

Neurobiología de la depresión

Sequeira Cordero Andrey,* Fornaguera Trías Jaime**

RESUMEN

La depresión es una enfermedad compleja que afecta a un porcentaje considerable de la población mundial (17-20%). Aunque todavía no se han identificado los circuitos cerebrales específicos, investigaciones utilizando neuroimagen, estudios post mortem y modelos animales señalan regiones importantes para la fisiopatología de la enfermedad. Al mismo tiempo, se han identificado procesos como la respuesta al estrés, la respuesta inmune, la transmisión sináptica y la plasticidad neuronal que participan en el desarrollo de la enfermedad. Así, una serie de procesos neurohormonales, neuronales y neurotróficos son objeto de intensa investigación con el objetivo de comprender el surgimiento y progreso de la depresión. Entre los factores estudiados se encuentran el eje hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal, la transmisión monoaminérgica, los mecanismos neurotróficos, la neurogénesis y las citoquinas. Investigaciones recientes sugieren que el ambiente ejerce un efecto determinante en el funcionamiento de estos procesos. Situaciones adversas ocurridas durante etapas tempranas del desarrollo son capaces de modificar la expresión génica a través de mecanismos epigenéticos, convirtiéndose en factores de susceptibilidad. Por su parte, el enriquecimiento ambiental también es capaz de modificar diversos procesos neurológicos, adquiriendo un papel relevante en el desarrollo de la enfermedad.

Palabras clave: Depresión, eje HHS, monoaminas, neurotrofinas, citoquinas, genética, epigenética, ambiente.

Neurobiology of depression**ABSTRACT**

Depression is a complex disease affecting a considerable percentage of the world population (17-20%). Although none of the specific brain circuits has been identified yet, research including neuroimaging, post mortem studies and animal models has pointed out important regions for the physiopathology of the disease. At the same time, some neuronal processes including the stress response, the immune response, the synaptic transmission and neuronal plasticity involved in the physiopathology of depression have been identified. So, several neurohormonal, neuronal and neurotrophic processes have been intensely studied in order to understand the onset and progression of depression. Among these, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, the monoaminergic transmission, the neurotrophic mechanisms, neurogenesis and cytokines have been studied as important factors in depression. Recent research suggests that environment exerts a determining effect on the function of these processes. Adverse events during early development stages are able to modify gene expression through epigenetic mechanisms, becoming important factors of susceptibility. On the other hand, enriched environments also modify several neurological processes, acquiring an important role in the development of the disease.

Key words: Depression, HPA axis, monoamines, neurotrophins, cytokines, genetics, epigenetics, environment.

INTRODUCCIÓN

La depresión se caracteriza por una importante alteración del humor, con episodios que pueden durar varias semanas o meses. Los pacientes sufren pérdida de interés en todo e incapacidad para experimentar placer, con sentimientos de infravaloración y culpa, déficit cognitivos, junto con pérdida del apetito, del sueño y del deseo sexual.¹ Es una enfermedad mental que afecta a millones de personas (17-20% de la población general) causando graves pérdidas económicas por incapacidad. El trastorno es dos veces más frecuente en mujeres y representa un factor de riesgo para otras enfermedades como la cardiopatía isquémica.^{2,3} Según algunas proyecciones, se asume que

la depresión llegará a convertirse en la segunda causa de incapacidad a nivel mundial para el año 2020, solamente superada por las enfermedades cardiovasculares.⁴

A pesar de su prevalencia y del impacto considerable en la salud humana, se conoce poco sobre las regiones cerebrales involucradas en la aparición de la enfermedad, los factores genéticos y ambientales desencadenantes y los mecanismos a través de los cuales se produce la condición depresiva. Este vacío de conocimiento contrasta con la información disponible para otros padecimientos comunes como la hipertensión, la diabetes tipo II y el cáncer.⁵ Esto se debe a dos razones principales: primero, el estudio de cambios patológicos a nivel del cerebro es mucho más complicado que para otros órganos. Para en-

* M.Sc en Genética y Biología Molecular. Estudiante, Doctorado en Ciencias de la Universidad de Costa Rica. Investigador, Instituto de Investigaciones en Salud (INISA)/Programa Institucional de Investigación en Neurociencias, Universidad de Costa Rica.

** Doctorado en Ciencias Naturales (Dr. rer.nat.), con énfasis en Neurofisiología, Facultad de Matemáticas y Ciencias Naturales de la Universidad de Düsseldorf, Alemania. Profesor Depto. Bioquímica, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica (U.C.R.). Director Programa de Investigación en Neurociencia, UCR.

frentar esta limitante, se han utilizado dos tipos de estrategias para el estudio del cerebro: las basadas en estudios post mortem que permiten documentar algunas características de los circuitos cerebrales, y las técnicas de neuroimagen mediante el uso de marcadores indirectos de la activación.⁶ Sin embargo, aunque estas metodologías proveen información importante, presentan algunas limitaciones: los estudios post mortem no son capaces de representar la totalidad de los procesos que ocurren normalmente en el organismo vivo, en tanto que el uso de indicadores de aumento o descenso de la actividad de ciertas regiones cerebrales utilizando neuroimagen no es suficiente para detallar los mecanismos asociados con la amplia gama de síntomas de la depresión, todo lo cual desemboca en vacíos de conocimiento sobre los procesos subyacentes.⁷ Como herramienta complementaria, el desarrollo de modelos animales ha permitido avances importantes en la comprensión del trastorno depresivo y el desarrollo de fármacos con actividad antidepresiva.⁸ Otra de las causas del vacío de conocimiento en este campo surge del hecho de que la depresión es una enfermedad multifactorial que involucra una serie considerable de factores de riesgo como, por ejemplo, eventos estresantes, anomalías endocrinas, cáncer, alteraciones del sistema inmune, además de la expresión anormal de numerosos genes involucrados en la respuesta al estrés, el aprendizaje, la plasticidad neuronal y la memoria.⁵ Esto dificulta enormemente investigar todas las variables o determinar el efecto individual de cada una, ensombreciendo así la posibilidad de detallar los procesos subyacentes.

En relación con lo anterior, según los hallazgos en el campo de la genética de la depresión, hasta el momento no se han logrado establecer asociaciones suficientemen-

te fuertes y consistentes con factores genéticos específicos, lo cual puede deberse a la compleja heterogeneidad de los síntomas de la depresión y la dificultad de establecer el diagnóstico preciso de la enfermedad.⁹ Debido a esto, no se han identificado genes específicos principales, lo que a su vez limita la posibilidad de establecer modelos genéticos válidos para el padecimiento. De esta manera, se supone que existe una predisposición genética asociada con muchos genes con efecto aditivo, la cual interactúa con factores ambientales de riesgo, tales como la alimentación, la exposición a sustancias xenobióticas o la ocurrencia de eventos estresantes que pueden resultar en episodios depresivos en algunos pacientes.¹⁰

En el desarrollo de la depresión pueden estar involucradas diferentes estructuras anatómicas y diversas vías nerviosas, lo que sugiere la participación de una cantidad considerable de factores. Ahora bien, no existe un circuito neuroanatómico específico y en su lugar se han identificado varias regiones cerebrales encargadas de regular las funciones de emotividad, recompensa y ejecución. Entre las regiones más estudiadas están la corteza prefrontal,¹¹ el hipocampo,¹² la amígdala¹³ y el núcleo accumbens.¹⁴ Actualmente, una gran cantidad de estudios que involucran análisis post mortem, de neuroimagen y modelos animales, tienen como objetivo definir de manera más específica dichos circuitos e identificar otras regiones o subregiones involucradas con el desarrollo de la enfermedad. Entre los candidatos más estudiados en la búsqueda de participantes involucrados se pueden citar: la regulación anormal de monoaminas cerebrales,¹⁵ los adrenorreceptores,^{16,17} los sistemas dopamínérgicos,¹⁸ el eje hipotalámico hipofisiario suprarrenal (HHS),¹⁹ las citoquinas,²⁰ las neurotrofinas²¹ y la neurogénesis.²² En la

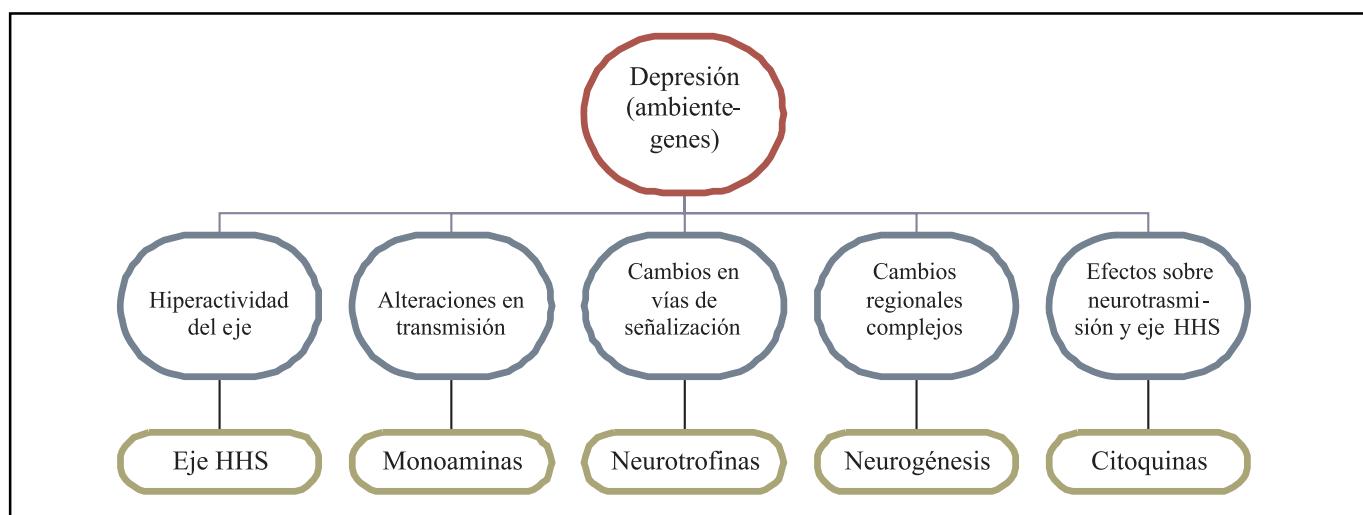


Figura 1. Representación esquemática de los principales participantes implicados en el desarrollo de la depresión.

figura 1 se presenta un esquema de los principales actores asociados con la depresión.

Un elemento clave en el desarrollo de la depresión radica en una respuesta aumentada o disminuida al estrés.^{23,24} Los agentes estresantes provocan una serie de reacciones corporales que en conjunto se conocen como el Síndrome de Adaptación General (SAG). Este síndrome representa un esfuerzo del organismo para adaptarse a las nuevas condiciones generadas por tales agentes.²⁵ Aunque la respuesta corporal al estrés es un proceso normal, dirigido a mantener la estabilidad y/o la homeostasis, la activación del sistema de respuesta mantenida a largo plazo puede tener efectos peligrosos, e inclusive mortales, incrementando el riesgo no sólo de depresión,²³ sino de obesidad,²⁶ enfermedades cardiovasculares²⁷ y de gran variedad de otros padecimientos.^{28,29}

La presente revisión pretende referirse el estado actual del conocimiento sobre la depresión, presentando algunos de los mecanismos asociados, la participación de factores genéticos y epigenéticos, y el aporte de los modelos animales en el entendimiento de la enfermedad y la acción de agentes antidepresivos.

ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

Diversas técnicas de neuroimagen han sido utilizadas para estudiar las regiones cerebrales involucradas en la depresión. Las primeras investigaciones de neuroimagen estudiaron la actividad cerebral midiendo el flujo sanguíneo en el cerebro o el metabolismo de la glucosa.³⁰ Cambios en el flujo sanguíneo local y el metabolismo de la glucosa durante la actividad cerebral reflejan diferencias netas en la actividad metabólica total relacionada con la transmisión sináptica,³¹ por lo tanto permiten generar mapas de la función nerviosa regional.³² De lo anterior se desprende la utilidad de estas técnicas para identificar regiones asociadas con la depresión al comparar individuos deprimidos con controles sanos. Dos metodologías desarrolladas para este efecto son la tomografía por emisión de positrones (PET) y a la resonancia magnética funcional (fMRI).

En PET se utilizan radioligandos utilizados para identificar la distribución de receptores en el cerebro y medir la actividad cerebral.³³ Estas moléculas llamadas radionúclidos producen señales que son fácilmente detectadas mediante mecanismos electrónicos, los cuales permiten generar imágenes de las regiones cerebrales activas. El radionúclido más utilizado para medir el flujo sanguíneo cerebral es el agua marcada con oxígeno 15, en tanto que el 2-fluoro-2-desoxiglucosa se usa para medir el metabolismo de la glucosa.³³ La imagen de PET

representa la distribución anatómica del radionúclido en el tejido y resulta de una compleja serie de algoritmos matemáticos computarizados generados a partir de escaneos a diferentes niveles titulares lo cual permite establecer la o las regiones funcionalmente asociadas con un fenómeno específico.³⁴

Por otro lado, las imágenes producto de la resonancia magnética funcional (fMRI) utilizan principalmente la desoxihemoglobina asociada con el flujo sanguíneo como agente endógeno aumentador de contraste. La desoxihemoglobina representa una fuente de señal para la resonancia magnética de forma que, mediante una adecuada secuencia de imágenes, se pueden observar funciones corticales dependientes de la actividad cerebral por aumento en el flujo sanguíneo.³⁵ En la actualidad, fMRI es la técnica más utilizada debido a que presenta una serie de ventajas entre las cuales se pueden citar el que:

1. No requiere la inyección de isótopos radioactivos.
2. El tiempo de escaneo es reducido en comparación con otros métodos.
3. Ofrece mayor resolución temporal y espacial de las imágenes.³⁶

Los procedimientos de neuroimagen han permitido estudiar la fisiopatología de diferentes enfermedades, entre ellas la depresión al señalar regiones cerebrales específicas para su respectiva evaluación histopatológica, permitir la identificación de mecanismos asociados con el tratamiento antidepresivo y favorecer la clasificación de diferentes trastornos afectivos en los cuales, cambios vasculares permiten asociar diversos síntomas específicos con subtipos del trastorno depresivo.^{37,38}

Durante la década pasada, los neurocientíficos examinaron la “circuitería de las emociones”, identificando así el importante papel del sistema límbico que incluye estructuras como la amígdala, el hipocampo, la ínsula y algunas regiones de la corteza cingulada anterior.³⁹ La evidencia acumulada a través de estudios de neuroimagen señala que regiones como la amígdala y la corteza prefrontal presentan un actividad incrementada en pacientes con depresión y en individuos sanos que sufren de episodios transitorios de tristeza, actividad que es revertida mediante tratamiento farmacológico del tipo inhibidor selectivo de recaptura de serotonina (SSRI).⁶ El flujo sanguíneo y el metabolismo de la glucosa de pacientes con depresión también se incrementan de manera anormal en el tálamo,⁴⁰ en tanto que se ven reducidos en el caudado.⁴¹ De la misma manera, áreas específicas de la corteza lateral temporal y parietal han demostrado

disminuciones de actividad en pacientes afectados.³⁰ Estas reducciones locales en la actividad cerebral podrían señalar regiones que se desactivan durante el procesamiento emocional y podrían estar relacionadas con algunas de las características neuropsicológicas de la depresión.³⁸

EL EJE HIPOTALÁMICO-HIPOFISARIO-SUPRARRENAL (HHS) Y LA RESPUESTA AL ESTRÉS

El sistema HHS regula la respuesta al estrés y su actividad se ve disparada por la estimulación inflamatoria, física o psicosocial.⁴² La respuesta al estrés está gobernada por la secreción en el sistema porta hipotalámico hipofisiario de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y por la liberación de la neurohormona arginín-vasopresina (AVP) por parte de las células del núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV) en la neurohipófisis. CRH estimula la hipófisis anterior, la cual secreta la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) al torrente sanguíneo lo que, en última instancia, estimula la síntesis y liberación de glucocorticoides (GC) en la corteza suprarrenal (cortisol en humanos y corticosterona en roedores).⁴³ Los GC desempeñan una serie de funciones importantes en diferentes tejidos, incluyendo el eje HHS donde son responsables de inhibir, mediante retroalimentación negativa, la secreción de AVP y CRH en el hipotálamo y la secreción de ACTH en la hipófisis.⁴⁴

El CRH y la AVP regulan la liberación de ACTH mediante sistemas de segundos mensajeros. CRH activa sistemas de proteínas Gs, lo cual lleva a la formación de AMPc y la activación de proteínas quinásas del tipo A (PKA). La AVP trabaja a través de receptores específicos conocidos como V1b, V3 y V2 que se expresan casi exclusivamente en la hipófisis y que son diferentes a aquellos que funcionan en el riñón.⁴⁵ En todos los casos, el resultado es la activación de una fosfolipasa cuya representante específica en el cerebro es la fosfolipasa C- α 3.⁴⁶ El receptor V3 es necesario para una respuesta hipofisiaria y suprarrenal tanto en estrés agudo como en crónico.⁴⁷ Por lo anterior, la regulación anormal de estos factores es clave en la respuesta corticotrófica en presencia de los altos niveles de GC asociados con el estrés crónico o con la depresión.⁴⁸

La activación del eje por estrés regula funciones tales como el metabolismo⁴⁹ y la inmunidad⁵⁰ y, al mismo tiempo, modifica el funcionamiento cerebral regulando la supervivencia neuronal,⁵¹ la neurogénesis, el tamaño de estructuras complejas como el hipocampo, la adquisición de recuerdos y la evaluación emocional de eventos.^{52,53} Según lo anterior, la participación clave que tiene el eje HHS

en la respuesta al estrés y otros procesos relacionados, sugiere que su disfunción podría contribuir significativamente en el desarrollo de trastornos psiquiátricos como la depresión.

El cortisol, actuando sobre el hipotálamo y la hipófisis, normalmente ejerce una retroalimentación negativa que apaga la respuesta al estrés después que una "amenaza" ha pasado.⁵⁴ Esta molécula es una de las principales hormonas del estrés y actúa sobre varios órganos y áreas cerebrales a través de dos tipos de receptores: receptores de mineralocorticoides (MR) y receptores de glucocorticoides (GR), los cuales presentan una distribución específica y selectiva en el cerebro y actúan sobre múltiples regiones tales como el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal.⁵⁵ Además, a través de la unión con sus respectivos receptores (GR y MR), los GC actúan como potentes reguladores negativos de la síntesis y liberación de CRH en el núcleo paraventricular y de la proopiomelanocortina/ACTH en la hipófisis anterior.⁴⁴

El receptor citoplasmático de glucocorticoides es un complejo proteico formado por la interacción de varias proteínas de choque térmico (hsp), inmunofilinas, co-chaperonas y quinasas del sistema de señalamiento de las MAPK (del inglés para proteína quinasa activadora de la mitosis).⁵⁶ El receptor presenta tres dominios con diferentes funciones: un dominio N-terminal con funciones de transactivación, un dominio de unión al ADN y un dominio de unión a ligandos.⁵⁷ La formación de un complejo activado GC/GR induce la disociación de las proteínas hsp y la translocación al núcleo donde puede regular la expresión génica mediante cuatro mecanismos diferentes:

1. Reconocimiento de secuencias de ADN específicas conocidas como elementos de respuesta a glucocorticoides (GREs) con función activadora de la transcripción.
2. Reconocimiento de los GRE negativos con función inhibidora.
3. Por interacción directa o indirecta con factores de transcripción,
4. Por competencia con los factores de transcripción por co-activadores nucleares.⁵⁸

Tanto en pacientes como en animales, en diferentes modelos de la enfermedad, la función del eje se normaliza cuando se administran tratamientos antidepresivos, terapia electroconvulsiva o en remisión espontánea.⁵⁹ Además, eventos estresantes tempranos pueden afectar el funcionamiento del eje y convertirse en factores de riesgo para el desarrollo del padecimiento durante la adultez.²³ Por otro lado, existe evidencia que indica que la conducta

materna postnatal asociada con el cuidado de la progenie tiene efectos importantes sobre el funcionamiento del eje en el adulto.⁶⁰

La CRH es un neuropéptido fundamental en la regulación del eje HHS y tiene efectos importantes en la regulación cardiovascular, la respiración, el control del apetito, el comportamiento asociado con el estrés, el estado de ánimo y la regulación del flujo sanguíneo cerebral.⁶¹ Numerosas investigaciones sugieren el papel central que juega CRH en la neurobiología de la depresión.⁶² Las neuronas CRH son fuerte y constantemente activadas en los pacientes deprimidos lo que conduce a un aumento en la concentración del péptido en el NPV. Los efectos centrales del incremento en los niveles de CRH podrían ser responsables de al menos algunos síntomas de la enfermedad.⁵⁵ Entre la evidencia que apoya dicha conclusión se pueden citar: tratamientos farmacológicos que disminuyen la actividad de neuronas CRH reducen los síntomas depresivos;⁶³ la inyección intracerebroventricular de CRH en animales de laboratorio induce una serie de síntomas depresivos como la disminución del apetito y de la actividad sexual, problemas de sueño, alteraciones en el comportamiento motor y ansiedad.⁶⁴

La CRH provoca sus efectos biológicos a través de la unión a dos tipos de receptores, CRHR1 y CRHR2. Recientemente se identificó un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en el gen CRHR1 asociado con un incremento en la susceptibilidad a padecer la depresión mayor,⁶⁵ lo cual apoya el papel directo que el CRH desempeña en la sintomatología de la depresión. Los argumentos anteriores, sumados a otras observaciones experimentales⁶⁶⁻⁶⁸ llevan a la hipótesis CRH de la depresión que propone que la hiperactividad de las neuronas CRH, y con ellas del eje HHS están involucradas con la aparición de los síntomas de la enfermedad.⁵⁵

En el NPV de pacientes con depresión, las neuronas que secretan AVP y OXT (oxitocina) están fuertemente activadas, lo que sugiere que estos neuropéptidos también se relacionan con el surgimiento de los síntomas.⁶⁹ En la depresión hay un aumento de la respuesta hipofisiaria a la AVP (70) y se ha observado que la AVP potencia los efectos de la CRH.²³ Es importante mencionar que mientras en el estrés agudo CRH es la principal causante del incremento en los niveles de la ACTH, diferentes modelos animales demuestran que durante el estrés crónico, la AVP toma el lugar de la CRH como agente estimulante de la liberación de ACTH. Puesto que la depresión es, por definición, un estado que se prolonga al menos por varias semanas,⁷¹ estas observaciones podrían señalar que la hiperactividad del eje HHS sea causada por la AVP en lugar de por la CRH.⁵⁵ Por otro lado, se ha sugerido que circuitos vasopresinérgicos diferentes a los que regulan el

eje HHS están involucrados en la generación de conductas similares a las presentadas en la depresión.⁷² Sin embargo, esta última hipótesis requiere de más investigación en humanos.

Por otro lado, la OXT tiene funciones opuestas a las de la AVP, actuando como inhibidor de la liberación de la ACTH y por lo tanto tiene consecuencias funcionales en la reactividad del eje HHS.⁷³ La OXT presenta un aumento de expresión en pacientes deprimidos con síntomas como la disminución del apetito y la pérdida de peso, conexión que se ve explicada en el papel central que este neuropéptido desempeña como hormona de la saciedad.⁷⁴ Variaciones en la expresión de OXT se han observado en pacientes que presentan pérdida de peso y que han sido diagnosticados con depresión melancólica, lo que indica que la OXT podría estar involucrada en el desarrollo de esta enfermedad.⁷⁵

En la depresión, el eje HHS está fuertemente activado lo que lleva a una hipersecreción de GC la cual, durante períodos prolongados, genera daño cerebral que empeora con la edad.²³ Dicho daño se ha observado particularmente en el hipocampo donde altos niveles de GC están implicados en la disminución de la neurogénesis,⁷⁶ la detención del ciclo celular en las células periféricas⁷⁷ y la pérdida de neuronas piramidales.⁷⁸ Éstos y otros procesos influencian la viabilidad y el funcionamiento de las neuronas hipocampales, afectando la memoria y el aprendizaje.^{79,80}

Datos experimentales recientes demuestran que el GR juega un papel crucial en la hiperactividad del eje HHS, lo cual se ve apoyado por diferentes observaciones, como por ejemplo, el hecho de que tratamientos antidepresivos incrementan la expresión de GR, su función y restauran la retroalimentación negativa. Por otro lado, la normalización de la función del GR mediante antidepresivos ha demostrado ser un predictor significativo de los resultados clínicos a largo plazo.⁸¹

Por supuesto, cualquier alteración en uno o varios niveles del eje se considera como candidata para explicar, por lo menos en parte, la sintomatología de la enfermedad. Se ha propuesto que la forma severa de la depresión tipo melancólica, caracterizada por síntomas como la pérdida del placer en todas (o casi todas) las actividades, la falta de reactividad a estímulos usualmente placenteros, mal humor matutino y pérdida de peso significativa, podría deberse a una hiperactividad de neuronas CRH.⁸² Por el contrario, la depresión atípica, un estado que presenta síntomas como hiperfagia, hipersomnio, respuesta aumentada a estímulos externos, letargo y fatiga podría ser causada por incrementos en los niveles de glucocorticoides.⁸²

Las causas que llevan a un aumento en la reactividad del eje HHS aún no han sido identificadas con precisión.

Como se mencionó anteriormente, alteraciones en la función de GR pueden afectar el proceso de retroalimentación negativa. No obstante, es difícil establecer si dichas alteraciones son causa o efecto de la “descalibración” observada. Por otro lado, es necesario tener en cuenta el posible efecto de otras regiones cerebrales. Desde esta perspectiva, se requieren más investigaciones para determinar los procesos causales que llevan a la hiperactividad del eje.

LA HIPÓTESIS DE LAS MONOAMINAS

Las monoaminas noradrenalina (NA), adrenalina (A) y dopamina (DA) se conocen también como catecolaminas. Estos neurotransmisores son sintetizados a partir de tirosina, en tanto que la otra monoamina importante, la serotonina (5-HT), que es una indolamina, se sintetiza a partir del triptófano. Estas catecolaminas se concentran en vesículas en la región terminal de las neuronas y son liberadas durante el proceso de transmisión nerviosa, permitiendo la transmisión del impulso nervioso de una neurona a la otra.⁸³ La acción de las monoaminas finaliza con su recaptura llevada a cabo por la neurona presináptica y/o las células gliales o por la acción de enzimas extra e intracelulares que las degradan. Los niveles de monoaminas son regulados mediante neurotransportadores dependientes de Na⁺/Cl⁻, los cuales presentan dominios transmembrana y controlan la concentración del neurotransmisor mediante la rápida recaptura por parte de las terminales nerviosas, manteniendo así bajas concentraciones en el espacio sináptico.^{84,85} Por otro lado, existen dos enzimas ampliamente distribuidas en el cuerpo que son importantes para el metabolismo de las monoaminas: la monoamina oxidasa (MAO) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT).⁸⁶ En las neuronas monoaminérgicas; sin embargo, COMT se ha encontrado en muy bajas concentraciones o completamente ausente.⁸⁶ Por el contrario, en dichas neuronas, dos isoformas de MAO se encargan de metabolizar las catecolaminas, lo que determina las cantidades de neurotransmisores almacenados y liberados durante la transmisión.⁸⁷

La investigación para establecer el principio funcional de los primeros antidepresivos, permitió determinar que la enfermedad está asociada con una disminución de monoaminas en el espacio sináptico y esto llevó a la postulación de la hipótesis monoaminérgica de la depresión.⁸⁸ En esta hipótesis se propone que la enfermedad se debe a una deficiencia de la actividad monoaminérgica cerebral (déficit en la transmisión de serotonina, noradrenalina y dopamina en sitios cerebrales clave) y que puede ser tratada con drogas que incrementen esta

actividad.⁸⁹ De hecho, varios tipos de antidepresivos facilitan la transmisión monoaminérgica reduciendo los síntomas depresivos.^{90,91} Sin embargo, esta facilitación representa sólo una parte de la acción de los antidepresivos, por lo que tratar de explicar sus efectos terapéuticos únicamente a través de este mecanismo, es una visión bastante restringida del panorama general.

Los antidepresivos actuales están diseñados para incrementar la transmisión de monoaminas de manera aguda, inhibiendo la recaptura o bien la degradación de neurotransmisores.⁹¹ Ahora bien, existe evidencia que sugiere que un incremento en la cantidad de monoaminas sinápticas inducidas por la acción de antidepresivos, produce alteraciones neuroplásticas secundarias a través de la regulación del AMPc que desencadena cascadas de segundos mensajeros capaces de determinar modificaciones en diferentes regiones cerebrales que, a largo plazo, involucran cambios transcripcionales y traduccionales que podrían mediar la plasticidad molecular y celular mediante factores como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).^{92,93} Lo anterior puede tener efectos negativos como el reforzamiento en la memoria de eventos adversos, lo cual podría mantener activas ciertas respuestas al estrés,⁹⁴ la regulación anormal de genes como p11⁹⁵ y la proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (CREB).⁹²

La hipótesis de las monoaminas fue, durante mucho tiempo, punto clave en la investigación de la depresión. Sin embargo, la evidencia recopilada demuestra que la sola alteración del sistema monoaminérgico no puede ser considerada ni la única causa, y quizás tampoco la principal en el surgimiento de la enfermedad.⁸⁹ Aunque muchos antidepresivos favorecen la transmisión monoaminérgica, el tratamiento requiere semanas para poder reducir los síntomas depresivos, además, la disminución de monoaminas puede generar efectos en el ánimo de pacientes deprimidos, pero no de controles sanos.⁹⁶ Por lo anterior, se hace necesario tomar en cuenta el amplio espectro de factores involucrados en la etiología, de forma que se logren establecer los mecanismos que, junto con la alteración en la vía de las monoaminas, posiblemente están involucrados en la enfermedad.

NEUROTROFINAS Y NEUROGÉNESIS

Se ha observado que pacientes con depresión presentan una disminución del volumen hipocampal y otras regiones cerebrales como la corteza prefrontal y la amígdala, lo que ha llevado a proponer la hipótesis de que la enfermedad podría involucrar descensos en los niveles de factores neurotróficos.⁵ Las neurotrofinas son una fami-

lia de proteínas inicialmente identificadas como factores de sobrevivencia en neuronas sensoriales y del sistema simpático, que además controlan muchos aspectos de la sobrevivencia, el desarrollo y el funcionamiento de neuronas tanto en el sistema nervioso central como el periférico.⁹⁷ Se han descrito cuatro neurotrofinas en células de mamíferos: el factor de crecimiento nervioso (NGF), el BDNF, la neurotrofina 3 (NT-3) y la neurotrofina 4 (NT-4). Éstas interactúan con la familia de receptores tirosin quinasa relacionados con tropomiosina (Trk) que desencadenan vías de señalización que les permiten regular procesos tan diversos como el crecimiento de dendritas y axones, el tráfico a través de membranas, la formación y el funcionamiento de sinapsis, la diferenciación de células gliales y sus interacciones con neuronas.⁹⁸ Las neurotrofinas son producidas como pro-neurotrofinas que son procesadas tanto intra como extracelularmente, de forma que la proteína madura pueda llevar a cabo sus funciones.⁹⁷ Sin embargo, las proneurotrofinas también tienen funciones biológicas importantes, ya que mediante su unión al receptor p75NTR desencadenan vías de segundos mensajeros que regulan procesos como la apoptosis.⁹⁹

La expresión de las neurotrofinas está controlada mediante interacciones celulares que desencadenan vías de señalización capaces de determinar las regiones en las que llevarán a cabo sus funciones y los niveles de expresión que les permitirán funcionar. Cada uno de los genes de neurotrofinas se regula a través de múltiples promotores y secuencias aumentadoras.¹⁰⁰ Esta expresión diferencial está controlada por una amplia gama de estímulos extrínsecos entre los cuales se pueden citar los miembros de la familia Wnt y TGF- β (101), la hormona tiroidea T₃ (102), los esteroides como el 17 β -Estradiol,¹⁰³ y las citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y el factor a de necrosis tumoral (TNF- α).¹⁰⁴

La mayoría de estudios sobre la relación de las neurotrofinas y la depresión se han enfocado en las funciones de BDNF debido a que éste se expresa abundantemente en estructuras límbicas de individuos adultos. El BDNF es un péptido que activa cascadas de señalización que modifican rápidamente la función de blancos sinápticos locales y también tiene efectos a largo plazo en la transcripción génica.¹⁰⁵ El Ca²⁺ citoplasmático induce la expresión de BDNF al activar varios factores de transcripción entre los cuales se pueden citar CREB, el factor de transcripción de respuesta a calcio (CaRF) y elementos estimuladores corriente arriba (106). Una vez activado, el BDNF se une a su receptor TrkB y participa, entre otros procesos, en el aumento de la plasticidad sináptica.¹⁰⁷ Existe abundante literatura que demuestra que varias formas

de estrés llevan a una reducción en los procesos de señalamiento mediados por BDNF en el hipocampo, mientras que el tratamiento crónico con antidepresivos incrementa dichos procesos.^{21,92} Por otro lado, varios modelos animales de depresión muestran una disminución de ARNm de BDNF en la formación hipocampal lo que sugiere que este factor participa en la aparición del padecimiento.¹⁰⁵

Sin embargo, es importante mencionar que la evidencia recopilada hasta el momento apunta a una relación entre las neurotrofinas y la depresión mucho más compleja de lo que se podría suponer. Aunque el señalamiento de BDNF está claramente involucrado en la respuesta antidepresiva, la reducción o eliminación de los niveles del neuropéptido o del receptor TrkB no produce síntomas depresivos.²¹ Además, en otras regiones cerebrales, como el núcleo accumbens (NAc) o el área ventral tegmental (VTA), el BDNF ejerce un importante efecto prodepresivo: el estrés crónico incrementa la concentración de BDNF en el NAc, y la infusión directa de BDNF en el VTA-NAc incrementa el tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado, una conducta relacionada con la depresión.¹⁰⁸ Finalmente, se ha identificado un polimorfismo de una sola base en la región codificante de BDNF que daña el tráfico intracelular y la liberación del neuropéptido, llevando a la disminución del volumen hipocampal y, sin embargo, no altera la vulnerabilidad a la depresión.¹⁰⁹ Las observaciones anteriores sugieren que los efectos depresivos y antidepresivos no están relacionados con los niveles de expresión de BDNF a través de relaciones simples de aumento o descenso en la concentración de la neurotrofina. Por el contrario, las vías de señalamiento de BDNF, en lo relacionado con la depresión, son específicas para cada región: en el hipocampo resulta en respuestas antidepresivas, mientras que en la vía VTA-NAc provoca comportamientos depresivos.¹⁰⁵

Una hipótesis emergente propone que el trastorno depresivo refleja daños en funciones de redes neuronales críticas asociadas con la respuesta al estrés, la determinación del estado de ánimo, etc.,⁹⁷ mientras que una recuperación gradual de una o varias de estas redes a través de la actividad neuronal dependiente de actividad induce un efecto antidepresivo. Por lo tanto, se sugiere que los factores neurotróficos no controlan el estado de ánimo por sí mismos, sino que actúan como herramientas necesarias en la modulación dependiente de actividad de las redes, cuya función fisiológica final es determinar la forma en la que cambios plásticos influencian dicho estado de ánimo.¹¹⁰

Existe un acuerdo generalizado en que las células del giro dentado del hipocampo retienen la capacidad de pro-

liferar y diferenciarse en neuronas funcionales, incorporándose a redes neuronales existentes, lo que parece favorecer una serie de procesos como el aprendizaje y la memoria.¹¹¹ Investigaciones realizadas con animales apuntan a que esta capacidad de neurogénesis se ve reducida en individuos adultos por causa del estrés crónico, lo cual podría estar asociado con la disminución del volumen cerebral. Lo anterior sugiere que una disminución de la neurogénesis, al estar asociada con la respuesta al estrés, puede tener un papel importante en la fisiopatología de la depresión. Esto se ve apoyado por el hecho de que la mayoría de los antidepresivos estimulan la neurogénesis hipocampal en un periodo de tiempo que corresponde con el momento en el que aparecen sus efectos terapéuticos,¹¹² en tanto que la inhibición de la neurogénesis hipocampal elimina los efectos conductuales positivos de los antidepresivos.²² Tal evidencia ha llevado a tratar de establecer alguna asociación entre el proceso de neurogénesis y el desarrollo de la depresión; sin embargo, dicha asociación aún no está clara.^{113,114} Diferentes investigaciones que utilizan modelos animales sugieren que la neurogénesis en el giro dentado y la proliferación celular, no determinan el comportamiento depresivo *per se*, sino que se asocian con factores que participan en la modulación de tales conductas depresivas, como, por ejemplo, el sistema de respuesta al estrés y los mecanismos que permiten el tratamiento farmacológico.¹¹⁰ Muy probablemente, la neurogénesis está ligada a cambios funcionales en los sistemas neurales desde el tallo cerebral hasta las regiones fronto-límbicas que transmiten efectos de estrés negativos, así como efectos farmacológicos beneficiosos, pero es necesario tomar en cuenta que la depresión es una patología compleja e involucra sistemas neurológicos complejos que no necesariamente están relacionados con la neurogénesis.¹¹⁵

El tratamiento con antidepresivos incrementa, en el hipocampo, los niveles de varios factores de crecimiento entre los cuales se puede incluir BDNF, el cual induce la neurogénesis. Sin embargo, se desconoce el mecanismo específico a través del cual las nuevas neuronas podrían restaurar el estado de ánimo. El incremento de la neurogénesis podría aumentar la propagación a través de subregiones hipocampales y permitir a las redes hipocampales adaptarse y aprender nuevas experiencias.¹¹⁶ No obstante, los mecanismos que promueven síntomas depresivos en respuesta al estrés difieren marcadamente según los circuitos neurales involucrados y pueden variar según sea el tipo de estrés (externo o interno).⁵ Por lo tanto, hasta el momento no ha sido posible proponer una teoría que logre acoplar la neurogénesis con el padecimiento de una manera contundente.

CITOQUINAS Y DEPRESIÓN

En las últimas dos décadas, nuevos descubrimientos señalan a los procesos inflamatorios como mecanismos importantes involucrados en el desarrollo de muchas enfermedades, siendo una de ellas la depresión.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Muchas investigaciones han demostrado niveles incrementados de citoquinas proinflamatorias en pacientes con depresión, lo que llevó a acuñar la hipótesis de las citoquinas que postula que dichas proteínas participan en el desarrollo de la enfermedad.¹²⁰⁻¹²² Algunas observaciones consistentes con esta hipótesis son: concentraciones elevadas de citoquinas como la IL-1b y la IL-6 en pacientes con la enfermedad; la administración de citoquinas como la IL-1b o el TNF-a en individuos sanos puede inducir síntomas depresivos;^{123,124} en muchos pacientes con depresión hay un incremento en los niveles de cortisol, lo cual refleja la hiperactividad del eje HHS que puede ser inducida por citoquinas; la depresión es frecuente en enfermedades inflamatorias periféricas; la administración de citoquinas en animales induce conductas que pueden asociarse con síntomas de depresión; y tratamientos antidepresivos crónicos pueden prevenir comportamientos generados por citoquinas.¹²⁵

En el cerebro existen redes neuronales (formadas por neuronas y elementos gliales) que no sólo producen citoquinas y expresan receptores, sino que también amplifican las señales generadas por tales citoquinas. Esto tiene efectos profundos en la acción de neurotransmisores y en la función de CRH, así como en la conducta.¹²⁶ Estudios con animales de laboratorio demuestran que las citoquinas proinflamatorias inducen un síndrome de conducta enfermiza que presenta varias características que se traslanan con la depresión, incluyendo anhedonia, anorexia, problemas del sueño y actividad locomotora reducida.¹²⁷ Dichos cambios conductuales están asociados con alteraciones en el metabolismo de la serotonina, la norepinefrina y dopamina en regiones cerebrales importantes para la regulación de las emociones como el sistema límbico (amígdala, hipocampo y núcleo accumbens), así como la regulación de la función psicomotora y la recompensa (ganglios basales). Por otro lado, las citoquinas tienen un profundo efecto estimulador sobre el eje HHS y la expresión de CRH en hipotálamo y amígdala, contribuyendo con ello a la regulación negativa alterada del eje que se mencionó anteriormente.¹²³

El estrés psicológico es un factor de riesgo común en el desarrollo de la depresión. Dicho estrés activa citoquinas proinflamatorias y sus vías de señalización en el sistema nervioso central y periférico.¹²⁸ Un posible mecanismo a

través del cual las citoquinas pueden participar en el desarrollo de la depresión está asociado con el metabolismo del triptófano. En el cerebro, el triptófano es requerido para la síntesis de serotonina. Las citoquinas activan directamente a la triptófano 2, 3 dioxigenasa (TDO) y la indolamina 2, 3 dioxigenasa (IDO), enzimas capaces de degradar este amino ácido por lo que, el aumento en los niveles de citoquinas generado por eventos estresantes puede llevar a una disminución de triptófano y por tanto, ejercer un efecto depresivo indirecto causado por un descenso en la transmisión de serotonina.¹²⁹ Ahora bien, la activación de estas enzimas no necesariamente provoca conductas depresivas a través del metabolismo de la serotonina, lo cual ha llevado a una explicación alterna: la degradación del triptófano genera compuestos, como el ácido quinolínico, que actúan como agonistas o como antagonistas del receptor ionotrópico de glutamato N-Metil-D-Aspartato (NMDA) lo que sugiere una relación entre la transmisión de glutamato y la aparición de la enfermedad. Esto es apoyado por observaciones en donde un incremento en la actividad del sistema glutamatérgico se ha visto en pacientes depresivos.¹³⁰ El ácido quinolínico genera una sobreliberación de glutamato en el estriado y la neocorteza,¹³¹ resultando, probablemente, en una alteración en la neurotransmisión glutamatérgica que puede dar origen a condiciones que propician el desarrollo de la depresión.¹³²

Ahora bien, existe también evidencia de que las citoquinas regulan la transmisión serotoninérgica por mecanismos diferentes a la reducción de los niveles de triptófano vía IDO. Las citoquinas proinflamatorias activan potenteamente el eje HHS mediante un incremento en la producción de CRH o vasopresina cuando la inflamación es crónica.¹³³ El mecanismo que lleva a este incremento en la producción de CRH no se conoce detalladamente. Bajo condiciones de inflamación crónica, las citoquinas proinflamatorias pueden causar resistencia al receptor de glucocorticoides o, por otro lado, promover la expresión de la isoforma b de este receptor, la cual, aunque es capaz de unirse a su ligando, permanece inactiva. A nivel hipotalámico, estos eventos podrían explicar la disminución en la habilidad de los glucocorticoides para disminuir la producción de CRH.¹²⁹ A nivel de las células del sistema inmune innatas centrales y periféricas, el efecto inhibitorio de los glucocorticoides sobre la producción y la acción de las citoquinas perdería su efectividad, lo que induciría un incremento en la producción de citoquinas proinflamatorias y esto atenuaría aún más la retroalimentación negativa de los glucocorticoides sobre la CRH intensificando, por lo tanto, el sistema de respuesta al estrés.¹³⁴

FACTORES EPIGENÉTICOS

Recientemente, gran parte de los esfuerzos para entender los eventos que podrían explicar el surgimiento y la etiología de la depresión se han enfocado en el papel de los mecanismos epigenéticos. El término “epigenética” se utiliza para referirse a los factores que pueden modificar la expresión génica y que no están asociados con cambios en la secuencia del ADN propiamente dicha. Históricamente, el término surgió como una forma teórica de referirse a los mecanismos subyacentes que controlan la diferenciación de diversos tipos de células que comparten el mismo genoma.¹³⁵ Los mecanismos epigenéticos son uno de los puntos de convergencia entre el efecto ambiental y la acción de los genes.

La modulación epigenética de la expresión génica actúa a través de varios mecanismos interrelacionados,¹³⁶ pero me referiré aquí a dos de ellos: la metilación del ADN y la modificación química de las histonas. La metilación del ADN implica la unión covalente de un grupo metilo (CH_3) en el carbono 5' del anillo de la citosina de un dinucleótido CG (CpG) y está catalizada por diferentes tipos de enzimas metiltransferasas (DNMTs). Este grupo metilo actúa como señal de reconocimiento para una serie de factores proteicos que regulan la expresión del gen. Abundante evidencia recopilada hasta el momento apunta a una función represora de la metilación, no obstante, recientemente la investigación de Chahrour, *et al.* (2008)¹³⁷ demuestra que también puede tener funciones activadoras (ver adelante). Por su parte, la modificación de las histonas implica la adición covalente postraduccional de diferentes grupos químicos (acetilo, metilo, fosfato, sumo, ubiquitina, ADP ribosilación, deiminación e isomerización de prolínas) en residuos de amino ácidos específicos de la región N-terminal de regiones conocidas como las colas de histonas.¹³⁸

La metilación del ADN y la modificación de histonas determinan cambios en la estructura de la cromatina, lo que, en última instancia, define el estado de activación/inactivación de regiones específicas que pueden comprender uno o varios genes. La metilación del ADN puede ocurrir en todo el genoma pero es funcionalmente más relevante cuando se presenta en regiones ricas en dinucleótidos CpG, conocidas como islas CpG, presentes principalmente en regiones promotoras.¹³⁹ Estos grupos metilo son reconocidos por proteínas específicas que, a su vez, participan en el reclutamiento de complejos remodeladores de la cromatina y enzimas modificadoras de histonas. Lo anterior desemboca en estados de cromatina condensados/no-condensados que impiden/permiten el acceso de la maquinaria de transcripción a la región promotora y, por lo tanto, inhiben/activan la expre-

sión del gen.¹⁴⁰ Uno de los factores que reconoce las citosinas metiladas en los dinucleótidos CpG es la proteína MeCP2. Según investigaciones recientes, MeCP2 puede inhibir o activar la expresión génica a través de mecanismos no dilucidados del todo, pero que implican la interacción con diferentes factores proteicos que son los que determinan el resultado final en la expresión.¹³⁷ De la misma manera, la combinación de diferentes “señales” químicas en las colas de histonas lleva al reclutamiento de complejos proteicos que, de igual forma, modifican la estructura de la cromatina compactando la región (inhibición) o descompactándola (activación).¹⁴¹ De hecho, ambos procesos (metilación del ADN y modificación de histonas) corresponden a eventos complementarios en donde uno involucra al otro, aunque también se ha visto que pueden ser inducidos independientemente.¹⁴²

Dado que las modificaciones epigenéticas pueden mantenerse durante largos períodos de tiempo (o toda la vida de los individuos, incluso heredados transgeneracionalmente), las investigaciones recientes se han enfocado en estos mecanismos y su asociación con el desarrollo de la depresión. En esencia, la epigenética ofrece un mecanismo a través del cual las experiencias ambientales modifican la expresión génica.¹⁴³ Los cambios epigenéticos han sido implicados en numerosos trastornos psiquiátricos;¹³⁶ sin embargo, con respecto a la depresión, los datos existentes indican que los mecanismos epigenéticos no causan directamente la depresión, sino que deben ser considerados como factores de susceptibilidad.¹⁴⁴ En relación con lo anterior, en modelos con roedores se ha observado que la conducta materna y el estrés temprano pueden determinar la metilación del ADN, influyendo en los procesos emocionales del adulto.¹⁴⁵ Diversos estudios en estos organismos demuestran que conductas maternas con bajas tasas de acicalamiento y aseo de sus crías llevan a que en la adultez estos individuos presenten mayor ansiedad y una disminución de la expresión de GR en el hipocampo, comparadas con la progenie de madres con tasas altas de los mismos comportamientos.^{60,146} De igual forma, la exposición a estrés psicosocial, nutricional (presencia o ausencia de ciertos nutrientes), a xenobióticos, etc., durante períodos críticos del desarrollo como la etapa perinatal y posnatal temprana, puede tener efectos adversos sobre el funcionamiento del eje HHS y, por lo tanto, sobre la respuesta al estrés, aumentando la probabilidad del desarrollo de la depresión.⁴⁴ También se ha visto que la reducción en la expresión de GR está determinada por la metilación del promotor en un dinucleótido CpG inserto en una secuencia de reconocimiento para el factor de transcripción NGFI-A.⁶⁰ Por otro lado, el estrés crónico induce cambios en la estructura de la cromatina en la región del gen BDNF, lo que altera la expresión del mismo y esto podría tener un impacto en la fisiopatología de la depresión.¹⁴⁷

Lo anterior ha motivado la realización de diferentes investigaciones que involucran el uso de sustancias potencialmente capaces de revertir estados de metilación o modificar el código de histonas, lo que en última instancia podría representar el cambio de la programación epigenética y el desarrollo de nuevas terapias antidepresivas.⁵ Desde esta perspectiva, la acetilación de histonas, la cual está asociada con la activación transcripcional y la cromatina descondensada, se ha convertido en un blanco clave para el desarrollo de sustancias antidepresivas. Así, por ejemplo, la administración crónica de imipramina, un antidepresivo que actúa en la inhibición de varios procesos como la recaptura de NE, 5-HT y DA, también revierte ciertos efectos deletéreos generados por el modelo animal de derrota social (ver adelante). Esta reversión implica un incremento en los niveles de acetilación de histonas en el promotor BDNF en hipocampo.¹⁴⁷

Las modificaciones epigenéticas corresponden a marcas relativamente estables y, por lo tanto, son propensas a ser heredadas, no sólo a través de la mitosis sino también de la meiosis.¹⁴⁸ Esto significa que un rasgo adquirido a través de una condición ambiental específica puede transmitirse de generación en generación si el ambiente no revierte dicha modificación. Lo anterior se ha visto retratado en lo respectivo a la conducta materna en ratas y su efecto en los patrones de metilación génica de la progenie.^{60,149} La epigenética representa, por lo tanto, un campo importante para establecer el efecto del ambiente, tanto externo como interno, en el funcionamiento normal de los procesos cerebrales y, al mismo tiempo en la aparición de una amplia gama de padecimientos psiquiátricos, perfilándose así como una de las áreas de investigación de mayor interés y crecimiento en los próximos años. Además, el carácter reversible de las modificaciones epigenéticas representa un aspecto determinante en la búsqueda de soluciones terapéuticas para los efectos negativos generados por el ambiente en etapas tempranas del desarrollo de los individuos.

MODELOS ANIMALES: UNA HERRAMIENTA INDISPENSABLE

Es claro que la depresión es una enfermedad sumamente compleja. Las vías y actores involucrados en su etiología son tópicos de constante investigación. Desde esta perspectiva, el uso de modelos animales se ha convertido en una herramienta imprescindible para identificar factores genéticos y/o ambientales específicos, circuitos, mecanismos, etc., relacionados con el desarrollo de la depresión. Ahora bien, un modelo animal adecuado

debe validarse a través del cumplimiento de una serie de requisitos que, en última instancia, permitirían extrapolar los resultados del modelo a los seres humanos. Estos requisitos son:

1. Similitud en el perfil de los síntomas.
2. Atenuación mediante tratamientos efectivos al tratar la condición en humanos y la ausencia de efectos en aquellos casos en los que tampoco hay efecto en el humano.
3. Provocación a través de eventos que se supone inducen la condición en humanos y que involucren procesos neuroquímicos similares.⁸

Existe una serie de modelos que han permitido obtener información sobre los diferentes factores descritos en apartados anteriores y, al mismo tiempo, develar, al menos en parte, los mecanismos de acción de diferentes sustancias utilizadas como antidepresivos.¹⁵⁰ En estos modelos se evalúan las respuestas “relacionadas con la depresión” luego de una exposición a estrés agudo o crónico y, a través de estas respuestas, se estudian a diferentes niveles el efecto del estrés y las conductas que puedan ser “interpretadas” como depresivas, de forma que se pueden identificar los elementos involucrados y los mecanismos subyacentes.¹⁵¹

No es propósito de esta revisión describir cada uno de los modelos, por lo que solamente se presentarán algunos ejemplos importantes.

- **Prueba de Nado Forzado (PNF).** En esta prueba el animal es introducido en un recipiente con agua, el cual lucha por escapar hasta que alcanza un estado de inmovilidad que es considerado como una conducta de desesperanza, similar a la que se presenta durante la depresión.¹⁵² Es uno de los modelos más utilizados debido a que predice muy bien la eficacia de las sustancias antidepresivas que se han empleado hasta hoy en el tratamiento de seres humanos. Estas sustancias sin excepción disminuyen el tiempo de inmovilidad de los animales que las reciben comparadas con animales control.¹⁵³
- **La suspensión por la cola.** Mide los períodos de actividad e inmovilidad de un ratón suspendido por la cola.¹⁵⁴ De nuevo, el tiempo de inmovilidad es considerado como una medida de conducta depresiva y, al igual que la PNF, este paradigma es utilizado para evaluar la eficacia de sustancias antidepresivas. Una observación importante radica en el hecho de que, aunque estas pruebas tienen características similares, no necesariamente son intercambiables puesto que, por ejemplo, hay evidencia que indica que el sistema

GABAérgico está involucrado de manera diferente en ambas pruebas.¹⁵⁵ Además, las respuestas a antidepresivos SSRI varían en una y otra prueba, lo cual podría sugerir la acción de mecanismos y vías diferentes. Otro punto importante con respecto a estas dos pruebas es que la PNF se hace en ratas y ratones, en tanto que la prueba de suspensión por cola se hace fundamentalmente en ratones de diferentes cepas como Swiss, C57BL/6J y BALB/c, entre otras.¹⁵⁶

- **La prueba de desesperanza aprendida.** Mide el desarrollo de respuestas pasivas como consecuencia de choques eléctricos.¹⁵⁶ En este caso, los animales se consideran en estado de desesperanza si muestran una disminución en los intentos de escapatoria y también se utiliza para evaluar eficiencia antidepresiva al generar un aumento en el número de intentos de escape. Además, se han identificado otras conductas desplegadas durante la prueba que permiten una evaluación más adecuada como modelo de depresión. Entre estas conductas se pueden citar la actividad motora disminuida, pérdida de peso y apetito, inmunosupresión, etc.¹⁵⁷
- **El modelo de derrota social.** Se explota el estrés generado por la interacción intraespecífica con individuos dominantes y los cambios conductuales generados por este.¹⁵⁸

Otras pruebas utilizadas para el estudio del estrés, la actividad de antidepresivos y la depresión son la vocalización neonatal,¹⁵⁹ la sujeción física prolongada¹⁶⁰ y el aislamiento.¹⁶¹ Estos dos últimos son ejemplos de procedimientos prolongados, destinados a evaluar el efecto del estrés crónico. Es importante mencionar que aunque cada modelo presenta ventajas y desventajas, todos son ampliamente utilizados en la investigación de la depresión y el desarrollo de sustancias con actividad antidepresiva. La utilización de uno u otro depende de las características depresivas a estudiar y de la naturaleza del evento estresante involucrado (agudo o crónico).¹⁵⁰

Una de las principales limitantes del uso de modelos animales es que es difícil, por no decir imposible, determinar el estado de ánimo/depresión en un animal basado en conductas de inmovilidad o de escape.¹⁵³ Dicha limitante se ve parcialmente resuelta mediante el trabajo con primates puesto que presentan comportamientos complejos y estructuras sociales bastante cercanas a las de los humanos.¹⁶² Dado que en humanos la depresión se determina de manera verbal, a través de las respuestas a una batería de preguntas,¹⁶³ no es plausible desarrollar un paradigma que modele en animales todos los aspectos relacionados con la enfermedad.²¹ No obstante, estos mode-

los han sido ampliamente utilizados en de todas las áreas de estudio de la depresión, lo cual ha permitido determinar los cambios neuroplásticos ocurridos luego de estrés agudo o crónico, las regiones en las que dichos cambios ocurren, las vías involucradas e inclusive los factores genéticos y epigenéticos implicados. Mucho del conocimiento acumulado hasta el momento se debe a la utilización de los modelos animales, que son indispensables en la investigación del funcionamiento cerebral y el desarrollo de enfermedades psiquiátricas.

ENRIQUECIMIENTO AMBIENTAL Y DEPRESIÓN

El enriquecimiento ambiental puede definirse como una combinación compleja de estímulos inanimados y sociales.¹⁶⁴ Los individuos enriquecidos son criados en grupos grandes y se mantienen en ambientes estimulantes, con acceso a una variedad de objetos (juguetes, túneles, material para anidamiento, escaleras, etc.) que son cambiados frecuentemente, lo que genera oportunidades de exploración, actividad cognitiva, interacción social y ejercicio físico.^{165,166}

La exposición de un individuo a un ambiente enriquecido genera cambios conductuales, bioquímicos y estructurales en regiones del cerebro como la corteza, el giro dentado del hipocampo y la región CA1.^{161,167} Estudios de expresión mediante el uso de microarreglos demuestran que la estimulación ambiental genera cambios casi inmediatos (en lapsos de horas) en los perfiles de expresión de muchos genes involucrados en diferentes procesos como, por ejemplo, la diferenciación neuronal, la cognición, la excitabilidad neuronal y la formación de nuevas sinapsis y la reorganización o el reforzamiento de las ya existentes.¹⁶⁸ Los ambientes enriquecidos también incrementan el número de nuevas neuronas en el giro dentado adulto¹⁶⁷ y reducen la muerte celular espontánea en el hipocampo.¹⁶⁹ Lo anterior podría explicar el efecto a largo plazo que tiene el enriquecimiento ambiental sobre procesos como el aprendizaje y la memoria¹⁷⁰ y al mismo tiempo, sugiere un posible efecto atenuador sobre el desarrollo de padecimientos psiquiátricos como la depresión al potenciar procesos como, por ejemplo, la neurogénesis.¹⁷¹ El uso de modelos animales ha permitido establecer que el enriquecimiento induce modificaciones positivas, capaces de aminorar conductas relacionadas con la depresión.^{161,165,171}

Nuestro laboratorio ha publicado una serie de trabajos que demuestran que el enriquecimiento ambiental genera cambios conductuales y neuroquímicos que podrían determinar los resultados obtenidos al realizar paradigmas asociados con la depresión.^{161,165,172,173} Nuestros estudios

han mostrado que condiciones de crianza estándar, aislamiento y enriquecimiento produjeron cambios en los comportamientos desplegados en paradigmas utilizados para la evaluación de conductas depresivas, como, por ejemplo, la PNF, el campo abierto y el consumo de sacarosa, y provocaron cambios a largo plazo en las concentraciones de 5-HT, NE, DA y otros metabolitos neuroquímicos en regiones como corteza prefrontal, estriado e hipocampo. Estos datos permiten sugerir que el enriquecimiento ambiental mejora la habilidad de procesamiento de información de los animales y, por tanto, reducen la excitación mantenida que presentan las ratas normalmente al ser enfrentadas con un evento estresante.¹⁶¹ Dichas modificaciones pueden ser revertidas mediante tratamiento farmacológico.¹⁷³ Esta evidencia apoya hallazgos previos, los cuales sugieren que eventos tempranos afectan la respuesta del adulto a un estrés incontrolable.¹⁶¹ En concordancia con lo anterior, previamente se reportó que dependiendo de la estimulación temprana, tanto física como social, la desesperanza conductual en ratas puede reducirse o aumentarse.¹⁷² Estos trabajos demuestran que el aislamiento social representa un procedimiento adecuado para modelar alteraciones asociadas con la depresión y, al mismo tiempo, presentan al enriquecimiento ambiental como un método para revertir alteraciones generadas por el ambiente temprano. Ambos, el aislamiento y el enriquecimiento, se perfilan como metodologías útiles para el estudio de factores, tanto intrínsecos como extrínsecos, importantes en el desarrollo de la depresión.

Los mecanismos a través de los cuales el enriquecimiento ambiental produce estos efectos no han sido identificados aún.¹⁷⁴ El enriquecimiento induce cambios en los sistemas colinérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgicos, lo que sugiere que algunas vías de esos sistemas de neurotransmisión podrían desempeñar algún papel en el efecto atenuador que los ambientes enriquecidos ejercen sobre los procesos relacionados con la depresión.¹⁶⁶ Sin embargo, cuando los individuos son expuestos a ambientes enriquecidos, un número considerable de genes cambian sus patrones de expresión lo que dificulta establecer mecanismos específicos únicos involucrados. Una posibilidad que ha captado la atención de muchos investigadores es el aumento en la neurogénesis,^{167,175} lo que no sólo explicaría los efectos positivos del enriquecimiento a nivel de aprendizaje y memoria, sino también aquellos procesos que participan de algún modo en la depresión y otras enfermedades neuropsiquiátricas.¹⁷⁶ Según lo anterior, las neurotrofinas se presentan como candidatos importantes dado que son altamente sensibles a estímulos ambientales.¹⁷⁷ La evidencia señala a BDNF como un factor importante en la regulación de la plasticidad generada por los ambientes enriquecidos.¹⁷⁸⁻¹⁸⁰

De cualquier manera, el enriquecimiento ambiental se ha convertido en una herramienta no sólo para entender muchos de los procesos que ocurren normalmente en el sistema nervioso central, sino también para el potencial tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.¹⁷⁵ Desde esta perspectiva, datos generados a través de experimentación con modelos animales puntuilan el efecto del enriquecimiento ambiental en la reducción del descenso de la neurogénesis inducido por estrés y en la disminución de señales conductuales de depresión, lo cual tiene relevancia tanto en lo terapéutico como en lo concerniente al conocimiento básico de la enfermedad.¹⁷⁶ Tales efectos podrían estar mediados, al menos en parte, por mecanismos epigenéticos;¹⁷⁴ sin embargo, se requiere más investigación para determinar una verdadera asociación entre el enriquecimiento ambiental y las modificaciones epigenéticas.

CONCLUSIONES FINALES

Mucho se conoce sobre la etiología y el tratamiento de la depresión, aunque la información en muchos casos sigue siendo contradictoria. Se conocen ahora detalles de los mecanismos involucrados y se han identificado elementos importantes que directa, o indirectamente, participan en el proceso que conduce a la depresión o a su desarrollo. Diariamente surge nueva evidencia que va incorporando información sobre la relación genotipo-ambiente, las vías neuroendocrinas involucradas, el papel de los neurotransmisores, de las neurotrofinas, del sistema inmune y de la plasticidad en todos sus niveles (celular, molecular y epigenético). Sin embargo, a pesar del avance en el conocimiento sobre la enfermedad existen grandes vacíos de información que impiden alcanzar una “teoría unificada” que logre describirla de manera adecuada y concreta. La depresión es un síndrome complejo cuyo diagnóstico dista mucho de ser específico debido a que tal complejidad se evidencia con varios tipos de manifestación. Todo lo anterior presenta un panorama complicado a la hora de tratar de entender la enfermedad y desarrollar medicamentos adecuados. Desde esta perspectiva, la investigación futura debe abordar las preguntas pendientes de forma interdisciplinaria, de manera que los datos generados abarquen áreas más amplias y, por lo tanto, permitan comprender de manera integral el padecimiento. Es importante ver más allá de las hipótesis planteadas hasta el momento que involucran los distintos actores mencionados anteriormente, puesto que es necesario encontrar los puntos de convergencia en los cuales estos procesos interactúan para dar como resultado el cuadro depresivo. Además, el efecto ambiental debe evaluarse desde la perspectiva de las modificaciones epigenéticas,

no sólo para entender de qué manera el ambiente influye en el desarrollo de la enfermedad sino, al mismo tiempo, para dirigir nuevos enfoques al desarrollo de tratamientos antidepresivos. Es importante recalcar que los estudios clínicos deben seguir siendo apoyados con el desarrollo de modelos animales y estudios de neuroimagen, incorporando métodos de análisis conductuales y explotando las posibilidades de nuevos procedimientos de análisis neuroquímico y molecular, con el fin de encontrar respuestas integrales a preguntas relacionadas con procesos tan complejos como los que subyacen a la depresión.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Dr. Fernando Morales Montero y a la Dra. Patricia Cuenca Berger, ambos del Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), por sus correcciones y sugerencias durante la elaboración de este artículo.

REFERENCIAS

1. Páez X, Hernández L, Baptista T. Avances en la terapéutica molecular de la depresión. *Rev Neurol* 2003; 37(5): 459-70.
2. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996; 276: 293-9.
3. Nestler EJ, Gould E, Manji H, Bunyan M, Duman RS, Greshenfeld HK. Preclinical models: status of basic research in depression. *Biol Psychiatry* 2002a; 52: 503-28.
4. Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy: lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274: 740-3.
5. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008; 455: 894-902.
6. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11: 240-9.
7. Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 2005; 48: 175-87.
8. Newport DJ, Stowe ZN, Nemeroff CB. Parental depression: animal models of an adverse life event. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1265-83.
9. Rush AJ. The varied clinical presentations of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (Suppl. 8): 4-10.
10. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 837-41.
11. Koenigs M, Huey ED, Calamia M, Raymond V, Tranel D, Grafman J. Distinct regions of prefrontal cortex mediate resistance and vulnerability to depression. *J Neurosci* 2008; 28(47): 12341-8.
12. Campbell S, Macqueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29(6): 417-26.
13. Van Eijndhoven P, van Wingen G, van Oijen K, Rijkema M, Goraj B, Verkes RJ, et al. Amygdala volume marks the acute state in the early course of depression. *Biol Psychiatry* 2008; 65(9): 812-18.
14. Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, Kosel M, Brodesser D, Axmacher N, et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(2): 368-77.
15. Nutt DJ. Noradrenaline in depression: half a century of progress. *J Psychopharmacol* 1997; 11: S3.
16. Neumeister A, Drevets WC, Belfer I, Luckenbaugh DA, Henry S, Bonne O, et al. Effects of alpha2 C-adrenoreceptor gene

- polymorphism on neural responses to facial expressions in depression. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1750-6.
17. Stone E, Quartermain D, Lin Y, Lehmann M. Central alpha-1-adrenergic system in behavioral activity and depression. *Biochem Pharmacol* 2007; 73: 1063-75.
 18. Cabib S, Puglisi-Allegra S. Stress, depression and the mesolimbic dopamine system. *Psychopharmacology (Berl.)* 1996; 128: 331-42.
 19. Mueller MB, Holsboer F. Mice with mutations in the HPA system as models for symptoms of depression. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1104-15.
 20. Hayley S, Poulter MO, Merali Z, Anisman H. The pathogenesis of clinical depression: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity. *Neuroscience* 2005; 135: 659-78.
 21. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1116-27.
 22. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003; 301: 805-9.
 23. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev* 2005; 4: 141-94.
 24. Wahlberg K, Ghatala PH, Modell S, Nygren A, Ingvar M, Asberg M, et al. Suppressed neuroendocrine stress response in depressed women on job-stress-related long-term sick leave: a stable marker potentially suggestive of preexisting vulnerability. *Biol Psychiatry* 2009; 65(9): 742-7.
 25. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 230-1.
 26. Dallman MF, Pecoraro N, Akana SF, La Fleur SE, Gomez F, Houshyar H, et al. Chronic stress and obesity: a new view of "comfort food". *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(20): 11696-701.
 27. Vitaliano PP, Scanlan JM, Zhang J, Savage MV, Hirsch IB, Siegler IC. A path model of chronic stress, the metabolic syndrome, and coronary heart disease. *Psychosom Med* 2002; 64(3): 418-35.
 28. Kulkarni S, O'Farrell I, Erasi M, Kochar MS. Stress and hypertension. *WMJ* 1998; 97(11): 34-8.
 29. Lin H, Katovich L, Findley DB, Grantz H, Lombroso PJ, et al. Psychosocial stress predicts future symptom severities in children and adolescents with Tourette syndrome and/or obsessive-compulsive disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2007; 48(2): 157-66.
 30. Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 1992; 12(9): 3628-41.
 31. Clark CP, Frank LR, Brown GG. Sleep Deprivation, EEG, and Functional MRI in Depression: Preliminary Results. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(5): S79-S84.
 32. Levin JM, Ross MH, Renshaw PF. Clinical applications of functional MRI in neuropsychiatry. *J Neuropsychiatry* 1995; 7(4): 511-22.
 33. Kennedy SH, Javanmard M, Vaccarino FJ. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emisión tomography and depression. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 467-75.
 34. Sawle GV. Imaging the head: functional imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 132-44.
 35. Turner R, Jezzard P, Wen H, Kwong KK, Bihan DL, Zeffiro T, et al. Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 tesla using deoxygenation contrast EPI. *Magn Reson Med* 1993; 29: 277-9.
 36. Ogawa S, Menon RS, Kim S, Ugurbil K. On the characteristics of functional MRI of the brain. *Ann Rev Biophys Biomolecular Struct* 1998; 27: 447-74.
 37. Steffens DC, Krishnan KR. Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implications for classification, and future directions. *Biol Psychiatry* 1998; 43(10): 705-12.
 38. Drevets WC. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med* 1998; 49: 341-61.
 39. Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam KM. Depression: Perspectives from affective neuroscience. *Ann Rev Psychol* 2002; 53: 545-74.
 40. Drevets WC, Spitznagel E, Raichle ME. Functional anatomical differences between major depressive subtypes. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15(1): S93.
 41. Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC, Schwartz JM, Gerner RH, Selin CE, et al. Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 441-7.
 42. O'Connor TM, O'Halloran DJ, Shanahan F. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. *QJM* 2000; 93(6): 323-33.
 43. Webster JI, EM Sternberg. Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, glucocorticoids and glucocorticoid receptors in toxic sequelae of exposure to bacterial and viral products. *J Endocrinol* 2004; 181: 207-21.
 44. Pariente CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci* 2008; 31(9): 464-8.
 45. Birnbaumer M. Vasopressin Receptors. *TEM* 2000; 11(10): 406-10.
 46. Sheng H, Zhang Y, Sun J, Gao L, Ma B, Lu J, et al. Corticotropin-releasing hormone (CRH) depresses n-methyl-D-aspartate receptor-mediated current in cultured rat hippocampal neurons via CRH receptor type 1. *Endocrinology* 2008; 149(3): 1389-98.
 47. Lolait SJ, Stewart LO, Jessop DS, Young III WS, O'Carroll AM. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to stress in mice lacking functional vasopressin V1b receptors. *Endocrinology* 2007; 148(2): 849-56.
 48. Aguilera G, Rababadan-Diehl C. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for stress adaptation. *Regul Pept* 2000; 96: 23-9.
 49. Flynn NE, Bird JG, Guthrie AS. Glucocorticoid regulation of amino acid and polyamine metabolism in the small intestine. *Amino Acids* 2009; 37(1): 123-9.
 50. Liberman AC, Drucker J, Garcia FA, Holsboer F, Arzt E. Intracellular molecular signaling. Basis for specificity to glucocorticoid anti-inflammatory actions. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1153: 6-13.
 51. Abrahám IM, Meerlo P, Luiten PG. Concentration dependent actions of glucocorticoids on neuronal viability and survival. *Dose Response* 2006; 4(1): 38-54.
 52. Nichols NR, Agolley D, Zieba M, Bye N. Glucocorticoid regulation of glial responses during hippocampal neurodegeneration and regeneration. *Brain Res Rev* 2005; 48: 287-301.
 53. Herbert J, Goodyer IM, Grossman AB, Hastings MH, de Kloet ER, Lightman SL, et al. Do corticosteroids damage the brain? *J Neuroendocrinol* 2006; 18: 393-411.
 54. Sapolsky RM. Why stress is bad for your brain. *Science* 1996; 273: 749-50.
 55. Bao AM, Meynen G, Swaab DF. The stress system in depression and neurodegeneration: Focus on the human hypothalamus. *Brain Res Rev* 2008; 57: 531-3.
 56. Stahn C, Löwenberg M, Hommes DW, Buttigereit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 275: 71-8.
 57. Wikstrom AC. Glucocorticoid action and novel mechanisms of steroid resistance: role of glucocorticoid receptor-interacting proteins for glucocorticoid responsiveness. *J Endocrinol* 2003; 178: 331-7.
 58. Buttigereit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3408-17.
 59. Nemeroff CB. The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 336-42.
 60. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004; 7: 847-54.
 61. Lehnert H, Schulz C, Dieterich K. Physiological and neurochemical aspects of corticotropin-releasing factor actions in the brain: the role of the locus caeruleus. *Neurochem Res* 1998; 23: 1039-52.
 62. Holsboer F, Ising M. Central CRH system in depression and anxiety: evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 2008; 583(2-3): 350-7.
 63. Dinan TG, Lavelle E, Cooney J, Burnett F, Scott L, Dash A, et al. Dexamethasone augmentation in treatment-resistant depression. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 58-61.
 64. Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord* 2001; 62: 77-91.

65. Liu Z, Zhu F, Wang G, Xiao Z, Wang H, Tang J, et al. Association of corticotrophin-releasing hormone receptor1 gene SNP and haplotype with major depression. *Neurosci Lett* 2006; 404: 358-62.
66. Heuser I, Bissette G, Detting M, Schweiger U, Gotthardt U, Schmider J, et al. Cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing hormone, vasopressin, and somatostatin in depressed patients and healthy controls: response to amitriptyline treatment. *Depress Anxiety* 1998; 8: 71-9.
67. Keck ME, Holsboer F. Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders. *Peptides* 2001; 22: 835-44.
68. Grammatopoulos DK, Chrousos GP. Functional characteristics of CRH receptors and potential clinical applications of CRH-receptor antagonists. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 436-44.
69. Purba JS, Hoogendoijk WJ, Hofman MA, Swaab DF. Increased number of vasopressin- and oxytocin-expressing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 137-43.
70. Dinan TG, Lavelle E, Scott LV, Newell-Price J, Medbak S, Grossman AB. Desmopressin normalizes the blunted adrenocorticotropin response to corticotropin-releasing hormone in melancholic depression: evidence of enhanced vasopressinergic responsivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2238-40.
71. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th Ed. Washington, D.C.: 1994.
72. Mlynarik M, Zelena D, Bagdy G, Makara GB, Jezova D. Signs of attenuated depression-like behavior in vasopressin deficient Brattleboro rats. *Horm Behav* 2006; 51(3): 395-405.
73. Legros JJ. Inhibitory effect of oxytocin on corticotrope function in humans: are vasopressin and oxytocin ying-yang neurohormones? *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 649-55.
74. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 2001; 81: 629-83.
75. Meynen G, Unmehopa UA, Hofman MA, Swaab DF, Hoogendoijk WJ. Hypothalamic oxytocin mRNA expression and melancholic depression. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 118-9.
76. Cameron HA, McKay RD. Restoring production of hippocampal neurons in old age. *Nat Neurosci* 1999; 2: 894-7.
77. Rogatsky I, Trowbridge JM, Garabedian MJ. Glucocorticoid receptor-mediated cell cycle arrest is achieved through distinct cell-specific transcriptional regulatory mechanisms. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 3181-93.
78. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine Revs* 1986; 7: 284-301.
79. Jameison K, Dinan TG. Glucocorticoids and cognitive function: from physiology to pathophysiology. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16(4): 293-302.
80. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Anderson G, Newcomer JW, Charney DS. Effects of glucocorticoids on declarative memory function in major depression. *Biol Psychiatry* 2004; 55(8): 811-5.
81. Pariante CM. The glucocorticoid receptor: part of the solution or part of the problem? *J Psychopharmacol* 2006; 20: 79-84.
82. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs. low CRH/NE states. *Mol Psychiatry* 2002; 7(3): 254-75.
83. Elhweig A. Central monoamines and their role in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 435-51.
84. Nelson N. The family of Na⁺/Cl⁻ neurotransmitter transporters. *J Neurochem* 1998; 71: 1785-803.
85. Masson J, Sagne C, Hamon M, El Mestikawy S. Neurotransmitter transporters in the central nervous system. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 439-64.
86. Kopin IJ. Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance. *Pharmacol Rev* 1985; 37: 333-64.
87. Shih JC. Molecular basis of human MAO A and B. *Neuropsychopharmacology* 1994; 4: 1-7.
88. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122: 509-22.
89. Hindmarch I. 2002. Beyond the monoamine hypothesis: mechanisms, molecules and methods. *Eur Psychiatry* 2002; 17 s3: 294-9.
90. Millan MJ. The role of monoamines in the actions of established and "novel" antidepressant agents: a critical review. *Eur J Pharmacol* 2004; 500: 371-84.
91. Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nature Rev Neurosci* 2006; 7: 137-51.
92. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM, et al. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002b; 34: 13-25.
93. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 88-109.
94. Hu H, Real E, Takamiya K, Kang MG, Ledoux J, Huganir RL, et al. Emotion enhances learning via norepinephrine regulation of AMPA-receptor trafficking. *Cell* 2007; 131: 160-73.
95. Svenningsson P, Chergui K, Rachleff I, Flajolet M, Zhang X, El Yacoubi M, et al. Alterations in 5-HT1B receptor function by p11 in depression-like states. *Science* 2006; 311: 77-80.
96. Ruhe HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 331-59.
97. Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Phil Trans R Soc B* 2006; 361: 1545-64.
98. Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 299-309.
99. Lee R, Kermani P, Teng KK, Hempstead BL. Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science* 2001; 294: 1945-8.
100. Bishop JF, Mueller GP, Mouradian MM. Alternate 5' exons in the rat brain-derived neurotrophic factor gene: differential patterns of expression across brain regions. *Brain Res Mol Brain Res* 1994; 26: 225-32.
101. Buchman VL, Sporn M, Davies AM. Role of transforming growth factor-β isoforms in regulating the expression of nerve growth factor and neurotrophin-3 mRNA levels in embryonic cutaneous cells at different stages of development. *Development* 1994; 120: 1621-9.
102. Koibuchi N, Fukuda H, Chin WW. Promoter specific regulation of the brain-derived neurotropic factor gene by thyroid hormone in the developing rat cerebellum. *Endocrinology* 1999; 140: 3955-61.
103. Toran-Allerand CD. Mechanisms of estrogen action during neural development: mediation by interactions with the neurotrophins and their receptors? *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 56: 169-78.
104. Lindholm D, Heumann R, Meyer M, Thoenen H. Interleukin-1 regulates synthesis of nerve growth factor in non-neuronal cells of rat sciatic nerve. *Nature* 1987; 330: 658-9.
105. Hu Y, Russek SJ. BDNF and the diseased nervous system: a delicate balance between adaptive and pathological processes of gene regulation. *J Neurochem* 2008; 105: 1-17.
106. Tao X, West AE, Chen WG, Corfas G, Greenberg ME. A calcium-responsive transcription factor, CaRF, that regulates neuronal activity-dependent expression of BDNF. *Neuron* 2002; 33: 383-95.
107. Alder J, Thakker-Varia S, Bangasser DA, Kuroiwa M, Plummer MR, Shors TJ, Black IB. Brain-derived neurotrophic factor-induced gene expression reveals novel actions of VGF in hippocampal synaptic plasticity. *J Neurosci* 2003; 23: 10800-8.
108. Eisch AJ, Bolaños CA, de Wit J, Simonak RD, Pudiak CM, Barrot M, et al. Brain-derived neurotrophic factor in the ventral midbrain-nucleus accumbens pathway: a role in depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 994-1005.
109. López-León S, Janssens AC, González-Zuloeta Ladd AM, Del-Favero J, Claes SJ, Oostra BA, et al. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2007; 13: 772-85.
110. Castrén E, Voikar V, Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 18-21.
111. Vollmayr B, Mahlstedt MM, Henn FA. Neurogenesis and depression: what animal models tell us about the link. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 257: 300-3.
112. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20: 9104-10.

113. Henn FA, Vollmayr B. Neurogenesis and depression: etiology or epiphenomenon? *Biol Psychiatry* 2004; 56: 146-50.
114. Cunningham KA, Watson CS. Cell cycle regulation, neurogenesis, and depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(7): 2259-60.
115. Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, et al. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 34-41.
116. Dalla C, Bangasser DA, Edgecomb C, Shors TJ. Neurogenesis and learning: acquisition and asymptotic performance predict how many new cells survive in the hippocampus. *Neurobiol Learn Mem* 2007; 88(1): 143-8.
117. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 2008; 118(11): 3546-56.
118. Smith KA, Griffin JD. Following the cytokine signaling pathway to leukemogenesis: a chronology. *Clin Invest* 2008; 118(11): 3564-73.
119. Steinman L. Nuanced roles of cytokines in three major human brain disorders. *J Clin Invest* 2008; 118(11): 3557-63.
120. Maes M, Bosmans E, Suy E, Vandervorst C, de Jonckheere C, Minner B, et al. Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses and interleukin-1 β and soluble interleukin-2 receptor production. *Acta Psychiatrica Scand* 1991; 84: 379-86.
121. Licinio J, Wong ML. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 317-27.
122. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(2): 201-17.
123. Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 819-24.
124. Capuron L, Fornwalt FB, Knight BT, Harvey PD, Ninan PT, Miller AH. Does cytokine-induced depression differ from idiopathic major depression in medically healthy individuals? *J Affect Disord* 2009. En prensa. Disponible en: www.sciencedirect.com Acceso: mayo 14, 2009.
125. De Beaurepaire R. Questions raised by the cytokine hypothesis of depression. *Brain Behav Immun* 2002; 16: 610-7.
126. Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress, and depressive illness. *Brain Behav Immun* 2002; 16(5): 513-24.
127. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity. *Eur J Pharmacol* 2004; 500: 399-411.
128. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006; 27(1): 24-31.
129. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 47-57.
130. Mauri MC, Ferrara A, Boscati L, Bravini S, Zamberlan F, Alecci M, et al. Plasma and platelet amino acid concentrations in patients affected by major depression and under fluvoxamine treatment. *Neuropsychobiology* 1998; 37: 124-9.
131. Chen Q, Surmeier DJ, Reiner A. NMDA and non-NMDA receptor mediated excitotoxicity are potentiated in cultured striatal neurons by prior chronic depolarization. *Exp Neurol* 1999; 159: 283-96.
132. Muller N, Schwarz MJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 988-1000.
133. Grinevich V, Harbuz M, Ma XM, Jessop D, Tilders FJ, Lightman SL, et al. Hypothalamic pituitary adrenal axis and immune responses to endotoxin in rats with chronic adjuvant-induced arthritis. *Exp Neurol* 2002; 178: 112-23.
134. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1554-65.
135. Sweatt JD. Experience-dependent epigenetic modifications in the central nervous system. *Biol Psychiatry* 2009; 65(3): 191-7.
136. Nestler EJ. Epigenetic Mechanisms in Psychiatry. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 189-90.
137. Chahrour M, Jung SY, Shaw C, Zhou X, Wong ST, Qin J, et al. MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. *Science* 2008; 320(5880): 1224-9.
138. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell* 2007; 128: 693-705.
139. Bernstein BE, Meissner A, Lander ES. The mammalian epigenome. *Cell* 2007; 128: 669-81.
140. Grewal SI, Gia J. Heterochromatin revisited. *Nat Rev Genet* 2007; 8(1): 35-46.
141. Gräff J, Mansuy IM. Epigenetic codes in cognition and behaviour. *Behav Brain Res* 2008; 192: 70-87.
142. Bredy TW. Behavioural epigenetics and psychiatric disorders. *Med Hypotheses* 2007; 68(2): 453.
143. Docherty S, Mill J. Epigenetic mechanisms as mediators of environmental risks for psychiatric disorders. *Psychiatry* 2008; 7(12): 500-6.
144. Abdolmaleky HM, Smith CL, Faraone SV, Shafa R, Stone W, Glatt SJ, et al. Methylationomics in psychiatry: Modulation of gene-environment interactions may be through DNA methylation. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 127B(1): 51-9.
145. Fish EW, Shahrokh D, Bagot R, Caldji C, Bredy T, Szyf M, et al. Epigenetic Programming of Stress Responses through Variations in Maternal Care. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1036: 167-80.
146. Meaney MJ. The development of individual differences in behavioral and endocrine responses to stress. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 1161-92.
147. Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci* 2006; 9(4): 519-25.
148. Reik W. Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. *Nature* 2007; 447: 425-32.
149. Szyf M, Weaver I, Meaney M. Maternal care, the epigenome and phenotypic differences in behavior. *Reprod Toxicol* 2007; 24: 9-19.
150. Rupniak NMJ. Animal models of depression: challenges from a drug development perspective. *Behavioural Pharmacol* 2003; 14(5): 385-90.
151. Matthews K, Christmas D, Swan J, Sorrell E. Animal models of depression: navigating through the clinical fog. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29(4-5): 503-13.
152. Porsolt RD, Pichon ML, Jalife M. Depression: a new model sensitive to the antidepressant treatment. *Nature* 1977; 266: 730-2.
153. Dalvi A, Lucki I. Murine models of depression. *Psychopharmacology (Berl.)* 1999; 147: 14-6.
154. Thierry B, Steru L, Simon P, Porsolt RD. The tail suspension test: Ethical considerations. *Psychopharmacology (Berl.)* 1986; 90: 284-5.
155. Mombereau C, Kaupmann K, Froestl W, Sansig G, van der Putten H, Cryan JF. Genetic and pharmacological evidence of a role for GABA(B) receptors in the modulation of anxiety- and antidepressant-like behavior. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1050-62.
156. Sherman A, Allers GL, Petty J, Henn FA. A neuropharmacologically relevant animal model of depression. *Neuropharmacology* 1979; 18: 891-3.
157. Thiébot M-H, Martin P, Puech AJ. Animal behavioural studies in the evaluation of antidepressant drugs. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 44-50.
158. Tamashiro KL, Nguyen MM, Sakai RR. Social stress: from rodents to primates. *Front Neuroendocrinol* 2005; 26: 27-40.
159. Hofer MA. Multiple regulators of ultrasonic vocalization in the infant rat. *Psychoneuroendocrinology* 1996; 21: 203-17.
160. Willner P, Muscat R, Papp M. Chronic mild stress-induced anhedonia: a realistic animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 1992; 16: 525-34.
161. Brenes JC, Rodríguez O, Fornaguera J. Differential effect of environment enrichment and social isolation on depressive-like behavior, spontaneous activity and serotonin and norepinephrine concentration in prefrontal cortex and ventral striatum. *Pharmacol Biochem Behav* 2008; 89(1): 85-93.

162. Barr CS, Newman TK, Becker ML, Parker CC, Champoux M, Lesch KP, et al. The utility of the non-human primate model for studying gene by environment interactions in behavioral research. *Genes Brain Behav* 2003; 2(6): 336-40.
163. Ferguson JM. Depression: Diagnosis and Management for the Primary Care Physician. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2000; 2(5): 173-8.
164. Rosenzweig MR, Bennett EL, Hebert M, Morimoto H. Social grouping cannot account for cerebral effects of enriched environments. *Brain Res* 1978; 153: 563-76.
165. Brenes JC, Fornaguera J. Effects of environmental enrichment and social isolation on sucrose consumption and preference: associations with depressive-like behavior and ventral striatum dopamine. *Neurosci Lett* 2008; 436(2): 278-82.
166. Sale A, Berardi N, Maffei L. Enrich the environment to empower the brain. *Trends Neurosci.* 2009; 32(4): 233-9.
167. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997; 386: 493-5.
168. Rampon C, Jiang CH, Dong H, Tang YP, Lockhart DJ, Schultz PG, et al. Effects of environmental enrichment on gene expression in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(23): 12880-4.
169. Young D, Lawlor PA, Leone P, Dragunow M, During MJ. Environmental enrichment inhibits spontaneous apoptosis, prevents seizures and is neuroprotective. *Nat Med* 1999; 5: 448-53.
170. Escorihuela RM, Fernandez-Teruel A, Tobena A, Vivas NM, Marmol F, Badia A, et al. Early environmental stimulation produces long-lasting changes on beta-adrenoceptor transduction system. *Neurobiol Learn Mem* 1995; 64: 49-57.
171. Hattori S, Hashimoto R, Miyakawa T, Yamanaka H, Maenoe H, Wada K, et al. Enriched environments influence depression-related behavior in adult mice and the survival of newborn cells in their hippocampi. *Behav Brain Res* 2007; 180: 69-76.
172. Brenes-Sáenz JC, Rodríguez-Villagra O, Fornaguera-Trías J. Factor analysis of forced swimming test, sucrose preference test and open field test on enriched, social and isolated reared rats. *Behav Brain Res* 2006; 169: 57-65.
173. Brenes JC, Fornaguera J. The effect of chronic fluoxetine on social isolation-induced changes on sucrose consumption, immobility behavior, and on serotonin and dopamine function in hippocampus and ventral striatum. *Behav Brain Res* 2009; 198: 199-205.
174. Laviola G, Hannan AJ, Macri S, Solinas M, Jaber M. Effects of enriched environment on animal models of neurodegenerative diseases and psychiatric disorders. *Neurobiol Dis* 2008; 31: 159-68.
175. Nithianantharajah J, Hannan AJ. Enriched environments, experience dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 697-709.
176. Veena J, Sri Kumar BN, Raju TR, B.S. Shankaranarayana-Rao BS. Exposure to enriched environment restores the survival and differentiation of new born cells in the hippocampus and ameliorates depressive symptoms in chronically stressed rats. *Neurosci Lett* 2009; 455: 178-82.
177. Pham TM, Winblad B, Granholm AC, Mohammed AH. Environmental influences on brain neurotrophins in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 73: 167-75.
178. Huang ZJ, Kirkwood A, Pizzorusso T, Porciatti V, Morales B, Bear MF, et al. BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell* 1999; 98: 739-55.
179. Lee J, Duan W, Mattson MP. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem* 2002; 82(6): 1367-75.
180. Rossi C, Angelucci A, Costantini L, Braschi C, Mazzantini M, Babbini F, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is required for the enhancement of hippocampal neurogenesis following environmental enrichment. *Eur J Neurosci* 2006; 24(7): 1850-6.



Correspondencia: Andrey Sequeira Cordero,
INISA-UCR, A.P. 2060 San José, Costa Rica. Tel.: (506) 2511-3482.
Correo electrónico: bioaseq@gmail.com