

Revista de la Facultad de Medicina

Volumen
Volume **49**

Número
Number **2**

Marzo-Abril
March-April **2006**

Artículo:

Bases neuroquímicas y neuroanatómicas
de la depresión

Derechos reservados, Copyright © 2006:
Facultad de Medicina, UNAM

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



medigraphic.com

Monografía

Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión

Leyla Guadarrama,^{1,2} Alfonso Escobar,³ Limei Zhang¹

¹ Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM.

² Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, UNAM.

³ Departamento de biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Introducción

El trastorno depresivo es una enfermedad que afecta al organismo (cerebro), el ánimo y la manera de pensar. Se considera como un desorden del talante y es la forma más común de sufrimiento mental, millones de personas en todo el mundo, sin importar razas, nacionalidades o culturas sufren esta enfermedad. Es clara la importancia que este trastorno del talante tiene para la investigación científica y la población en general, por lo que el estudio para el conocimiento de sus causas y las posibles curas se ha ampliado notablemente; a pesar de eso algunos mecanismos de la fisiopatología de esta enfermedad aún permanecen desconocidos. Se han llevado a cabo estudios en pacientes con depresión a largo plazo, encontrando que existen dos formas básicas de depresión: la exógena y la endógena y que las causas pueden incluir factores: genéticos, químicos y psicosociales.

Por casi 2,500 años los desórdenes afectivos o del talante han sido descritos como enfermedades muy comunes del hombre, pero sólo recientemente han despertado interés como un problema mayor de salud pública.²

Nuestro conocimiento del cerebro en el proceso salud-enfermedad se ha incrementado desde el siglo XIX, pero comparado con los avances que hay en otras áreas de la medicina (p. ej. las enfermedades cardiovasculares) el progreso ha sido relativamente pequeño para entender la fisiopatología de la depresión

La depresión es una condición que ya fue reconocida clínicamente por los antiguos griegos, aunque fue hasta mediados del siglo XX que se iniciaron estudios sobre los neurotransmisores involucrados, estudios que aportaron conocimientos esenciales para el tratamiento exitoso de la depresión.³ Es una de las formas más comunes de enfermedad mental en la población en general. En general la prevalencia es del 15%, la asociación que mantiene con morbilidad y mortalidad es sustancial, e impone una gran carga tanto en países en vías de desarrollo como en los desarrollados. De acuerdo con datos recientes la depresión es la 5a. causa de discapacidad en el mundo y es alrededor del 4% de la carga total de enfermedades en el mundo.¹ Los desórdenes depresivos afectan al menos al 20% de mujeres y 12% de hombres en algún momento durante su vida.² Las mujeres son doble-

mente susceptibles a sufrir depresión y los síntomas generalmente se incrementan con la edad,¹ pero a pesar de eso más hombres que mujeres mueren por suicidio.²

La depresión y sus causas

¿Es básicamente la depresión un trastorno biológico o una respuesta al estrés psicosocial con incapacidad del individuo para afrontarla? La opinión generalizada es que ambos conceptos son aceptables, de ser así se deben considerar dos formas básicas de depresión, exógena y endógena. La depresión exógena (o reactiva) obedece a una causa externa generalmente bien definida (pérdida de un familiar o un ser amado, pérdida monetaria o de posición social, enfermedad invalidante, etc.). La depresión endógena, en cambio, no tiene causa externa manifiesta, lo cual lleva a considerarla una alteración biológica, como ocurre en las psicosis bipolar (maníaco-depresiva) o unipolar (depresiva), nuevamente debe uno preguntarse ¿esta división tan precisa existe realmente? En la vida diaria los estímulos que pueden generar depresión son multifactoriales, todos ellos tienen como denominador común el constituir estresores con valor afectivo sólo para el individuo afectado. Ese valor afectivo varía de individuo a individuo y, como ya se mencionó antes, la experiencia de cada individuo es la variable que introduce la diferencia en la respuesta. En otras palabras, el estrés es un factor importante para que el estado depresivo reactivo se genere y éste no puede separarse de los cambios biológicos (fisiológicos y hormonales) que normalmente son concomitantes con el estrés, asociado todo ello al eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Por lo tanto, se puede inferir que la llamada depresión exógena depende de ambos factores, la calidad y cantidad del estímulo ambiental estresor y los substratos biológicos (genéticos, bioquímicos y moleculares) que determinan las alteraciones en la homeostasis y, por ende, en la función cerebral.³

Las características claves por medio de las cuales se podrían definir los desórdenes depresivos son:

- Talante bajo
- Energía reducida
- Pérdida del interés o del disfrute

Otros síntomas comunes incluyen baja concentración, reducida autoestima, pensamientos de culpabilidad, pesimismo, ideas de autodaño o suicidio, disturbios del sueño y alteraciones del apetito.¹ El papel de los factores físicos o biológicos en la patogénesis de la depresión se ha sospechado desde la antigüedad. Sin embargo, sólo en la mitad tardía del siglo XX la tecnología y la metodología experimental han estado disponibles para estudiar estos procesos en los desórdenes del talante.⁵

La depresión tiene muchas causas, las cuales incluyen:

- Factores genéticos
- Factores químicos: alteraciones de neurotransmisores
- Factores psicosociales como: experiencias adversas en la infancia; dificultades cotidianas y crónicas, eventos indeseables en la vida, red social limitada, baja autoestima.

En la mayoría de los pacientes los episodios depresivos surgen de la combinación de factores familiares, biológicos, psicológicos y sociales, los cuales operan a través del tiempo y progresivamente incrementan su capacidad patogénica.

Factores genéticos

La influencia genética es más marcada en pacientes con formas graves de trastorno depresivo y síntomas de depresión endógena. El riesgo de morbilidad en parientes en primer grado (padres, hermanos o hijos) está incrementado en todos los estudios que se han llevado a cabo, y es independiente de los efectos del ambiente o educación. Marcadores genéticos potenciales¹ para los trastornos del talante han sido localizados en los cromosomas X, 4, 5, 11, 18 y 21.

En un estudio reciente se hicieron pruebas para ver por qué experiencias estresantes llevaron a la depresión a algunas personas pero no a otras. Se encontró que un polimorfismo funcional en la región promotora del gen del transportador de la serotonina (5-HTT) modulaba la influencia de los eventos estresantes cotidianos en la depresión. Los individuos con una o dos copias del alelo corto del 5-HTT mostraron más síntomas depresivos, depresión diagnosticable y tendencias suicidas con relación a eventos estresantes en comparación con individuos con un solo alelo. Ese estudio epidemiológico provee la evidencia de la interacción genético-ambiental, en la cual la respuesta de un individuo a los estímulos ambientales es moderada por la organización genética del mismo.⁶

Alteraciones de neurotransmisores

Existe evidencia que niveles anormales de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), norepinefrina y dopamina, neu-

rotransmisores aminérgicos que actúan en las neuronas del sistema nervioso central, podrían ser importantes en la fisiopatología de la depresión.¹

Serotonina

La serotonina ejerce importante acción en el talante, conducta, movimiento, apreciación del dolor, actividad sexual, apetito, secreciones endocrinas, funciones cardíacas y el ciclo de sueño-vigilia. La mayoría de la serotonina cerebral se genera en los núcleos del rafé, principalmente en el noveno núcleo del rafé, que se localiza encordado entre la línea media del puente y el bulbo raquídeo, estructuras que forman parte del tallo cerebral.⁷

La serotonina es producida a partir del aminoácido triptófano, el cual es transportado a través de la barrera hemato-encefálica hasta las neuronas por el gran transportador neutral de aminoácidos (LNAA). El LNAA también mueve otros aminoácidos: tirosina, valina, leucina e isoleucina a través de la barrera hematocefálica. El triptófano debe competir con estos otros aminoácidos para el transporte en el cerebro. Por lo tanto, la cantidad de triptófano transportado depende tanto de su concentración como de la concentración de los otros aminoácidos en el cuerpo. Ya dentro de la neurona, se lleva a cabo el proceso de síntesis de serotonina que se describe en la figura 1.

Noradrenalina

El *Locus coeruleus* (LC) es el núcleo del encéfalo, en el tallo cerebral, que genera la noradrenalina (NA); las neuro-

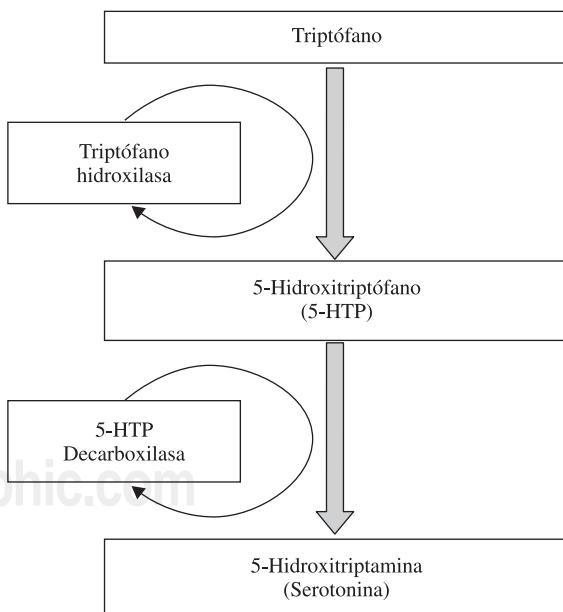


Figura 1. La neuroquímica básica de la serotonina. Ref. (1).

nas del LC envían sus axones principalmente a las estructuras límbicas, que incluyen la amígdala, la formación hipocámpica y la corteza prefrontal. El *Locus coeruleus*, estructura que forma parte de la formación reticular, posee actividad tónica como marcapaso. La actividad de las neuronas del LC aumenta significativamente en la vigilia y en episodios de estrés, en los cuales su actividad neuronal alcanza niveles de intensidad máxima, y de ese modo contribuye a alertar el organismo lo necesario para sobrevivir.⁸ Es lógico aceptar que el estrés crónico genera depresión reactiva, como se observa en los modelos animales de depresión, y que las reservas de NA en el LC obviamente tienden a depletarse, lo que conduce a mantener el estado de depresión reactiva; en el caso de individuos con depresión secundaria al estrés crónico ocurre un fenómeno fisiológico similar.

La carencia de este neurotransmisor o su desequilibrio con la serotonina puede ser la causa de psicosis depresiva unipolar o bipolar; los medicamentos antidepresivos específicos están dirigidos a mejorar actividad de la noradrenalina en la sinapsis.⁷

El aminoácido tirosina es el precursor indispensable para la síntesis de la NA. La tirosina es primero convertida a dopa (dihidroxifenilalanina) por la tirosina-hidroxilasa. La dopa es convertida a noradrenalina por la enzima dopamina-beta-hidroxilasa.

Dopamina

La dopamina es una catecolamina que se genera por las neuronas pigmentadas en la *pars compacta* del *Locus niger*; y en neuronas de la parte ventral del tegmento mesencefálico; de aquí se origina la vía que existe entre la *substantia nigra* y el cuerpo estriado (*vía nigroestriada*), la vía que va del área tegmental ventral del mesencéfalo hacia el *nucleus accumbens* del sistema límbico y a la corteza prefrontal (*vía mesolímbico-cortical*).⁷ Una tercera vía dopaminérgica se origina de neuronas del túber de la hipófisis a la adenohipófisis (*vía tuberohipofisaria*), aunque esta última solamente participa en la síntesis de prolactina.

La dopamina es principalmente un neurotransmisor inhibitorio. Este neurotransmisor, en las vías mesocortical y mesolímbica, participa en el mantenimiento del estado de alerta. Se deriva del aminoácido tirosina y la síntesis es por la misma vía que para la noradrenalina.⁷

La serotonina y la noradrenalina tienen fuerte influencia en patrones de conducta y función mental, mientras que la dopamina está involucrada en la función motriz. Estas tres sustancias son sin duda fundamentales para un funcionamiento normal del cerebro; por esta razón dichos neurotransmisores han sido el centro de estudios neurocientíficos durante muchos años.⁷ La figura 2 ilustra la interacción de los tres neurotransmisores en la fisiopatología de la depresión.¹

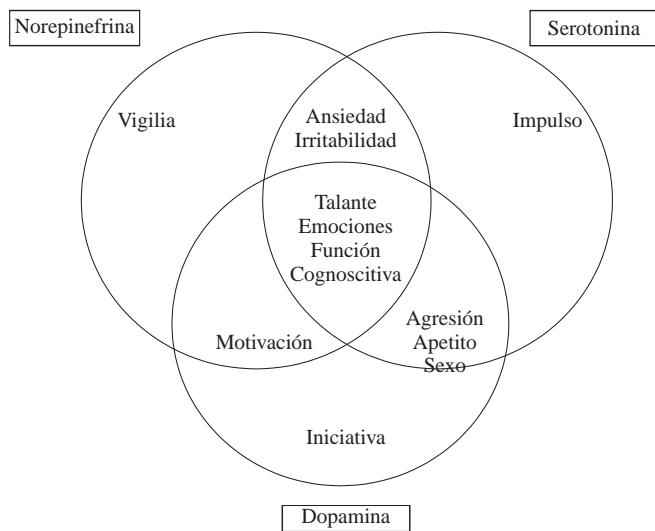


Figura 2. Los neurotransmisores y su posible influencia en la psicopatología de la depresión. Ref 1.

Es tan importante la interacción de estos tres neurotransmisores que desde hace 50 años existe lo que se ha llamado la “hipótesis de las monoaminas en la depresión”, que se ha utilizado para explicar los efectos benéficos de los antidepresivos tricíclicos y de los inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO). En su forma original la hipótesis propuso que la depresión era causada por un déficit funcional de las monoaminas, noradrenalina y serotonina en sitios claves del cerebro, mientras que la manía era causada por el exceso funcional de éstas; y que los agentes antidepresivos ejercían su efecto facilitando la neurotransmisión monoaminérgica por medio del incremento de los niveles de las monoaminas en las terminales sinápticas.⁹

Se ha demostrado que el tabaquismo crónico inhibe la monoamino-oxidasa B, la enzima que participa en la degradación de la dopamina y de la monoamino-oxidasa A. Esta acción explica en parte la acción antidepresiva de la nicotina. Estudios clínicos y de laboratorio indican la participación de los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) en varias funciones cerebrales complejas como la memoria, atención y procesos cognoscitivos, pero también en la patogénesis de varias aflicciones neuropsiquiátricas como las enfermedades de Parkinson y Alzheimer. Éstas se caracterizan por la disminución de la densidad de nAChRs, o como en la epilepsia autosómica dominante nocturna del lóbulo frontal y posiblemente en la esquizofrenia, las cuales parecen ser producidas por alteraciones genéticas que afectan las funciones de los nAChRs.¹⁰ Estudios realizados indican que el tabaquismo podría representar una forma de automedicación en enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, el desorden de déficit de atención e hiperactividad así como en la depresión.

La nicotina ha sido usada con éxito ya sea como un tratamiento único o complementario en las enfermedades antes mencionadas. El uso terapéutico de la nicotina está severamente limitado por sus efectos colaterales carcinogénicos y cardiovasculares. Esta inconveniencia está próxima a superarse con la síntesis de agonistas selectivos de los nAChRs.¹⁰

En un trabajo reciente se evaluó la instalación de la depresión durante el tratamiento para la dependencia nicotínica. Monitorizaron la emergencia de depresión mayor entre 224 fumadores. El 4% (n = 10) experimentaron la instalación de la depresión durante el curso del estudio, 4 hombres y 6 mujeres. Sólo 2 de los 10 casos pudieron sobrellevar la abstinencia hasta el final del tratamiento. Aquellos que reportaron alto incremento en los síntomas de depresión entre el comienzo del estudio y el final del tratamiento tuvieron más dificultad para permanecer en abstinencia hasta la semana 26. Como se esperaba, aquellos que experimentaron un episodio de depresión durante el tratamiento volvieron a fumar rápidamente. Aunque los mecanismos de control del tabaquismo están más allá de nuestro alcance en este momento, la evidencia claramente indica que aquellos que traten la dependencia a la nicotina deben estar preparados para monitorizar y responder a la emergencia de episodios de depresión asociados con el tratamiento.¹¹

Otros estudios clínicos sugieren que la depresión facilita el abuso del alcohol. Sería posible que la nicotina redujera el uso de alcohol en la depresión. Para investigar esta relación potencial, se evaluó la ingesta de alcohol en un modelo animal de depresión por medio de la administración de clomipramina (CLI). En ese estudio se encontró que las ratas tratadas con CLI mostraron índices significativamente más altos en la actividad locomotora, menor agresividad y mayor ingesta de alcohol que las ratas control. La administración crónica de una baja dosis de nicotina (0.25 mg/kg/día) o una operación de control no modificó estas conductas. Sin embargo, la administración crónica de una dosis más alta (1.5 mg/kg/día) aumentó significativamente la conducta agresiva y redujo la ingesta de alcohol en las ratas con CLI. El efecto de la nicotina en la ingesta de alcohol duró al menos un mes después de haber cesado la administración de nicotina. Estos resultados indican que la nicotina revirtió algunos signos de depresión y redujo la autoadministración de alcohol en el modelo CLI de depresión.¹²

La serotonina desempeña un papel central en la neuroquímica del modelo animal de depresión de la desesperanza aprendida. Usando autorradiografía cuantitativa, se midió la densidad de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} así como los sitios de transporte en la corteza prefrontal media, hipocampo dorsal, septum, hipotálamo y amígdala en ratas que adquirieron desesperanza aprendida, así como en aquellas que no la adquirieron después de exponerlas a “estrés sin escape”; también fue medido en ratas control que sólo

fueron sometidas a pruebas en la caja de escape (sin estrés) y en ratas control sin ningún tratamiento. No hubo cambios en la densidad del receptor 5-HT_{1A} entre los grupos en ninguna de las regiones estudiadas. En el hipocampo dorsal la densidad del receptor 5-HT_{2A} estaba disminuida en las ratas que no adquirieron desesperanza, mientras en la amígdala la densidad del 5-HT_{2A} estuvo disminuida en ambos grupos de ratas estresadas con o sin desesperanza aprendida. En el hipotálamo la densidad del receptor 5-HT_{2A} estuvo disminuida en las ratas con desesperanza aprendida, comparada con los controles. En la corteza prefrontal medial, los sitios de transporte de serotonina mostraron densidad disminuida en ratas con desesperanza aprendida en comparación con los controles, pero no en comparación con las ratas que no adquirieron la desesperanza aprendida.¹³

En resumen, resultaron tres hallazgos de ese trabajo. Primero, los datos sugieren que el receptor 5-HT_{1A} podría no estar relacionado en el desarrollo de la desesperanza aprendida en las regiones estudiadas. Segundo, la disminución en los sitios de transporte de 5-HT en la corteza prefrontal medial y la disminución en la densidad del receptor 5-HT_{2A} en la amígdala y el hipotálamo pueden deberse al estrés sin escape producido por choques eléctricos en la cola, y podría no estar funcionalmente relacionado a la conducta de desesperanza aprendida. Finalmente, la disminución en la densidad del receptor 5-HT_{2A} en el hipocampo dorsal podría correlacionarse con la falta de desarrollo de la conducta de desesperanza aprendida posterior al estrés. La investigación en el futuro podría explorar otras áreas cerebrales para un mayor estudio de las complejas interacciones de la serotonina, estrés y la conducta de desesperanza aprendida.¹³

Neuroanatomía de la depresión

Se ha propuesto un modelo neuroanatómico que comprende la corteza prefrontal, el complejo amígdala-hipocampo, el tálamo, los ganglios basales y las abundantes conexiones entre esas estructuras. Se piensa que los dos principales circuitos neuroanatómicos involucrados en la regulación del talante son: el circuito límbico-talámico-cortical, que incluye la amígdala, los núcleos dorsomediales del tálamo, y la corteza prefrontal tanto la medial como la ventrolateral; así como el circuito límbico-estriado-pálido-talámico-cortical (figura 3). De acuerdo con este modelo las alteraciones del talante podrían ser el resultado de disfunción o anomalías en diferentes partes de esos circuitos¹⁴ que podrían ser el inicio de trastornos del talante, o conferir cierta vulnerabilidad biológica, que en combinación con factores ambientales, tenga como consecuencia alguno de estos desórdenes.¹⁴

Se han reportado anormalidades estructurales en ganglios basales, lóbulo frontal, lóbulo temporal y cerebelo, en estudios controlados hechos en pacientes con desórdenes del ta-

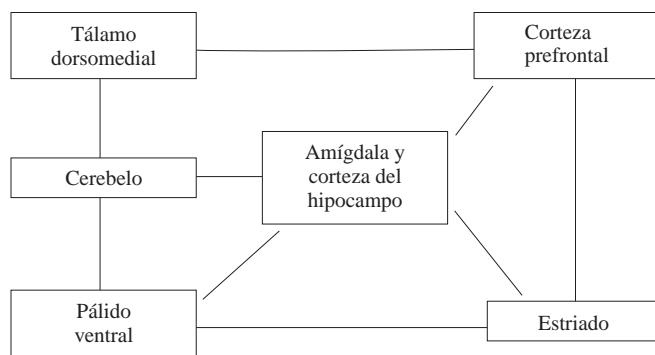


Figura 3. Las áreas clave que participan en la regulación del talante están representadas en esta figura. Tienen extensas interconexiones. Los dos principales circuitos neuroanatómicos que se cree están involucrados en la fisiopatología de los trastornos del talante son el circuito límbico-tálamo-cortical (circuito 1), que conecta la amígdala, el núcleo talámico dorsomedial y la corteza prefrontal medial y ventrolateral; y un circuito límbico-estriado-pálido-tálámico-cortical (circuito 2), que conecta el estriado, el pálido ventral y las regiones del circuito 1. De acuerdo a este modelo, los desórdenes del talante podrían resultar de una disfunción en diferentes regiones de esos circuitos interconectados (Ref 15).

lante, que sugieren atrofia regional. El patrón de anormalidades es distinto en los trastornos unipolar y bipolar, los pacientes con problemas unipolares presentan el lóbulo frontal y ganglios basales más pequeños y los pacientes bipolares muestran anormalidades en el lóbulo temporal.¹⁴

Los descubrimientos con técnicas de neuroimagen han creado nuevas oportunidades para el estudio *in vivo* de la anatomía funcional del cerebro humano. La tomografía computada de emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET) han sido usadas para este propósito en los últimos 15 años. Escáneres de alta resolución y nuevos avances en el proceso de imágenes han hecho estos métodos más sensibles y útiles. El desarrollo de nuevos ligandos ha permitido un mapeo más específico de diferentes sistemas de neuro-receptores cerebrales *in vivo* en el cerebro humano. La imagen por resonancia magnética (MRI), con máquinas más rápidas y con mayor resolución ha hecho posible el desarrollo de la MRI funcional (fMRI). La resonancia magnética por espectroscopía (MRIe) ofrece nuevas formas para estudiar la neuroquímica cerebral *in vivo*.¹⁴ Despues de una amplia revisión Soares y Mann reportan los siguientes hallazgos.

Anormalidades generales del cerebro

La mayoría de los estudios en pacientes con depresión unipolar o bipolar no encontraron anormalidades en el flujo sanguíneo cerebral global bajo condiciones de reposo. Parece haber una reducción global en el flujo sanguíneo en ancia-

nos deprimidos, que podría ser el resultado de enfermedad vascular subyacente e irreversible.¹⁴

En conclusión, existen hallazgos conflictivos acerca de los cambios funcionales globales en el cerebro, pero la mayoría de los estudios no apoyan la presencia de anomalías en el flujo sanguíneo cerebral o del metabolismo en los trastornos del talante¹⁴

Simetría cerebral

Cambios asimétricos podrían estar presentes en los desórdenes del talante.¹⁴ Los estudios regionales del metabolismo cerebral de la glucosa encontraron incremento en el metabolismo en el lado derecho, y no coincidieron con hallazgos de disminución del flujo sanguíneo del lado derecho que reportan algunos estudios.¹⁴ Así, en la literatura de neuroimagen funcional hay evidencia conflictiva acerca de los cambios en la lateralidad del hemisferio cerebral en pacientes con depresión unipolar y bipolar. Algunos estudios mostraron disminución en las mediciones de metabolismo o flujo sanguíneo cerebral en el hemisferio izquierdo, y otros en el derecho. Por lo tanto, es necesario que se realicen más estudios de las subregiones en ambos hemisferios.¹⁴

Anormalidades cerebrales regionales

Los trastornos del talante podrían estar asociados con anormalidades funcionales del cerebro de tipo regional o localizada, en lugar de anormalidades globales. Cambios localizados independientemente de las alteraciones globales son indicadores potenciales de regiones cerebrales involucradas más directamente en la patogénesis de los trastornos del talante. Han sido investigadas varias estructuras cerebrales, entre ellas:

Regiones corticales como: lóbulo temporal, estructuras límbicas (formación hipocámpica, amígdala, uncus), lóbulo parietal, lóbulo occipital.

Regiones subcorticales: ganglios basales, tálamo; estructuras de la fosa posterior como el cerebro; otras regiones cerebrales como la circunvolución del cíngulo.

Los estudios en neuroimagen funcional ofrecen información para el desarrollo de un modelo neuroanatómico hipotético de regulación del talante y de la fisiopatología de los trastornos del talante. El hallazgo en neuroimagen funcional más consistente ha sido la disfunción de la corteza prefrontal, como lo sugiere la disminución en el flujo sanguíneo y en el metabolismo de la glucosa de esta área. También se sugieren anormalidades en los ganglios basales, el lóbulo temporal y estructuras límbicas relacionadas. La depresión unipolar parece estar caracterizada por disfunción primaria en la corteza prefrontal y los ganglios basales, mientras que la depresión bipolar podría estar asociada con disfunción en el lóbulo temporal, además de las áreas mencionadas antes.¹⁵

A partir de los avances en la investigación de la neuroanatomía del cerebro y del refinamiento de las técnicas de neuroimagen, diversas preguntas han podido ser respondidas con trabajos de investigación. Beauregard, 1998,¹⁶ se pregunta si los cambios funcionales cerebrales asociados a alteraciones del talante observados en la depresión son similares a aquellos que acompañan a la tristeza transitoria en sujetos normales. Para responder esta pregunta, llevaron a cabo un estudio fMRI usando un paradigma de activación emocional. La actividad cerebral asociada con la observación pasiva de un cortometraje con alta carga emocional para inducir un estado transitorio de tristeza y fue contrastado con el estado asociado con la observación pasiva de un cortometraje emocionalmente neutral, llevado a cabo en pacientes que sufren de depresión unipolar y en sujetos normales de control. Los resultados mostraron que la tristeza transitoria producía activación significativa en la corteza medial y prefrontal anterior, la corteza temporal media, el cerebelo y el caudado en los sujetos deprimidos así como en los normales. También revelaron que la observación pasiva del cortometraje cargado emocionalmente produjo una activación significativamente mayor en la corteza medial prefrontal izquierda y en el giro cingulado derecho en los pacientes deprimidos más que en los sujetos normales. Estos hallazgos sugieren que estas dos regiones corticales podrían ser parte de una red neural implicada en la fisiopatología de la depresión.

Existe un estudio en el cual se utiliza la precisión de la imagen de resonancia magnética (MRI) para cuantificar el volumen hipocámpico en una serie de sujetos humanos con historia de depresión comparados con sujetos de control. Se tenía la hipótesis de que tanto el factor edad como la duración de la depresión estarían inversa e independientemente correlacionados con el volumen hipocámpico. Los sujetos con una historia de depresión (posdeprimidos) tuvieron volúmenes hipocámpicos bilaterales menores que los controles. Los posdeprimidos también tuvieron volúmenes menores en los núcleos centrales de la amígdala. En suma, los posdeprimidos tuvieron bajas calificaciones en memoria verbal, una medida neuropsicológica de la función hipocámpica, sugiriendo que la pérdida del volumen se relacionaba con un aspecto de la función cognoscitiva. Al contrario de su hipótesis inicial, no hubo correlación significativa entre el volumen hipocámpico y la edad entre los sujetos posdeprimidos y los controles, pero sí hubo una importante correlación con la duración total de la depresión. Esto sugiere que el estrés repetido durante episodios recurrentes podría resultar en daño acumulativo para el hipocampo reflejado como pérdida de volumen.¹⁷

Otro trabajo apoya esta hipótesis de que el daño hipocámpico se manifiesta después de repetidos episodios depresivos comparando dos grupos: pacientes con el primer episodio de depresión que nunca han sido tratados y pacientes que han tenido múltiples episodios depresivos. Se les realizaron pruebas

de memoria, así como mediciones del volumen total del hipocampo con MRI. Ambos grupos, el del primer episodio depresivo así como el de múltiples episodios tuvieron disfunción hipocámpica aparente en varias pruebas de memoria, pero sólo los sujetos con múltiples episodios depresivos presentaron reducción en el volumen hipocámpico.¹⁸

Hay otros trabajos que han reportado diversos cambios neuroanatómicos como resultado de la depresión a largo plazo: cambios como la atrofia de dendritas apicales en las neuronas piramidales del sector CA3 del hipocampo acompañada por deficiencias cognoscitivas específicas en aprendizaje y memoria espacial. Los aminoácidos excitatorios junto con los corticosteroides y el neurotransmisor serotonina son los mediadores de esta atrofia.¹⁹ También se ha utilizado tejido impregnado con la tinción de Golgi para demostrar que la exposición excesiva a glucocorticoides altera la morfología dendrítica en una población específica de neuronas en el hipocampo de la rata adulta.²⁰

Gracias a estos trabajos podemos ver los amplios avances que se han hecho en el campo de estudio de la depresión, así como encontrar hacia dónde dirigir el camino para el hallazgo de nuevas terapias para esta enfermedad.

Mucho trabajo tiene aún que hacerse, pero los descubrimientos hechos hasta ahora irán dirigiendo la investigación futura.

Agradecemos a DGEP y CONACYT por las becas de posgrado (LG) y por el donativo 41694-M a CONACYT.

Referencias

1. Baldwin D, Birtwistle J. *An Atlas of Depression*. 2002. Southampton UK. The Parthenon Publishing group.
2. Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan & Sadock's. Comprehensive textbook of psychiatry*. 1999. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Seventh ed.
3. Escobar A. *Neurobiología de la depresión*. En: Velázquez Moctezuma J, Ed. Temas Selectos de Neurociencias III. UAM, México, 2004; 181-190.
4. Ebert D, Ebmeier KP. The role of the cingulate gyrus in depression: from functional anatomy to neurochemistry. *Biol Psychiatry*. 1996; 39: 1044-1050.
5. Racagni G, Brunello N. Physiology to functionality: the brain and neurotransmitter activity. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999; 14 Suppl 1:S3-7.
6. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003; 301(5631): 386-389.
7. Blows WT. Neurotransmitters of the brain: serotonin, norepinephrine, and dopamine. *J Neurosci Nursing*. 2000, 32: 234-238.
8. Pavcovich LA, Cancela LM, Volosin M, Molina VA, Ramirez OA. Chronic stress-induced changes in locus ceruleus neuronal activity. *Brain Res Bull*. 1990, 24: 293-296.
9. Harvey BH, McEwen BS, Stein DJ. Neurobiology of antidepressant withdrawal: implications for the longitudinal outcome of depression. *Biol Psychiatry*. 2003; 54: 1105-1117.

10. Mihailescu S, Drucker-Colin R. Nicotine, brain nicotinic receptors, and neuropsychiatric disorders. *Arch Med Res* 2000; 31: 131-144. Review.
11. Killen JD, Fortmann SP, Schatzberg A, Hayward C, Varady A. Onset of major depression during treatment for nicotine dependence. *Addict Behav*. 2003; 28: 461-470.
12. Martinez-Gonzalez D, Prospero-Garcia O, Mihailescu S, Drucker-Colin R. Effects of nicotine on alcohol intake in a rat model of depression. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 72: 355-364.
13. Wu J, Kramer GL, Kram M, Steciuk M, Crawford IL, Petty F. Serotonin and learned helplessness: a regional study of 5-HT1A, 5-HT2A receptors and the serotonin transport site in rat brain. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 17-22.
14. Shiah IS, Yatham LN. GABA function in mood disorders: an update and critical review. *Life Sci* 1998; 63: 1289-1303.
15. Soares JC, Mann JJ. The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res* 1997; 31: 393-432.
16. Beauregard M, Leroux JM, Bergman S, Arzoumanian Y, Beaudoin G, Bourgouin P, Stip E. The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport* 1998; 9: 3253-3258.
17. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 1999; 19: 5034-5043.
18. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amanno S, Joffe RT, Nahmias C, Young LT. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 1387-1392.
19. Magarinos AM, Verdugo JM, McEwen BS. Chronic stress alters synaptic terminal structure in hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 14002-14008.
20. Whooley MA, Simon GE. Managing depression in medical outpatients. *N Engl J Med* 2000; 343: 1942-1950. Review.

