



PSIQUIÁTRICA Y PSICOLÓGICA
DE AMÉRICA LATINA

Volumen 62 - Nº 3

Buenos Aires - Septiembre 2016

ISSN 0001-6896 (impresa)

ISSN 2362-3829 (en línea)

Editorial

145. Juego, mente y cultura

HUGO R. MANCUSO

Originales. Trabajos completos

148. Efecto de técnicas de gimnasia cerebral sobre la atención sostenida y la concentración en el proceso de alfabetización inicial

MARCELO ROBERTO GARCÍA, MARCELINO SGRO, ROBERTO STHARINGER, PASCUAL ÁNGEL GARGIULO

153. Consistencia interna y dimensionalidad del Inventario de Evaluación de la Personalidad en estudiantes universitarios de Buenos Aires

JULIANA BEATRIZ STOVER, AGUSTÍN FREIBERG HOFFMANN, MERCEDES FERNÁNDEZ LIPORACE, ALEJANDRO CASTRO SOLANO

164. Rasgos del trastorno por déficit de atención e hiperactividad y consumo patológico de alcohol en adolescentes

FERRAN PADRÓS BLÁZQUEZ, MARTHA ZAMORA CERVANTES, PAULINO SALINAS GARCÍA, MARÍA PATRICIA MARTÍNEZ MEDINA

171. El *sentido de vida* en jóvenes de 18 a 25 años concurrentes a centros educativos de nivel secundario (2015, Mendoza, Argentina)

ANDRÉS ENZO GOTTFRIED, MARIELA JOHANNA FOZZATTI

Revisión/Revisiones

180. Psiconeuroendocrinología del estrés y la depresión: interacciones entre factores biológicos, psicológicos, genéticos y ambientales

GUSTAVO TAFET

195. Abordajes educativos y terapéuticos sobre las dificultades en la comunicación de niños con signos clínicos de autismo

MELISA CORREDERA, JULIETA DE BATTISTA

acta

**PSIQUIÁTRICA Y PSICOLÓGICA
DE AMÉRICA LATINA**

Volumen 62 - Nº 3

Buenos Aires - Septiembre 2016

ISSN 0001-6896 (impresa)

ISSN 2362-3829 (en línea)

Historia

207. Influencias de De Sanctis en Argentina a través de la labor de Ciampi en la primera cátedra de Neuropsiquiatría Infantil

LUCÍA ROSSI, GIOVANNI PIETRO LOMBARDO, ANA ROCÍO JUÁREZ, HERNÁN GUSTAVO ELCOVICH, GIORGIA MORGESE

Informaciones

216. Jornada Interinstitucional Fundación ACTA, AMEPSA y UMSA

Fundación **acta**

Fondo para la Salud Mental

Entidad de bien público sin fines de lucro
Personería Jurídica Nº 4863/66
Inscripta en el Ministerio de Salud Pública y
Acción Social con el Nº 1.777

CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN

Mario Vidal: Presidente

Rodrigo Vidal: Vicepresidente 1º

Edith Serfaty: Vicepresidente 2º

Diana Vidal: Secretaria

Luis Meyer: Tesorero

Fernando Lolas Stepke: Director Técnico

Sede Social: Marcelo T. de Alvear 2202, piso 3º - C1122AAJ - Ciudad de Buenos Aires, R. Argentina
Tel.: (54 11) 4966 -1454

Administración/suscripciones: CC 170, Suc. 25 - C1425WAD - Ciudad de Buenos Aires, R. Argentina
(54 11) 4897 – 7272 int.: 100 - fuacta@acta.org.ar - www.acta.org.ar

Consejos Científicos Nacional

Roberto Canay
UMSA, USAL, Argentina
Verónica Brasesco
UMSA, USAL, Argentina
Andrés Febbraio
UBA, UMSA
Diego Feder
U. Maimónides, Argentina
Héctor Fernández-Álvarez
U. de Belgrano, Argentina
María de los A. López Geist
APSA, Argentina
Alicia Losoviz
FELAIBE, Argentina
Humberto Mesones
Ac. Nac. de Medicina, Argentina
Lucía Rossi
UBA, Argentina
María Lucrecia Rovalletti
UBA, CONICET, Argentina
Fernando Silberstein
UBA, UNR, Argentina
Roberto Sivak
U. Maimónides, Argentina
Humberto Tittarelli
CISM, Argentina
Patricia Weismann
UNMDP, Argentina

Internacional

Jorge Acevedo Guerra
Santiago – Chile
Renato D. Alarcón
Lima – Perú; Rochester – EUA
Rubén Ardila
Bogotá – Colombia
Demetrio Barcia
Murcia – España
Helio Carpintero
Madrid – España
Jorge A. Costa e Silva
Rio de Janeiro – Brasil
Otto Dörr Zegers
Santiago – Chile
Alejandro Gómez
Santiago – Chile
René González Uzcátegui
San José – Costa Rica
Itzhak Levav
Jerusalem – Israel
Facundo Manes
Buenos Aires – Argentina
Juan Mezzich
Pittsburgh – EUA
Driss Moussaoui
Casablanca, Marruecos
A. Rafael Parada
Santiago – Chile
Duncan Pedersen †
Montreal, Quebec – Canadá
Héctor Pérez-Rincón
México D.F. – México
Juan Matías Santos
Madrid – España
Norman Sartorius
Ginebra – Suiza
Hernán Silva Ibarra
Santiago – Chile
Carlos Sluzki
Santa Bárbara – EUA
Tomás Ortiz
Madrid – España
Benjamín Vicente
Concepción – Chile
Sergio Villaseñor Bayardo
Guadalajara – México
Ana María Zlachevski Ojeda
Santiago – Chile

Comité Honorífico

Francisco Alonso-Fernández
UCM – España.
Fernando Lolas Stepke
Universidad de Chile – Chile.
Luis Meyer
Fundación Acta – Argentina.

acta

PSIQUIÁTRICA Y PSICOLÓGICA
DE AMÉRICA LATINA



Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina es una publicación científica sin fines de lucro, propiedad de la Fundación ACTA Fondo para la Salud Mental, fundada por Guillermo Vidal en 1954, que tiene por objeto fomentar el desarrollo de la psiquiatría, la psicología y las neurociencias en lengua española y sus relaciones interdisciplinarias, en sus varias orientaciones, con las ciencias sociales y los fundamentos epistemológicos y metodológicos de las mismas.

Aparece regularmente cuatro veces al año —en marzo, junio, septiembre y diciembre— en versión impresa (ISSN 0001-6896) y a partir de 2014 y con la misma regularidad, en versión en línea (ISSN 2362-3829).

Incorporada por CONICET y CAICYT al Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas en el área Ciencias Biológicas y de la Salud. Indexada en LATINDEX, LILACS, PSICODOC, PsycINFO, ESCI-Thomson Reuters, figura en tales registros abreviada como: *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat.*

Director Fundador

† Guillermo Vidal [1917-2000]

Director

Hugo R. Mancuso Universidad de Buenos Aires, CONICET
director@acta.org.ar

Consejo Académico

Ricardo Aranovich Fundación Acta Fondo para la Salud Mental
aranovich@hotmail.com

Pascual Gargiullo Universidad Nacional de Cuyo, CONICET
gargiullo@lab.cricyt.edu.ar

Ana Lía Kornblit Universidad de Buenos Aires, CONICET
alkornblit@gmail.com

Gustavo A. Mäusel Universidad del Museo Social Argentino
gustavo.mausel@umsa.edu.ar

Edith Serfaty Academia Nacional de Medicina, Argentina
edithserfaty@yahoo.com

Gustavo Tafet Universidad Maimónides, Argentina.
psychiatry@maimonides.edu

Secretaría de Redacción

Alejandra Niño Amieva Universidad de Buenos Aires, Argentina.
editor@acta.org.ar

Corrección

María Mercedes Niklison

Traducción

Ana María Morilla

Diagramación

María Rosa Alvarez

Responsable Administrativo

Ignacio Burgo. Fundación Acta Fondo para la Salud Mental, Argentina.
ignacio.burgo@acta.org.ar

Administración

Marcelo T. de Alvear 2202, piso 3° (Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires) C1122AAJ
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, R. Argentina, TE: (5411) 4897-7272;
fuacta@acta.org.ar

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual N° 091317

ISSN 0001-6896 (impresa)

ISSN 2362-3829 (en línea)

© Fundación ACTA, Fondo para la Salud Mental. Todos los derechos reservados - Ley 11.723. Hecho el depósito que marca la ley.

Prohibida su reproducción total o parcial por cualquier medio sin previo consentimiento de Fundación Acta. Los artículos y notas firmadas no representan necesariamente la opinión de la revista y son de exclusiva responsabilidad de los autores.

Este número se terminó de imprimir en septiembre de 2016

Revisión

Psiconeuroendocrinología del estrés y la depresión: interacciones entre factores biológicos, psicológicos, genéticos y ambientales

GUSTAVO E. TAFET

GUSTAVO E. TAFET
Doctor en Medicina.
Departamento de Psiquiatría y
Neurociencias,
Universidad Maimónides.
Ciudad de Buenos Aires,
R. Argentina

Se ha demostrado que el estrés juega un rol crucial en el origen y desarrollo de la depresión. En ese sentido, se puede afirmar que es el resultado de la interacción entre diferentes factores convergentes. Entre ellos, se ha demostrado el efecto duradero de ciertas experiencias adversas en etapas tempranas de la vida, las cuales pueden causar una hiperactividad persistente del eje hipotalámico-hipofisio-adrenal, con el consecuente aumento en los niveles de cortisol, aumento en la actividad de la amígdala, disminución en la actividad del hipocampo, disminución en la neurotransmisión serotoninérgica, todo lo cual contribuye a una mayor vulnerabilidad frente a nuevas situaciones de estrés. Las experiencias adversas en edades tempranas también pueden conducir a la formación de esquemas cognitivos disfuncionales, con las consecuentes distorsiones en el procesamiento cognitivo y mayor vulnerabilidad cognitiva. La presencia de ciertos polimorfismos genéticos y mecanismos epigenéticos representan factores adicionales de vulnerabilidad biológica y por lo tanto también deben ser tenidos en cuenta. De esta manera, estudios orientados a identificar y comprender los mecanismos que subyacen a los diferentes factores de vulnerabilidad y sus posibles interacciones podrán permitir el desarrollo de nuevos abordajes, tanto para el tratamiento psicoterapéutico y psicofarmacológico de la depresión, como para la prevención en aquellas personas más vulnerables expuestas a situaciones de estrés crónico.

Palabras clave: Estrés – Depresión – Neurobiología – Epigenética.

Psychoneuroendocrinology of Stress and Depression: Interactions between Biological, Psychological, Genetic and Environmental Factors

It has been shown that stress plays a critical role in the origin and development of depression. In this regard, it may be the result of the interaction between different converging factors. Among them, it has been demonstrated the long-lasting effects of early adverse experiences, which may cause persistent hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, with the consequent increased levels of cortisol, increased activity of the amygdala, decreased activity of the hippocampus, decreased serotonergic neurotransmission, therefore contributing to increased vulnerability to additional stressful situations. Early adverse experiences may also lead to the formation of dysfunctional cognitive schemas, with the resulting distortions in cognitive processing and increased cognitive vulnerability. Genetic polymorphisms and epigenetic mechanisms may also represent additional factors of biological vulnerability and therefore should be considered. Thus, studies oriented toward identifying and understanding the mechanisms underlying different factors of vulnerability and their potential interactions may allow for the development of novel approaches, either through psychotherapeutic or psychopharmacological treatment of depression, and also for the prevention of it, particularly in the case of those more vulnerable individuals chronically exposed to different stressful situations.

Keywords: Stress – Depression – Neurobiology – Epigenetics.

CORRESPONDENCIA
Dr. Gustavo E Tafet.
Hidalgo 775, C1405BCK.
Ciudad de Buenos Aires,
R. Argentina;
psychiatry@maimonides.edu

Introducción

Se ha demostrado que el estrés juega un importante rol en el origen y desarrollo de la depresión [44, 35, 81,82]. Originalmente, se define al estrés como la respuesta de un organismo frente a diversos estímulos ambientales, denominados «factores de estrés» o «estresores» (*stressors*), que a su vez pueden ser de tipo bio-ecológico o psico-social. El impacto de dichos factores afecta a cada persona de diferente manera, aunque existen ciertos patrones comunes en toda respuesta adaptativa. Dichas respuestas dependen de la interacción entre las características de los estímulos y los recursos de cada individuo, que a su vez dependen tanto de aspectos psicológicos como neurobiológicos. Los primeros incluyen el procesamiento cognitivo de la información pertinente a los factores percibidos, la evaluación subjetiva de dichos factores y el análisis de sus características más relevantes, incluyendo la magnitud y duración del impacto, si es predecible, si es controlable, y con qué recursos cuenta el sujeto para afrontarlos exitosamente [15]. Los segundos involucran la activación de diversas áreas del sistema nervioso central (SNC), incluyendo aquellas estructuras que reciben y procesan la información percibida y aquellas involucradas en la activación del sistema nervioso autónomo (SNA), tanto la rama simpática como la parasimpática, y el sistema hipotalámico-hipofisio-adrenal (HHA). Una respuesta adaptativa resulta adecuada cuando es rápidamente activada, permitiendo una eficaz reacción, y es consecuentemente controlada por múltiples mecanismos de regulación, como suele ocurrir ante situaciones de estrés agudo. En condiciones de estrés crónico, cuando se produce el impacto sostenido y prolongado de diversos estresores, la magnitud y duración de las respuestas ya no se ajusta a sus funciones adaptativas, sino que provoca cambios mal-adaptativos, que a su vez contribuyen al desarrollo de diversos cuadros clínicos [55, 15], incluyendo diversos trastornos psicosomáticos, trastornos de ansiedad y fundamentalmente depresión, especialmente en aquellas personas con mayor vulnerabilidad.

Del entorno ambiental al cerebro: el procesamiento de la información

Las respuestas psiconeuroendocrinológicas al estrés comienzan con el impacto de estímulos ambientales, que son percibidos y transmitidos por las diversas vías sensoriales hasta el SNC. De esta manera la información llega al tálamo, desde donde parten proyecciones que llegan directamente a la amígdala, constituyendo una

vía rápida, y proyecciones que llegan a las diversas cortezas sensoriales unimodales y cortezas asociativas. A su vez, dichas cortezas envían proyecciones a diferentes áreas de la corteza prefrontal (CPF), incluyendo la corteza orbito-frontal (COF), la CPF medial (CPFM) y la corteza cingulada anterior (CCA) [55, 42]. Se han descrito conexiones recíprocas entre la COF y la CPFM, proyecciones que conectan ambas estructuras con la amígdala y el hipotálamo, así como también conexiones recíprocas entre la CPFM y los principales núcleos monoaminérgicos ubicados en el tronco encefálico [42]. Las proyecciones entre el tálamo y la amígdala permiten una rápida activación de las reacciones de alarma, con la subsecuente activación del SNA y el eje HHA, mientras que las proyecciones indirectas pueden alcanzar la amígdala desde las cortezas sensoriales, las cortezas asociativas y las cortezas de transición. Éstas últimas constituyen un grupo de estructuras ubicadas en el lóbulo temporal medial, incluyendo la corteza entorhinal (CE), que proyecta directamente al hipocampo, y las cortezas perirhinal y parahipocámpal, que a través de la CE también convergen en el hipocampo, donde la información sensorial es integrada con información pertinente a variables contextuales, que finalmente también es transmitido a la amígdala [50]. De esta manera, el sistema formado por el hipocampo y las cortezas transicionales participa en la integración de la información percibida con registros previamente almacenados en la memoria de largo plazo y con variables contextuales. Esta información es transmitida desde el hipocampo al núcleo lateral de la amígdala, el cual procesa la información y la envía a los núcleos basal, central y accesorio-basal [50]. La amígdala juega un rol crucial en el procesamiento emocional, incluyendo la evaluación de la relevancia emocional de los estímulos ambientales, así como también la evaluación emocional de estímulos internos [52]. Además juega un importante papel en la regulación de respuestas autonómicas y neuroendócrinas, a través de sus proyecciones al núcleo lateral del hipotálamo, participando en la activación de la rama simpática del SNA, proyecciones directas al núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo, así como también proyecciones indirectas a través del núcleo del lecho de la estría terminal (*bed nucleus of the stria terminalis*, BNST), participando en la activación del eje HHA [50]. La amígdala también se encuentra recíprocamente conectada con la COF y la CPFM [70] (Áreas de Brodmann (AB) 10 y 32) y el área rostral y ventral adyacente al genu del cuerpo calloso (AB 25)

también conocida como CCA subgenual o CCAsg [21]. La COF constituye una corteza asociativa dentro de la CPF (AB 11, 12, 13 y 14), asociada con la integración multimodal de estímulos unimodales y con la evaluación primaria de la valencia positiva o negativa, participando de esta manera en la evaluación emocional [71]. La CPFM se superpone con la CCA, particularmente en la CCAsg [71], la cual participa en la regulación de respuestas emocionales generadas por la amígdala [26]. Estas estructuras se encuentran a su vez conectadas con la CPF dorso-lateral (CPFDL, AB 9 y 46) y CPF ventro-lateral (CPFVL, BA 45 y 47), las cuales participan en el control cognitivo y la regulación voluntaria de las emociones. La CPFDL ha sido asociada con aspectos ejecutivos del procesamiento cognitivo [72], particularmente con el procesamiento cognitivo consciente y memoria de trabajo, recibe información procedente de la amígdala mediante proyecciones indirectas, a través de la COF y la CCA [70]. De manera recíproca, la CPFDL envía proyecciones indirectas a la amígdala a través de la CPF ventro-medial (CPFVM, BA 32) y la CCAsg [72]. Se ha propuesto que la CCAsg envía proyecciones que ejercen efecto modulador sobre la amígdala, la cual a su vez ejerce efecto estimulante sobre el hipotálamo [72], regulando de esta manera la actividad del eje HHA.

En sujetos depresivos se han descripto alteraciones funcionales en la amígdala y el hipocampo, junto con una menor actividad en la CPFDL [77, 89] y cierta disminución del volumen de la CCAsg, la cual ha sido asociada con el papel que juega esta estructura en la interacción entre el procesamiento cognitivo de la CPFDL y la regulación emocional de la amígdala [70].

La figura 1 presenta un esquema integrador de las redes de conexiones funcionales entre las diferentes estructuras neurales involucradas en la respuesta adaptativa al estrés, incluyendo el procesamiento de estímulos ambientales a través de diversas estructuras corticales y subcorticales, y la regulación del eje HHA.

El rol del eje hipotalámico-hipofisio-adrenal (HHA)

La activación del eje HHA se inicia en estructuras límbicas, incluyendo proyecciones directas del núcleo central de la amígdala, o proyecciones indirectas a través del BNST, las cuales convergen en NPV del hipotálamo, donde se sintetiza la hormona liberadora de la corticotrofina (*corticotropin releasing hormone*, CRH), también conoci-

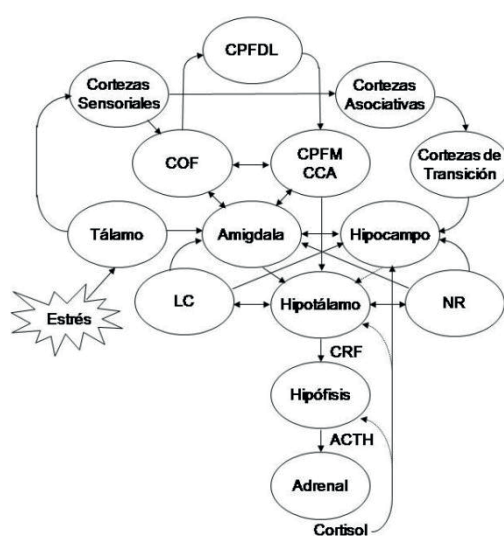


Figura 1. Esquema de las redes de conexiones funcionales entre estructuras neurales involucradas en la respuesta al estrés

Abreviaturas. CCA: corteza cingulada anterior; COF: corteza orbito-frontal; CPFDL: corteza pre-frontal dorso-lateral; CPFM: corteza pre-frontal medial; LC: *locus coeruleus*; NR: núcleos del rafe.

Nota: adaptado de Tafet & Nemeroff [82].

da como factor liberador de la corticotrofina (*corticotropin releasing factor*, CRF), y se libera a la circulación portal para alcanzar la hipófisis, donde estimula la expresión del gen de la proopiomelanocortina (POMC), un precursor común de la adrenocorticotropina (ACTH), β -endorfina y otros péptidos relacionados, permitiendo la liberación de ACTH a la circulación sistémica. Una vez que alcanza la corteza adrenal, la ACTH estimula la síntesis y liberación de glucocorticoides, particularmente cortisol en el ser humano. A nivel molecular el cortisol se une a receptores de tipo mineralocorticoide (MR, tipo I) y de tipo glucocorticoide (GR, tipo II), constituyendo un complejo hormona-receptor, que a su vez sufre cambios conformacionales para ingresar al núcleo, donde podrá reconocer y unirse al elemento de respuesta a glucocorticoides (*glucocorticoid response element*, GRE), en la región promotora de ciertos genes [16]. El cortisol puede regular su propia síntesis y liberación mediante múltiples circuitos de retro-alimentación negativa. Esta hormona esteroide se une a receptores de tipo GR, localizados a nivel hipotalámico e hipofisario, donde inhibe la síntesis y liberación de CRH y ACTH respectivamente, y también opera sobre dichos receptores en el hipocampo, el cual a su

vez puede activar proyecciones inhibitorias GABAérgicas que alcanzan al NPV hipotalámico, inhibiendo de esta manera al eje HHA. Varios efectos del cortisol pueden ser comprendidos como el resultado de la regulación transcripcional de varios genes, incluyendo aquellos involucrados en los circuitos de retro-alimentación negativa responsables de la regulación del eje HHA [39]. En el estrés crónico, la activación sostenida y prolongada del eje HHA puede llevar a la alteración de diversos mecanismos fisiológicos, incluyendo dichos circuitos de retro-alimentación negativa, lo cual resulta en una activación crónica del propio sistema. De esta manera, el normal ritmo circadiano, caracterizado por amplias variaciones que incluyen un zenith matutino y un nadir vespertino, se encuentra alterado, fundamentalmente por el aumento sostenido del cortisol vespertino con leves alteraciones en los valores matutinos. En resumen, existen numerosas evidencias que ilustran el papel que juega el estrés crónico en el origen y desarrollo de la depresión a nivel biológico y molecular, donde la actividad del eje HHA, con el consecuente aumento del cortisol, representa uno de los factores más consistentes y mejor estudiados [3, 83, 5].

El rol del *corticotropin releasing factor* (CRF)

Se ha demostrado la importancia del CRF en la coordinación de las respuestas adaptativas al estrés, ya sea como factor neuroendócrino en el eje HHA, o como neurotransmisor, mediando diversas respuestas inmunes y autonómicas [3, 68]. Se han localizado neuronas productoras y liberadoras de CRF en diversas áreas corticales, las cuales participan en circuitos involucrados en funciones cognitivas [85], así como también en estructuras límbicas, tales como el núcleo central de la amígdala y el BNST, involucrados en funciones emocionales [51]. Se han descrito proyecciones mediadas por CRF desde la amígdala al NPV del hipotálamo, que estimulan la activación del eje HHA, así como otras proyecciones que llegan hasta los núcleos monoaminérgicos, incluyendo al locus coeruleus (LC) y los núcleos del rafe (NR) [35]. Más aún, se han descrito neuronas productoras y liberadoras de CRF localizadas dentro de los límites del LC y los NR [3]. Ambos núcleos monoaminérgicos envían proyecciones noradrenérgicas y serotoninérgicas a neuronas productoras y liberadoras de CRF en diversas estructuras, ejerciendo de esta manera efectos recíprocos como parte de las respuestas adaptativas al estrés [68]. En ese sentido, el CRF estimula la liberación de noradrenalina (NA) en el LC, con la consecuente activación noradrenérgica del

SNA y del eje HHA, a la vez que inhibe la función serotoninérgica en los NR [45], lo cual a su vez afecta otros circuitos a través de proyecciones serotoninérgicas que van de los NR a la amígdala, hipocampo y NPV [35]. De esta manera, mediante la regulación de ambos sistemas monoaminérgicos, se puede entender la importancia del CRF en los procesos neurobiológicos involucrados tanto en los trastornos de ansiedad como en la depresión [63]. Se ha descrito la participación del CRF en la codificación de memoria a largo plazo con carga emocional [3], ilustrando de esta manera su participación, no solo en el estrés del adulto, sino también en los posibles efectos a largo plazo de eventos adversos o traumáticos ocurridos en edades tempranas de la vida [63]. Se ha descrito también el efecto del CRF en procesos de neuroplasticidad inducida por estrés crónico [73], que a su vez puede ser también generado y potenciado por glucocorticoides, como parte del conjunto de respuestas al estrés [84].

A nivel molecular, el sistema de neurotransmisión CRF incluye otros tres péptidos relacionados, conocidos como urocortinas 1, 2 y 3, todos los cuales, junto con el propio CRF, interactúan con dos tipos de receptores específicos, conocidos como CRF1 y CRF2 [8]. Se ha demostrado que la unión del CRF a receptores CRF1 es suficiente y necesaria para iniciar respuestas defensivas ante situaciones de ansiedad [33]. En presencia de CRF, este receptor juega un importante rol en la activación del eje HHA, así como también en la regulación de funciones cognitivas y emocionales mediadas por CRF en diversas estructuras extra-hipotalámicas, incluyendo la amígdala y el LC. Se ha demostrado que el CRF en dichas estructuras participa en la regulación de la atención, percepción consciente de las experiencias emocionales (*awareness*), registro consciente de las situaciones (*arousal*) y consolidación de la memoria. La activación de receptores CRF2, al contrarrestar la actividad de los CRF1, ha sido asociada al restablecimiento del equilibrio homeostático. Se ha propuesto además que la activación de los receptores CRF1 tendría una mayor participación en las respuestas activas, asociadas a factores de estrés controlable, mientras que la activación de los CRF2 tendrá mayor participación durante las respuestas pasivas, asociadas a factores de estrés inescapable e incontrolable, como ocurre en situaciones de ansiedad y depresión [8].

El rol de la Serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT)
La 5HT juega un rol fundamental en el estado del

ánimo, lo cual ha sido reflejado en la hipótesis serotoninérgica de la depresión. Los principales núcleos de neuronas 5HT en el SNC se encuentran localizados en los NR [38], donde nacen numerosas proyecciones tanto del NR dorsal (NRD, B6 and B7) como del NR medial (NRM, B8). El NRD envía proyecciones a numerosas áreas del SNC, incluyendo CPF, amígdala, hipocampo ventral y nucleu accumbens (NAc), entre otras estructuras [18,38]. Participa en la producción de estados de ansiedad anticipatoria, particularmente durante reacciones de alarma, lo cual juega un rol adaptativo ante situaciones de estrés. En ese sentido, la activación serotoninérgica proveniente del NRD ha sido vinculada con la activación de estructuras límbicas, tales como la amígdala, ante situaciones de estrés asociadas con experiencias desagradables o indeseables, y ha sido involucrada en la regulación de potenciales respuestas emocionales [78]. La alteración de este sistema, particularmente del tracto que vincula el NRD con la amígdala, ha sido asociada con síntomas de ansiedad y el origen de trastornos de ansiedad [18]. El NRM envía proyecciones al hipocampo dorsal, entre otras estructuras neurales [18, 38] y participa en la tolerancia a estímulos adversos, indeseables, persistentes o inevitables, tales como aquellos que suelen ocurrir en el estrés crónico. También participa en el control adaptativo de las experiencias emocionales negativas [78], de manera que la alteración de este sistema, particularmente del tracto que vincula el NRM con el hipocampo, ha sido asociado con intolerancia a estímulos adversos, desesperanza aprendida (*learned helplessness*) y depresión [18]. Las neuronas serotoninérgicas en los NR se encuentran también interconectadas con neuronas noradrenérgicas y dopaminérgicas, integrando de esta manera los principales circuitos de neurotransmisión monoaminérgica en el SNC [30]. Se han descrito proyecciones noradrenérgicas, aparentemente excitatorias, tanto en NRD como en NRM [74], mientras que el LC recibe proyecciones serotoninérgicas de los NR [74], que aparentemente ejercerían un efecto modulador indirecto al inhibir proyecciones excitatorias glutamatergicas sobre el LC. El NRD también ejerce efecto sobre el sistema dopaminérgico mediante proyecciones excitatorias que alcanzan al área ventral tegmental (AVT) [47], mientras que existen proyecciones dopaminérgicas desde el AVT al NRD, que ejercerían un efecto inhibitorio indirecto al aumentar la actividad de auto-receptores 5HT somato-dendríticos [38].

La figura 2 presenta un esquema integrador de

las redes de conexiones funcionales entre los diferentes sistemas de neurotransmisión monoaminérgica, de las interconexiones entre los mismos y de las conexiones con otras áreas límbicas y corticales involucradas en la respuesta adaptativa al estrés.

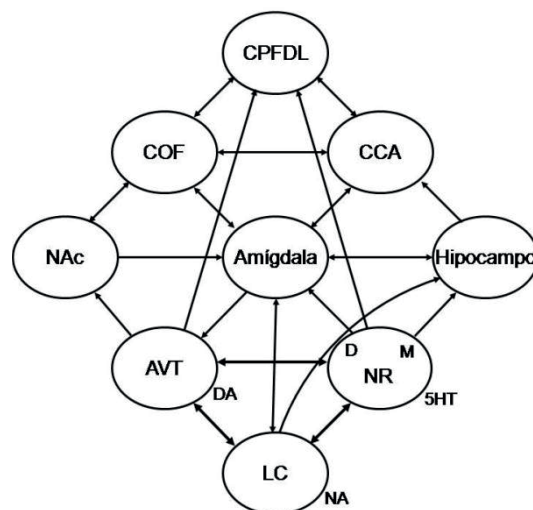


Figura 2. Esquema de redes de conexiones funcionales entre sistemas de neurotransmisión monoaminérgica, interconexiones y conexiones con otras áreas en la respuesta adaptativa al estrés

Abreviaturas: AVT: área ventral tegmental; CCA: corteza cingulada anterior; COF: corteza orbito-frontal; CPFDL: corteza pre-frontal dorso-lateral; D: dorsal; DA: dopamina; LC: locus coeruleus; M: medial; NA: noradrenalina; NAc: núcleo accumbens; NR: núcleos del rafe; 5HT: serotonina.

Nota: adaptado de Tafet & Nemeroff [82].

A nivel molecular, la 5HT es producida y liberada al espacio sináptico para interactuar con sus receptores específicos, tanto pre- como pos-sinápticos. Hasta el momento, se han identificado 14 diferentes tipos y subtipos de receptores 5HT, distribuidos en el SNC de manera específica, lo cual permite conferir cierta especificidad a los diferentes efectos producido por la activación serotoninérgica, tanto en función del tipo y subtipo de receptor como en función de su localización neuro-anatómica. La neurotransmisión serotoninérgica se encuentra mayormente regulada por la presencia de su transportador específico (*serotonin transporter* o *5HTT*), que es responsable de la recaptación de 5HT, lo cual permite determinar sus concentraciones efectivas en el espacio sináptico, así como su duración y permanencia, regulando su disponibilidad para unirse a

sus receptores específicos. El 5HTT constituye el principal sitio de acción de numerosos antidepresivos, incluyendo los inhibidores selectivos de la recaptación de 5HT (ISRS). De manera que el bloqueo de los 5HTT por los ISRS se traduce en un aumento de las concentraciones de 5HT en el espacio sináptico, permitiendo una mayor activación de sus receptores. Además, la administración continua de ISRS lleva a la desensibilización o «regulación hacia abajo» (*down regulation*) de auto-receptores 5HT_{1A} somato-dendríticos pre-sinápticos en los NR, que normalmente participan en la regulación de la liberación de 5HT al espacio sináptico, así como de la «regulación hacia abajo» de receptores 5HT_{2A} y «regulación hacia arriba» (*up regulation*) de receptores 5HT_{1A} post-sinápticos [29]. Además de proyecciones serotoninérgicas directamente involucradas en funciones cognitivas y emocionales, se han descrito proyecciones desde los NR a neuronas CRF en el NPV del hipotálamo [53], donde se ha observado un efecto estimulador mediado por receptores 5-HT_{2C} [37], mientras que los glucocorticoides ejercerían un efecto modulador sobre el sistema serotoninérgico durante situaciones de estrés [14]. En ese sentido, varios estudios han demostrado que la exposición a glucocorticoides, como consecuencia de estrés crónico, puede resultar en una disminución de receptores 5HT_{1A} post-sinápticos en diferentes estructuras límbicas como consecuencia de ser «regulados hacia abajo» (*down regulation*) por los mismos glucocorticoides [56, 86]. Se ha demostrado que el cortisol puede inhibir tónicamente la neurotransmisión serotoninérgica por medio de su unión a receptores de tipo 1, o MR, mientras que niveles aumentados de cortisol, tales como los observados durante el estrés crónico, por medio de su unión a receptores de tipo 2, o GR, pueden inhibir la expresión transcripcional del gen 5HT_{1A} [56]. Más aún, se ha demostrado que el cortisol puede incrementar la recaptación de 5HT *in vitro*, mediante un efecto estimulador sobre la expresión del gen 5HTT [83], ilustrando de esta manera la regulación recíproca entre el sistema HHA y el sistema 5HT, y sus posibles interacciones en la interfase entre el estrés y la depresión [81].

El rol de la Dopamina (DA)

Se ha demostrado que la DA también juega un importante rol en los mecanismos involucrados en la respuesta al estrés, así como también en la patofisiología de la depresión [12, 24]. Los principales grupos de neuronas dopaminérgicas en el SNC incluyen la sustancia nigra (parte exter-

na o A8 y parte compacta o A9) y el AVT (A10), donde nacen los circuitos meso-límbico (M-L) y meso-cortical (M-C). Ambos circuitos participan en procesos adaptativos, tanto en funciones cognitivas como emocionales [12]. El circuito M-L proyecta principalmente al NAc y otras estructuras límbicas, incluyendo la amígdala, hipocampo, BNST y septum. Se encuentra implicado en el procesamiento y reforzamiento de estímulos agradables y recompensantes, la experiencia subjetiva del placer y la motivación al servicio de respuestas conductuales orientadas en ese sentido [78]. El circuito M-C proyecta fundamentalmente a la CPF, CCA y CE. Participa en funciones cognitivas, tales como la concentración, memoria de trabajo, juicio, planificación y ejecución de respuestas conductuales [78].

Los estímulos ambientales estimulan una mayor actividad en la amígdala, la cual a su vez puede generar un aumento de las concentraciones de DA en la COF, confiriendo una mayor «salencia» o relevancia emocional a ciertos estímulos relativamente sutiles o irrelevantes, contribuyendo de esta manera al desarrollo de anhedonia y desesperanza aprendida [66]. El circuito M-L es altamente sensible al estrés, de manera que la exposición a estímulos indeseables, inevitables o incontrolables, puede disminuir la liberación de DA en NAc, inhibiendo las respuestas conductuales ante dichos estímulos, lo cual lleva a la expresión o agravamiento de los síntomas depresivos inducidos por estrés [12]. La dificultad para experimentar placer, junto con la pérdida de interés y motivación, constituyen el núcleo de la típica anhedonia que presentan los pacientes con depresión [24, 66]. En ese sentido, se ha demostrado que una alteración en la neurotransmisión dopaminérgica en el circuito M-L juega un rol fundamental en el mecanismo neurobiológico que subyace a la anhedonia [48, 10]. Más aún, el NAc participa en el procesamiento de experiencias placenteras, reconfortantes y recompensantes, en conjunto con la COF, la cual a su vez participa en la evaluación subjetiva del valor hedónico o recompensante de los estímulos, confiriéndoles su característica «valencia» positiva [20]. A su vez, la COF se encuentra conectada con la CCA y la CPFDL, donde los estímulos emocionales participan de procesos cognitivos, mientras que el NAc recibe proyecciones dopaminérgicas del AVT, que a su vez puede ser estimulado por medio de proyecciones glutamatergicas desde la amígdala, incrementando de esta manera la sensación subjetiva de motivación [20]. También se ha descrito una importan-

te interacción entre el AVT y los NR [24] de gran importancia en el procesamiento emocional.

El rol de la Noradrenalina (NA)

Se ha demostrado que las catecolaminas, especialmente la NA, juegan un importante rol en la patofisiología de la depresión, lo cual dio origen a la hipótesis catecolaminérgica de la depresión. El LC (A6) constituye el principal grupo de neuronas que producen y liberan NA en el SNC, donde nacen numerosas proyecciones que inervan áreas corticales y sub-corticales [45], incluyendo la amígdala, el hipocampo y el NPV del hipotálamo [85]. Se han descrito proyecciones noradrenérgicas que van desde el LC al VTA, las cuales tendrían un efecto estimulante en la liberación de DA, así como también proyecciones que van desde LC a los NR, aunque en este caso solo tendrían un efecto regulador en la liberación de 5HT [45]. Existe también una regulación recíproca entre NA y 5HT, no solo mediante interconexiones entre ambos sistemas, sino mediante estructuras límbicas, como el hipocampo [62]. También se han descrito conexiones recíprocas entre neuronas noradrenérgicas y aquellas que contienen CRF, lo cual demuestra el rol de la NA en la regulación de las respuestas neurales y neuroendócrinas al estrés [85]. Frente a situaciones de estrés agudo, la NA es liberada en diferentes regiones del SNC, generando un estado de mayor conciencia o registro consciente de la situación (*arousal*) y mayor vigilancia, como parte del conjunto de respuestas adaptativas. En este contexto, la activación del LC ha sido asociada también a la subsecuente activación del hipotálamo lateral, con la consiguiente activación de la rama simpática del SNA, complementando de esta manera al conjunto de respuestas adaptativas [85]. Por el contrario, frente a situaciones de estrés crónico, particularmente situaciones indeseables, impredecibles o incontrolables, se ha descrito cierta alteración del LC, con la consecuente alteración en la síntesis y liberación de NA. Esto ha sido asociado a ciertos aspectos emocionales de la desesperanza aprendida, así como también a ciertas alteraciones en funciones cognitivas, como la atención y la memoria, frecuentemente observadas en pacientes con depresión, así como también ciertas alteraciones en los estados de conciencia y registro [74], frecuentemente observables en los trastornos de ansiedad y la depresión.

Neuroplasticidad y neurogenesis: el rol de los factores neurotróficos

Las neurotrofinas (NT) constituyen una familia de

factores neurotróficos, que incluyen al factor de crecimiento neuronal (*nerve growth factor*, NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (*brain derived neurotrophic factor*, BDNF), NT3 y NT4. Numerosas investigaciones han apuntado al BDNF como un importante factor involucrado en la regulación del desarrollo del SNC, neuroplasticidad y neurogénesis [61]; Se ha vinculado el origen y desarrollo de síntomas depresivos con cierta disminución en los niveles de BDNF, mientras que un aumento del BDNF ha sido asociado con cierta recuperación clínica [22]. En ese sentido, se ha observado en estudios *in vivo* que la administración de BDNF directamente en el SNC puede generar cambios funcionales y estructurales en neuronas serotoninérgicas [2]. La activación sostenida del sistema HHA, tal como ocurre en el estrés crónico, puede producir daño neuronal en ciertas regiones del SNC, particularmente en estructuras ricas en GRs como es el hipocampo, y estos cambios han sido asociados con una menor disponibilidad de BDNF [67]. En ese sentido, también se ha demostrado que niveles elevados de glucocorticoides, al menos en parte, pueden disminuir los niveles de BDNF [80], mientras que varios antidepresivos estimulan la expresión de BDNF en el hipocampo [23], dependiendo de la dosis y del tiempo de exposición. La posible asociación entre el aumento de BDNF en el hipocampo y la mayor eficacia de un tratamiento antidepresivo sugiere que el BDNF estaría involucrado en la duración y persistencia de los efectos terapéuticos mediante cambios neuroplásticos en ciertas estructuras, tales como el hipocampo, la amígdala y la CPF [23], como así también en el desarrollo de las conexiones que vinculan al hipocampo con la amígdala y la CPF [27]. En ese sentido, se ha demostrado que tanto el BDNF como la 5HT pueden inducir neuroplasticidad y neurogénesis en el hipocampo [57].

Respecto a la neurogénesis, si bien la mayor parte de las neuronas en el SNC son generadas en etapas tempranas del desarrollo, se ha demostrado que ciertas estructuras neurales pueden seguir generando neuronas en etapas posteriores de la vida, como el giro dentado del hipocampo [41]. La neurogenesis en el SNC adulto puede ser estimulada bajo ciertas condiciones, en especial aquellas asociadas con una mayor actividad hipocámpal y aumento en los niveles de 5HT, mientras que puede ser inhibida en condiciones de estrés crónico y aumento en los niveles de glucocorticoides. En situaciones de estrés crónico, con aumento de la activación del sistema HHA, la inhibición de la neurogene-

sis hipocampal puede interferir en la formación de nuevas cogniciones, contribuyendo de esta manera a provocar y mantener condiciones depresogénicas. De acuerdo con esta hipótesis, una intervención terapéutica eficaz debería asociarse con una adecuada neurogénesis hipocampal. La neuroplasticidad y la neurogenesis en el hipocampo podrían asociarse con el efecto directo de los antidepresivos, mediante un aumento en los niveles de 5HT [41], o con un efecto indirecto a través de la regulación del eje HHA, con el consiguiente aumento en los niveles de BDNF en el hipocampo [57].

Estrés, evaluación cognitiva y afrontamiento eficaz: el rol de la vulnerabilidad psicológica

La vulnerabilidad psicológica depende de los factores de estrés ambiental, de la disponibilidad de recursos para poder afrontarlos, y de la evaluación cognitiva (*cognitive appraisal*) [49]. Dentro de este proceso, se puede describir una evaluación primaria, fundamentalmente de tipo emocional, asociada con una rápida respuesta primaria, y una evaluación secundaria, fundamentalmente de tipo cognitivo, que permite coordinar e implementar una respuesta secundaria. La respuesta primaria se basa en la rápida activación del SNA, mientras que la respuesta secundaria se basa en una evaluación mucho más elaborada, que toma en cuenta el balance entre diferentes aspectos de los factores de estrés, incluyendo la intensidad y duración del impacto o la amenaza percibida, aspectos del contexto en el cual suceden, y fundamentalmente pondera los recursos personales del sujeto, permitiendo de esta manera elaborar estrategias de afrontamiento (*coping strategies*). El impacto sostenido y prolongado de diversos factores de estrés, percibidos como indeseables, inevitables o incontrolables, puede conducir a una escasez de recursos, debido a la percepción subjetiva de que los recursos disponibles ya no son suficientes o eficientes. Esta creencia ha sido asociada con el desarrollo de sentimientos de desesperanza aprendida (*learned helplessness*) [1] y el subsecuente desarrollo de síntomas de depresión.

Según el modelo cognitivo [6], las experiencias tempranas de la vida van formando los conocimientos y creencias que cada individuo tiene acerca de sí mismo y del mundo que lo rodea. De esta manera, el procesamiento de la información permite transformar simples datos informativos en cogniciones, que a su vez se van aprendiendo y almacenando en la memoria de largo plazo. Dichas cogniciones, conocimientos y cre-

encias, se organizan en esquemas cognitivos, que a su vez permiten interpretar y procesar la información adquirida de manera eficaz, potencialmente adaptativa [7]. El impacto de eventos adversos en etapas tempranas de la vida, tales como situaciones de abuso, abandono o descuido negligente (*neglect*), pueden contribuir a la formación de esquemas cognitivos disfuncionales, los cuales pueden permanecer latentes desde la infancia durante largos períodos de tiempo y reactivados ante situaciones de estrés en la edad adulta. Ante nuevas situaciones de estrés en etapas posteriores de la vida, la activación de esquemas disfuncionales puede inducir un sesgo negativo en la interpretación y el procesamiento de la información. Estas distorsiones cognitivas, que influyen negativamente en el procesamiento cognitivo, se traducen en reacciones emocionales y respuestas conductuales acordes con el procesamiento sesgado, constituyendo la esencia de la vulnerabilidad cognitiva [7]. De esta manera, esquemas disfuncionales formados en etapas tempranas de la vida, con sus sistemáticos y constantes sesgos negativos, pueden influir sobre las evaluaciones cognitivas subsecuentes, sesgando y limitando el procesamiento cognitivo, conduciendo a sentimientos de desesperanza aprendida, que a su vez constituye la antesala de la depresión.

Trauma infantil: el rol de las experiencias adversas en edades tempranas de la vida

El estrés sufrido en etapas tempranas de la vida representan un importante factor de vulnerabilidad en el origen y desarrollo de la depresión [36, 65, 64]. Se ha descrito una estrecha relación entre una historia de eventos adversos en edades tempranas, incluyendo abuso, pérdidas o abandono, y el desarrollo de depresión en etapas posteriores de la vida, especialmente ante el impacto de nuevos factores de estrés [42]. El impacto producido por experiencias traumáticas en la infancia puede inducir cambios duraderos en los sistemas neurales y neuroendocrinos involucrados en las respuestas al estrés, como por ejemplo en la neurotransmisión del CRF, que a su vez se traducen en una sensibilización permanente con aumento de la respuesta al estrés [35,36]. El rol del CRF en la coordinación de las respuestas adaptativas al estrés ha sido ampliamente estudiado y demostrado. Un aumento en las concentraciones de CRF puede inducir una hiperactividad del eje HHA, con el consiguiente aumento en las concentraciones de cortisol, que a su vez puede inducir cambios morfológicos y reducción del tamaño del hipocampo [80]. Se ha

demostrado que el aumento en las concentraciones de cortisol, de manera sostenida y prolongada como ocurre bajo condiciones de estrés crónico, puede disminuir la presencia de GRs en ciertas áreas del hipocampo [75]. También se ha demostrado que la disponibilidad y eficiencia de los GRs hipocámpales puede resultar afectada de manera permanente como resultado de experiencias adversas en edades tempranas [58,34], contribuyendo de esta manera al desarrollo de resistencia a los glucocorticoides, con la consecuente hiper-reactividad del eje HHA que se observa en respuesta a situaciones de estrés adicionales. Más aún, el aumento sostenido en las concentraciones de cortisol, junto con una menor disponibilidad de GRs, ambos inducidos por situaciones adversas en etapas tempranas de la vida, han sido asociadas con una menor actividad del hipocampo y una mayor reactividad del eje HHA, en la edad adulta [34, 46]. Antecedentes de situaciones traumáticas en etapas tempranas de la vida también han sido asociados con respuestas aumentadas ante situaciones de estrés en etapas posteriores, las cuales se expresan en el aumento de la actividad del eje HHA, aumento de la actividad mediada por CRF, aumento de las concentraciones de cortisol y resistencia a los glucocorticoides [60, 64].

Epigenética: el impacto ambiental en la regulación genética

Se ha demostrado la importancia de la predisposición genética en el origen y desarrollo de la depresión, especialmente en presencia de factores ambientales desencadenantes [76, 88, 4]. Varios estudios se han dedicado a investigar el efecto producido por el impacto de diversos factores ambientales en la regulación de la expresión genética, incluyendo las alteraciones constitutivas representadas por diferentes polimorfismos [53] y los mecanismos epigenéticos que participan en los procesos de regulación transcripcional [88].

La epigenética hace referencia al estudio de las características heredables que no están determinadas por cambios estructurales en la secuencia genética, sino por cambios funcionales que influyen en la regulación transcripcional de dichos genes, constituyendo un puente que vincula el impacto de los factores ambientales con la posibilidad de estimular o inhibir la expresión de los genes. Los mecanismos epigenéticos involucran cambios moleculares en ciertos nucleótidos, sin alterar la secuencia genética, y en las histonas asociadas a dichos genes. Se denomina cromatina al conjunto formado por las cadenas de ADN

y las histonas asociadas a las mismas. Los cambios en la estructura de la cromatina pueden afectar la expresión de los genes, al permitir que ciertos factores de transcripción tengan acceso a los elementos de regulación ubicados en la región promotora de dichos genes. De esta manera, los factores ambientales pueden inducir cambios en el estado de la cromatina, que a su vez pueden aumentar la exposición de los genes al impacto de diversos factores de transcripción, aumentando o disminuyendo la expresión de los mismos, mientras la secuencia original del propio ADN permanece inalterada [79]. Dichos cambios incluyen la metilación del ADN, la cual ha sido asociada a la inhibición de la expresión genética, y la acetilación de las histonas, que ha sido asociada a la estimulación. La fosforilación y metilación de las histonas también pueden inducir activación y represión de eventos transcripcionales [79]. Se han identificado mecanismos epigenéticos en situaciones de estrés, los cuales pueden inducir cambios duraderos en la expresión genética en diferentes estructuras neurales, que a su vez han sido asociados con el desarrollo de trastornos de ansiedad y depresión. Estudios pre-clínicos revelaron que el estrés crónico puede regular la acetilación de histonas en el hipocampo, induciendo un aumento transitorio seguido de una disminución, mientras que aumentos transitorios han sido también registrados en la amígdala [69]. Se ha descrito metilación del ADN como parte de los mecanismos que regulan la expresión del gen CRF en el NPV del hipotálamo [25] se ha observado una asociación entre niveles aumentados de CRF, como los que se registran en el estrés crónico, con una disminución de la metilación en la región promotora del gen CRF [25]. También se ha descrito una asociación entre experiencias adversas en etapas tempranas de la vida con cambios en la metilación del gen GR, especialmente en el hipocampo, así como también cambios en la metilación del gen BDNF [59]. De esta manera, el impacto sostenido y prolongado de diversos factores de estrés ambiental, incluyendo las experiencias adversas tempranas, puede inducir cambios epigenéticos en diferentes estructuras cerebrales, con sus consecuentes alteraciones funcionales, que a su vez pueden traducirse en una mayor vulnerabilidad al estrés y el desarrollo de diversos cuadros clínicos, como la depresión [4, 69].

Vulnerabilidad genética: el rol de los polimorfismos

La interacción que puede observarse entre cier-

tas variaciones genéticas, denominadas polimorfismos, y posibles alteraciones funcionales en diversas estructuras del SNC, así como en diversos circuitos de neurotransmisión, permite comprender los mecanismos moleculares que subyacen a la relación entre los genes y el medio ambiente. En ese sentido, varios polimorfismos han sido investigados en ciertos genes, considerados de especial interés por su posible participación en el origen de la depresión. La presencia de dichas variaciones genéticas estaría involucrada en el desarrollo de depresión en respuesta a situaciones de estrés, incluyendo experiencias adversas en la infancia como así también eventos adversos en la edad adulta, constituyendo un importante factor de vulnerabilidad [64,13, 43,11].

Sin duda el polimorfismo mejor estudiado es el que se ha descrito en la región promotora del gen del transportador de 5HT (5HTT) [54]. La actividad de ésta región es regulada por ciertos elementos, constituidos por secuencias nucleotídicas ubicadas en una región regulatoria particular, denominada región polimórfica vinculada al gen 5HTT (*5HTT gene-linked-polymorphic-region*, 5HTTLPR), donde se han identificado un alelo corto (*short*, "S") y un alelo largo (*long*, "L") [13]. La presencia del alelo corto (5HTTLPR-S) ha sido asociada con una deficiente actividad transcripcional, en comparación con la presencia del alelo largo (5HTTLPR-L), lo cual se traduce en una deficiente expresión del gen 5HTT [54] con la consecuente alteración en la actividad serotoninérgica en respuesta al estrés. Estudios realizados por medio de neuroimágenes funcionales en sujetos portadores del 5HTTLPR-S, ya sea con uno solo o con dos alelos cortos, mostraron una mayor reactividad de la amígdala en presencia de ciertos factores de estrés, de alarma o amenaza, en comparación con sujetos portadores del 5HTTLPR-L, con dos alelos largos [32]. Dado que la amígdala participa en la regulación de respuestas emocionales, una respuesta aumentada ante ciertas situaciones de estrés ha sido asociada con ansiedad y alteraciones del estado anímico. La activación de la amígdala también conduce a una mayor estimulación del eje HHA, de manera que una hiperactivación de la amígdala se traduce en una mayor síntesis y liberación de cortisol. En ese sentido, se ha demostrado que los sujetos portadores del 5HTTLPR-S tienen una mayor actividad de la amígdala y mayores niveles de cortisol plasmático en respuesta a factores de estrés provocados en situaciones experimentales [28]. Dicha aso-

ciación entre éste polimorfismo y una potencial disminución de la expresión del gen 5HTT puede resultar aparentemente contradictoria, considerando la mayor vulnerabilidad que se le atribuye a los portadores del 5HTTLPR-S. Se ha demostrado ampliamente la asociación entre una disminución en los niveles de 5HT y los trastornos del ánimo. Se ha demostrado también la asociación entre el efecto terapéutico de numerosos antidepresivos, como los ISRS, con la consecuente recuperación de la neurotransmisión serotoninérgica, aunque dicho efecto terapéutico se debería, no solo a la inhibición del 5HTT, con el consiguiente aumento de las concentraciones de 5HT en el espacio sináptico, sino también a la disminución (*down regulation*) de auto-receptores 5-HT_{1A} pre-sinápticos, con la consecuente normalización del tono serotoninérgico [31, 29]. Los efectos producidos por alteraciones en la regulación transcripcional del gen 5HTT, con el consiguiente efecto en las concentraciones sinápticas de 5HT, pueden diferir según aparezcan en etapas tempranas de la vida, por condiciones congénitas o genéticamente constitutivas, o se manifiestan en etapas posteriores, por condiciones ambientales o adquiridas. En ese sentido, se ha propuesto que los portadores del alelo 5HTTLPR-S, con la consiguiente deficiencia en la efectividad del 5HTT, tendrían concentraciones elevadas de 5HT de un modo «esencial», desde las primeras etapas de la vida, lo cual podría traducirse en una desensibilización (*down regulation*) de los receptores 5-HT_{1A} post-sinápticos, con la consiguiente desensibilización del sistema serotoninérgico [31], lo cual explicaría la potencial vulnerabilidad observada en los portadores del alelo 5-HTTLPR-S. Por el contrario, la estimulación (*up regulation*) de la expresión del gen 5HTT, asociada al impacto sostenido y prolongado de diversos factores ambientales, como en el caso del estrés crónico, con la consiguiente activación del eje HHA y el consecuente aumento de la síntesis y liberación de cortisol, puede conducir a un aumento de la recaptación de 5HT con la consiguiente disminución de sus concentraciones efectivas en el espacio sináptico [83].

El gen del BDNF también ha sido ampliamente estudiado, incluyendo sus mecanismos de regulación transcripcional, así como también posibles variaciones potencialmente involucradas en el origen y desarrollo de la depresión. En ese sentido, se han descrito diversos polimorfismos de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphisms*, SNP), entre los cuales se destaca un SNP en el nucleótido ubicado en posición 196 en

la región codificante del gen BDNF, donde una guanina (G) es reemplazada por una adenina (A). Dicho SNP se traduce en la consecuente sustitución de una valina (Val) por una metionina (Met) en el codón 66, por lo cual se lo denomina «Val66Met». La presencia de un alelo «Met» ha sido asociada con ciertas alteraciones funcionales, incluyendo un inadecuado tráfico intracelular del BDNF, con la consecuente disminución en su sitio secretorio activo, y por lo tanto una disminución en la liberación de BDNF [23, 27]. Investigaciones en sujetos portadores de un alelo Met-BDNF mostraron cierta disminución en el volumen del hipocampo, en comparación con sujetos homocigotos, portadores de ambos alelos Val-BDNF [27]. Más aún, la presencia de un alelo Met-BDNF ha sido también asociada con cierta hipofunción hipocámpal y alteraciones en funciones cognitivas [27], que a su vez también se han asociado con una menor estabilidad emocional y mayor vulnerabilidad para el desarrollo de síntomas de depresión.

Otras investigaciones han apuntado al estudio de diversos genes involucrados en la regulación del eje HHA y sus principales componentes, entre los cuales se destaca el gen del receptor de glucocorticoides (GR). Alteraciones en la función del GR pueden afectar la regulación del eje HHA, incluyendo la abolición de los circuitos de retro-alimentación negativa, con la consiguiente hiperactividad del sistema. Varios SNPs han sido identificados en el gen del GR, entre los cuales dos de ellos, denominados Bcll y Asp363Ser, han sido asociados con una mayor vulnerabilidad para la depresión, probablemente debido a una mayor sensibilidad a los glucocorticoides [17]. Más recientemente se ha investigado también el gen FKBP5 (*FK-506-binding protein*), que codifica una proteína co-chaperona involucrada en la regulación de la sensibilidad del GR [40]. Esta proteína forma parte del complejo que acompaña al GR y que, en presencia de cortisol, es reemplazada por la FKBP4, que a su vez participa de la traslocación del complejo hormona-receptor del citoplasma al núcleo, donde podrá actuar como factor de transcripción [9]. Varios SNPs han sido también identificados en el gen FKBP5, algunos de los cuales han sido asociados con un aumento en su expresión. De esta manera, un aumento en la síntesis de la proteína FKBP5 puede afectar la función del GR, lo cual a su vez se traduce en alteraciones en la regulación del eje HHA [9]. Un aumento de la proteína FKBP5 puede alterar la formación del complejo hormona-receptor conformado por el

glucocorticoide y el GR, así como también su traslocación del citoplasma al núcleo [19]. Cabe destacar que el cortisol puede estimular la expresión de esta co-chaperona, formando así un circuito de retroalimentación negativa intracelular que permite regular la función del GR [87]. Se ha descrito un SNP del gen FKBP5, constituido por la substitución de una citosina (C) por una timina (T), que ha sido asociado con un aumento en la expresión de dicho gen con las consecuentes alteraciones en la regulación del eje HHA. Se ha observado que, en presencia de ciertos estímulos ambientales, los sujetos portadores del alelo T mostraron una recuperación más lenta de la respuesta al estrés, con un aumento más sostenido del cortisol. Más aún, sujetos portadores de ambos alelos T, que además habían sufrido situaciones de abuso durante la infancia, mostraban una mayor vulnerabilidad para el desarrollo de depresión en etapas posteriores de la vida [17] y mayor número de episodios depresivos [9].

Conclusiones

Se ha descrito el impacto convergente de diversos factores de vulnerabilidad, con sus respectivas interacciones, en el origen y desarrollo de síntomas de depresión, particularmente en personas sometidas a situaciones de estrés crónico. También se ha demostrado el efecto duradero y persistente de diversas situaciones traumáticas ocurridas durante la infancia, incluyendo las mencionadas alteraciones en la regulación del eje HHA, con la consiguiente vulnerabilidad ante nuevas situaciones de estrés en etapas posteriores de la vida. En ese sentido, el hecho de que ciertos individuos puedan exhibir una mayor vulnerabilidad ante ciertas situaciones de estrés, mientras que otros puedan mostrar una mayor resistencia, e incluso resiliencia, en condiciones similares, permite destacar el creciente interés en comprender los mecanismos que subyacen a los diversos factores de vulnerabilidad y sus posibles interacciones.

La figura 3 describe el rol de los diversos factores de vulnerabilidad y sus posibles interacciones: los factores genéticos, incluyendo polimorfismos como el BDNF val66met y el 5-HTT-LPR, se traducen en alteraciones en la síntesis de BDNF y 5HTT, respectivamente. La disminución del BDNF puede generar alteraciones funcionales y estructurales en el hipocampo, con disminución en la neuroplasticidad y la neurogénesis, mientras que la presencia del alelo 5-HTT-LPR se asocia con una mayor reactividad de la amígdala.

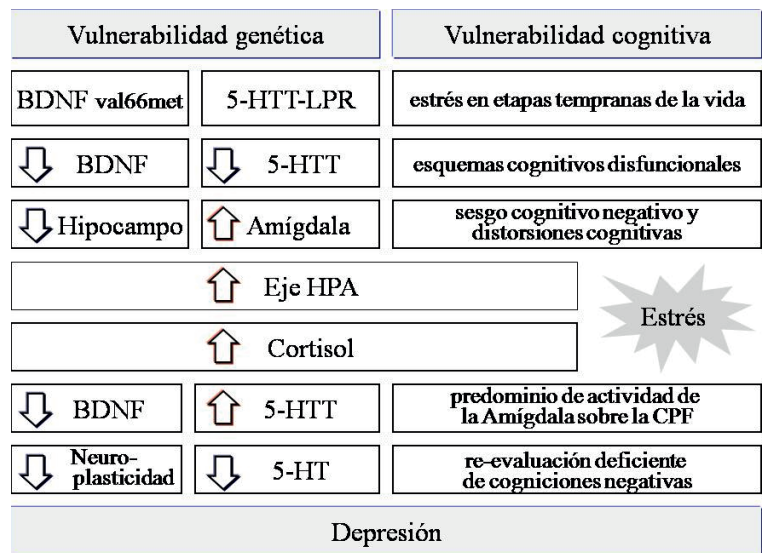


Figura 3. Interacciones entre los diversos factores de vulnerabilidad
Abreviaturas: BDNF: brain derived neurotrophic factor. HPA: hipotálamo-hipofisio-adrenal.

la, lo cual genera una mayor actividad del eje HHA con el consecuente incremento en la síntesis y liberación de cortisol. Los factores ambientales incluyen diversas experiencias adversas en etapas tempranas de la vida. A nivel psicológico, dichas experiencias pueden generar creencias distorsionadas que forman parte de esquemas cognitivos disfuncionales, que a su vez se traducen en un sesgo cognitivo de signo negativo, con las consecuentes distorsiones cognitivas. En presencia de nuevos factores de estrés, dichas distorsiones afectan negativamente el procesamiento de la información, impidiendo una evaluación cognitiva más adaptativa. El predominio de este sesgo emocional de signo negativo se acompaña del predominio de actividad límbica, fundamentalmente amigdalina, sobre la actividad cognitiva de la CPF, con la consecuente dificultad para reevaluar las cogniciones negativas. A nivel biológico, dichas experiencias pueden generar un aumento sostenido de los niveles de CRF, que en presencia de nuevos factores de estrés, pueden traducirse en una hiperactividad del eje HHA, con el consiguiente aumento de los niveles de CRF y cortisol, que a su vez puede afectar la regulación transcripcional de ciertos genes. En ese sentido, el cortisol puede inducir un aumento en la expresión del gen 5HTT, con el consiguiente aumento de la recaptación de 5HT y su disminución en el espacio sináptico.

Cabe destacar que tanto los eventos desencadenantes, como los factores de vulnerabilidad en su conjunto, pueden ser importantes factores predisponentes, aunque ninguno de ellos por sí mismo puede ser determinante en el origen y desarrollo de la depresión.

De esta manera, el aporte de nuevos conocimientos, así como su integración con los conceptos actualmente vigentes, permitirán el desarrollo de nuevas estrategias psicoterapéuticas y psicofarmacológicas, no solo para mejorar la eficacia terapéutica, sino también para poder actuar anticipadamente mediante estrategias de prevención. Esto podría lograrse mediante la identificación cada vez más precisa de diferentes factores de vulnerabilidad, así como también mediante la promoción de recursos para la protección y prevención en personas crónicamente expuestas a situaciones de estrés, así como también en aquellas personas expuestas a situaciones potencialmente traumáticas en las etapas más tempranas de la vida.

Agradecimientos: deseo agradecer al Prof. Charles Nemeroff, gran amigo y maestro, por su valioso apoyo en el desarrollo del artículo recientemente publicado en co-autoría con él, que ha servido de punto de partida para llevar adelante el presente trabajo.

Referencias

1. Abramson LY, Seligman M, Teasdale LD. Learned helplessness in humans: critique and reformulation. *J. Abnorm Psychol.* 1978; 87:49-78.
2. Altar CA. Neurotrophins and depression. *Trends Pharmacol Sci.* 1999; 20:59-61.
3. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, et al. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol.* 1999; 160:1-12.
4. Bagot RC, Labonté B, Peña CJ, et al: Epigenetic signaling in psychiatric disorders: stress and depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 2014; 16:281-95.
5. Baumeister D, Lightman SL, Pariante CM. The Interface of Stress and the HPA Axis in Behavioural Phenotypes of Mental Illness. *Curr Top Behav Neurosci.* 2014; 18:13-24.
6. Beck AT. Depression: Clinical, Experimental, and Theoretical Aspects. New York: Harper & Row; 1967.
7. Beck AT: The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *Am J Psychiatry.* 2008; 165:969-77.
8. Binder EB, Nemeroff CB. The CRF system, stress, depression and anxiety – insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry.* 2010; 15(6):574-88.
9. Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat Genet.* 2004; 36:1319-25.
10. Bogdan R, Nikolova YS, Pizzagalli DA: Neurogenetics of depression: A focus on reward processing and stress sensitivity. *Neurobiology of Disease.* 2013; 52:12-23.
11. Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, et al. Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Arch Gen Psychiatry.* 2008; 65:190-200.
12. Cabib S, Puglisi-Allegra S. Stress, depression and the mesolimbic dopamine system. *Psychopharmacology.* 1996; 128:331-42.
13. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301:386-89.
14. Chauloff F. Physiopharmacological interactions between stress hormones and central serotonergic systems. *Brain Res. Rev* 1993; 18:1-32.
15. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA.* 1992; 267(9):1244-52.
16. De Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci.* 2005; 6:463-75.
17. De Rijk RH, Schaaf M, de Kloet ER. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2012; 81:103-22.
18. Deakin JFW. Distinct roles of 5HT subsystems in panic, anxiety and depression. In Racagni G, Brunello, N, Fukuda T, edits. *Biological Psychiatry* vol 1. Amsterdam: Elsevier, 1991. pp. 305-7.
19. Denny WB, Valentine DL, Reynolds PD, et al. Squirrel monkey immunophilin FKBP51 is a potent inhibitor of glucocorticoid receptor binding. *Endocrinology.* 2000; 141:4107-13.
20. Der-Avakian A, Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci.* 2012; 35:68-77.
21. Drevets WC, Savitz J, Trimble M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectr.* 2008; 13:663-81.
22. Duman RS. Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuro Molecular Med.* 2004; 5:11-25.
23. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2006; 59:1116-27.
24. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:327-37.
25. Elliott EE, Ezra-Nevo GG, et al. Resilience to social stress coincides with functional DNA methylation of the Crf gene in adult mice. *Nat Neurosci.* 2010;13:1351-3.
26. Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences.* 2011;15:85-93.
27. Gatt JM, Nemeroff CB, Dobson-Stone C, et al. Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Mol Psychiatry.* 2009; 14:681-95.
28. Gotlib IH, Joormann J, Minor K, et al. HPA axis reactivity: A mechanism underlying the associations among 5-HTTLPR, stress, and depression. *Biol Psychiatry.* 2008; 63:847-51.
29. Gray NA, Milak MS, DeLorenzo C, et al. Antidepressant treatment reduces serotonin-1A autoreceptor binding in major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2013;74:26-31.
30. Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013; 45:54-63.

31. Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE, et al. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62:146-52.
32. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*; 2002; 297:400-3.
33. Hauger RL, Risbrough V, Oakley RH, Olivares-Reyes JA, and Dautzenberg M. Role of CRF Receptor Signaling in Stress Vulnerability, Anxiety, and Depression. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1179:120-43.
34. Heim C, Binder EB. Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics, *Exp Neurol*. 2012; 233:102-11.
35. Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry*. 2001; 49:1023-39.
36. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, et al. The link between childhood trauma and depression: Insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2008; 33:693-710.
37. Heisler LK, Pronchuk N, Nonogaki K, Zhou L, Raber J, Tung L, Yeo GS, O'Rahilly S, Colmers WF, Elmquist JK, Tecott LH. Serotonin activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis via serotonin 2C receptor stimulation. *J Neurosci*. 2007; 27(26):6956-64.
38. Hensler JG. Serotonergic modulation of the limbic system. *Neurosci and Biobehav Rev*. 2006; 30:203-14.
39. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*; 2000; 23:477-501.
40. Horstmann S, Lucae S, Menke A, et al. Polymorphisms in GRIK4, HTR2A, and FKBP5 show interactive effects in predicting remission to antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35:727-40.
41. Jacobs BL, van Praag H, Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry*. 2000; 5:262-9.
42. Kaufman J, Plotsky PM, Nemeroff CB, et al. Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biol Psychiatry*. 2000; 48:778-90.
43. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, et al. Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol Psychiatry*. 2006; 59:673-80.
44. Kessler, RC. The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol*. 1997; 48:191-214.
45. Kirby LG, Rice KC, Valentino RJ. Effects of corticotropin-releasing factor on neuronal activity in the serotonergic dorsal raphe nucleus. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 22:148-62.
46. Korosi A, Naninck EF, Oomen CA, et al. Early-life stress mediated modulation of adult neurogenesis and behavior. *Behav Brain Res*. 2012; 227:400-9.
47. Kranz GS, Kasper S, Lanzenberger R. Reward and the serotonergic system. *Neuroscience* 2010; 166:1023-35.
48. Krishnan V, Nestler EJ. Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. *Am J Psychiatry*. 2010; 167:1305-20.
49. Lazarus RS, Folkman S. *Stress, Appraisal and Coping*. New York: Springer; 1984.
50. LeDoux JE: Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Curr Opin Neurobiol*. 1992; 2:191-7.
51. LeDoux JE. The amygdala: contributions to fear and stress. *Semin Neurosci*. 1994; 6:231-7.
52. LeDoux J. *The Emotional Brain: The Mysterious Underpinnings of Emotional Life*. New York: Simon and Schuster; 1996.
53. Lesch, KP. Gene-environment interaction and the genetics of depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2004; 29:174-84.
54. Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996; 274:1527-31.
55. López JF, Akil H, Watson SJ: Neural circuits mediating stress. *Biol Psychiatry*. 1999; 46:1461-71.
56. López JF, Chalmers DT, Little KY, et al. Regulation of serotonin1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry*. 1998; 43:547-73.
57. Mahar I, Bambico FR, Mechawar N, et al. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014; 38:173-92.
58. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Curr Opin Neurobiol*. 1999; 5:205-16.
59. McEwen BS, Eiland L, Hunter RG, et al. Stress and anxiety: structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology*. 2012;62:3-12.
60. Meaney MJ, Szyf M. Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005; 7:103-23.
61. Mitchelmore C, Gede L. Brain derived neurotrophic factor: Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Brain Res* 2014; 1586:162-72.
62. Mongeau R, Blier P, de Montigny C. The serotonergic and noradrenergic systems of the hip-

- pocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Res Rev.* 1997; 23:145-95.
63. Nemeroff CB. Neurobiological consequences of childhood trauma. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65:18-28.
 64. Nemeroff CB, Binder E. The preeminent role of childhood abuse and neglect in vulnerability to major psychiatric disorders: toward elucidating the underlying neurobiological mechanisms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014; 53:395-97.
 65. Nemeroff CB, Seligman F. The pervasive and persistent neurobiological and clinical aftermath of child abuse and neglect. *J Clin Psychiatry.* 2013; 74:999-1001.
 66. Nestler EJ, Carlezon WA Jr. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry.* 2006; 59:1151-59.
 67. Ota KT, Duman RS. Environmental and pharmacological modulations of cellular plasticity: role in the pathophysiology and treatment of depression. *Neurobiol Dis.* 2013; 57:28-37.
 68. Owens MJ, Nemeroff CB. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol Rev.* 1991; 43:425-73.
 69. Peña CJ, Bagot RC, Labonté B, et al. Epigenetic signaling in psychiatric disorders. *J Mol Biol.* 2014; 426:3389-3412.
 70. Price JL, Drevets, WC. Neurocircuitry of Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2010; 35:192-216.
 71. Price JL, Drevets, WC. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends in Cognitive Sciences.* 2012; 16:61-71.
 72. Ray RD, Zald DH. Anatomical insights into the interaction of emotion and cognition in the prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012; 36:479-501.
 73. Regev L, Baram TZ. Corticotropin releasing factor in neuroplasticity. *Front Neuroendocrinol.* 2014; 35:171-79.
 74. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of Norepinephrine in the Pathophysiology and Treatment of Mood Disorders. *Biol Psychiatry.* 1999; 46:1219-33.
 75. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. Stress down-regulates corticosterone receptors in a site-specific manner in the brain. *Endocrinology.* 1984; 114:287-92.
 76. Sartor CE, Grant JD, Lynskey MT, et al. Common heritable contributions to low-risk trauma, high-risk trauma, posttraumatic stress disorder, and major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2012; 69:293-99.
 77. Siegle GJ, Thompson W, Carter CS, et al. Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biol Psychiatry.* 2007; 61:198-209.
 78. Smelik PG: Adaptation and brain function. *Prog Brain Res.* 1987; 72:3-9.
 79. Stankiewicz AM, Swiergiel AH, Lisowski P. Epigenetics of stress adaptations in the brain. *Brain Res Bull.* 2013; 98:76- 92.
 80. Suri D, Vaidya VA. Glucocorticoid regulation of brain-derived neurotrophic factor: Relevance to hippocampal structural and functional plasticity. *Neuroscience.* 2013; 239:196-213.
 81. Tafet GE, Bernardini R. Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003; 27:893-903.
 82. Tafet GE, Nemeroff CB. The Links Between Stress and Depression: Psychoneuroendocrinological, Genetic, and Environmental Interactions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2016; 28(2):77-88.
 83. Tafet GE, Toister-Achituv M, Shinitzky M. Enhancement of serotonin uptake by cortisol: a possible link between stress and depression. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2001; 1:96-104.
 84. Timmermans W, Xiong H, Hoogenraad CC et al. Stress and excitatory synapses: from health to disease. *Neuroscience.* 2013; 248:626-36.
 85. Valentino RJ, Foote SL, Page ME. The locus coeruleus as a site for integrating corticotropin-releasing factor and noradrenergic mediation of stress response. *Ann N Y Acad Sci.* 1993; 697:171-87.
 86. Van Riel E, van Gemert NG, Meijer OC, et al. Effect of early life stress on serotonin responses in the hippocampus of young adult rats. *Synapse.* 2004; 53:11-19.
 87. Vermeer H, Hendriks-Stegeman BI, van der Burg B et al. Glucocorticoid-induced increase in lymphocytic FKBP51 messenger ribonucleic acid expression: a potential marker for glucocorticoid sensitivity, potency, and bioavailability. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:277-84.
 88. Zannas AS, West AE. Epigenetics and the regulation of stress vulnerability and resilience. *Neuroscience.* 2014; 264:157-70.
 89. Zhong M, Wang X, Xiao J, et al. Amygdala hyperactivation and prefrontal hypoactivation in subjects with cognitive vulnerability to depression. *Biol Psychol.* 2011; 88:233-42.