasticidad neuronal. (Varela, 2003)

El sistema serotoninérgico es sin lugar a duda el blanco de toda estrategia para el tratamiento antidepresivo. Para esto el sistema NA debe funcionar correctamente, porque en muchos casos receptores adrenérgicos presinápticos modulan la respuesta de 5-HT. El aumento de la actividad de 5-HT por el tratamiento antidepresivo, tiene consecuencia intraneuronales que regulan la expresión genética e impactan directamente en la neuroplasticidad y resiliencia celular. (Varela, 2003)

Es interesante destacar que el tratamiento con diferentes ATD ya sea con IRSS, IRNA, IRNS o IMAO²⁴ incrementan la actividad del CREB sobre la transcripción genética en diversas áreas del hipocampo. Estos datos refuerzan la hipótesis que los ATD, independientemente del mecanismo de acción en el que se basan, provocan una regulación del alza del CREB y que el tiempo necesario para que se produzca la inducción del CREB está cronológicamente relacionado con el efecto terapéutico del tratamiento antidepresivo, lo que refuerza la hipótesis de la implicación del CREB en la etiopatogenia de la depresión. (Alamo et al., 2002b)

5. Sistema Inmune (SI) y TDM

«Desde el punto de vista clínico, resulta evidente que el paciente depresivo es también un inmunodeprimido»
Andrea López-Mato, 2004

5.1 Conceptos generales del SI²⁵

El sistema inmune, es un sistema difuso, ya que está constituido por un gran número de órganos y tejidos diseminados por todo el cuerpo. Se encarga de elaborar la respuesta inmune frente a un antígeno²⁶.

Durante muchos años se pensaba que el SI era el encargado de defender u ofrecer resistencia ante enfermedades o embates de microorganismos. Este paradigma fue el que reinó en la inmunología durante años hasta que se propuso el modelo según el cual la resistencia a la enfermedad no es la única función que cumple el SI. Años después fue M. Burnet quien propuso la característica fundamental del SI. Este se podría definir como un conjunto de mecanismos que son encargados de diferenciar entre lo propio y lo no propio. (Curtis & Barnes, 2000)

23. La plasticidad neuronal es la propiedad que tienen las células nerviosas de reorganizar sus conexiones sinápticas y de modificar los mecanismos bioquímicos y fisiológicos implicados en su comunicación con otras células.

24. **IRNA:** Inhibidores de la recaptación de NA, **IRNS:** inhibidores de la recaptación de 5-HT y NA, **IMAO:** inhibidor de la MAO.

25. El sistema inmune es muy complejo y vasto, su completa explicación en todos sus detalles no será explayado en este trabajo dado que excede a los objetivos del mismo, solo se hará hincapié en los conceptos centrales que hacen a su relación con el TDM.

26. Todas aquellas sustancias que son reconocidas por el organismo como extrañas.

Se considera «extraño» o no propio, todo aquello que amenaza a la «integridad» de un individuo. Así, el sistema inmune no sólo va a reaccionar frente a patógenos o parásitos (infecciones), sino también frente a injertos, tejidos trasplantados procedentes de otro individuo de la misma especie, pero genéticamente diferente al receptor. Por último, el desarrollo de tumores (neoplasias) puede alterar el fenotipo de las células tumorales, convirtiéndolas en «extrañas» para el individuo. Por lo tanto, el sistema inmune también va a vigilar la aparición de tumores.

5.2 Proceso de la Respuesta Inmune

En general, la respuesta inmunitaria puede clasificarse en dos tipos: *específica* y *no específica*. La *respuesta inmunitaria no específica* es ejecutada principalmente por las células fagocíticas (macrófagos y leucocitos neutrófilos), a través del proceso de fagocitosis, una respuesta bastante primitiva pero efectiva, caracterizada por la ingestión y digestión de partículas extrañas tales como virus, bacterias y parásitos, e incluso partículas inertes. Los macrófagos secretan también componentes del complemento, que son un conjunto de proteínas que se encuentran en la sangre y que en combinación con los anticuerpos tienen la capacidad de alterar la estructura normal de las membranas y en esa forma destruir o inactivar las células correspondientes, por ejemplo bacterias. También se encuentran las células NK (asesinas naturales) que son leucocitos que se activan por interferones inducidos en respuesta a virus. Reconocen y destruyen células «enfermas», infectadas por virus o malignizadas (cancerosas). (Iañez Pareja, 1999)

La *respuesta específica*, se desarrolla para actuar concretamente contra cada uno de los antígenos, o incluso fracciones de ese antígeno denominadas determinantes antigénicas o epitopos. Por ello la llegada de un microorganismo puede activar múltiples reacciones inmunitarias, cada una se desarrolla al reconocer los epitopos de los diferentes antígenos. (Iañez Pareja, 1999)

Cuando penetran sustancias extrañas en el organismo (bacterias, virus, parásitos, células de otros organismos - incluidas las de origen humano, etc.) y se ponen en contacto con células integrantes del sistema inmunológico, se produce en primer lugar una captura del antígeno por unos determinados tipos de células que se conocen en conjunto como *células presentadoras de antígenos (CPA)*. La misión de las mismas consiste en capturar a los antígenos, introducirlos en su interior, procesarlos y presentar en su superficie los antígenos de forma fragmentaria a otras células del sistema inmune que serán las encargadas de decidir que acciones son las apropiadas a tomar para eliminar la amenaza. Pero para realizar esta misión informadora es absolutamente necesario que el antígeno sea presentado en compañía de unas moléculas que son propias y exclusivas de cada individuo y que constituyen lo que se denomina el *Complejo Principal de Histocompatibilidad*, conocido también como *sistema HLA* en los humanos. (Buendía, 2004)

Este Complejo determina la individualidad biológica de cada sujeto. La posibilidad de que dos personas presenten moléculas de Histocompatibilidad exactamente iguales es remotísima, excepto en casos excepcionales como los gemelos univitelinos. (Buendía, 2004)

Por este motivo, se rechazan normalmente los trasplantes de órganos o tejidos de una persona a otra, a menos que se manipule el sistema inmune con diversas estrategias inmunosupresoras para que un injerto sea aceptado. A su vez, este Complejo de Histocompatibilidad influye en la respuesta inmunológica de cada individuo frente a diferentes antígenos. (Buendía, 2004)

El antígeno entonces es presentado por las moléculas del Complejo Principal de Histocompatibilidad y van a reconocerlo unas células llamadas *linfocitos*, células que forman parte de los leucocitos (glóbulos blancos). Estos linfocitos a su vez se dividen en dos categorías diferentes: los linfocitos B y los linfocitos T. (Buendía, 2004)

Estos últimos están constituidos por dos subpoblaciones: los llamados linfocitos T con función activadora o colaboradora, conocidos habitualmente en la terminología anglosajona como linfocitos *T helper* y los linfocitos *T citotóxicos*. (Buendía, 2004)

Los linfocitos *T helper* son los encargados de transmitir las órdenes de ataque frente al antígeno al mismo tiempo que regulan la intensidad, magnitud y duración de la respuesta contra el antígeno y estas órdenes son transmitidas a los linfocitos B y a los linfocitos T citotóxicos que representan los cuerpos de ataque. (Buendía, 2004)

La manera según la cual actúan ambas clases de linfocitos son diferentes. Mientras que los linfocitos B se activan, siguiendo las órdenes transmitidas por los linfocitos *T helper*, sintetizan y lanzan al exterior unas moléculas diseñadas para unirse específicamente al antígeno que se conocen con el nombre de *anticuerpos*. El antígeno apresado por los anticuerpos forma un complejo que es rápidamente captado por unas células (macrófagos) capaces de digerir y destruir este complejo. (Buendía, 2004)

Los linfocitos T citotóxicos, comienzan a actuar al recibir las órdenes emitidas por los linfocitos *T helper* también se activan y atacan al antígeno, lo hace a través del contacto con la membrana de las células que están presentando los antígenos extraños para inducir la activación de un programa de muerte celular que

tienen codificado en su genoma. Las manifestaciones morfológicas de ese programa de muerte celular se denominan *apoptosis*. Es decir que atacan a los antígenos que se encuentran en las células de nuestro organismo (por ejemplo, células infectadas por un virus) destruyendo, a través de una serie de mecanismos letales, al antígeno (virus, en el caso del ejemplo) y a la célula de nuestro organismo que lo alberga.

Pero este aniquilamiento sólo puede realizarse si la célula que contiene el antígeno pertenece a nuestro organismo y expresa, por consiguiente, moléculas de nuestra individualidad biológica, es decir, moléculas del Complejo Principal de Histocompatibilidad, propias y exclusivas de cada individuo. Si este ataque es muy intenso, al destruir las células donde se ha refugiado el antígeno pueden causar daño al propio organismo.

El SI posee tolerancia frente a las sustancias propias, que si bien no difieren en su estructura de los antígenos el organismo al considerarlos propios, posee una serie de mecanismo inductores de tolerancia, que le permiten no atacar células propias. Esto en algunas ocasiones no funciona y da lugar a las llamadas enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoidea, Esclerosis Múltiple, etc. En muchos de estos casos puede que el SI ataque al propio organismo corriendo serio riesgo la vida del individuo. (Buendía, 2004)

Hay sustancias extrañas que el SI tolera dado que las considera no peligrosas o inertes al organismo, aunque en algunos casos dependiendo de una serie de factores genéticos y ambientales, se produce una respuesta exagerada (ataque) contra estas sustancias dando lugar a la liberación de productos contenidos en el interior de algunas células de nuestro organismo (mastocitos, basófilos, eosinófilos) dando lugar a un foco inflamatorio importante en el lugar donde sucede la reacción.

«Este es el caso de las *enfermedades alérgicas*, en las que el ataque inmunológico se produce contra sustancias habitualmente toleradas por la mayoría de la población (ácaros del polvo doméstico, polen de árboles y plantas, epitelios de animales, hongos, compuestos químicos o productos derivados de vegetales, etc.) o frente a medicamentos (antibióticos, por ejemplo). En este caso tampoco se comporta el sistema inmunológico como un sistema protector, siendo la consecuencia la producción de enfermedad.» (Buendía, 2004)

También las células del sistema inmunológico pueden sufrir degeneraciones, como es el caso del *mieloma múltiple* en la degeneración neoplásica de los linfocitos B o los diversos tipos de *leucemias* que pueden afectar a los linfocitos T y a los macrófagos. (Buendía, 2004).

5.3 Las Citoquinas

La respuesta inmune se encuentra modulada entre otras cosas por linfocitos colaboradores que producen una gran cantidad de factores solubles, denominados *citoquinas*.

Las citoquinas son mensajeros que comunican entre sí las diferentes células que participan en la respuesta inmune, se los podría entender como inmunotransmisores²⁷, ya que transmiten las señales entre las diferentes partes del sistema, como también hacia otros sistemas. (Leonard, 2003).

Sus funciones son la resultante de las acciones sumadas, potenciadas, modificadas o inhibidas de unas sobre las otras, a esto se lo denomina la *complementariedad plurifuncional*. (Lopez-Mato, 2004)

Hay 33 tipos diferentes de citoquinas identificadas; actualmente se llaman interleuquinas (IL). Estas son proteínas que tienen un peso molecular variado de acuerdo a su función y que son producidas por células específicas del sistema inmunológico. (Leonard, 2003)

Se las puede clasificar también acorde a sus acciones:

1. *Mediadores de la inmunidad inespecífica*: IL-1, IL-6 y TNF alfa.
2. *Reguladores de la activación, diferenciación y crecimiento de los linfocitos*: IL-2 y IL-4.
3. *Reguladores de la inmunomediación inflamatoria*: IL-5, IL-10, IL-14.
4. *Estimuladores del crecimiento y la maduración de los leucocitos inmaduros*: IL-3, IL-7, IL-9, IL-11. (Lopez-Mato, 2004)

En los procesos biológicos que subyacen a la depresión se producen cambios en el sistema inmunológico como consecuencia de la suba de las IL6.

El número y la actividad de los linfocitos NK baja y eso predispone al individuo a infecciones y activa oncogenes, es decir, incrementa la posibilidad de contraer cáncer.

5.4 Relación entre el SI y la Depresión

Muchas investigaciones han podido establecer cierto tipo de relación entre la depresión y el SI. Como era de esperar esta relación entre ambas no sería una relación directa, causal y simple, sino se trataría de una relación compleja en la que existe un interjuego entre ambas, es decir es una relación bidireccional, pero la

27. El nombre es tomado como analogía de los neurotransmisores en el sistema nervioso, cumpliendo una función similar, es decir la transmitir información.

complejidad se manifiesta también en el hecho de que el SI, está fuertemente ligado con otros sistemas como el endócrino, neurológico y el psicológico.

Las células inmunitarias tienen receptores y producen neurotransmisores y hormonas, entre estas sustancias están las derivadas del eje HPA²⁸, incluyendo el ACTH, la B-endorfina, el cortisol y sustancias derivadas del SNA como las catecolaminas, indicando una interrelación muy estrecha entre los sistemas lo cual hace muy difícil el análisis por separado del efecto en cada uno de los sistemas.

Las diversas investigaciones que intentan encontrar una relación entre el TDM y el SI, se realizan fundamentalmente sobre dos planos de análisis²⁹:

1. *Enumerativas o cuantitativas*: estas investigaciones intentan medir el número total de algunos subgrupos celulares inmunitarios (eg. NK, Tc, Th, etc.)
2. *Funcionales*: estas investigaciones intentan relacionar el TDM con la actividad de las diferentes células en el SI. Uno de los ensayos más comunes y usados, es la medición de la respuesta proliferativa de linfocitos ante la estimulación con mitógenos³⁰. Otro ensayo es el de la medición de la citotoxicidad de las células NK involucradas en el reconocimiento y destrucción de células malignas o infectadas por virus.

Con respecto a las medidas cuantitativas o enumerativas del sistema inmune, los pacientes depresivos muestran un alto número de células blancas, entre ellas, un alto porcentaje de neutrófilos³¹. El número de linfocitos es menor, dentro de éstos, un número más bajo de células T tanto cooperadoras (helpers) como citotóxicas o supresoras (Pecino, 2002)

Se encontró que en pacientes depresivos la respuesta a mitógenos es más baja que en los sujetos control, se observó un generalizado y marcado detrimento en la respuesta linfocitaria a mitógenos en el grupo de pacientes depresivos en comparación con sujetos similares sin depresión que se han tomado como control. (Pecino, 2002)

En una investigación se estudiaron 29 casos de hombres diagnosticados como depresivos graves, hospitalizados, libres de medicamentos, se los comparó con un grupo control equivalente en edad. El análisis demostró que los pacientes depresivos tenían una actividad significativamente reducida de las células NK en comparación a los sujetos control. (Jung & Irwin, 1999)

En otra investigación se ha observado que sujetos con síntomas depresivos graves que han sido diagnosticados en ellos el TDM se les ha encontrado una respuesta disminuida a los mitógenos, disminución en la actividad de las células NK, como también disminución en el número de células NK y T supresoras o citotóxicas. (Bonet & Luchina, 1995b).

En un meta-análisis, realizado sobre 20 trabajos diferentes se encontró relaciones significativas en más de un indicador del SI con respecto a la depresión. Se encontró una merma en la citotoxicidad de las células NK asociada a síntomas depresivos, como también un descenso en la proliferación linfocítica inducida por mitógeno. Se postuló también que la edad no incidió en los resultados, pero no se tomó en cuenta el consumo de alcohol y tabaco que creen que puede incidir en los resultados entre los individuos con depresión. (Jung & Irwin, 1999)

Luego se amplió este trabajo postulando que existe interacción entre el consumo de cigarrillos y depresión, es decir que estos factores se potencian y la reducción de la actividad citotóxica de las células NK era mayor en el grupo de los individuos fumadores y con depresión testeados con respecto al grupo de individuos con depresión no fumadores. Aunque la diferencia entre los grupos de individuos con depresión (fumadores y no fumadores) seguían teniendo menor actividad citotóxica que los grupos de control. (Jung & Irwin, 1999)

La hipercortisolemia³² observada en algunos pacientes depresivos puede resultar de una hipersecreción de CRF inducida por citoquinas pro-inflamatorias, tales como la IL-1 o IL-6. Se han reportado en pacientes depresivos incrementos en la concentración en plasma de citoquinas, principalmente IL-1, IL-6 e TNF α . (Connor & Leonard, 1998)

Se ha observado que las citoquinas proinflamatorias como la IL1, IL6 y la TNF α que son secretadas por la activación de macrófagos en presencia de agentes bacterianos o infecciones virales, se correlacionan negativamente con la concentración de glucosa en sangre y se correlacionan positivamente también con la

28. Eje Adrenal. Ver cap. 6

29. Este análisis no es exclusivo del TDM, sino que se realiza con todo tipo de depresiones y otras patologías.

30. Es una sustancia capaz de inducir la división celular de los linfocitos.

31. El neutrófilo es un glóbulo blanco no linfocítico que actúa como fagocitador de microorganismos, forma parte de la primera línea de defensa del SI.

32. Ver capítulo 6.

depresión. Además se ha encontrado evidencia que estas citoquinas inducen a la fatiga que es característica del TDM. (Leonard, 2000)

Se han encontrado en numerosos estudios que en sujetos diagnosticados con depresión mayor se destacan la elevación plasmática o en cultivos de IL1, IL6 y TNF α , esto se ha visto que se correlaciona positivamente con la hiperactivación del eje adrenal que también es conocido su rol en la depresión. (Lopez – Mato, 2004).

La incidencia del CRH en la respuesta inmune se ha comenzado a investigar, encontrando que éste podría ser un factor en la reducción de la respuesta inmune tanto funcional como cuantitativa. Se encontró también en pacientes con TDM una concentración aumentada de CRH siendo este aumento una consecuencia del aumento de dos citoquinas como IL1 e INF α (interferón alfa). (Leonard, 2000)

Se ha investigado y encontrado que en tratamientos de ciertas patologías como Hepatitis C y algunas formas de cáncer (melanoma), se hace uso de INF α e IL2. Este tratamiento es beneficioso aunque se encontró que el mayor efecto secundario son los acentuados síntomas de depresión que trae asociado, cambio de estado de ánimo, fatiga, hipersomnia, pérdida del apetito, irritabilidad, como también algunos cambios cognitivos. Se han observado también cambios a nivel del SNC, en los niveles de 5-HT y excitación del eje adrenal³³. (Maes & Wichers, 2002)

En otra investigación en la cual se hizo uso de INF α , se han encontrado severos trastornos neuropsiquiátricos como depresión con ideación suicida, ideación paranoide y algunos estados confusionales. Se ha comprobado que la INF α tiene fuerte incidencia en cambios hormonales, y sirve como modulador de los circuitos de 5-HT y DA. (Schaefer, 2002)

Estos resultados de las investigaciones no son una excepción, ya que el mismo efecto depresivo se da en otras patologías (cáncer, enfermedades autoinmunes, etc.) al administrar moduladores inmunes, estas investigaciones demuestran la existencia de síntomas como tristeza, disforia, anhedonia, desesperanza, fatiga, anorexia, pérdida de peso, retardo psicomotor, hipersomnia, y disminución de la concentración. (López-Mato, 2004)

6. Sistema Endócrino (SE) y TDM

«Las reacciones vivenciales o adaptativas a situaciones del medio pueden dejar trazas de alteración bioquímica o metabólica que se independizan de su causa y persisten de por vida»
Andrea López- Mato, 2004

6.1 Conceptos Generales

El sistema endócrino está compuesto por una serie de glándulas: hipófisis, epífisis, tiroides, paratiroides, cápsulas suprarrenales, páncreas y gónadas (testículos y ovarios), diseminadas por todo el cuerpo que segregan sustancias químicas, denominadas hormonas. Las hormonas actúan como «mensajeros» para coordinar las funciones de varias partes del cuerpo. La mayoría de las hormonas son proteínas que consisten en cadenas de aminoácidos. Otras hormonas son esteroides, sustancias grasas producidas a base de colesterol. (Curtis & Barnes, 2000)

Los órganos endócrinos también se denominan glándulas sin conducto o glándulas endócrinas, debido a que sus secreciones se liberan directamente en el torrente sanguíneo, o con más precisión en los fluidos extracelulares de donde se difunden al torrente sanguíneo. Su actividad se realiza en aquellas células, llamadas células blanco, que disponen de receptores capaces de identificar a la hormona correspondiente. (Curtis & Barnes, 2000)

Las hormonas secretadas por las glándulas endócrinas regulan el crecimiento, el desarrollo, las funciones de muchos tejidos y coordinan los procesos metabólicos del organismo. Todas las glándulas se encuentran relacionadas entre sí, es decir que hay glándulas endócrinas que producen hormonas que a su vez pueden incidir sobre otras glándulas endócrinas, como es el caso del hipotálamo y de la hipófisis. Otras glándulas actúan sobre órganos o tejidos del cuerpo como las gónadas o el páncreas.

El sistema endócrino segrega péptidos a partir del hipotálamo a los que se denominan hormonas liberadoras u hormonas liberadoras inhibitorias, tales como CRF³⁴(factor liberador de corticotrofina) y somatostatina, respectivamente. Estas hormonas, a su vez, estimulan o inhiben la secreción de la hipófisis de otros péptidos como el caso de ACTH y GH³⁵, que se liberan a la circulación periférica para afectar las glándulas

33. Ver capítulo 6.

34. Este factor es en realidad una hormona, es por esta razón que algunos autores la llaman CRH (hormona liberadora de corticotrofina). Se detallará sus funciones en este capítulo.

35. Hormona de Crecimiento.

endócrinas periféricas (como la corteza adrenal, la tiroides, gónadas, etc). El funcionamiento endócrino comienza siempre en el hipotálamo que segregará los factores liberadores activando así a la hipófisis, que a su vez segrega las hormonas que impactarán en las células blanco, conformando así los sistemas o ejes endócrinos. Los ejes llevan el nombre de los órganos que participan en el sistema³⁶. (Sadek & Nemeroff, 2000)

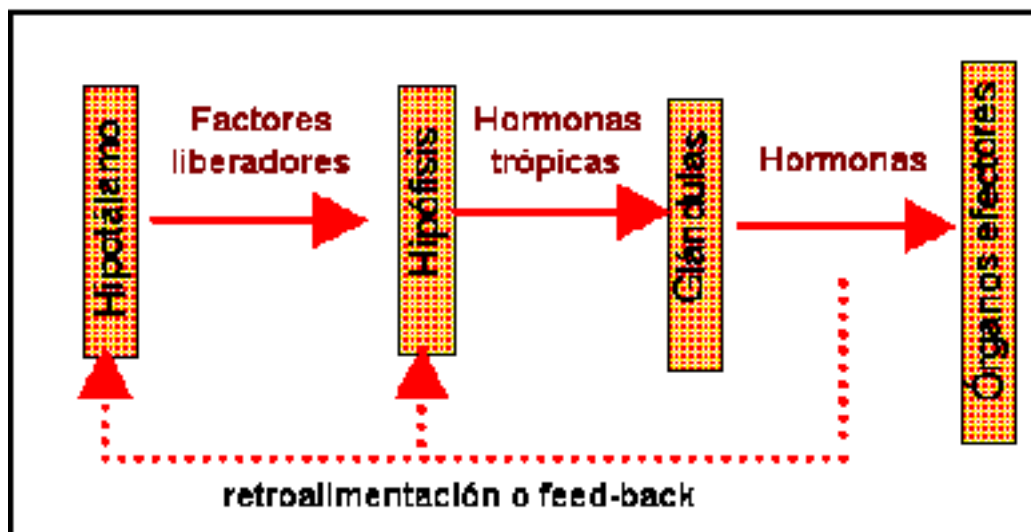


Fig. 9: Esquema general del SE (Extraído de Aguirre, 2003)

6.2 Eje Hipotalámico Hipofisiario Adrenal (HHA)³⁷

El hipotálamo

El Hipotálamo es un derivado diencefálico que se encuentra debajo del tálamo al igual que el subtálamo a lo largo de las paredes del tercer ventrículo el cual lo divide en una porción derecha y otra izquierda. Está conectado por un tallo a la hipófisis que pende debajo de la base del cerebro. A pesar de que el hipotálamo es menos del 1% de la masa del cerebro, la influencia en la fisiología corporal es crítica. El hipotálamo integra las respuestas somáticas y viscerales de acuerdo con las necesidades del cerebro.

El Hipotálamo puede ubicarse fácilmente desde la cara inferior de los hemisferios, se encuentra enmarcado por el rombo opto peduncular formado por las cintillas ópticas (que salen hacia atrás desde el quiasma óptico de los nervios ópticos) y los pedúnculos cerebrales o Mesencéfalo.

El hipotálamo suele dividirse en tres zonas: lateral, medial y periventricular (PVN). Esta última tiene funciones varias como sincronización de los ritmos circadianos acorde con el ciclo diario luz oscuridad, otra función es la de controlar al SNA y como tercera es la de la neurosecreción a través de las llamadas neuronas neurosecretoras. Estas neuronas segregan unas sustancias llamadas hormonas hipofisotrópicas que se unen a los receptores específicos en la superficie de las células hipofisarias. La activación de estos receptores provoca la secreción o la interrupción de la secreción de hormonas por parte de la hipófisis (Bear et al., 1998)

El hipotálamo es una de las partes más ocupadas del cerebro, y está principalmente relacionado con la **homeostasis, es decir es la responsable del equilibrio de muchas funciones como** la regulación del hambre, sed, respuesta al dolor, niveles de placer, satisfacción sexual, ira y comportamiento agresivo, etc. Esta función de homeostasis lo hace de dos maneras, una a través del SNA y la otra a través de la hipófisis. (Bear et al., 1998)

A través del SNA, tiene incidencia en la regulación de funciones autonómicas como el pulso, la presión sanguínea, la respiración, y la activación fisiológica en respuesta a circunstancias emocionales, así como las restantes funciones simpáticas y parasimpáticas. A través de la hipófisis bombea de forma alternada hormonas llamadas factores de liberación en el torrente sanguíneo, que a su vez secretará otras hormonas conformando los diferentes ejes. Estas hormonas son de importancia vital en la regulación del crecimiento, el metabolismo e inclusive tiene incidencia en funciones inmunes y psíquicas. (Bear et al., 1998)

36. Eje Hipotálamo Hipofiso Adrenal (HHA), Eje Hipotálamo HipofisoTiroideo (HHT), Eje Hipotálamo Hipofiso Somatotrófico (HHS), Hipotálamo Hipofiso Prolactínico (HHP) y Hipotálamo Hipofiso Gonadal Masculino y femenino (HHG).

37. Algunos autores lo denominan eje Hipotálamo Pituitario Adrenal (HPA)

La Hipófisis

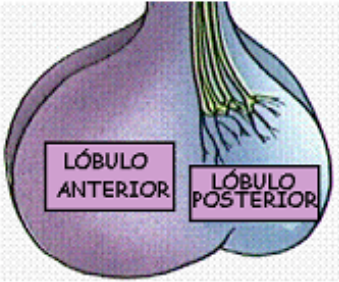
Dentro de las glándulas endócrinas, una de las más importantes es la hipófisis o glándula pituitaria, llamada por algunos la glándula principal. Es un pequeño órgano de secreción interna localizado en la base del cerebro, junto al hipotálamo. Tiene forma ovoide y mide poco más de diez milímetros. A pesar de su tamaño, su función es fundamental para el cuerpo humano, ya que tiene el control de la secreción de casi todas las glándulas endocrinas. (Aguirre, 2003)

La hipófisis está formada por dos glándulas separadas, conocidas como adenohipófisis y neurohipófisis. La primera corresponde al lóbulo anterior y la segunda al lóbulo posterior. Se comunica anatómicamente y funcionalmente a través de la sangre con el hipotálamo, lo que articula una gran coordinación entre el sistema nervioso y el endócrino. (Aguirre, 2003)

La hipófisis anterior (adenohipófisis) es la fuente de al menos seis hormonas diferentes, que a su vez estimulan la función de otras glándulas endocrinas:

- a. La *somatotrofina* (*STH* o *GH*) llamada también hormona del crecimiento, estimula la síntesis proteica, promoviendo el desarrollo de los tejidos del organismo, en particular la matriz ósea y el músculo, e influye sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, es conocida como el resto de las hormonas por los efectos de su déficit o por los de su falta, produciendo en el primer caso el «gigantismo hipofisiario» y en el segundo el «enanismo hipofisiario».
 - b. La *adrenocorticotrofina* (*ACTH*)³⁸, que estimula la glándula suprarrenal e incide en la producción de cortisol, aldosterona y otros esteroides según las enzimas que se pongan en juego.
 - c. La *tirotropina* (*TSH*), regula y controla la glándula tiroidea, incrementando o reduciendo la producción de la hormona tiroidea *tiroxina*.
 - d. La *prolactina*, que al igual que otras hormonas especiales, influye en la producción de leche por las glándulas mamarias, su producción es controlada por una hormona inhibitoria producida en el hipotálamo.
 - e. Las *gonadotrofinas* que estimulan las gónadas, son dos, la hormona estimulante de los folículos o *foliculoestimulante* (*FSH*) y la hormona *luteinizante* (*LH*). (Curtis & Barnes, 2000)
- Las hormonas que produce el lóbulo posterior de la hipófisis, la neurohipófisis, son:
- a. La *Oxitocina* cuya función principal es la de estimular las contracciones del útero durante el parto, además, estimula la expulsión de leche de las mamas. La mama esta constituida por alvéolos de células que segregan la leche por pequeños conductos llamados galactóforos, la oxitocina actúa sobre las células de actividad contráctil contenidos en las paredes de estos conductos, estimulándolos a contraerse. A pesar de que esta hormona también es segregada en el hombre se ignora si existen acciones biológicas y cuáles son.
 - b. La *Adiuretina* (*ADH*) o *vasopresina* (*VP*), esta hormona actúa sobre la regulación del tono arterial, es decir, sobre el mantenimiento de la presión a niveles suficientemente elevados. Pero su acción más importante, es la disminución de la eliminación de agua con la orina. Últimamente se está investigando su relación con el estrés. (Aguirre, 2003)

38. Se verá en detalle su función en el ítem: Descripción de las sustancias del eje HHA.



Lóbulo	Hormona	Órgano Blanco	Acción
Adenohipófisis	TSH	Tiroides	Estimula el Tiroides
	ACTH	Corteza suprarrenal	Estimulación de la corteza suprarrenal
	STH	Todos los órganos	Estimula el crecimiento
	LH	Gónadas	Estimula la secreción de testosterona y la ovulación.
	FSH	Gónadas	Maduración del folículo ovárico y formación de espermatozoides
	Pro lactina	Mamas	Crecimiento de las mamas, secreción de leche
Neurohipófisis	ADH o VP	Riñones	Reduce la orina producida
	Oxitocina	Útero y mamas	Contracciones del útero en el parto y expulsión de leche en las mamas

Tabla 1: Resumen de las diferentes hormonas producidas por la hipófisis y sus correspondientes efectos (Extraído de Aguirre, 2003)

Las Glándulas Suprarrenales

Están situadas en el polo anterior de ambos riñones en la zona abdominal. Las secreciones de estas glándulas regulan el equilibrio de agua y sal del organismo, influyen sobre la tensión arterial, actúan sobre el tejido linfático, influyen sobre los mecanismos del sistema inmunológico y regulan el metabolismo de los glúcidos y de las proteínas. Aunque parezcan un solo órgano consta de 2 partes:

- a. Una zona interna llamada *médula*, es un agente del sistema nervioso simpático y se activa mediante impulsos nerviosos. Produce adrenalina, y noradrenalina, que afecta a un gran número de funciones del organismo. Cuando el individuo se encuentra ante emociones intensas como miedo o ira, el sistema nervioso simpático se activa, se liberan grandes cantidades de adrenalina, iniciando la conducta de «lucha o huida», y como consecuencia de esto, la presión sanguínea aumenta, se desvía hacia los órganos más vitales y los músculos del esqueleto.
- b. Una zona externa llamada *corteza* se divide a su vez en tres zonas: glomerulosa, fasciculada y reticular. Se activa con la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), enviada desde la hipófisis. Elabora un grupo de hormonas denominadas glucocorticoides, que incluyen la corticosterona y el cortisol. (Aguirre, 2003)

6.3 Descripción y Funcionalidad de las Sustancias que Participan en el Eje HHA

Glucocorticoides (Gc)

El Gc tiene incidencia y repercusiones en todo el organismo, en el sistema muscular, adiposo, óseo, el inmune, el cardiovascular, etc³⁹. Entre sus principales acciones se pueden mencionar, mantener el metabo-

39. Se hará hincapié en las incidencias sobre el SNC y sus efectos en los elementos del sistema que incidan en el TDM.

lismo de la glucosa, regular el flujo sanguíneo, regular el equilibrio electrolítico, regular los factores de crecimiento neuronal, regular las podas (pruning) neuronales y gliales e incidencia en los estados de humor.

La activación de los Gc retroalimenta negativamente el eje HPA por inhibición de la CRH en el hipotálamo, lo cual se traduce en una menor secreción de ACTH, una menor respuesta de la glándula suprarrenal, regulando así la producción de los Gc, llegando así en situaciones normales a la homeostasis⁴⁰.

Otro papel importante es mantener activos todos los procesos implicados en la supervivencia neuronal, especialmente todo lo que tiene que ver con la cognición. El incremento de sus concentraciones como en la depresión y otros trastornos⁴¹, o el descenso en la misma, «actúan deletéreamente por alteración y detención del crecimiento y del trofismo neural». A nivel hipotalámico hay otros factores que inciden en la inhibición del eje HHA y son la serotonina, la vasopresina, la acetilcolina, y el medio ambiente. Los receptores de esteroides, tanto Gc como Mc⁴² actúan sobre receptores específicos que se encuentran diseminados especialmente en la corteza hipocámpal. Se han diferenciado dos tipos de poblaciones:

1. *Receptores de tipo I o McR⁴³*: Poseen alta afinidad por la aldosterona y el cortisol, son ocupados en un 90% en condiciones basales. Tienen una acción neuroreguladora con bajo umbral de respuesta y eficacia. Su ocupación se traduce en un cierre⁴⁴ de la activación del eje HHA. Estos receptores son los encargados de mantener el tono basal de las hormonas adrenales y regular las modificaciones del cortisol ante las situaciones normales. Estarían involucrados en cambios de ansiedad, euforia o somnolencia.
2. *Receptores de tipo II o GcR*: poseen baja afinidad por el cortisol, es decir que necesitan mayor cantidad del mismo para activarlos. Tienen un alto umbral de respuesta y alta eficacia. Su activación también produce un cierre del eje, aunque en situaciones normales actúa como antagonista de los Gc y se activa solamente con concentraciones máximas de cortisol que se da en situaciones como es el caso del distress o situaciones de alarma. Es decir que la activación de estos receptores se da en los casos en los cuales excede el balance homeostático. (López-Mato, 2004)

Por lo explicado anteriormente se puede entender entonces que los receptores de tipo I son los encargados del *afrontamiento*, o en otras palabras la respuesta a las situaciones cotidianas, mientras que los receptores de tipo II serían los de *enfrentamiento o confrontación*, es decir en respuesta a una situación de alerta⁴⁵. (López-Mato, 2004)

Otro rol importante de los esteroides es lo relativo a mantener activos los procesos implicados en la supervivencia neuronal y en la cognición. A nivel hipotalámico hay otras sustancias que inciden en la estimulación o inhibición del eje adrenal y son la 5-HT, la VP, la AC, y las situaciones estresantes del medio. (López-Mato, 2004)

Adrenocorticotrofina – ACTH

Como se ha visto más arriba la ACTH estimula la glándula suprarrenal para la producción de Gc, Mc, esteroides sexuales y catecolaminas. La producción de estas sustancias se lleva a cabo tanto en la médula como en la corteza suprarrenal. Los más importantes reguladores de su secreción son el CRH, la vasopresina, aunque también inciden otros factores en ella como las catecolaminas, la oxitocina y factores inmunes, como IL6 e IL1. (López-Mato, 2004)

Factor liberador de Corticotrofina – CRH

En el núcleo paraventricular del hipotálamo se produce el CRH que es el estimulador más importante del eje. El CRH es un péptido de 41 aminoácidos, se encuentra distribuido en todo el cerebro, con localización hipotalámica como extrahipotalámica. Sus funciones pueden diferir según la ubicación sectorial. En lo extratalámico el CRF actúa en el cerebelo como NT⁴⁶ o potenciar NT en dicho órgano.

Funciones de la CRH

- Causa síntomas depresivos
- Suprime la reproducción y disminuye el apetito sexual
- Aumenta la agresión
- Disminuye el tiempo de sueño
- Estimula a las IL1 e IL6 y la proliferación linfocitaria.

40. Ver Sistemas reguladores en este capítulo.

41. Enfermedad de Cushing, estrés crónico, etc.

42. Mineralocorticoides

44. A este cierre algunos autores lo denomina por su nombre en inglés «shut off».

45. Ver descripción de la respuesta de estos receptores y su relación con la depresión en este capítulo.

46. Neurotransmisor

El aumento de las concentraciones en el LCR⁴⁷ de CRH, repercute en la sintomatología psiquiátrica. Se han encontrado en pacientes con TDM altas concentraciones de CRH en LCR, también el incremento del mismo puede producir ansiedad y aumento del temor. Se ha encontrado una acentuada disminución de la concentración del CRH en el LCR en pacientes con demencia. (López-Mato, 2004)

Factor Natriurético Atrial o Atriopeptina – FNA

El FNA es el principal inhibidor del CRH anulando sus funciones ansiogénicas y depresógenas ante situaciones de estrés. Contribuye también al control a corto y largo plazo del balance hidroelectrolítico, produciendo vasodilatación e inhibiendo la secreción de vasopresina. El FNA es conocido en su relación con el ataque de pánico ya que se ha encontrado en estudios que pacientes que padecían de esta patología, la concentración plasmática de FNA estaba aumentada. (López-Mato, 2004).

Vasopresina – VP

La VP es considerada hoy en día como una verdadera hormona de estrés, ya que su acción incide entre otras cosas en el mecanismo de liberación de ACTH con y sin mediación del CRH. Se trata de un nonapéptido que tiene incidencia en el balance hidroelectrolítico, pero también un neuromodulador y NT con efectos cerebrales y en el SNA⁴⁸. Cabe destacar que la VP no es producida por la hipófisis sino que es sintetizada en núcleos paraventricular (PVN) y supraóptico (SON) del hipotálamo y almacenada en la neurohipófisis. Su liberación es controlada por varios NT que actúan sobre el hipotálamo y la hipófisis como la AC, la NA, el GABA, la 5-HT y la DA⁴⁹ inciden aunque en menor medida en la liberación de la VP. Acorde a los receptores las sustancias mencionadas tendrán efectos diferentes, la NA y la AC serán estimulantes mediante receptores α adrenérgicos y nicotínicos respectivamente, en cambio la misma NA y AC mediante receptores α adrenérgicos y muscarínicos. Otros inhibidores son el GABA y el FNA.

Funciones de la VP

- Mejora el rendimiento en tareas de aprendizaje y memoria en animales.
- Mejora el rendimiento cognitivo.
- Potencia a nivel hipotalámico la producción de CRH y estimula la liberación de ACTH.
- Juega un rol importante en los trastornos afectivos.

En la depresión hay una hiperfunción del tono de la VP proveniente del PVN que quien incide en el ACTH y en la hiperfunción del eje HHA. La VP, tiene también incidencias sobre la agresividad, la personalidad y los trastornos alimenticios. (López-Mato, 2004)

Oxitocina – Ox

Este nonapéptido también es sintetizado en el hipotálamo anterior y almacenado en la neurohipófisis y las suprarrenales. Su principal función conocida⁵⁰ se relaciona con el mecanismo del parto y el puerperio. Desde el punto de vista neuroendócrino, la Ox interactúa con el CRH reduciendo la producción de ACTH, estimula también la secreción de prolactina y de LH.

La Ox tiene incidencias en las conductas de apego, se la llama la hormona del cariño, es decir que su balance correcto permite relacionarse entre congéneres en situaciones de socialización. El máximo estímulo que genera su liberación son las caricias y aumenta con las vivencias placenteras. Tiene mucha incidencia en la depresión y es considerada una de las hormonas del estrés. Desde el punto de vista cognitivo puede considerarse a la Ox como un amnésico, facilita entonces la conducta de evitación aprendida que es una acción opuesta a la VP.

6.4 Relación del SE con el TDM

Hiperactividad del eje HHA – Incremento de los niveles de CRF

La hiperactividad del eje HHA relacionado con la depresión es uno de los hallazgos más investigados en la etiopatogenia de la depresión. Se ha encontrado que en pacientes con depresión grave se evidencian cambios sustanciales de CRH tanto a nivel hipotalámico como extrahipotalámico. La investigación sugiere que la perturbación primaria en el eje HHA en la depresión podría consistir en un incremento en el número de neuronas que contienen CRF lo que lleva a la hipersecreción de CRF hipotalámico. Posiblemente, la síntesis y secreción incrementada de CRF conducen a una cadena de eventos, que tiene como consecuencia el

47. Líquido céfalo raquídeo.

48. Parte de sus funciones tradicionales fueron descritas en el apartado que detallan las hormonas que componen la hipófisis.

49. AC=Acetilcolina, NA=Noradrenalina, 5HT=Serotonina y DA=Dopamina

50. Parte de sus funciones tradicionales fueron descritas en el apartado que detallan las hormonas que componen la hipófisis.

agrandamiento de la hipófisis con incremento en la secreción de ACTH, llevando a un agrandamiento de la corteza adrenal, con incremento de los niveles de cortisol basal. (Nemeroff & Sadek, 2000)

El mecanismo por el que se produce la hiperactividad HHA, en particular la producción exagerada de CRF en la depresión, no está totalmente dilucidado, aunque se sabe que cuando esto sucede, lleva a una alteración en la adaptación conductual y en la regulación neuroendócrina, que genera un estado de vulnerabilidad al estrés, a la depresión y a la ansiedad y, si se sobrepasa un cierto umbral, se agravan hasta convertirse en verdaderos trastornos psiquiátricos. (Bonet, 2001)

En primera instancia entonces, la hiperactivación del eje HHA se debe a una hiperactivación en los niveles de CRF. Se sabe que en el caso de la adrenalectomía⁵¹, al impedir la producción de corticoides desde las glándulas adrenales, produce un estímulo muy intenso en la liberación de CRF dado que se altera el feedback inhibitorio. Se observó que el efecto de la adrenalectomía puede compensarse por la administración de corticoides externos llegando así a la homeostasis del eje a través del feedback negativo (inhibitorio) corticoideo. (Bonet, 2001)

Se puede lograr la activación de todo el eje HHA, o sea del CRF, la ACTH y corticoides, administrando inhibidores de la síntesis de Gc y antagonistas de los receptores para Gc, es decir que se inhibe el feedback negativo, y sea por inhibición de la producción los Gc o por la inhibición de los receptores, ambas situaciones impiden, que los Gc se ligen a sus receptores hipotalámico y pituitarios y se produzca la señal para frenar la producción de CRF. (Bonet, 2001)

Se puede deducir entonces que los corticoides frenan la hiperactividad HHA a través del feedback negativo, activando receptores para Gc en el hipotálamo. (Bonet, 2001). Teniendo en cuenta que los niveles de Gc se encuentran aumentados en la mayoría de pacientes con depresión, esta hiperactividad y el CRF se deberían encontrar frenados dado el aumento del Gc, pero esto no ocurre, sino lo contrario, es decir que existe un incremento en la liberación y producción de CRF. De alguna manera a pesar del incremento de los Gc éste no surte el efecto esperado disminuyendo la actividad del eje HHA y su posterior reducción de CRF. Esto sugiere que en la depresión, el efecto del Gc en el receptor se encuentra disminuida o es menos eficaz. (Bonet, 2001)

Es decir que la falla en este circuito podría deberse a una falta de sensibilidad o efectividad en los receptores de Gc (down regulation) que implica que su señal disminuya y en algunos casos hasta podría ser nula⁵². A pesar del alza en el nivel de Gc estos no podrán hacer el efecto de inhibición del eje y así se entiende el porque del alza al mismo tiempo de los niveles de CRF, ACTH y Gc haciendo así un feedback positivo lo que termina con una hiperactivación de todo el eje. En los pacientes con depresión mayor se ha hallado también que receptores de Gc tipo II en el hipotálamo, que son los responsables de la conducta de enfrentamiento, se encuentran disminuidos en número debido a las altas concentraciones de la hormona. (Nemeroff et al., 1988). Cabe aclarar que la acción de estos receptores incide sobre los factores de transcripción que actúan sobre elementos de respuesta negativos en la región promotora de los genes precursores del CRF inhibiendo la expresión del gen y por tanto, la síntesis y liberación de CRF. La consecuente reducción del ACTH y finalmente la reducción de la producción de cortisol. (Baptista et al., 2003).

Por otro lado se puede obtener sustento a la falta de sensibilidad en los receptores de Gc y se da a través de los ATD⁵³ y sus efectos. Es decir, nunca se obtiene un efecto de los ATD a los dos o tres días de tratamiento, por el contrario, para obtener un efecto es necesario administrarlos por varios días o semanas y a veces inclusive meses. Principalmente lo que hace un antidepresivo es resensibilizar los receptores de Gc y eso hace que el mecanismo de retroalimentación funcione nuevamente, frene la hiperactivación del eje, inhibiendo la síntesis de CRF, lo cual lleva a que no se segregue más ACTH y eso resulta en que las suprarrenales no produzcan más cortisol y baje la hipercortisolemia y así hasta recobrar nuevamente la homeostasis del eje. Con este nuevo equilibrio se ven aliviados los síntomas de la depresión. (Leonard, 1999). Hay otros autores que prefieren utilizar el concepto de saturación de los receptores de Gc en lugar de falta de sensibilidad de los mismos. Esto se justifica dada la refractariedad que los receptores entran cuando se encuentran en contacto con altos niveles de cortisol. (De Kloet et al., 1998)

Has sido comprobada la correlación positiva entre las altas concentraciones de cortisol en sangre (hipercortisolemia) y el grado de depresión en pacientes que han sido diagnosticados con depresión mayor, esta relación se ha cumplido también en la remisión clínica de los síntomas del trastorno, ya que han bajado los valores de cortisol en la misma. Estos valores de Gc se han medido en plasma, saliva, orina y en LCR⁵⁴. (Sadek & Nemeroff, 2000)

51. Proceso quirúrgico en el cual se extraen una o las dos glándulas suprarrenales.

52. Su efecto sería similar al caso de la adrenalectomía ya que el cortisol no llega a incidir en la retroalimentación negativa y así apagar el eje HHA.

53. Antidepresivos

54. Líquido Céfalo Raquídeo

La medición más común de Gc se realiza mediante el test de supresión por la dexametasona⁵⁵ (DST) es la primera prueba de laboratorios con capacidad de marcador biológico del estado depresivo. Este fármaco inhibe la producción hipofisaria de ACTH por feedback del glucocorticoide sintético, durando la supresión de 24-48 hrs.. En los deprimidos graves que se les administraron la dexametasona se suprimía la secreción de glucocorticoides al inicio del día, y en la tarde comenzaban a secretar otra vez. (Baptista et al., 2003)

Se postula que la hipercortisolemia resulta por alteraciones en los receptores Gc, que su funcionalidad desciende (down regulated), o «resistentes a lo glucocorticoides», en pacientes con depresión severa. Sin embargo, hay investigaciones que han hipotetizado que la resistencia a los Gc de estos receptores podría ser un defecto primario en la depresión (Sadek & Nemeroff, 2000). Esta disfunción puede ser genética o adquirida formando parte de la vulnerabilidad de cada individuo frente a las situaciones estresantes de la vida. Acorde a esto, se entiende entonces que la hipercortisolemia sería secundaria a la ausencia de inhibición por retroalimentación de los Gc sobre la hipófisis y el hipotálamo. (Lopez-Mato, 2003)

La administración intravenosa de CRF exógeno⁵⁶ genera, en los pacientes deprimidos, una respuesta aplanada de ACTH, comparada con la de sujetos de control, 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. (Sadek & Nemeroff, 2000)

La hipercortisolemia se asocia con neurotoxicidad, y también con reducción de la neurogénesis en el hipocampo, trayendo consecuencias que cronifican el cuadro. Ciertos estudios han documentado una reducción del volumen del hipocampo en algunos pacientes deprimidos (Baptista et al., 2003). Los investigadores han postulado que este volumen hipocámpico reducido podría reflejar atrofia neuronal inducida por glucocorticoides. (Nemeroff, 1998) (Sadek & Nemeroff, 2000)

Es importante destacar la incidencia del trauma vital temprano en el sistema neuroendócrino. El trauma vital temprano puede generar una hiperactividad a largo plazo, del eje HHA y alteraciones de NA en el SNC, con efectos neurotóxicos consecuentes sobre el hipocampo, que llevan a una disminución del volumen hipocámpico como se ha observado en los distintas investigaciones que se han realizado en animales y humanos⁵⁷. (Sadek & Nemeroff, 2000)

Por otro lado la hiperactivación del eje HHA interviene también de forma decisiva en la respuesta antiinflamatoria sistémica. La liberación de la hormona ACTH incrementa la salida de Gc como se ha explicado, este aumento produce a su vez acciones inmunosupresivas y respuestas antiinflamatorias. Además, los Gc suprimen el número de monocitos en circulación, la actividad de las células NK y la producción de citocinas. A su vez la IL-2 estimula la secreción de CRH, esta asociación es potenciada por la acción de la IL-1⁵⁸. (Pecino, 2002)

Ciertos órganos y células inmunes contienen receptores para hormonas liberadas en la hipófisis lo cual favorece la regulación conjunta. La IL-1, IL-6 y el TNF α activan el eje HHA en respuesta a diferentes amenazas a la homeostasis⁵⁹.

Se ha observado que esta exacerbación del eje HHA se da en la mayoría de los casos con depresiones severas, con los signos y síntomas que la caracterizan, incremento de la ansiedad, disminución de la libido, del apetito y del sueño. (Holsboer, 1999).

Las alteraciones del eje HHA son consideradas parte integral de la explosión de la etiopatogenia de la depresión. Las perturbaciones en el sistema CRF influyen los sistemas de neurotransmisores, incluyendo aquellos que utilizan circuitos de NA y 5-HT, que directamente afectan el comportamiento y al estado de ánimo.

55. La dexametasona es un corticosteroide exógeno, actúa en las células corticotropas sobre receptores de Gc localizados en la hipófisis anterior, reduciendo así la secreción de ACTH y, en última instancia, la producción de cortisol por 24-48 horas en individuos normales.

56. Se lo denomina el test de estimulación con CRF.

57. Las descripciones de estas investigaciones como también los efectos a nivel psicológico se encuentran en el capítulo 3.

58. Ver cap. 5

59. Ver cap. 3 en el cual se explayan las diferentes amenazas al equilibrio en el sujeto.

7. Conclusiones

El fantasma de la conclusión ilusoria y hace creer que uno llegó al final del camino, pudiendo al fin cerrar todas las puertas que se han abierto. Pero mientras más se empeña uno en cerrarlas más puertas se abren y más son los caminos a recorrer.

Rami Waiss, 2004

En este trabajo se han planteado diferentes explicaciones relacionadas con el TDM y su impacto en los diferentes sistemas. Se ha separado su análisis solamente a modo didáctico, tomando el recorte de lo que ocurre en cada uno de los sistemas, para facilitar su análisis pero sin descuidar que son parte de un todo. Estos sistemas están interrelacionados acorde al concepto de red como lo propone la PNIE y por lo tanto pensar en los diferentes sistemas como cuerpos estancos y autónomos sería erróneo y reduccionista.

Tampoco es posible describir un supuesto recorrido que describiría el proceso desde el estímulo estresante a la depresión mayor, ya que esto supondría una causalidad lineal y un determinismo que no responde a la complejidad y multicausalidad de esta patología, dado que los sistemas se inciden mutuamente provocando cambios entre sí en una causalidad circular, llegando finalmente a un equilibrio dinámico.

Se mostró como las experiencias traumáticas que se viven en épocas tempranas del neurodesarrollo inducen a una vulnerabilidad ante situaciones estresantes que pueden luego acrecentar en el sujeto la probabilidad de desarrollar una depresión. Esta vulnerabilidad es codificada a nivel del ADN como también a nivel psíquico, aunque para que se desencadene una depresión debe añadirse la influencia de las experiencias vividas y del entorno.

El sistema endócrino es una parte esencial en este proceso ya que luego del estímulo estresante, se produce un impacto sobre el eje HHA que genera una cascada de eventos, que comienza con la secreción CRH hasta la secreción de cortisol. Este mecanismo es muy importante ya que mantiene al sujeto alerta y lo hace capaz de reaccionar adaptativamente a los desafíos que el entorno le impone. Aunque en el fenotipo vulnerable, esta reacción adaptativa a nivel endócrino no funciona correctamente ya que se caracteriza, por la hiperactivación de este eje, una producción de CRH aumentada y una consecuente hipercortisolemia que no cede cuando el estímulo cesa, dada la disfunción del mecanismo de retroalimentación que frena normalmente al sistema de secreción de cortisol.

Los altos niveles de cortisol existentes, inducen a que ciertas funciones del sistema inmunológico se supriman. Como se ha visto, la actividad y el número de ciertos linfocitos disminuyen, esto incide negativamente en la vulnerabilidad de los sujetos como consecuencia de esto y ante los embates de factores nocivos ya sean externos o internos, la probabilidad de enfermarse aumenta. Esto predispone también al individuo a infecciones y activa oncogenes, incrementando la posibilidad de contraer cáncer entre otras enfermedades.

Se ha visto también en los individuos que sufren de depresión mayor, se producen cambios a nivel estructural en el cerebro. Se ha observado que el volumen del hipocampo se encuentra disminuido. Estos fenómenos podrían vincularse con la neurotoxicidad de los glucocorticoides y las citoquinas proinflamatorias.

A nivel del SNC, se ha podido observar la complejidad de los mecanismos de los diferentes NT, cómo se han rechazado las hipótesis que versaban sobre la causalidad de la depresión debido al déficit del NT en el espacio intersináptico y se ha pasado a hipótesis más complejas que involucraban a los receptores, pero no como simples botones sinápticos, sino como iniciadores de una cascada de complejos eventos moleculares que inciden en los más profundos niveles genéticos, el ADN.

Cabe destacar, dentro de estos procesos la función del CREB que activa la expresión del BDNF en el hipocampo, y el incremento de su síntesis evita el efecto neurodegenerativo del estrés y la depresión.

Por esta razón podría pensarse también en la depresión también como una patología en la cual están deteriorados los factores que favorecen la neurogénesis, la sinaptogénesis y la plasticidad neuronal incidiendo directamente en el funcionamiento de los NT y sus receptores. Según lo dicho, cambios en la concentración BDNF cerebral podrían jugar un rol central en la etiopatogenia de la depresión.

El factor psicológico tiene también un rol muy importante, ya que la incidencia de los estresores en el organismo y su influencia en los diferentes sistemas están directamente ligados a la interpretación del sujeto que los recibe, a su evaluación y sus estrategias de afrontamiento. Es evidente que la historia y las características personales de cada individuo influirán en cómo se verá el estresor y cómo acorde a los recursos que tenga, se enfrentará y cuál será su costo.

El concepto de alostasis marcó un punto de inflexión en este análisis, ya que incorpora dentro de sí la complejidad de los diferentes sistemas que deben entrar en un equilibrio, pero éste debe ser a través del cambio, dejando atrás el concepto de homeostasis, porque la realidad es cambiante. Se ha observado que

para llegar a este preciado equilibrio, hace falta invertir recursos que conllevan a un desgaste que es la carga alostática, que da una medida de la adaptabilidad del individuo. A medida que aumenta la carga, desciende la adaptabilidad y la plasticidad en el enfrentamiento con las situaciones estresantes, que de persistir, se irá iniciando el camino hacia la patología.

Es muy ilustrativo el concepto de carga alostática, ya que cuando el sistema colapsa, es porque el individuo ya no puede «soportar mas la carga», esta se hace maximal y para poder sobrevivir de alguna manera debe abandonar todo, retrotraerse, aislarse y finalmente deprimirse.

Pensar a la depresión como una patología solamente psicológica o endócrina o neurológica o inmunológica, sería cercarse a una visión simplista. ¿Cómo se podría hablar de lo psicológico sin tener en cuenta, factores como la hipercortisolemia, o la serotonina o la noradrenalina, el CREB, el BDNF o las citoquinas?

¿Cómo se puede hablar del CREB y del BDNF sin tener en cuenta a los NT, el cortisol, los factores de la personalidad del sujeto y los eventos tempranos que han generado en parte esta vulnerabilidad que incide en el mismísimo ADN?

Así se podría seguir cuestionando y viendo como es un imposible poder plantear la etiopatogenia del TDM refiriéndose a una sola causa, ya que al enunciar una, inevitablemente quedan ligadas todas las demás, dado que el sujeto es una totalidad compuesto por una relación compleja, multidireccional entre sistemas.

Está claro con esto que mucho queda por investigar, las relaciones de los sistemas entre sí, como también los mecanismos de cada uno de ellos. Muchas son las puertas que han quedado abiertas y que esperan para poder ser atravesadas y así enriquecer el entendimiento y el conocimiento acerca de esta patología que aqueja a tantas personas.

La continuidad en la investigación con una visión amplia e integradora, aplicada en cada ámbito de acción, desde los psicólogos hasta los médicos en sus diversas especialidades, ayudará a avanzar en el camino del mejor entendimiento y en consecuencia del tratamiento de esta grave patología.

8. Bibliografía

Artículos y libros

- American Psychiatric Association (1995). **Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM IV)**, 4° ed., Barcelona, España: Editorial Masson.
- Alamo, C., López-Muñoz, F., Martín, B., García P. & Cuenca, E. (2002a). Hipótesis noradrenérgica de la depresión y su implicación en el desarrollo de fármacos antidepresivos. **Archivos de Psiquiatría** **65**(1), 317-339.
- Alamo, C., López-Muñoz, F., Martín, B., García P. & Cuenca, E. (2002b). Aspectos neurobiológicos de la depresión y su relación con el futuro del tratamiento antidepresivo. **Archivos de Psiquiatría** **65**(3), 385-397.
- Ader, R. (1995). Introducción a la psiconeuroinmunoendocrinología, **Vertex-Revista Argentina de Psiquiatría**, **21**, 175-177
- Baptista, T., Páez Rivadeneira, X & Hernández Rodríguez, L. (2003). Avances en la terapéutica molecular de la depresión, **Revista de Neurología**, **37** (5), 459-470.
- Bear, M.F., Connors, B.W. & Paradiso, M.A. (1998). **Neurociencias: Explorando el cerebro**, 1° ed., Barcelona, España: Editorial Masson.
- Bonet, J. & Luchina, C. (1995a). Psiconeuroinmunoendocrinología: Fundamentos de un modelo de una red funcional intersistémica, **Vertex-Revista Argentina de Psiquiatría**, **21**, 186-198
- Bonet, J. & Luchina, C. (1995b). Depresión y sistema inmunoendócrino, **Vertex Revista Argentina de Psiquiatría**, **21**, 208-216
- Cereseto, M. & Ferrero, A. (2003). **Mecanismos de acción de los antidepresivos, a la luz de la teoría genómica de la depresión**, **Vertex Revista Argentina de Psiquiatría**, **51**(4), 30-35.
- Connor, T.J. & Leonard, B. (1998). Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. **Life Science**, **62**(7), 583-606
- Curtis, H. & Barnes, N.S. (2000). **Tratado de Biología**. 6° ed., Madrid, España: Editorial Médica Panamericana.
- De Kloet, R.E., Vreugdenhil E., Oitzl, M.L. & Joëls, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease, **Endocrine Reviews**, **19**(3), 269- 301
- Eiguchi, K. & Soneira, S.G. (2002). Psiconeuroinmunoendocrinología en enfermedades autoinmunes (LES), **Archivos de Alergia e Inmunología Clínica**, **33**, 58-69.
- Hales, R.E., Yudofsky, S.C. & Talbot, J. (1998). **Tratado de Psiquiatría Clínica**. 2° ed., Barcelona, España: Editorial Masson.
- Holsboer, F. (1999) Corticotropin Releasing Factor Hormones receptor: Subtypes and Emotion, **Biological Psychiatry** **46**, 1480-1508.
- Iañez Pareja, E. (1999), Curso de Inmunología General. Departamento de Microbiología. Servicio de publicaciones virtuales de la Universidad de Granada, 39-56
- Irwin, M. (2002). Psychoneuroimmunology of depression: clinical implications. **Brain, Behavior, & Immunity**, **16**(1), 1-16.
- Jung, W. & Irwin, M. (1999) Reduction of Natural Killer Cytotoxic Activity in Major Depression: Interaction Between Depression and Cigarette Smoking. **Psychosomatic Medicine** **61**, 263–270.
- Leonard, B.E. (1997). Noradrenaline in basic models of depression. **European Neuropsychopharmacology**, **7**(1), 11-16.
- Leonard, B.E. (2000). Stress, depression and the activation of the immune system. **World Journal of Biological Psychiatry** **1**(1), 17 – 25.
- Leonard, B.E. (2003). Biological markers of depression. **Pharmacology, Biochemistry and Behaviour**, **64**(1):299-303
- Lista Varela, A. (2003). Serotonina y tratamientos antidepresivos: nuevas consideraciones sobre el mecanismo de acción terapéutica, **Vertex Revista Argentina de Psiquiatría**, **51**(3), 25-29.
- López-Mato, A. (2004). **Psiconeuroinmunoendocrinología II**. 2° ed., Buenos Aires, Argentina: Editorial Polemos.
- Maes M. & Wichers M. (2002). The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, **5**, 375-388.
- Marquez, C. (2004). Estrés y cognitivismo, **Vertex-Revista Argentina de Psiquiatría**, **15**(6), 213-217.
- McEwen, B.S. (1998). Protective and Damaging Effects of Stress Mediators, **The New England Journal of Medicine**, **338**(3), 171-179.
- Nemeroff, C. & Ressler, K.J., (1999) Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. **Biological Psychiatry**, **46**, 1219-1233.
- Nemeroff, C. & Sadek, N. (2000). Actualización en la neurobiología de la depresión, **Revista de Psiquiatría del Uruguay**, **63**(3), 462-485.

Artículos e información en la Web.

Aguirre, R. (2003). Sistema endócrino. [en red]. Disponible en: <http://www.solociencia.com/medicina/sistema-endocrino.htm>

Barrios, B.A. (2001). La Psiconeuroinmunología: Punto de apoyo de un modelo de salud como proceso humano. [en red]. Disponible en: www.interpsiquis.com/2001

Bonet, J. (2001). La supresión de la hiperactividad del eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal (HPA). [en red]. Disponible en: www.gador.com.ar/iyd/vulner/bonet1.htm

Bonet, J. (2003). **El estrés como factor de vulnerabilidad: de la molécula al síndrome.** [en red]. Disponible en: http://www.gador.com.ar/iyd/ansi_est/estres.htm

Buendía, E. (2004). El sistema inmunológico: Reconocimiento de lo propio y lo no propio. [en red]. Disponible en: http://www.seaic.es/fundacion/n11/alergia_fondo.pdf

Ferre F. (2003). Bases neurobiológicas de las asociaciones de antidepresivos. [En red]. Disponible en: www.interpsiquis.com/2003

ILADIBA (2002). Conceptos fundamentales de la depresión. [En red]. Disponible en: www.iladiba.org/cfd_02

González P.L. (2004). Estilos de afrontamiento y nivel de ansiedad. [en red]. Disponible en: www.psiquiatria.com/interpsiquis/2001

López-Mato A. (2001). Vulnerabilidad genética y adquirida al estrés: Alteraciones de receptores cerebrales del hipocampo. [en red]. Disponible en: <http://www.gador.com.ar/iyd/index.html>

Pecino, C.V., Oviedo Joekes, E. & Trujillo Mendoza, H. M. (2002). Estrés, factores psicosociales y sistema inmune. [en red]. Disponible en: www.psiquiatria.com/interpsiquis/2002

Pérez Quintana, D. (2001). El estrés como enfrentamiento inadecuado del hombre ante el medio. [en red]. Disponible en: www.psiquiatria.com/interpsiquis/2001

Sivak, R. (2003). Alostasis; clínica e implicancias terapéuticas. [en red]. Disponible en: <http://www.gador.com.ar/iyd/wcast/Sivak/sivak.htm>

Solomon, G.F. (2001). Psychoneuroimmunology: synopsis of its history, classes of evidence and their implications. [en red]. Disponible en: www.psiquiatria.com/interpsiquis/2001/2195

Stagnaro, J.C. (2001). Vulnerabilidad al estrés, ansiedad y depresión : Una Introducción. [en red]. Disponible en: <http://www.gador.com.ar/iyd/index.html>.

World Health Organization (2004). ¿What is depression?. [en red]. Disponible en: www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/

