

Pablo Martino [1]

Un análisis de las estrechas relaciones entre el estrés y la depresión desde la perspectiva psiconeuroendocrinológica. El rol central del cortisol

An analysis of the close relationships between stress and depression from the psychoneuroendocrinological perspective. Cortisol's central role

Uma análise das relações entre o estresse e a depressão desde la perspectiva psiconeuroendocrinologica. O papel central do cortisol

[1] Maestrando en Psicoimmunoneuroendocrinología (Universidad Favaloro, Argentina) Psicólogo (Universidad Nacional de Rosario, Argentina). Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Rosario. Cátedra Estructura Biológica del Sujeto I. Riobamba 250 bis, Rosario, Santa Fe, República Argentina. Contacto: p.martino@hotmail.com Pellegrini 1203 6 "D", Rosario, Santa Fe, República Argentina; código postal S2000

Resumen

El presente artículo constituye una revisión teórica cuyo objetivo general consistió en analizar los complejos vínculos existentes entre dos fenómenos de recurrente frecuencia en el ámbito de la salud mental: el estrés y la depresión, considerando desde una perspectiva psiconeuroendocrinológica la implicancia de la hormona cortisol en dicha relación. Para tal cometido se procedió mediante una búsqueda en las bases de datos Medline, Pubmed, Wiley Online Library y Scielo. Se concluyó que el estrés crónico y algunas formas de depresión establecerían un continuum, con una base neurobiológica y fisiopatológica con muchas más similitudes que diferencias. Además, un ambiente hostil durante la infancia temprana podría producir mayor vulnerabilidad al estrés y al padecimiento de depresión en la vida adulta. Estudios epigenéticos señalaron la metilación del gen promotor de receptores de glucocorticoides como mecanismo involucrado en el desarrollo de esta vulnerabilidad. Por último, tanto la psicoterapia cognitivo conductual como la administración de fármacos antidepresivos, han demostrado alcanzar sus efectos terapéuticos a través del incremento de neuroplasticidad en estructuras cerebrales claves en el procesamiento neurobiológico del estrés.

Palabras clave: "estrés"; "depresión"; "neurociencia"; "cortisol"; "neuroplasticidad"; "salud mental"; "eje hipotálamo pituitario adrenal"

Abstract

This paper is a theoretical review whose general objective was to analyze the complex links between two frequently recurring phenomena in the field of mental health: the stress and depression, from the psychoneuroendocrinological point of view, considering the implication of the cortisol hormone on the relationship mentioned above. For this purpose we proceeded through a database search in Medline, Pubmed, Wiley Online Library, and Scielo data. It was concluded that chronic stress and some forms of depression would establish a continuum. They have neurobiological and pathophysiological basis with many similarities. In addition, a hostile environment during early childhood would increase the vulnerability to the stress and to suffering from depression in the adulthood. The epigenetic studies indicated the methylation of glucocorticoid receptor gene as mechanism associated with the development of this vulnerability. Finally, so much the psychotherapy cognitive behavioral as the administration of antidepressing medication, they have demonstrated to reach his therapeutic effects across the increase in neural plasticity on cerebral key structures in the neurobiological processes involved in the stress.

Key words: "stress"; "depression"; "neuroscience"; "cortisol"; "neural plasticity"; "mental health"; "hypothalamic pituitary adrenal axis"

Resumo

O presente artigo constitui uma revisão teórica cujo objetivo geral consistiu em analisar os complexos vínculos existentes entre dois fenómenos de recorrente frequência no âmbito da saúde mental: o estresse e a depressão, considerando desde uma visão psiconeuroendocrinológica a implicação de da hormona cortisol em dita relação. Para tal cometido procedeu-se mediante uma busca nos bancos de dados Medline, Pubmed, Wiley On-line Library e Scielo. Concluiu-se que o estresse crónico e algumas formas de depressão estabeleceriam um continuum, com uma base neurobiológica e fisiopatológica com muitas mais similitudes que diferenças. Ademais, um ambiente hostil durante a infância temporã poderia produzir maior vulnerabilidade ao estresse e ao padecimento de depressão na vida adulta. Estudos epigenéticos assinalaram a metilación do gene promotor de receptores de glucocorticoides como mecanismo envolvido no desenvolvimento desta vulnerabilidade. Por último, tanto a psicoterapia cognitivo conductual como a administração de fármacos antidepresivos, têm demonstrado atingir seus efeitos terapêuticos através do incremento de neuroplasticidad em estruturas cerebrais importantes no processamento neurobiológico do estresse.

Palavras chaves: "estresse"; "depression"; "neurociencia"; "cortisol"; "neuroplasticidade"; "saúde mental"; "eixo hipotálamo pituitária adrenal"

Agradecimientos

Mis agradecimientos al Dr. Eduardo Audisio y a todos los integrantes del proyecto de investigación “Relaciones entre psicología y biología humana: su problematización y su integración en la formación del psicólogo”, por propiciar un espacio académico estimulante para la concreción del presente artículo.

Introducción

Estrés es un término utilizado frecuentemente en el ámbito de la salud mental. Hans Selye, uno de los máximos referentes en su estudio, definió el estrés en el campo de la fisiología como “una reacción inespecífica del organismo frente a las exigencias ambientales” (Selye, 1936). Sin embargo, la pretensión de una definición unívoca ha presentado notorias dificultades posiblemente por la naturaleza multidimensional del constructo. En términos generales la conceptualización del estrés se ha ajustado a tres grandes modelos teóricos: estrés como estímulo (Holmes & Rahe, 1967), estrés como respuesta (Selye, 1936) y estrés como transacción entre la persona y el ambiente. Desde esta última perspectiva, se delimita el estrés como “un conjunto de relaciones particulares entre la persona y la situación, siendo esta percibida, evaluada y valorada como algo que podría exceder sus propios recursos, de complicado afrontamiento, logrando incluso poner en peligro el bienestar personal” (Lazarus & Folkman, 1986).

Por su parte, depresión es otro término recurrente en salud mental, existiendo diversas acepciones

del mismo y en tal caso nos podemos referir a tres fenómenos distintos: depresión como síntoma anímico, depresión como síndrome o depresión como categoría diagnóstica (cuando presenta condiciones etiológicas, clínicas y evolutivas específicas). Entre los síntomas y signos que caracterizan a los trastornos depresivos, se destacan: anhedonia (incapacidad de sentir placer), disminución del ánimo, insomnio o hipersomnias, alteraciones neurocognitivas, disminución o aumento del apetito, pensamientos de muerte, agitación o enlentecimiento psicomotor, sentimientos de desesperanza y culpabilidad (APA, 2002). En el plano epidemiológico, la OMS estima que para el año 2020 la depresión mayor se convertirá en la segunda causa de discapacidad mundial, ubicándose tan sólo después de las patologías cardiovasculares (Murray & López, 1996).

Por otro lado, el cortisol, es una hormona esteroide que desempeña una acción de mediación química clave en la respuesta del estrés. No obstante, se reportan valores elevados de cortisol en algunas formas de depresión (Gillespie & Nemeroff, 2005). Es decir, tanto en estrés como en depresión el cortisol se presenta como un marcador bioquímico significativo.

Por lo tanto para el desarrollo de este escrito se llevó a cabo una revisión teórica cuyo objetivo general consistió en analizar, desde una perspectiva psiconeuroendocrinológica, la compleja asociación entre el estrés y la depresión, teniendo en cuenta el rol del cortisol en dicha relación. De este modo se pretendió contribuir con un artículo de consulta dirigido especialmente a estudiantes, investigadores y profesionales de la salud mental.

Para cumplimentar dicho objetivo general, se decidió que era conveniente exponer en primer lugar, los fundamentos básicos en la neurobiología del estrés. En segundo término se describió brevemente la fisiología del eje neuroendocrino hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), haciendo hincapié en los efectos benéficos del cortisol en el organismo. Posteriormente se abordó la hipercortisolemia concomitante al estrés crónico, sus efectos sobre el sistema nervioso central (SNC), y su relación con la depresión. En cuarto y último lugar, se han señalado algunos de los principales fundamentos neurobiológicos en el tratamiento psicofarmacológico y psicoterapéutico de la depresión.

Con respecto al procedimiento, la investigación se efectuó mediante una búsqueda en las bases de

datos Medline, Pubmed, Wiley Online Library y Scielo, ingresando las siguientes palabras claves: estrés crónico, cortisol, hipercortisolemia, glucocorticoides, depresión, eje HPA y sus respectivos sinónimos.

Fundamentos básicos en la neurobiología del estrés

Concibiendo el ser humano desde el modelo bio-psico-social (Engels, 1977) es menester no solo reconocer la presencia de mecanismos psicológicos involucrados en el proceso de estrés (evaluación cognitiva y afrontamiento), sino también la participación de áreas específicas del SNC como lo ilustra la Figura 1, existiendo intrincadas conexiones e interacciones entre las mismas (McEwen & Gianaros, 2010). En este sentido, la amígdala (AMG) es una estructura clave en el procesamiento neurobiológico del estrés, constituyendo una interfaz entre el neocortex y el cerebro vegetativo. Se trata de una región neural subcortical alojada en lo profundo de los lóbulos temporales, manteniendo alta conectividad (“inputs” y “outputs”) con el resto del cerebro. Desde el punto de vista funcional, la AMG ha sido asociada a la búsqueda y detección de

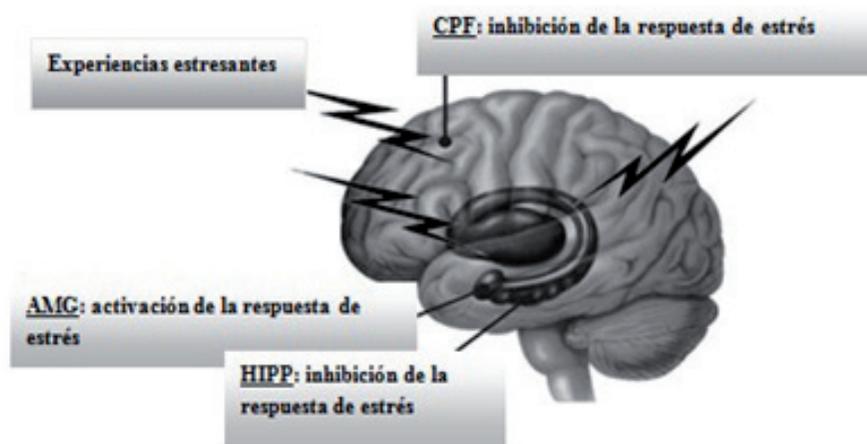


Figura 1. Adaptación de McEwen y Gianaros (2010). Principales estructuras implicadas en el procesamiento biológico central del estrés

estímulos potencialmente peligrosos, al aporte de un tono emocional a las experiencias, a la generación de memorias emocionales y al cumplimiento de una función activadora de la respuesta del estrés (Ledoux, 1993; Ledoux & Muller, 1997).

Otra región neural crucial en el procesamiento neurobiológico del estrés, es la corteza prefrontal (CPF), vinculada a procesos de elevada complejidad mental

como las funciones ejecutivas (FE). FE son un conjunto de habilidades cognitivas implicadas en la generación, la supervisión, la regulación, la ejecución y el reajuste de conductas adecuadas para alcanzar objetivos complejos, específicamente aquellos que requieren un abordaje novedoso y creativo (Gilbert & Burgess, 2008). La CPF a su vez mantiene conexiones con otras regiones corticales, como así también con la AMG y el

núcleo accumbens, y desempeña un rol inhibitorio en la respuesta del estrés (Swanson & Petrovich, 1998). De hecho la corteza prefrontal ventromedial (CPFm) participa directamente en la extinción del miedo (Akirav & Maroun, 2007).

Es preciso mencionar una tercera estructura de estrecha cercanía anatómica a la AMG y de gran importancia en el procesamiento neurobiológico del estrés: el hipocampo (HIPP). El HIPP se encuentra en ambos lóbulos temporales mediales y constituye un reservorio de memorias explícitas y contextuales (O'Keefe & Dostrovsky, 1971; Squire, 1992), y al igual que la CPF, cumple con una función inhibitoria en la respuesta del estrés, mediante el "apagado" de la actividad amigdalina (Swanson & Petrovich, 1998).

Eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA)

La respuesta del estrés ha sido vinculada con frecuencia a ajustes neuroendocrinos, específicamente a la activación del eje HPA (Engelmann, Landgraf & Wotjak, 2004; McEwen, 2007), por el cual las células neurosecretoras presentes en el núcleo paraventricular del hipotálamo (HPT) secretan hormona liberadora de

corticotropina (CRH o CRF), que actúa en la hipófisis anterior o adenohipófisis, promoviendo la síntesis y secreción de adrenocorticotropina (ACTH). Este polipéptido es liberado a la circulación periférica hasta interactuar con receptores específicos ubicados en el área fasciculada de la corteza suprarrenal, estimulando la secreción de glucocorticoides (GC), siendo el cortisol el más significativo en seres humanos. El cortisol es una hormona de naturaleza química esteroide que repercute principalmente en el metabolismo de los hidratos de carbono, con poderosa acción catabólica. Este mediador químico estimula la gluconeogénesis garantizando un efecto hiperglucemiante (Macfarlane, Forbes & Walker, 2008) y, por lo tanto, el suministro de los recursos energéticos necesarios para responder a demandas persistentes del ambiente.

Simultáneamente, a corto plazo, el cortisol mantiene efectos activadores sobre componentes moleculares y celulares del sistema inmunitario, preparando y alertando al organismo de posibles infecciones (Dhabhar, 2009).

Por su parte, a nivel central, el cortisol ejerce un efecto modulador sobre el funcionamiento neurocognitivo (De Kloet, Oitzl & Joels, 1999; Joels,

Pu, Wiegert, Oitzl & Krugers, 2006; Sandi & Pinelo-Nava, 2007). De hecho niveles moderados de cortisol, potencian procesos atencionales y mnésicos. Por lo cual, un poco de estrés y, por lo tanto, de cortisol, es necesario para mantener un rendimiento competente frente a las demandas cognitivas diarias (Sandi, 2013).

Por otro lado, en cuanto a la regulación de su actividad, el eje HPA constituye un complejo circuito neurosecretor como lo ilustra la Figura 2, regulado por un sistema de retroalimentación negativa, a partir de la acción de los GC sobre el HPT, la adenohipófisis y otras estructuras cerebrales como HIPP, inhibiendo directa e indirectamente la liberación de CRF y ACTH, y dando un cierre al eje HPA (Keller-Wood & Dallman, 1984; Herman & Cullinan, 1997).

Relaciones entre el estrés crónico, hipercortisolemia y depresión

Si bien el estrés es un fenómeno adaptativo y crucial para la supervivencia, el estrés crónico (semanas, meses, años) puede provocar efectos deletéreos sobre diversos aparatos y sistemas del organismo (aparato cardiovascular, gastrointestinal, sistema inmune, SNC),

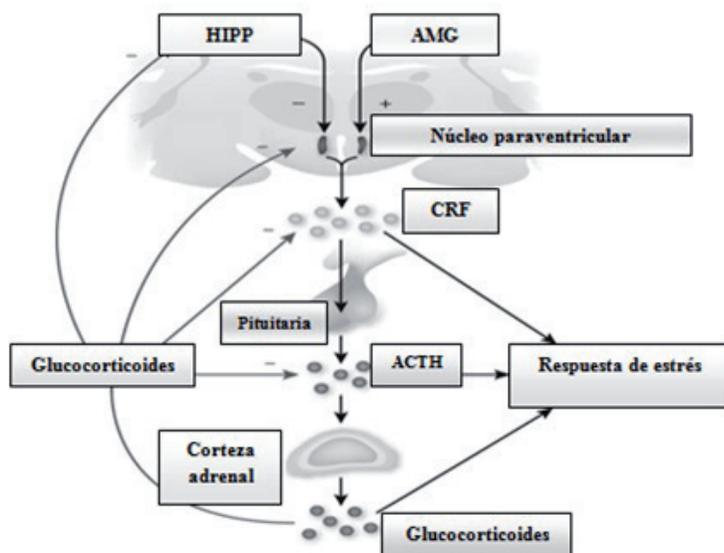


Figura 2. Adaptación de Hyman (2009). Eje HPA.

incrementando la vulnerabilidad a la enfermedad (McEwen, 2004; Moscoso, 2009; Bonet, 2013). La fisiopatología de muchos de los efectos perjudiciales del estrés se explicaría en buena parte por el sostenimiento y desregulación del eje HPA.

Así mismo, Sapolsky (2000) señala que el SNC es especialmente sensible a los efectos del

cortisol secretado por el eje HPA. Debe mencionarse que tanto en condición de estrés agudo como crónico, esta hormona consigue atravesar la barrera hematoencefálica, producto de las facilidades de transporte que le confiere su naturaleza química esteroide. A su vez, el cortisol logra ingresar al interior neuronal y unirse a receptores intracelulares, conformando el complejo

esteroide-receptor y promoviendo la transcripción de genes específicos. Simultáneamente es necesario aclarar que se distribuyen ampliamente por el SNC dos tipos de receptores de cortisol: receptores de mineralcorticoides (MR) o tipo I y receptores de glucocorticoides (GR) o tipo II, con especial presencia en el hipocampo (Reul & De Kloet, 1985). Durante situaciones fisiológicas basales, el cortisol actúa sobre los receptores MR, de mayor afinidad a los GC. Estos receptores (MR) controlan la inhibición tónica del eje HPA, mientras que frente a situaciones de estrés, donde se registra un aumento en la concentración de cortisol, se ocupan los receptores GR de baja afinidad a los GC, los cuales permiten la inhibición en la secreción de CRF y ACTH respectivamente (De Kloet, Vreugdenhil, Oitzl & Joels, 1998; Kolber, Wiczorek & Muglia, 2008)

Ahora bien, durante el estrés crónico, los niveles elevados de cortisol, provocan una sobreexposición de los receptores GR a dicha hormona. Amplia evidencia empírica indica que bajo estas circunstancias, el cortisol tiene efectos neurales excitotóxicos (De Kloet et al., 1999), mediados por una activación de aminoácidos excitatorios (McEwen, 1999). Estos efectos deletéreos del cortisol en el encéfalo, han sido estudiados con mayor recurrencia en el HIPP. Se ha reportado atrofia dendrítica de neuronas piramidales hipocampales CA3

(Conrad, Galea, Kuroda & McEwen, 1996) en la región hipocámpica denominada Cuerno de Ammón (CA), y una reducción en el número y volumen de neuronas en el Giro Dentado (GD) (Pham, Nacher, Hof, & McEwen, 2003; Mirescu & Gould, 2006). Se señala que si bien la zona CA3 ha sido informada como blanco preferencial en la acción de las hormonas del estrés, también se han reportado alteraciones en la región CA1 (Sousa, Lukoyanov, Madeira, Almeida & Barbosa 2000). Se indica además que la exposición al estrés provoca una reducción del mecanismo molecular PLP (potenciación a largo plazo) en el HIPP (Pavlidis, Nivón & McEwen, 2002).

Si bien hasta aquí hemos hecho mención a hallazgos que refieren el impacto del cortisol en el HIPP, no obstante, la CPF también sufriría los efectos neurotóxicos del estrés crónico, principalmente a través de una disminución dendrítica en la CPFm (Cook & Wellman, 2004).

En definitiva, las alteraciones estructurales mencionadas, tanto en HIPP como en CPF, repercutirían negativamente en el desempeño mnésico, atencional y en el aprendizaje (Kim & Yoon, 1998). Además, a partir

del daño creciente provocado por el sostenimiento de niveles elevados de cortisol, y en un posible "intento de auto conservación", en las neuronas de referidas estructuras cerebrales (HIPP y CPF) se generaría la regulación a la baja de los receptores de GC. Ello consiste en una progresiva hiposensibilización o "resistencia" de los mismos a los GC (Holsboer, 2000). Estas modificaciones en la sensibilidad de los receptores de GC culminarían en una alteración sostenida en la regulación de la actividad del eje HPA. Ya que como mencionamos previamente, el feedback negativo del eje HPA depende de la acción inhibitoria del cortisol en los niveles altos del eje, la hiposensibilidad de los receptores GR al cortisol disminuye el efecto biológico de esta hormona sobre sus células dianas, impidiendo que se genere la inhibición del eje, lo que se traduce en una hiperreactividad del mismo. Esto implica una secreción elevada y permanente de CRF y ACTH, sumado al daño estructural y funcional ya consumado en HIPP y CPF. En este contexto cerebral decididamente desfavorable, dichas estructuras damnificadas por los efectos deletéreos del cortisol, no logran modular, inhibir o competir con la actividad amigdalina y por lo

tanto se incrementa la reactividad al estrés. De hecho en estadios iniciales del estrés crónico, se produce una hipertrofia amigdalina, y contrariamente una hipotrofia hipocámpica y de la CPF. La situación en cuestión conlleva a que el organismo sostenga una secreción de niveles elevados de cortisol (hipercortisolemia), comenzando a afectar variados sistemas de mediación química, como el serotoninérgico, noradrenérgico, dopaminérgico e inclusive el eje neuroendocrino hipotálamo-hipófiso-tiroideo (HPT). Por ejemplo se ha señalado que niveles elevados de cortisol podrían inhibir la síntesis de serotonina (5HT) en el núcleo del Rafe (Meijer & De Kloet, 1998) y provocar un efecto similar sobre la síntesis de dopamina (DA) en el núcleo accumbens (Pacak et al., 2002).

A su vez y al igual que en individuos con estrés crónico, se registró en pacientes depresivos hiperactividad del eje HPA (Gillespie & Nemeroff, 2005). Este fenómeno ha sido informado en aproximadamente un 50% de los pacientes con depresión severa o depresión melancólica (Duval, Gonzales & Rabia, 2010). La evidencia al respecto es el resultado de la utilización de la prueba de Dexametasona (DST). La

DST constituye un corticoide sintético que actúa sobre los receptores GR de la hipófisis y del HPT, inhibiendo la secreción de cortisol en condiciones normales. Sin embargo no logra tal cometido en sujetos depresivos (Stetler & Miller, 2011). Por lo cual la inexistencia de supresión de cortisol sería un indicador de la hiposensibilización de los receptores de GC, provocado por el exceso en los niveles de cortisol circulante ya mencionado y característico del estrés crónico.

No obstante, otro marcador neurobiológico de depresión, también reportado en individuos con estrés crónico, es la atrofia hipocámpica visible por medio de la aplicación de resonancia magnética (IRM) (MacQueen et al., 2003). Además, se ha detectado en pacientes depresivos un incremento de la actividad amigdalina (Drevets, 1999) y una reducción de la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) (Harvey et al., 2005).

Todas estas evidencias sugieren que en muchos casos la depresión podría ser en parte el resultado de los efectos deletéreos en el SNC, de niveles elevados y sostenidos de cortisol. Por lo cual, el estrés

crónico y algunas formas de depresión compartirían una gran cantidad de mecanismos neurobiológicos y fisiopatológicos. Además el conocimiento de estos mecanismos biológicos comunes, permiten aportar una posible explicación al “solapamiento” sintomatológico que refieren en el ámbito clínico pacientes estresados, ansiosos y depresivos.

Por otro lado, si bien las posibilidades de padecer algún episodio depresivo a lo largo de la vida son significativamente elevadas con respecto a otros trastornos menos prevalentes en salud mental, muchos individuos no atraviesan esta alteración, inclusive a pesar de ser expuestos a situaciones vitales decididamente adversas. En búsqueda de una posible respuesta al problema planteado, Nemeroff (1998) propuso el modelo diátesis-estrés de los trastornos afectivos, dejando entrever a través del mismo, una estrecha relación entre el estrés y la depresión. El autor recalca la importancia de los sucesos adversos de la vida temprana en la configuración de un fenotipo vulnerable CRF y un incremento en la susceptibilidad a la enfermedad mental (trastornos ansiosos y depresivos). Es decir la interacción entre aspectos

genéticos y ambientales tempranos condicionaría una mayor predisposición a padecer depresión en algún momento de la vida.

Por su parte, la epigenética ha contribuido recientemente a un mejor entendimiento de las complejas relaciones que se establecen entre el ambiente y el genoma. Una prueba de ello son sus aportes al estudio del estrés y la depresión, ya que en dos investigaciones paradigmáticas (Weaver et al., 2004; McGowan et al., 2009), se sostiene que condiciones ambientales hostiles inmediatamente anteriores o posteriores al nacimiento (adversidad temprana) pueden provocar la metilación del gen promotor de los receptores cerebrales GR. La metilación “silencia” la expresión del gen promotor de receptores GR, lo cual se traduce en una disminución en la cantidad total de los mencionados receptores. Esto produciría una “marca” o “pauta” de hiperreactividad del eje HPA que acompañará al sujeto a lo largo de su vida adulta, ya que se afectaría el feedback negativo del circuito neurosecretor HPA, lo que tenderá a sostenerse en el tiempo y vulnerar al desencadenamiento de depresión y otros trastornos mentales como se ilustra en la Figura 3.

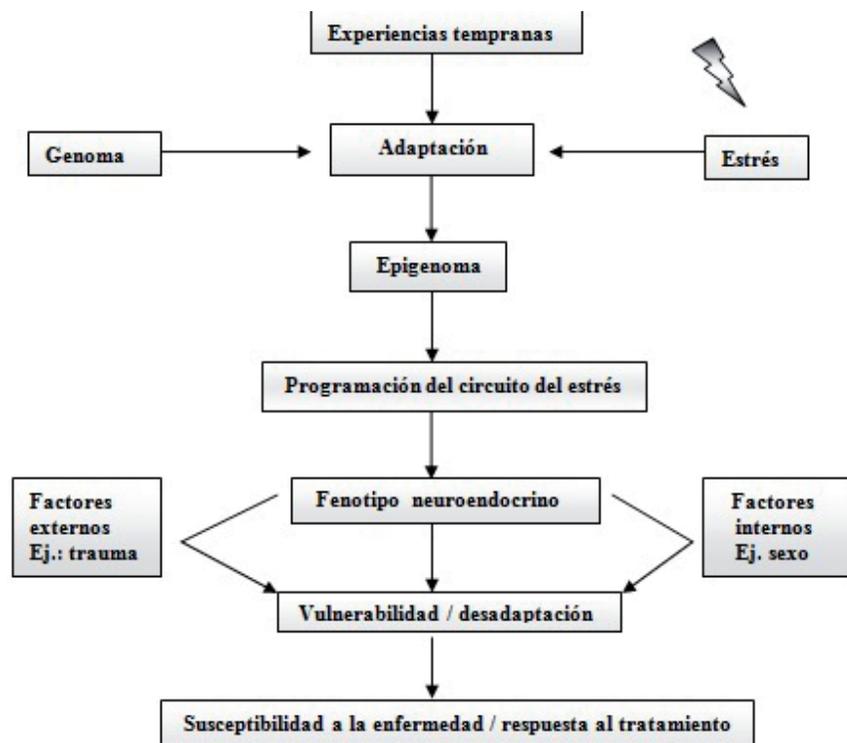


Figura 3. Adaptación de Murgatroyd & Spengler (2011). Experiencia de vidas tempranas pueden alterar la regulación de la expresión génica, repercutiendo en el perfil neuroendocrino, comportamental y reactividad al estrés a lo largo de la vida adulta.

Principales fundamentos neurobiológicos en el tratamiento psicofarmacológico y psicoterapéutico de la depresión

La hipótesis monoaminérgica ha dominado durante gran parte del siglo XX la etiopatogenia y neuroquímica de la depresión. En parte, el respaldo de dicha hipótesis emergió a partir del estudio de la acción farmacológica de los antidepresivos (IMAO, Tricíclicos, ISRS), ya que a pesar de presentar principios activos y mecanismos de acción diferentes, estos fármacos convergen en un efecto común, que radica en un incremento significativo de las monominas (serotonina, dopamina y noradrenalina) (Heerlein, 2002). De todos modos, la hipótesis monoaminérgica comenzó a resultar simplista en el intento de explicar per se la etiopatogenia de los trastornos depresivos. En ese contexto, comenzó a ganar terreno la hipótesis de la neuroplasticidad. Como mencionamos en el apartado previo, en la actualidad hay evidencia suficiente para sostener que los sujetos depresivos presentan una disminución de la neurogénesis y de la arborización dendrítica, y una reducción significativa del volumen neuronal, principalmente en estructuras claves para el procesamiento neurobiológico del estrés,

como son el HIPP y la CPF. Es decir, en el paciente depresivo se registra una disminución de la capacidad plástica neural, fenómeno por cierto fuertemente vinculado a la hipercortisolemia del estrés crónico. Así mismo, el tratamiento a través de antidepresivos ha demostrado inducir cambios moleculares y celulares en el tejido nervioso, provocando un incremento de la neuroplasticidad. De hecho, su administración en ratas adultas evidenció neurogénesis en el HIPP (Malberg, Eisch, Nestler & Duman, 2000) y un incremento del BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), proteína que actúa como factor neural protector frente a al estrés (Duman, Malberg, Nakagawa & D'Sa, 2000). A su vez, este aumento en la neuroplasticidad contribuiría a restablecer el equilibrio en la actividad del eje HPA, volviendo al individuo menos reactivo al estrés.

Así mismo, desde el punto de vista clínico, Goodman-Gilman, Rall, Nies & Taylor (1991) sostienen que se requiere entre 3 y 6 semanas para comenzar a vivenciar los efectos terapéuticos de los antidepresivos, con la respectiva reducción de la sintomatología depresiva. Esto es consistente con el tiempo que insume la generación de cambios plásticos neurales.

En definitiva, los efectos terapéuticos de los antidepresivos son en gran parte el resultado de su capacidad para incrementar la plasticidad cerebral y de ese modo restituir estructural y funcionalmente áreas cerebrales claves en el procesamiento neurobiológico

del estrés. Se indica que conseguirían los mencionados efectos terapéuticos a través de una vía neurobiológica "bottom-up" (de abajo arriba), por lo cual el blanco neural de los antidepresivos serían inicialmente las estructuras límbicas, especialmente el HIPP (De Rubeis, Siegle & Hollon, 2008).

Vale mencionar la existencia de antidepresivos no monoaminérgicos, con mecanismos muy selectivos, que podrían también contribuir a mejorar el tratamiento de padecimientos como el estrés crónico, ansiedad y depresión. Entre algunos de ellos, podemos mencionar a los antagonistas del receptor de CRF, agonistas del receptor de melatonina y antagonistas del receptor de glucocorticoides (Baldwin & Thompson, 2003; Caro, 2006). El último fármaco referido actuaría directamente impidiendo la síntesis de cortisol.

Por su parte, no quería dejar de señalar, que si bien la farmacoterapia se ha perfeccionado con el paso del tiempo, otorgando mayores respuestas a padecimientos altamente prevalentes en salud mental, como los trastornos depresivos, no obstante, es preocupante la tendencia al uso excesivo de psicofármacos y/o a la automedicación. En estos casos, los psicofármacos se han convertido en un objeto ordinario de consumo, que constituyen un complemento de la vorágine vital diaria (Polanco-Carrasco, 2007). De allí, la necesidad de implementar campañas de prevención que concienticen acerca de los riesgos

en la utilización inadecuada de psicofármacos. En este sentido, los profesionales de la salud constituyen los principales responsables en la tarea de transmitir información clara al resto de la sociedad (Echarte-Alonso, 2009).

Por otro lado, el ejercicio de la psicoterapia, al igual que la administración de psicofármacos antidepresivos, también promovería cambios estructurales y funcionales en el SNC de los pacientes depresivos. Los estudios que apoyan estos postulados han utilizado en su gran mayoría terapia cognitivo-conductual (TCC). Un ejemplo de ello, es el trabajo de Siegle, Thompson, Carter, Steinhauer & Thase (2007), quienes seleccionaron 30 sujetos con diagnóstico de trastorno depresivo mayor (TDM) y 28 sujetos sanos (control), a quienes se les aplicó el Inventario de Depresión de Beck (BDI) y resonancia magnética funcional (IRMf), antes y después de la aplicación de TCC (14 sesiones). Entre los resultados reportados, en el pretest se registró baja actividad de la CPFDL y alta actividad amigdalina en los pacientes depresivos a diferencia de los controles. Sin embargo el posttest evidenció un aumento de la actividad de la CPFDL y una disminución de la actividad amigdalina de los pacientes depresivos, hasta igualar prácticamente el nivel de actividad del grupo control.

Este tipo de evidencia indicaría que la aplicación de TCC y sus efectos terapéuticos, se vincularían con la

puesta en marcha de mecanismos neurales “top-down” (de arriba abajo). Es decir que el blanco neural de la TCC sería la CPF, estructura cerebral que aumenta la inhibición amigdalina y de este modo contribuiría a una mayor regulación emocional y disminución de la reactividad al estrés.

Conclusiones

De sostenerse el estrés en el tiempo, la hipercortisolemia concomitante podría afectar gravemente el HIPP y la CPF, potenciando la reactividad al estrés. La hipótesis de la pérdida de señal de los receptores corticoesteroides (GR) como acción de “resguardo” frente a la exposición excesiva de cortisol, emerge como la explicación más consistente para comprender las bases moleculares de la desregulación del eje HPA. Así mismo esta desregulación neuroendócrina es un marcador que se evidencia tanto en estrés crónico como en depresiones severas. Por lo cual los hallazgos neurobiológicos habilitan a considerar el estrés crónico y ciertas formas de depresión como un continuum, con una base neurobiológica y fisiopatológica con más similitudes

que diferencias. Además esta situación es consistente con el solapamiento sintomático que experimentan ambos constructos en el ámbito clínico.

Por su parte, es necesario indicar que situaciones vitales tempranas y adversas constituirían un factor de suma importancia en la configuración de un fenotipo hiperreactor CRF, con el consiguiente incremento de la vulnerabilidad al estrés y a un mayor riesgo de sufrir episodios de depresión en algún momento de la vida adulta. Al respecto la epigenética comportamental ha delimitado mecanismos moleculares específicos como la metilación del gen promotor del receptor GR, permitiendo comprender mejor el desarrollo de mencionada vulnerabilidad.

Por otro lado, tanto para el tratamiento psicofarmacológico (antidepresivos monoaminérgicos) como psicoterapéutico (TCC), las evidencias señalan que ambos recursos son igualmente válidos para potenciar mecanismos neuroplásticos en pacientes con trastornos depresivos, fortaleciendo y restaurando la funcionalidad de estructuras claves en el procesamiento neurobiológico del estrés. De hecho si bien ambos tratamientos consiguen una reducción de la reactividad al estrés e hiperactivación del eje HPA, los blancos

terapéuticos serían disimiles, ya que los antidepresivos actuarían sobre regiones límbicas, específicamente en el HIPP activando una vía neurobiológica “bottom-up”, mientras que la TCC potenciaría la actividad de la CPF activando una vía “top-down”.

A partir de lo mencionado previamente, considero insostenible y carente de fundamentos, la tradicional dicotomía psicoterapia vs farmacoterapia. La misma ha sido cuestionada previamente por otros autores del campo. De hecho, Polanco-Carrasco (2007) advierte la peligrosidad de que la tensión entre la psicoterapia vs farmacoterapia se resuelva mediante el intento de superación de un enfoque por sobre el otro. Por lo cual, adhiriendo a esta clase de críticas y en pos de aportar mayor cantidad y calidad de recursos terapéuticos en salud mental, reconocemos la necesidad de incrementar el trabajo interdisciplinario, como así también la superación de los reduccionismos epistemológicos.

Received: 07/03/2014

Accepted: 28/04/2014

Referencias

- Akirav I. & Maroun, M. (2007). The role of the medial prefrontal cortex-amygdala circuit in stress effects on the extinction of fear. *Neural Plast*, 30873. doi: 10.1155/2007/30873
- American Psychiatric Association (2002). *Diagnostic and statistic manual of mental disorders: DSM IV-TR (4º edición)*. Barcelona: MASSON.
- Baldwin, D. & Thompson, C. (2003). The future antidepressant pharmacotherapy. *World Psychiatry*, 2(1), 3-8.
- Bonet, J.L. (2013). *PINE*. En cuerpo y alma. Ediciones B Argentina.
- Caro, C.G. (2006). El futuro de la farmacoterapia antidepresiva. *Revista colombiana de psiquiatría*, 35(1), 50-60.
- Conrad, C.D., Galea, L.A., Kuroda, Y. & McEwen, B.S. (1996). Chronic stress impairs rat spatial memory on the Y maze, and this effect is blocked by tianeptine pretreatment. *Behav Neurosci*, 110(6), 1321–34. doi: 10.1037/0735-7044.110.6.1321
- Cook, S.C. & Wellman, C.L. (2004). Chronic stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. *J Neurobiol*, 60(2), 236-48. doi: 10.1002/neu.20025
- De Kloet, E.R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M.S., Joels, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*, 19: 269–301. doi: 10.1210/edrv.19.3.0331
- De Kloet, E.R., Oitzl, M.S. & Joels, M. (1999). Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends Neurosci* 22(10), 422–426. doi: 10.1016/S0166-2236(99)01438-1
- DeRubeis, R.J, Siegle, G.J, & Hollon, S.D. (2008). Cognitive therapy vs. medications for depression: Treatment outcomes and neural mechanisms. *Nat Rev Neurosci*, 9(10), 788-796. doi: 10.1038/nrn2345
- Dhabhar, F.S. (2009). Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection and immunopathology. *Neuroimmunomodulation*, 16(5), 300-17. doi: 10.1159/000216188
- Drevets, W.C. (1999). Prefrontal cortical amygdalar metabolism in major depression. *Ann NY Acad Sci*, 29(877), 614–637. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb09292.x
- Duman R.S, Malberg J., Nakagawa, S. & D'Sa, C. (2000). Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry* 48(8):732-9. doi: 10.1016/S0006-3223(00)00935-5
- Duval, F., Gonzalez, F. & Rabia, H. (2010). Neurobiología del estrés. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*, 48(4), 307-318. doi: 10.4067/S0717-92272010000500006
- Echarte-Alonso, L.E. (2009). Psicofarmacología terapéutica y cosmética. Riesgos y límites. *Cuadernos de Bioética*, 20(2), 211-230.

- Engel, G.L. (1977). The need for a new model: A challenge for biomedicine. *Science*, 196(4286), 129-136. doi: 10.1126/science.847460
- Engelmann, M., Landgraf, R. & Wotjak, C.T. (2004). The hypothalamic-neurohypophysial system regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis under stress: an old concept revisited. *Front Neuroendocrinol*, 25(3-4), 132-49. doi:10.1016/j.yfrne.2004.09.001
- Gilbert, S.J. & Burgess, P.W. (2008). Executive function. *Current Biology*, 18(3), R110-114. doi: 10.1016/j.cub.2007.12.014
- Gillespie, C.F. Nemeroff, C.B. (2005). Hypercortisolemia and depression. *Psychosom Med*, 67(1), S26-8. doi: 10.1097/01.psy.0000163456.22154.d2
- Goodman-Gilman, A., Rall, T., Nies, A. & Taylor, P. (1991). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Editorial Médica Panamericana: México.
- Harvey, P.O., Fossati, P., Pochon, J.B., Levy, R., Lebastard, G., Lehericy, S., Allilaire, J.F. & Dubois, B. (2005). Cognitive control and brain resources in major depression: An fMRI study using the n-back task. *Neuroimage* 26(3), 860–9. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.048
- Heerlein, A. (2002). Tratamientos farmacológicos antidepresivos. *rev. chil neuro-psiquiat*, 40(1), 21-45. doi:10.4067/S0717-92272002000500003.
- Herman, J. P. & Cullinan, W.E. (1997). Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci*, 20(2), 78-84. doi: 10.1016/S0166-2236 (96) 10069-2
- Holmes, T.H. & Rahe, R.H. (1967). The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res*, 11(2), 213–8. doi: 10.1016/0022-3999(67)90010-4
- Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(5), 477–501. doi: 10.1016/S0893-133X (00)00159-7
- Hyman, S.E. (2009). How adversity gets under the skin. *Nat Neurosci*, 12(3), 241-3. doi: 10.1038/nn0309-241.
- Kim, J.J. & Yoon, K.S. (1998). Stress: metaplastic effects in the hippocampus. *Trends Neurosci*, 21(12), 505–9. doi: 10.1016/S0166-2236 (98) 01322-8
- Joels, M., Pu, Z., Wiegert, O., Oitzl, M. & Krugers, H. (2006). Learning under stress: How does it work? *Trends in Cognitive Science*, 10(4), 152-158. doi: 1016/j.tics.2006.02.002
- Keller-Wood, M.E. & Dallman, M.F. (1984). Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr Rev*, 5(1), 1-24. doi: 10.1210/edrv-5-1-1
- Kolber, B.J., Wiczorek, L. & Muglia, L.J. (2008). HPA axis dysregulation and behavioral analysis of mouse mutants with altered GR or MR functions. *Stress*, 11(5), 321-338. doi: 10.1080/10253890701821081
- Lazarus, R. & Folkman, S. (1986). *Estrés y procesos cognitivos*. Barcelona: Ediciones Martínez Roca.
- LeDoux, J.E. (1993). Emotional memory systems in the brain. *Behav Brain Res*, 58(1-2), 69–79.

- LeDoux, J.E. & Muller, J. (1997). Emotional memory and psychopathology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 352(1362), 1719–1726. doi: 10.1098/rstb.1997.0154
- Macfarlane, D.P., Forbes, S. & Walker, B.R. (2008). Glucocorticoids and fatty acid metabolism in humans: fuelling fat redistribution in the metabolic syndrome. *J Endocrinol*, 197(2), 189-204. doi: 10.1677/JOE-08-0054.
- MacQueen, G. M., Campbell, S., McEwen, B. S., Macdonald, K., Amano, S., Joffe, R.T., Nahmias, C. & Young, L.T. (2003). Course of illness, hippocampal function and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci*, 100(3), 1387–92. doi: 10.1073/pnas.0337481100
- Malberg, J., Eisch, A.J., Nestler, E.J. & Duman, R.S. (2000). Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult hippocampus. *J Neurosci*, 20(24), 9104–10.
- McEwen, B.S. (1999). Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci*, 22, 105-22. doi:10.1146/annurev.neuro.22.1.105
- McEwen, B.S. (2004). Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Ann NY Acad Sci*, 1032, 1-7. doi: 10.1196/annals.1314.001
- McEwen, B.S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873–904. doi: 10.1152/physrev.00041.2006
- McEwen, B.S. & Gianaros, P.J. (2010). Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1186, 190–222. doi: 10.1111/j.1749- 6632.2009.05331.x.
- McGowan, P.O., Sasaki, A., D'Alessio, A.C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., Turecki, G. & Meaney, M.J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*, 12(3), 342-8. doi: 10.1038/nn.2270
- Meijer, O.C. & De Kloet, E.R. (1998). Corticosterone and serotonergic neurotransmission in the hippocampus: functional implications of central corticosteroid receptor diversity. *Crit Rev Neurobiol*, 12(1-2), 1–20.
- Mirescu, C. & Gould, E. (2006). Stress and adult neurogenesis, 16(3), 233-8. doi: 10.1002/hipo.20155
- Moscoso, M.S. (2009). De la mente a la célula: impacto del estrés en la Psicoimmunoneuroendocrinología. *Liberabit*, 15(2), 143-152.
- Murgatroyd, C. & Spengler, D. (2011). Epigenetics of early child development. *Front Psychiatry*, 16(2), 1-15. doi: 10.3389/fpsy.2011.00016.
- Murray, C.J.L. & Lopez, A.D. (1996). The global burden of disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from disease, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Nemeroff, C.B. (1998). The neurobiology of depression. *Sci Am*, 278(6):42-49. doi:10.1038/scientificamerican0698-42
- O'Keefe, J. & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map: preliminary evidence from unit activity in the freely moving rat. *BrainRes*. 34(1), 171-175. doi: 10.1016/0006-8993 (71) 90358-1

- Pacak, K., Tjurmina, O., Palkovits, M., Goldstein, D.S., Koch, C.A., Hoff, T. & Chrousos, G.P. (2002). Chronic hypercortisolemia inhibits dopamine synthesis and turnover in the nucleus accumbens: An in vivo microdialysis study. *Neuroendocrinology*, 76(3):148–157. doi: 10.1159/000064522
- Pavlidis, C., Nivón, L.G. & McEwen, B.S. (2002). Effects of chronic stress on hippocampal long-term potentiation. *Hippocampus*, 12(2), 245-57. doi: 10.1002/hipo.1116
- Pham, K., Nacher, J., Hof, P.R. & McEwen, B.S. (2003). Repeated restraint stress suppresses neurogenesis and induces biphasic PSA-NCAM expression in the adult rat dentate gyrus. *Eur. J. Neurosci*, 17(4), 879–86. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02513.x
- Polanco-Carrasco, R. (2007). Psicoterapia v/s farmacoterapia I. Aproximación inicial a las fronteras disciplinarias e ideológicas frente a una praxis compartida. *Cuadernos de Neuropsicología*, 1(1).
- Reul, J.M. & De Kloet, E.R. (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, 117(6), 2505-11. doi: 10.1210/endo-117-6-2505
- Sandi, C. & Pinelo-Nava, M.T. (2007). Stress and memory: behavioral effects and neurobiological mechanisms. *Neural Plast*, 78970. doi: 10.1155/2007/78970
- Sandi, C. (2013). Stress and cognition. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 4(3), 245-261. doi: 10.1002/wcs.1222
- Sapolsky, R.M. (2000). Stress hormones. Good and bad. *Neurobiol Dis*, 7(5), 540-2. doi:10.1006/nbdi.2000.0350
- Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*, 138, 32. doi: 10.1038/138032a0
- Siegle, G.J., Thompson, W., Carter, C.S., Steinhauer, S.R. & Thase, M.E. (2007). Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biological psychiatry*, 61(2), 198-209. doi:10.1016/j.biopsych.2006.05.048
- Squire, L.R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev*, 99(2), 195-231. doi: 10.1037/0033-295x.99.2.195
- Swanson, L.W. & Petrovich, G.D. (1998). What is the amygdala? *Trends Neurosci*, 21(8), 323-31. doi: 10.1016/S0166-2236(98)01265-X
- Sousa, N., Lukoyanov, N.V., Madeira, M.D., Almeida, O.F. & Barbosa, M.M. (2000). Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. *Neuroscience*, 97(2), 253-66. doi: 10.1016/S0306-4522(00)00050-6
- Stetler, C. & Miller, G.E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic Medicine* 73(2), 114–126. doi: 10.1097/PSY.0b013e31820ad12b
- Weaver, I.C., Cervoni, N., Champagne, F.A., D'Alessio, A.C., Sharma, S., Seckl, J.R., Dymov, S., Szyf, M., & Meaney, M.J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7(8), 847–854. doi: 10.1038/nn1276