

## **T. 11 PSICOBIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN**

### **I. LA INTERACCIÓN PSICOBIOLÓGICA EN LA DEPRESIÓN**

El enfoque biológico de la depresión data de los tiempos de Hipócrates.  
Excesivo enfriamiento y acumulación de *bilis negra* (melancolía)

A mediados del s. XX empezaron a descubrirse las relaciones entre los efectos bioquímicos de ciertas sustancias y modificaciones del estado afectivo.

Durante algún tiempo las hipótesis biológicas compitieron por credibilidad con las teorías psicodinámicas, conductistas y psicosociales.

Actualmente, una visión integradora de doble vía:

- Los factores biológicos influye en la conducta y el estado afectivo.
- La experiencia y los procesos mentales influyen en la función y estructura cerebral.

Los caminos hacia la depresión son múltiples, pero una vez que se establece es inevitable cierta alteración neurobiológica.

En la persona normal también ocurren, pero pronto son compensadas por mecanismos homeostáticos. Es muy posible que estos mecanismos aborten muchas depresiones que alcanzarían rango clínico.

La pregunta importante: “¿cómo se mantiene?” (más que “¿cuál es la causa?”)

**T<sup>a</sup> de la dinámica circular** (González Rivera, 1984)

- Serie de factores depresógenos encadenados en un mecanismo de f-b positivo que, una vez establecido, tiende a automantenerse.

Estrés → déficit neurotransmisión (catecolaminas y serotonina) → depresión →  
desánimo/desvalimiento/desesperanza → desinterés por el medio → pérdida → estrés → ...

Un círculo vicioso que puede iniciarse desde cualquier punto.

- Las implicaciones del modelo de González son muy interesantes a nivel tratamiento.

Otros datos que apoyan el modelo:

- La indefensión aprendida → depleción de norepinefrina
- La infusión de antagonistas alfa2-adrenérgicos → impiden la acción de la norepinefrina, induciendo un estado ≈ al que deja el condicionamiento aversivo inescapable.
- Es muy difícil inducir R. de indefensión aprendida en animales pretratados con antidepresivos (mejoran la eficiencia de la neurotransmisión noradrenérgica)

El mejor tratamiento: enfoques integrados o multidimensionales (tratamiento biológico y psicoterapéutico)

### **II. NEUROANATOMÍA DE LA AFECTIVIDAD**

## A. JERARQUIZACIÓN EVOLUTIVA DEL CEREBRO

El ser humano ha sufrido una progresiva organización jerárquica del SN que explica su posición de supremacía respecto al resto de los animales.

Podemos distinguir tres niveles de organización en el cerebro humano, cada uno de ellos representativo de etapas evolutivas anteriores.

### 2. Sistema límbico.

- Almacena las pautas innatas de comportamiento, especialmente las relacionadas con el establecimiento de lazos afectivos y la delimitación del espacio vital.
- Sustrato neuronal de la emoción.
- Tan íntimamente ligado al hipotálamo, que muchos lo incluyen aquí y hablan de "sistema limbohipotalámico".
- Descrito inicialmente por Broca (1878) como parte primitiva de la corteza cerebral. Lo llamó "lóbulo límbico".
- Otros nombres: cerebro visceral y cerebro interno.
- Su situación es medial, está recubierto por la corteza y es visible en corte sagital.
- Comprende: el lóbulo cingular, la formación hipocámpica, la amígdala y los núcleos talármicos anterior y dorsomediano.  
Se disponen en forma circular alrededor del tálamo y del hipotálamo, ocupando la porción interior de los hemisferios.

**MacLean** propuso añadir: la corteza froto-orbitaria, los núcleos amigdalinos, el septum, zonas del hipotálamo y el *nucleus accumbens*.

- Con electrodos y estimulación eléctrica podemos conocer las funciones de estas regiones, pero la cuestión es compleja pues el efecto de la estimulación de una zona no siempre es el mismo, depende de cómo estén otras áreas.
  - **Olds et al:**  
Estimulación de zonas cercanas al fascículo prosencefálico mediano  
→ preferencia por ese lugar.  
→ tendían a repetir la acción. La estimulación era el premio.  
→ base neurológica de la recompensa. Incluso se prefería la autoestimulación a la satisfacción del hambre o la sexualidad.

Los neurotransmisores  $\Omega$  al placer son las catecolaminas (+ noradrenalina)

- **Delgado:**  
La región periventricular, el lemnisco medio y el núcleo ventromedial del hipotálamo son los puntos donde mayor es la R. aversiva a la estimulación.  
→  $\Omega$  sufrimiento. Sirven de mediadores para los efectos del castigo.

El neurotransmisor  $\Omega$  a los centros de castigo es la serotonina o 5-hidroxitriptamina.

La neurotransmisión colinérgica tiene un papel importante en la habituación.

Los bloqueadores colinérgicos facilitan la adquisición de nuevas respuestas, pero dificulta su repetición, una vez aprendidas.

ii) Pero, los mismos animales que aprenden tareas para conseguir estimulación cerebral se esfuerzan en evitarlas si la estimulación dura demasiado tiempo.

Quizá de los centros de recompensa, la estimulación se propague a los centros de castigo, ya que las vías están muy próximas.

- Personas con lesiones en áreas afines al sistema límbico (p.ej, la corea de H., el Parkinson, ciertos tumores o accidentes cerebrovasculares) cursan con frecuencia con sintomatología depresiva.

### 3. Sistema diencefalo-hipotalámico.

El hipotálamo constituye el nivel de integración cerebral más  $\Omega$  con la homeostasis.

Entre sus funciones principales:

1. La regulación general neurovegetativa.  
Las alteraciones en la regulación hipotalámica (1as o 2as) son responsables de las disfunciones vegetativas de la depresión.
2. El control neuroendocrino:  
La regulación neuroendocrina la realiza mediante los transductores neuroendocrinos de Wurtman (células mixtas: como neuronas por el lado dendrítico y como glándulas de secreción interna por el lado axónico) que vierten sus productos en la sangre  $\rightarrow$  control de la hipófisis.

Las disfunciones aquí  $\rightarrow$  alteraciones endocrinas frecuentes en la depresión.

Estrecha conexión con la corteza y el sist. Límbico  $\rightarrow$

- permite la influencia de las reacciones emocionales en los procesos neurovegetativos.
- La actividad de estos centros modula los procesos cognitivos y afectivos.

## III. NEUROQUÍMICA DE LA DEPRESIÓN

La  $\downarrow$  de monoaminas en el SNC  $\rightarrow$  depresión; su  $\uparrow$  la corrige.

### A. LA SINAPSIS

La actividad sináptica viene protagonizada por los neurotransmisores:

- Sintetizados en diversas estructuras del soma neuronal, emigran hacia la membrana protegidos por vesículas que los libera por exocitosis en el espacio posináptico.
- Una vez allí, actúan sobre los receptores de la siguiente neurona: on/off (por procesos de polarización)
- Hay sustancias (neuromoduladores) que modifican de manera inespecífica la excitabilidad de las membranas neuronales, potenciando o inhibiendo la acción de los neurotransmisores.

Todo el proceso está sometido a un doble control:

- Receptores en las membranas de la propia neurona que los segrega (autorreceptores) inhiben, al ser estimulados, la síntesis de neurotransmisor, y por lo tanto,  $\downarrow$  su liberación en la sinapsis.
- Mecanismos metabólicos de tipo enzimático actúan sobre el neurotransmisor, produciendo su degradación y eliminación.



- Serotoninérgicas
- Dopaminérgicas
- No biológicas.

¡¡ A veces no es por falta de neurotransmisor. Defectos:

- Disminución de síntesis.
- Disminución de la liberación sináptica.
- Hipersensibilidad del autorreceptor presináptico.
- Hiposensibilidad o bloqueo del receptor postsináptico.
- Excesiva recaptación presináptica
- Actividad enzimática aumentada

## 2. Indolaminas.

La principal es la **serotonina** o 5-hidroxitriptamina.

Formación: Triptófano (dieta) -----→ serotonina

Catabolización: serotonina ----→ 5-HIAA

Su determinación en el líquido cefalorraquídeo permite hacer inferencias bastante exactas.

Funciones:

- Regulación de la homeostasis: modula, en general, la estimulación excesiva y ejerce un efecto inhibitorio sobre la conducta.
- Sus déficits se asocian con la afectación de nº sistemas neurobiológicos (p.ej. sueño, el apetito, la actividad sexual, los ritmos circadianos y la función neuroendocrina).
- Se asocia con la depresión a través de la **“hipótesis permisiva de la depresión”**

Un déficit funcional de la neurotransmisión serotoninérgica predispone a la aparición de un T. afectivo:

- Si tb hay déficit de la neurotransmisión catecolaminérgica → depresión
- Si esta está aumentada → hipertímico o maníaco.

En apoyo de esta hipótesis está el “fenómeno conmutador”

= desarrollo de crisis maníacas en algunos depresivos tratados con fármacos que ↑ la actividad noradrenérgica sin afectar la serotoninérgica.

Así, si bien el déficit de serotonina es común en los depresivos, su acción es predisponente (aumenta la vulnerabilidad), siendo necesaria la alteración de otros neurot. para que se dé.

¡¡ No es necesario una ↓ cuantitativa de la serotonina para que exista un déficit en su actividad.

Ej: inhibición en la capacidad de fijación en los receptores en personas depresivas sensibles a los cambios estacionales (¡más en invierno!)

Algunos tipos de depresión con tendencias suicidas parece estar Ω disminución real de la producción de serotonina. En muchas otras depresiones la disminución es sólo funcional en el espacio sináptico, por recaptación excesiva.

### 3. Acetilcolina

Importante neurot. en el sist. límbico.

#### Hipótesis colinérgica (Janomsky, 1972):

La importancia del equilibrio colinérgico/noradrenérgico en la depresión y, sobre todo, en la manía.

- En los estados depresivos: predominio de la actividad colinérgica.
- En los maníacos: predomina la noradrenérgica.

El efecto anticolinérgico de la **amitriptilina** es terapéutico en pacientes con excesivo tono colinérgico, y algunos con depresiones postpsicóticas se automedican con anticolinérgicos por experimentar con ellos un leve efecto euforizante.

La **fisostigmina** (inhibidor del catabolismo de la acetilcolina y, por ello, estimulante colinérgico) → rápida (y temporal) remisión de síntomas en los maníacos.

La **lecitina, la colina y el deanol** (precursores de la acetilcolina y Ω a la prevención de la memoria) Ω con un ↑ de tendencias depresivas, que puede contrarrestarse con aumento concomitante de fenilalanina o tirosina.

### C. NEUROPEPTIDOS

= sustancias de naturaleza peptídica (se sintetizan a partir de grandes moléculas peptídica precursoras) producidas en el SN y cuya concentración es especialmente elevada en el sist. límbico y en el hipotálamo.

- Tres familias:
  - Hormonas hipotalámicas
  - Hormonas hipofisarias (ej. ACTH)
  - Opiáceos endógenos (ej. Endorfinas)  
(¡¡Los dos último ejemplos proceden de un precursor común, el POMC)
- La función más relevante es la neuromodulación (=facilitación/inhibición de la acción sináptica de los neurotransmisores)

Algunos, desde la circulación sanguínea ejercen a distancia su acción de tipo hormonal. Otros, en el cerebro, actúan como moduladores de las catecolaminas, y por tanto, como reguladores del estado afectivo.

#### 1. Péptidos hipotalámicos.

La eminencia media hipotalámica es muy rica en células mixtas neuroendocrinas:

- responden a los neurotransmisores con secreción de neuropéptidos de acción hormonal, vertidos a la sangre.
- Wurtman las denominó "transductores neuroendocrinos"
- Tb se hallan en la pineal, la neurohipófisis, médula suprarrenal y el riñón.

Aunque ejercen una acción sistémica general, una red venosa especial ("el sist. porta hipofisario") asegura un efecto prioritario en la adenohipófisis (donde se regulan la producción de hormonas hipofisarias, que controlan la actividad de los órganos endocrinos periféricos).

2. Endorfinas.

- Tres familias de opioides endógenos:

- Enkefalinas
- Beta-endorfinas
- Neendorfinas

- Hipótesis inicial: ↓ de la actividad endorfinica en la depresión y ↑ en la manía.

Pero, aunque algunos maníacos responden a la **naloxona** (bloqueo de la acción endorfinica), el efecto es inconsistente y muy limitado a una población muy concreta.

- La administración de **betaendorfina** en la depresión → efectos espectaculares (aunque de corta duración) en depresiones endógenas con energía e inquietud psicomotriz.

Los efectos se prolongan si se administra por punción lumbar, llegando, en algunos casos, a desarrollarse estados de euforia próximos a la manía.

#### IV. ENDOCRINOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

Las alteraciones del equilibrio endocrino pueden desencadenar estados depresivos.

→ no hablaríamos de enfermedades psiquiátricas 1as, sino de síntomas psicológicos 2os a enfermedad somática

Sistemas endocrinos más frecuentemente implicados en los T. depresivos:

##### A. EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-ADRENAL

La CRH → ACTH → hormonas glucocorticoides o corticoesteroides (pral: cortisol)

Los factores ps. van a influir este eje.

p.ej. el estrés agudo----- → ↑CRH -----→ ↑ Corticoides.

La neurotransmisión noradrenérgica ----→ ↓ la producción de CRH.

En la depresión (- catecolaminas) ---→ ↑ CRH ---→ ↑ ACTH y cortisol.

¡¡Pero, la respuesta del ACTH a la administración de CRH en los depresivos es perezosa y lenta.

En esto se ≠ de la **enfermedad de Cushing** (T. endocrino con hipersecreción de cortisol y Ω a la depresión). Aquí la R. del ACTH está aumentada.

Alteraciones de este sistema en la persona deprimida:

1. Excesiva secreción de cortisol: las 24 horas (sin las fluctuaciones circadianas)
2. Secreción anormalmente ↑ durante el sueño.
  - No está la inhibición de las 1as horas del sueño
  - Numerosos picos nocturnos de hipersecreción sin relación con la fase REM
3. Respuesta inadecuada al test de supresión de la dexametasona (=la anomalía de respuesta indica una disfunción biológica, con desinhibición del eje h-h-a, pero son tantas las circunstancias que interfieren con este eje que hay muchos falsos positivos y algunos falsos negativos).

- Prueba para el diagnóstico de la enfermedad de Cushing  
Tras una dosis de dex. nocturna, se mide el cortisol por la mañana.
  - En sujetos normales: 2 mg → suprime la secreción de cortisol durante 24-28 horas.
  - En algunos depresivos: antes de las 24 horas.  
Lo que indica una disfunción biológica, con desinhibición del eje h-h-a.
  - La desinhibición del eje h-h-a puede clasificarse en 5 grados de intensidad:
    1. ↑diurna de cortisol, con marginal ↑ de la secreción nocturna. Supresión de la dex. normal.
    2. ↑diurna y nocturna de cortisol. Prueba normal hasta las 24 h dp
    3. Cortisol elevado. Escape de supresión entre 16 y 24 h.
    4. Escape de supresión entre 8 y 16 horas
    5. Escape de supresión en las 8 primeras horas
4. Atenuación o desaparición del efecto de la edad en la secreción de cortisol (disminuye a partir de los 35 años).

## **B. EJE TIROIDEO**

Los enfermos con hipotiroidismo son propensos a estados depresivos y los hipertiroideos muestran hiperactividad que puede llegar a semejar estados psicóticos de tipo maníaco.

Es frecuente encontrar en la depresión anomalías sutiles de las hormonas tiroideas, con niveles en el límite inferior de los valores normales, y con alteración de las proporciones habituales entre T3 y T4.

La secreción de hormonas tiroideas (T3 y T4) se regula por la hormona TSH (tirotropina), que es controlada por la TRH.

Las pruebas en la depresión muestran una R. plana del TSH a la inyección de TRH, efecto que todavía es más llamativo y consistente en los maníacos.

La administración de hormonas tiroideas potencia la acción de los antidepresivos.

Las alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisotiroideo Ω déficit en la actividad serotoninérgica cerebral.

## **C. HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH)**

En el sujeto normal: pico nocturno de secreción después del adormecimiento (Ω sueño delta) y antes de la 1ª fase del sueño REM.

En los deprimidos: hipersecreción diurna.

Con niños con depresión 2ª por privación afectiva: disminución neta de su producción total.  
¡¡Su corrección por medidas psicosociales restaura la secreción de GH a niveles normales.