

RELACIÓN ENTRE ESTRÉS Y DEPRESIÓN. ANÁLISIS DE SUS BASES NEUROBIOLÓGICAS

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

GRADO EN PSICOLOGÍA



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

Autora: Yolanda Sánchez Guerrero

Tutor: Pablo Ruisoto Palomera

Fecha presentación: 11-09-2015

Declaro que he redactado el trabajo “Relación entre estrés y depresión. Análisis de sus bases neurobiológicas” para la asignatura de Trabajo Fin de Grado en el curso académico 2015 de forma autónoma, con la ayuda de las fuentes bibliográficas citadas en la bibliografía, y que he identificado como tales todas las partes tomadas de las fuentes indicadas, textualmente o conforme a su sentido.



A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Francisco', enclosed within a circular scribble. A horizontal line extends to the right from the end of the signature.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
METODOLOGÍA.....	7
Materiales.....	7
Procedimiento.....	7
Análisis de la información.....	7
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
Resultados.....	8
Estrés como factor de riesgo de la depresión.....	8
La depresión como factor de riesgo del estrés.....	16
Discusión.....	20
CONCLUSIONES Y PROSPECTIVA.....	21
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23

RESUMEN

Contextualización: el estrés, un tema central en Psicobiología, constituye un conjunto de respuestas fisiológicas, emocionales y conductuales ante situaciones que amenazan la homeostasis del organismo. La depresión es un trastorno del estado de ánimo altamente incapacitante y caracterizado principalmente por afectos negativos y pérdida de la capacidad para sentir interés o placer. Ambos fenómenos han sido ampliamente estudiados, pero los mecanismos neurobiológicos implicados no están claros. **Objetivo:** el propósito de este trabajo es clarificar las relaciones entre estrés y depresión, prestando especial atención a sus mecanismos neurobiológicos. **Metodología:** se revisaron a texto completo 67 artículos científicos publicados entre 2000 y 2015. **Resultados:** el estrés crónico provoca cambios neurobiológicos consistentes en la reducción de la actividad del córtex prefrontal y el incremento de la actividad de estructuras límbicas como la amígdala y el hipocampo como consecuencia del incremento en los niveles de glucocorticoides. La depresión también implica cambios en dichas estructuras: hipoactivación prefrontal y del hipocampo e hiperactivación amigdalina, que suponen a su vez un factor de riesgo de mayor vulnerabilidad a estresores, afectando incluso al funcionamiento del sistema inmunitario. **Conclusiones:** la evidencia disponible define mecanismos neurobiológicos consistentes con una relación bidireccional entre estrés y depresión. **Discusión:** se discuten las implicaciones teóricas y prácticas y se propone la conceptualización de la depresión como una sobreactivación de la respuesta de estrés asociada a mayores niveles de glucocorticoides.

Palabras clave: estrés, depresión, corteza prefrontal, hipocampo, amígdala

I. INTRODUCCIÓN

El término estrés es un concepto muy amplio, con muchas connotaciones y empleado con mucha frecuencia, tanto en el contexto científico y académico, como en conversaciones cotidianas (Brown, 2009; Cohen, Doyle, Turner, Alper, & Skoner, 2003; MacQueen et al., 2002; Lazarus, 1966).

Los primeros usos de la palabra estrés como constructo biológico se remontan a 1914, con los estudios psicoendocrinos de Walter Cannon, acerca de las interrelaciones de las emociones. En este caso, la palabra “estrés” tenía un sentido fisiológico y era empleado como un parámetro psicológico, con tres fases: alarma, resistencia y agotamiento (Cannon, 1914).

Pero fue Hans Selye quien divulgó el concepto, llegando a popularizarlo gracias a sus definiciones únicas sobre el mismo. En un principio, lo denominó “Síndrome de Adaptación General”, haciendo referencia a un conjunto de reacciones fisiológicas no específicas en respuesta a una serie de estímulos nocivos (obstaculizadores de la homeostasis). Fue en 1946 cuando empleó públicamente el término estrés, considerado esta vez como un estímulo, no como una respuesta. En 1950 reformuló el concepto: el “estrés” sería una respuesta del organismo a una serie de estímulos, denominados “estresores” (Mason, 1975).

Desde aquellos años la investigación desarrollada en torno al fenómeno del estrés ha sido extraordinariamente abundante y, tras muchas reformulaciones, su definición sigue resultando controvertida. Sin embargo, podríamos entenderlo como “el conjunto de procesos y respuestas neuroendocrinas, inmunológicas, emocionales y conductuales ante situaciones que significan una demanda de adaptación mayor a lo habitual para el organismo, y/o son percibidas por el individuo como amenaza o peligro, ya sea para su integridad biológica o psicológica. La amenaza puede ser, por tanto, objetiva o subjetiva; aguda o crónica” (Trucco, 2002).

El circuito biológico de estrés se inicia en el hipotálamo, donde se lleva a cabo un trabajo de integración de la información sensorial y visceral recibida de la corteza prefrontal y las estructuras límbicas (Martino, 2014).

Ante un estresor, el hipotálamo procede a activar el Sistema Nervioso Autónomo y el Sistema Endocrino, a través de los ejes Simpático-Adreno-Medular (SAM) e Hipotálamo-Pituitario-Adrenal (HPA), respectivamente. La respuesta de estrés se asocia directamente a dos marcadores biológicos: la síntesis de catecolaminas por el eje SAM y de glucocorticoides por el eje HPA. Estos ejes, a su vez, activan el Sistema Inmune (Sánchez, Sirera, Peiró y Palmero, 2008).

Realmente la respuesta de estrés es adaptativa. A nivel fisiológico, su resultado último es un aumento en el suministro de recursos energéticos, para poder responder a situaciones ambientales amenazantes o peligrosas. Durante siglos, ha permitido a nuestro organismo prepararse, bien para huir o bien para contraatacar, ante la presencia de una amenaza inminente. Es lo que en tiempos primitivos nos daba la oportunidad de escapar de nuestros depredadores y lo que hoy en día nos permite reaccionar en el momento en que se desata un desastre natural. Este tipo de amenazas ejemplifican estresores agudos (Ortiz, Willey y Chiang, 2014).

Pero, ¿podría esta herramienta adaptativa en el contexto natural volverse en nuestra contra en el contexto sociocultural en el que vivimos? Cuando el cerebro, en nuestra constante relación con el ambiente, percibe continuas demandas y las interpreta como algo que podría exceder nuestros recursos, puede llegar a poner en peligro nuestro bienestar. Las reacciones fisiológicas, cognitivas, emocionales y conductuales características del estrés podrían permanecer activas demasiado tiempo y de manera disfuncional, afectando así a sistemas esenciales del organismo, pudiendo incrementar el riesgo de desórdenes físicos y psiquiátricos (Ortiz et al., 2014).

Afortunadamente, hoy en día no es muy probable ver peligrar nuestra supervivencia de forma inmediata. Sin embargo, sí nos vemos amenazados por ciertas presiones a nivel económico o laboral (plazos límite, entregas, resultados, horarios), a nivel social (falta de tiempo libre, ansiedad interpersonal, percepción de discriminación, relaciones disfuncionales) o a nivel personal (pérdidas, diagnóstico y proceso de una enfermedad crónica, dolor, amenazas sobre la autoestima, amenazas a la integridad física o emocional). Este tipo de amenazas ejemplifican estresores crónicos: aquellos que permanecen durante prolongados períodos de tiempo o se perciben como tal (Ortiz et al., 2014). De acuerdo con la Asociación Americana de Psicología, los

efectos del estrés crónico son fatales y aparecen por acumulación a medio y largo plazo (American Psychological Association, 2013).

Cuando la situación estresante se prolonga (estrés crónico), es posible observar una serie de alteraciones en el funcionamiento del circuito neurobiológico de estrés. El desajuste en el eje SAM y su producto final, las catecolaminas, parece estar más asociado a problemas de ansiedad, mientras que el desajuste en el eje HPA y su producto final, los glucocorticoides, parece estar más asociado a la depresión (Brown, 2009; Holsboer, 2000; Maletic et al., 2007; McQuade & Young, 2000; Sapolsky, 2001).

Existe abundante evidencia de que tanto estresores agudos y crónicos, como aquellos derivados de las relaciones sociales pueden tener efectos negativos tanto sobre la salud física como mental, ya sea por medio de mecanismos conductuales y/o mecanismos fisiológicos (Ortiz et al., 2014). El estrés se ha relacionado con la enfermedad cardiovascular (Dimsdale, 2008), con la progresión del cáncer (Ortiz et al., 2014), con desequilibrios inmunológicos (Schubert, 2014), con problemas respiratorios (Kotov et al., 2015) y con problemas de salud mental como la depresión (Cirulli et al., 2015).

El análisis de cómo el organismo responde a los estresores para restablecer su homeostasis ha sido abordado en gran medida por la Psiconeuroinmunología, una disciplina científica que estudia las interacciones entre la conducta, el sistema neuroendocrino y el sistema inmunológico (Quintero, 2007). En este contexto, el estrés y sus relaciones con la depresión ha sido una cuestión que ha despertado gran interés, en la medida en que para entender la naturaleza de este trastorno, parece útil la consideración de dichas interacciones.

Según el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (4th ed., text. rev.; *DSM-IV-TR*; American Psychiatric Association [APA], 2000), el diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor (TDM) requiere la presencia de episodios depresivos mayores que se definen por al menos cinco de los siguientes síntomas durante al menos dos semanas de duración: humor depresivo, pérdida de interés o placer, alteración del apetito o del peso corporal, alteración del sueño, alteración psicomotora, fatiga o pérdida de energía, sentimientos de inutilidad o culpa, dificultades para concentrarse y

pensamientos recurrentes sobre la muerte o el suicidio. El estado de ánimo depresivo o la pérdida de interés han de estar presentes (APA, 2000). En la mayoría de los casos se dan episodios recurrentes, más que episodios únicos.

La depresión afecta a unos 350 millones de personas (OMS, 2012) y su prevalencia va en aumento. Difiere de las respuestas variables del estado de ánimo a los problemas del día a día. Puede convertirse en un problema de salud serio, creando un alto grado de disfuncionalidad y malestar laboral o académico y social, sobre todo cuando se prolonga en el tiempo y su intensidad es moderada o grave. Su peor consecuencia es el suicidio, causa de aproximadamente 1 millón de muertes anuales.

Es consistentemente el trastorno más frecuente entre las personas que se suicidan y una de las principales causas de discapacidad de todo el mundo (Silva, Vicente, & Valdivia, 2015). Según datos de la Organización Mundial de la Salud, la depresión tiene tal impacto general sobre la enfermedad global que se estima para el año 2020 como la segunda carga económica y social, y la segunda causa de discapacidad mundial, solo después de las patologías cardiovasculares (Pozuelo et al., 2009; Díaz-Villa & González-González, 2012).

Se estima que una de cada cinco personas presentará un trastorno del estado de ánimo durante toda su vida y en los pacientes con alguna patología médica se presenta en un 10 a 20% de los casos, siendo las cifras más elevadas en grupos concretos de enfermedades como las cardiovasculares, las oncológicas o las neurológicas (López-Ibor, 2007).

En España, los resultados del ESEMeD-España, un estudio epidemiológico sobre los trastornos mentales en nuestro país, indican que el trastorno mental más frecuente es el episodio depresivo mayor, que tiene un 3,9% de prevalencia-año y un 10,5% de prevalencia-vida (Haro et al., 2006). La prevalencia-año en Atención Primaria se encuentra en un rango entre el 9.6% y el 20.2%. Además, la depresión posee una alta comorbilidad cursando con otros problemas tanto físicos como psicológicos (Vindel, Salguero, Maewood, Collado, & Latorre, 2012).

Sólo en España, el gasto anual por depresión es de 5.005 millones de euros (lo que representa un coste medio por paciente deprimido de 3.042,45 euros al año), casi

duplicando el gasto medio sanitario por habitante en nuestro país, que según cifras de la OCDE es de aproximadamente 1.713,5 euros (Vindel et al., 2012).

La depresión ha sido asociada al aumento del riesgo para desarrollar enfermedades cardíacas (Van der Kooy et al., 2007), a una mayor expresión de síntomas médicos cuando se acompaña de ansiedad (Katon et al., 2007), a una mortalidad superior al resto de la población (López-Ibor, 2007), a desequilibrios del sistema inmunológico (Cassano & Argibay, 2010; Klinger et al., 2005) y a una mayor adopción de conductas de riesgo como el consumo de tabaco y alcohol (González-González et al., 2012).

Parece evidente que las consecuencias y costes del estrés y de la depresión pueden llegar a ser nefastos y esta realidad está comenzando a convertirse en un tema de preocupación social a nivel mundial. Además, una gran cantidad de evidencia en el estudio del estrés y la depresión ha coincidido en señalar la existencia de estrechas y complejas relaciones entre ambos fenómenos, si bien los mecanismos neurobiológicos implicados aún no están claros. Algunos autores incluso consideran que el estrés crónico y algunas formas de depresión establecerían un continuum, con una base neurobiológica y fisiopatológica con más similitudes que diferencias (Martino, 2014).

En 1950, con la aparición de la primera generación de antidepresivos, se comenzó a plantear la posibilidad de concebir la depresión como un trastorno biológico. Tras décadas de investigación, se descubrió que la depresión se asocia a atrofiaciones en el cerebro, localizadas principalmente en una región denominada hipocampo. Gracias a este hallazgo se hizo posible dar respuesta a diversas preguntas. Por ejemplo, dado que el hipocampo cumple importantes funciones relacionadas con el aprendizaje y la memoria, su atrofia en personas deprimidas ayuda a explicar algunos déficits cognitivos mostrados en este trastorno (Sapolsky, 2001).

Sin embargo, quizá su implicación más importante fue la de generar preguntas nuevas. Entre ellas, si el estrés podría estar jugando un papel más importante del que se pensaba en la patogénesis de la depresión. Por un lado, algunos estudios han señalado que el estrés puede ser el agente causal más importante, junto con la vulnerabilidad genética, en la etiología de la depresión (Paizanis, Hamon, & Lanfum, 2007). Una

mayor exposición a estresores intensos o crónicos está asociada con mayor riesgo de depresión (Caspi et al., 2005). Por otro lado, la depresión en sí misma puede considerarse un estresor y modificar mecanismos biológicos.

El objetivo de este trabajo consiste en identificar las bases neurobiológicas que mejor contribuyen a explicar las relaciones entre el estrés y la depresión en base a la evidencia disponible.

II. METODOLOGÍA

MATERIALES

Se analizaron 51 artículos de revisión y 16 de investigación a texto completo, publicados en inglés y en español en los últimos quince años.

PROCEDIMIENTO

Se procedió mediante una búsqueda en las bases de datos bibliográficas CSIC, Psycodoc, PsycINFO, MEDLINE y Scholar Google. Algunos de los descriptores utilizados fueron “estrés/stress”, “depresión/depression”, “mood disorders”, “vías entre estrés y depresión / stress and depression pathways” y “mecanismos neurobiológicos/neurobiologic mechanisms”. La fecha de búsqueda se ajustó al período comprendido entre los años 2000 y 2015 y, tras la lectura de los abstract, se excluyeron aquellos artículos cuyo contenido no guardase relación con el estrés, la depresión, o la relación entre ambos fenómenos. Se incluyeron otros importantes para el tema publicados en un período temporal más amplio y que fueron citados en los artículos previamente seleccionados, tras su lectura y tras la revisión de su bibliografía.

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Se ha llevado a cabo una investigación cualitativa de tipo analítico, tratando de identificar, estudiar, sintetizar e integrar la información recabada a partir de una selección previa de documentos científicos. Los procesos de búsqueda de información y de análisis de la misma siempre han sido combinados de manera flexible y circular.

El análisis realizado es principalmente conceptual, en tanto que proporciona una revisión de teorías, modelos, definiciones y evidencias empíricas, comprendiendo diferentes perspectivas y acepciones de los mismos. El material se organizó cronológicamente, atendiendo a la fecha de publicación de los artículos y se dividió en tres grupos (a: estrés, b: depresión y c: relación estrés-depresión), en función de la mayor afinidad de su contenido a uno u otro.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS

1. Estrés como factor de riesgo de la depresión

En el estudio de las relaciones entre estrés y depresión existe consenso en considerar el estrés crónico como factor de riesgo para el inicio, desarrollo o exacerbación de los trastornos depresivos. Existe evidencia que apoya esta relación.

En primer lugar, la mayor exposición a experiencias traumáticas está asociada a mayor riesgo de depresión, modulado por la predisposición genética (Glatz, Mössner, Heils, & Lesch, 2003). El estrés, especialmente si es sufrido en la infancia, por ejemplo por abuso o abandono, se ha asociado a mayor prevalencia de depresión en la edad adulta (Arborelius, Owens, Plotsky, & Nemeroff, 1999; Caspi et al., 2005; Veytia, Ivonne, Andrade, & Oudhof, 2012). La adversidad en la vida temprana puede moldear el desarrollo y maduración de los circuitos implicados en la regulación del estrés, conduciendo a una alteración permanente de la sensibilidad al estrés (Murgatroyd & Spengler, 2011).

En segundo lugar, el estrés, especialmente los estresores intensos o crónicos, predicen los primeros episodios depresivos (Maletic et al., 2007; Monroe & Harkness, 2005) y están asociados con la severidad de la enfermedad (Arborelius et al., 1999).

Los estudios que examinan los mecanismos neurobiológicos que contribuyen a explicar esta relación señalan que el estrés provoca cambios en la misma dirección que la depresión.

Las siguientes áreas cerebrales juegan un papel esencial en la respuesta neurobiológica de estrés y ciertos déficits en su funcionamiento podrían explicar un mayor riesgo de depresión: la corteza prefrontal, la amígdala y el hipocampo funcionan como centros de control cerebral en la respuesta de estrés, con una serie de funciones específicas (Austin, Mitchell, & Goodwin, 2001; Heim, Plotsky, & Nemeroff, 2004; Sánchez-Navarro & Román, 2004; MacQueen et al., 2003).

- Corteza prefrontal:

La *corteza prefrontal* se ha asociado a un papel inhibitorio en la respuesta de estrés (Martino, 2014; Molina-Jiménez, Gutiérrez-García, Hernández-Domínguez & Contreras, 2008). Controla y supervisa las respuestas emocionales y vegetativas asociadas a emociones y la activación de la reacción de alerta, a través de sus conexiones con estructuras del sistema límbico: la amígdala, el hipocampo y el núcleo accumbens (Valdés & Torrealba, 2006).

Mayores niveles de estrés están asociados con una menor actividad de la corteza prefrontal y mayor actividad límbica, prevaleciendo la función de dichas estructuras subcorticales, relacionadas con la emoción, sobre las funciones inhibitorias ejercidas por la corteza prefrontal (Molina-Jiménez et al., 2008).

Curiosamente, en la misma dirección que el estrés, la depresión también se asocia a una menor activación prefrontal, en beneficio de la actividad límbica (Maletic et al., 2007). Ello contribuye a explicar algunos de los síntomas típicamente manifestados por las personas deprimidas.

Una de las características centrales en la depresión es la dificultad para controlar emociones negativas, tales como la tristeza, la culpa, la pérdida, la inutilidad y el sentimiento de desesperanza con respecto a las situaciones cotidianas (Fernández-Berrocal, Extremera & Ramos, 2003), así como la disminución de emociones positivas o anhedonia (Treadway & Zald, 2011).

Resultados obtenidos de estudios con neuroimagen funcional confirman la disfunción de la corteza prefrontal en personas deprimidas, como lo sugiere la disminución en el flujo sanguíneo y en el metabolismo de la glucosa de esta área (Guadarrama, Escobar, & Zhang, 2006).

En una investigación realizada con Tomografía por Emisión de Positrones, Mayberg et al. (1999) encontraron que ante la tristeza, incrementaba el flujo sanguíneo en las estructuras límbicas y disminuía en regiones neocorticales como la corteza prefrontal derecha en personas deprimidas. Este patrón se normalizaba tras la recuperación de la depresión (Mayberg et al., 1999).

De acuerdo con Maletic et al. (2007) el patrón de actividad prefrontal anormal encontrado en pacientes con depresión podría ser responsable de los síntomas asociados a dicho trastorno: una sobreactivación de las áreas ventromedial y lateral orbital, y una hipoactivación en el área dorsolateral. La hiperactividad de la corteza prefrontal ventromedial se asocia a un aumento de la sensibilidad al miedo, la ansiedad, rumiaciones depresivas y tensión. Asimismo, la hipoactividad de la corteza prefrontal dorsolateral podría producir retardo psicomotor, apatía y déficits en la atención y en la memoria de trabajo.

- Regiones límbicas:

Por un lado, la *amígdala* procesa la información sensorial y visceral ante estímulos amenazantes. Activa, inicia y coordina componentes clave de la respuesta de estrés, aportando un componente emocional a la misma. Se trata de una estructura fundamental en la emoción, particularmente en la respuesta a estímulos de contenido negativo (Martino, 2014; Sánchez & Román, 2004).

Por otro lado, el *hipocampo* juega un papel central en el aprendizaje y la memoria, en concreto en la formación de recuerdos explícitos y contextuales. Proporciona información contextual sobre las circunstancias bajo las que se activó en el pasado la respuesta de estrés y, junto con la corteza prefrontal, contribuye a la inhibición de la respuesta de estrés mediante la modulación de la actividad amigdalina (Bremner et al., 2000; Martino, 2014; Sapolsky, 2001).

Al igual que sucede ante mayores niveles de estrés (Molina-Jiménez et al., 2008), la depresión también se ha asociado a una sobreactivación de las estructuras límbicas (Maletic et al., 2007). Este patrón de actividad cerebral ayuda a justificar, al menos, parte de la sintomatología depresiva.

Dos rasgos sintomáticos de la depresión son la tendencia a responder selectivamente de forma más intensa a estímulos negativos frente a los positivos (Austin, Mitchell, & Goodwin, 2001; Elliott, Rubinsztein, Sahakian, & Dolan, 2002) y la tendencia a evocar selectivamente un mayor porcentaje de recuerdos de experiencias personales negativas frente a un menor acceso a las memorias positivas (Patel et al., 2007; Ruiz-Caballero & Donoso-Cortés, 1999).

Arnone et al. (2012) encontraron una sobreactivación de la amígdala ante caras tristes (estímulos emocionalmente negativos) en pacientes deprimidos, pero no ante caras que expresaban miedo. Además, esta sobreactivación se normalizaba con tratamiento antidepresivo, el cual no alteraba las respuestas a las caras asustadas. Estos resultados sugieren que la activación anormal de la amígdala en respuesta a emociones faciales tristes es específica del estado deprimido y un potencial biomarcador de una tendencia afectiva negativa durante episodios depresivos.

Uno de los cambios neuropsicológicos que se han demostrado de forma más fiable en la depresión son los déficits de memoria, concretamente en los recuerdos declarativos, dependientes del hipocampo (Bazin, Perruchet, De Bonis & Feline, 1994; Ilsley, Mofoot, & O' Carroll, 1995; MacQueen, Young, Marriott, Robb, Begin, & Joffe, 2002; Raskin, Friedman & DiMascio, 1982; citados en MacQueen et al., 2003; Sheline, Sanghavi, Mintun, & Gado, 1999), apoyando la idea de que el funcionamiento de esta estructura se encuentra alterada en personas deprimidas.

Los problemas de memoria en los pacientes deprimidos incluyen recuerdos intrusivos con altos niveles de angustia, incontabilidad y reexperimentación. Su contenido se relaciona con eventos vitales estresantes (enfermedades, daños o muerte experimentados por familiares y amigos), y las emociones predominantes que las acompañan son la tristeza y la ira (Brewin, Reynolds, & Philip, 1999; Patel et al., 2007).

Complementariamente, una gran cantidad de estudios han indicado que la depresión se asocia frecuentemente a una atrofia del hipocampo, que puede persistir durante varios años tras la remisión de los episodios depresivos (Bremner et al., 2000; Sheline, Sanghavi, Mintun, & Gado, 1999; Sheline, 2000). Por ejemplo:

Bremner et al. (2000) realizaron un estudio en el que encontraron, con técnicas de resonancia magnética, que los pacientes con depresión tenían una importante disminución del 19% en el volumen del hipocampo izquierdo, sin una disminución en otras regiones comparadas (amígdala, caudado, lóbulo frontal y temporal) o en el volumen global del cerebro.

Stockmeier et al. (2004) aportaron pruebas celulares de una reducción en el volumen del hipocampo en personas con trastorno depresivo mayor, confirmando así resultados similares encontrados anteriormente con técnicas de neuroimagen.

Otros estudios han confirmado daños en el hipocampo, tanto a nivel estructural como funcional. MacQueen et al. (2003) compararon el volumen y funcionamiento del hipocampo en pacientes no tratados que solo habían tenido un episodio depresivo con el de pacientes que habían tenido múltiples episodios. Tanto un grupo como otro mostraban déficit funcional, medido mediante pruebas de memoria declarativa, aunque solo los segundos mostraban reducción del volumen hipocámpico.

Estos autores concluyeron que las reducciones en el volumen hipocámpico podrían no anteceder al inicio de la enfermedad, pero que la mayor reducción del volumen podría darse en los primeros años tras dicho inicio. Es decir, la atrofia del hipocampo, más que preceder o predisponer al desarrollo de la depresión, es una consecuencia de los mecanismos neurobiológicos subyacentes a los aspectos afectivos de la enfermedad (Sapolsky, 2001). Además, parece que estados más prolongados de depresión, se asocian con una mayor severidad de dicha atrofia (Paizanis, Hamon, & Lanfumey, 2007).

Como componente del sistema límbico, esta zona medial del lóbulo temporal está implicada en la regulación del ánimo y su atrofia guarda relación con síntomas vegetativos y déficits cognitivos observados en pacientes deprimidos (Trucco, 2002).

La atrofia del hipocampo en personas deprimidas se ha convertido en una de las pruebas más importantes para considerar el estrés crónico como factor de riesgo de la depresión, sobre todo si atendemos a la que, según la evidencia disponible, parece ser su principal causa: los niveles elevados de glucocorticoides, hormonas del estrés (Bremner, 1999; Bremner et al., 2002; Brown, 2009; Holsboer, 2000; Krishnadas & Cavanagh,

2012; Maletic et al., 2007; McQuade & Young, 2000; Sapolsky, 2001; Starkman et al., 1999; Zhao et al., 2008).

En la respuesta al estrés agudo, se activa de forma directa el eje Hipotálamo Pituitario Adrenal. El hipotálamo secreta hormona liberadora de corticotropina (CRH), que activa la pituitaria o hipófisis, la cual segrega hormona corticotropina (ACTH). Una vez en el flujo sanguíneo, la ACTH interacciona con la corteza suprarrenal, que procede a la secreción de glucocorticoides, siendo el cortisol el más importante en los seres humanos. En principio el cortisol tiene una función protectora: aporta el “extra” de energía que nuestro organismo necesita para responder al estresor y, sobre todo, contribuye a normalizar los niveles altos de actividad del eje, actuando como señal de feedback negativo sobre los receptores de glucocorticoides, inhibiendo la liberación de CRH y ACTH, y cerrando así el circuito.

Sin embargo, durante el estrés crónico, los receptores de glucocorticoides han de hacer frente a un nivel elevado de cortisol durante periodos de tiempo prolongado. En un posible “intento de autoconservación”, se generaría una regulación a la baja de dichos receptores y una progresiva hiposensibilización o resistencia de los mismos a los glucocorticoides (Maletic et al., 2007; Martino, 2014). El resultado es una hiperactivación disfuncional del eje HPA y un exceso en la cantidad de glucocorticoides.

El nivel elevado de glucocorticoides y el eje HPA hiperactivado se encuentra también en las personas con depresión (Duval, González, & Rabia, 2010; Iwata, Ota, & Duman, 2013; Manji et al., 2003). Precisamente el hipocampo es una de las estructuras cerebrales con mayor cantidad de receptores de glucocorticoides (Bremner, 1999) y sabemos que dichas hormonas ejercen efectos dañinos sobre el tejido cerebral a través de sus receptores (Glatz et al., 2003). De este modo, el estrés crónico perjudica la morfología del hipocampo a través de tres efectos principales: retracción dendrítica en las neuronas, inhibición de la neurogénesis y pérdida de neuronas ya existentes o neurotoxicidad (Sapolsky, 2001).

Los datos con animales sugieren que la exposición a altos niveles de corticosteroides, ya sea por estrés o por su administración directa, se asocia con

cambios en el cerebro y, más concretamente, con cambios en el hipocampo (Vyas, Mitra, Rao, & Chattarji, 2002; Sapolsky, Uno, Rebert, & Finch, 1990, citados en Brown, 2009).

Para saber si es realmente el estrés y sus niveles elevados de cortisol los que causan cambios en el hipocampo en pacientes deprimidos, es interesante revisar estudios llevados a cabo con personas sin depresión, expuestas a corticosteroides en cantidades excesivas y de manera crónica. Las investigaciones realizadas en torno al síndrome de Cushing (en el que se da hipersecreción de cortisol por tumor adrenal) y aquellas que estudian los efectos de la administración de glucocorticoides sintéticos (ej.: prednisona, dexametasona e hidrocortisona) nos ofrecen esta oportunidad.

Evidencias desde la investigación sobre el Síndrome de Cushing:

El síndrome de Cushing supone un incremento en la liberación de glucocorticoides o hipercorticoidismo, uno de los biomarcadores de la respuesta al estrés crónico.

En 1992, Starkman, Gebarski, Berent, y Schteingart, investigaron las relaciones entre el volumen del hipocampo, los déficits en memoria y los niveles de cortisol en doce pacientes con síndrome de Cushing. Empleando MRI, encontraron que el volumen del hipocampo de tres de los sujetos se encontraba por debajo del intervalo de confianza del 95% aportado en la literatura (Jack et al. 1990, citado en Starkman et al., 1992). Además, el volumen del hipocampo correlacionaba positivamente con las puntuaciones en memoria declarativa y negativamente con los niveles de cortisol, sugiriendo una asociación entre las tres variables (Starkman et al., 1992).

En un estudio posterior, los mismos autores concluyeron que, de hecho, la reducción en el hipocampo podría revertirse con la normalización de los niveles de cortisol (Starkman et al., 1999). La conclusión de estos autores es congruente con el hecho de que ciertos fármacos, que disminuyen la síntesis de glucocorticoides, tienen efectos antidepresivos (McQuade & Young, 2000)

Otro dato interesante es que en el Síndrome de Cushing, frecuentemente se encuentra una asociación con mayor riesgo de depresión (Bao, Meynen, & Swaab, 2008).

Evidencias desde la investigación sobre administración de glucocorticoides sintéticos:

El incremento en los niveles de glucocorticoides es un biomarcador de la respuesta al estrés crónico. Durante la administración aguda de corticosteroides es frecuente la aparición de síntomas de manía e hipomanía y, en menor medida, de depresión. Sin embargo, cuando la exposición a corticosteroides es prolongada, los síntomas psiquiátricos y neurocognitivos son típicos de la depresión (Brown, 2009).

Wilner, de Varennes, Gregoire, Lupien, & Pruessner, (2002) describieron el caso de una paciente que, tras un trasplante de corazón, estuvo recibiendo prednisona durante 5 años. Con MRI, se observó que el volumen de su hipocampo era aproximadamente un 20% menor que el de un grupo control reunido por los mismos investigadores para otro estudio (Wilner et al., 2002).

Brown et al. (2004) compararon un grupo de 17 pacientes de asma y artritis sometidos a un tratamiento prolongado (9 años de media) con prednisona, con un grupo control de 15 pacientes con historias médicas similares apenas expuestos a corticosteroides a lo largo de sus vidas. Encontraron menor volumen hipocampal empleando MRI, déficits en memoria declarativa y mayores puntuaciones en la Escala de Hamilton para la evaluación de la depresión y en la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica en el grupo expuesto a corticosteroides (Brown et al., 2004).

En definitiva, estudios llevados a cabo con modelos animales y humanos, deprimidos y sanos, así como con sujetos expuestos de forma crónica a glucocorticoides, demuestran que es el nivel elevado de estas hormonas del estrés lo que provoca atrofia en el hipocampo, observada en pacientes deprimidos.

Estos datos sugieren que la liberación masiva de glucocorticoides podría considerarse un marcador biológico de la depresión y del estrés que la precede (Sapolsky, 2001).

Pero el aumento en el nivel de glucocorticoides por estrés crónico no solo se ha asociado a la atrofia del hipocampo en personas deprimidas, sino que también se ha asociado a un aumento, en personas sin depresión, de los síntomas emocionales y cognitivos observados en este trastorno (Brown, 2009).

Por último, ciertos antidepresivos efectivos disminuyen los niveles de glucocorticoides y la administración de fármacos que disminuyen la síntesis de glucocorticoides consiguen efectos antidepresivos (McQuade & Young, 2000; Murphy, Filipini, & Ghadirian, 1993).

Las evidencias analizadas sugieren que el estrés crónico juega un papel clave en la depresión.

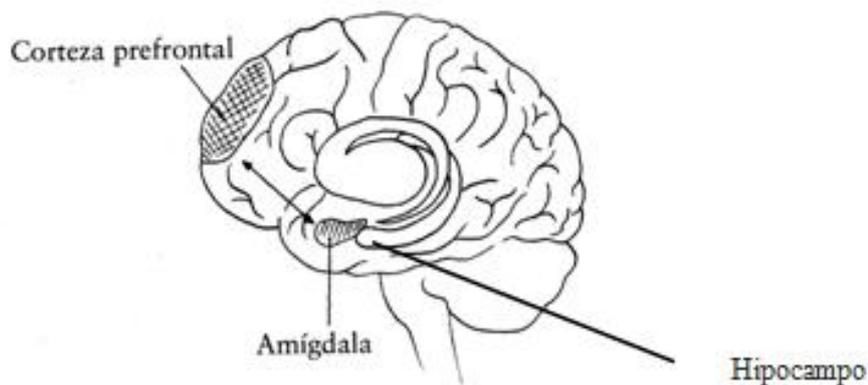


Figura 1: amígdala, hipocampo y corteza prefrontal.

2. La depresión como factor de riesgo del estrés:

En el fenómeno de estrés la persona percibe un desbalance entre las demandas externas o internas y los recursos que están a su disposición para superar las demandas (Lazarus, 1966).

La depresión en sí misma supone un factor de vulnerabilidad a un mayor impacto de los estresores (Anisman & Merali, 2002; Sapolsky, 2001), ya que se asocia a un estilo cognitivo caracterizado por la sensación de falta de control sobre las demandas del entorno y a una tendencia afectiva negativa.

La rumiación, entendida como la tendencia a desplegar un proceso repetitivo de pensamiento negativo en torno a las experiencias depresivas (Miranda, 2012), hace que los sujetos evalúen sus problemas como graves e irresolubles y reduce la probabilidad de que implementen soluciones específicas. Interfiere con la resolución de problemas interpersonales porque aumenta el pensamiento distorsionado y pesimista e inhibe la implicación de las personas en su vida cotidiana en conductas instrumentales que aumenten su sentido de control y el tono positivo de estados emocionales (Fernández-Berrocal, Ramos & Extremera, 2001), desarrollando un pesimismo específico sobre los efectos de sus acciones sobre el mundo y sentimientos de inutilidad y culpa.

Se ha comprobado que las personas que perciben positivamente su capacidad para controlar su entorno afrontan mejor las situaciones de estrés. Cuando las personas creen tener control sobre el entorno, aunque realmente no sea cierto, esta ilusión de control protege al individuo de los posibles efectos negativos que podría provocarle una situación de estrés (Fernández & Edo, 1994). Las personas con depresión carecen de cogniciones en sentido positivo sobre su capacidad de control, aumentando así su vulnerabilidad a los efectos de futuros estresores.

El fenómeno “indefensión aprendida” se refiere a un conjunto de cambios comportamentales que aparecen tras la exposición repetida a estresores en situación de ausencia de control, donde el sujeto aprende que sus respuestas no tienen ningún efecto sobre el entorno (Seligman, 1975). Tanto el propio fenómeno como sus consecuencias (por ejemplo, pérdida de interés, alteración de la ingesta, reducción de la interacción social) parecen estar presentes en la depresión. El grado de control que se tiene sobre los estresores modula el impacto comportamental, fisiológico y neurobiológico de los propios estresores (Maier & Watkins, 2005).

El estilo cognitivo de las personas deprimidas, marcado por la indefensión aprendida y la percepción de incontrolabilidad, junto con un estilo afectivo negativo, podría estar relacionado con el patrón de actividad cerebral que caracteriza a este trastorno: una menor actividad de la corteza prefrontal y una mayor actividad límbica, y que podría explicar un mayor riesgo de estrés.

El córtex prefrontal es responsable de las funciones cognitivas más complejas requeridas para la resolución de problemas (Martino, 2014), la toma de decisiones y la planeación de respuestas conductuales socialmente apropiadas. Permite anticipar y planificar el futuro, organiza temporalmente la conducta y establece la posibilidad de adaptarse a un entorno social complejo (Molina-Jiménez et al., 2008).

Atendiendo a sus funciones, la menor actividad del córtex prefrontal en personas deprimidas (Guadarrama et al., 2006; Maletic et al., 2007; Mayberg et al., 1999) podría explicar las dificultades para adaptarse y hacer frente de forma eficaz a las demandas del entorno. De hecho, alteraciones en el funcionamiento de la corteza prefrontal encontradas en personas deprimidas pero no en personas sanas, se asocian a un aumento de la sensibilidad al miedo, ansiedad, rumiaciones depresivas, tensión, apatía, falta de motivación, e incapacidad para razonar y decidir de manera ventajosa (Austin, Mitchell & Goodwin, 2001; Drevets, 1998; Maletic et al., 2007).

La amígdala está implicada en el procesamiento de la información emocional y especialmente en el reconocimiento de estímulos que engendran o señalan peligro, sin necesidad de un proceso cognitivo complejo (Sánchez-Navarro & Román, 2004). No podemos olvidar además su papel central en la activación de la respuesta de estrés (Martino, 2014). La actividad de esta área está incrementada en personas deprimidas, lo que explica la tendencia afectiva negativa en pacientes con depresión (Arnone et al., 2012).

Además, la atrofia del hipocampo en la depresión y la incapacidad de los receptores de glucocorticoides para recibir las señales del cortisol como feedback negativo, impiden apagar correctamente la respuesta de estrés (Maletic et al., 2007).

El hipocampo y la corteza prefrontal trabajan juntos para inhibir la respuesta de estrés modulando la actividad de la amígdala, pero ambos se encuentran alterados en las personas con depresión. (Bremner et al., 2000; MacQueen et al., 2003; Sheline, Sanghavi, Mintun, & Gado, 1999; Sheline, 2000; Stockmeier et al., 2004).

Ello contribuye a explicar por qué las personas con depresión tienden a percibir determinadas señales contextuales como amenazantes. Por ejemplo, la depresión está asociada a la percepción de falta de apoyo social, en tanto que los pacientes deprimidos

tienden a interpretar señales sociales ambiguas como señal de rechazo (Raffaelli et al., 2013).

Un peor funcionamiento del córtex prefrontal y del hipocampo, junto con la hiperactivación de la amígdala en la depresión podría explicar un control del comportamiento más dependiente de los procesos emocionales ligados al sistema límbico y una mayor precipitación de la respuesta de estrés que podría incluso tener sus efectos en el organismo a nivel inmunitario.

El estrés se ha asociado a un efecto inmunosupresor que incrementa la vulnerabilidad del organismo a enfermedades relacionadas con mecanismos inmunológicos, tales como las infecciones o las enfermedades autoinmunes (Sánchez, González, Marsán & Macías, 2006). El estrés crónico influye a largo plazo e incluso de forma permanente en respuestas que incrementan la susceptibilidad a enfermarse y al curso de la enfermedad. Los efectos del estrés sobre el sistema inmunitario pueden influir en la depresión, en la infección, en enfermedades autoinmunes, en enfermedades coronarias y en algunos tipos de cáncer (Cohen, Janicki-Deverts, & Miller, 2007).

Congruente con la inmunosupresión asociada a la exposición a estresores crónicos, la depresión se ha asociado a un peor rendimiento de la función inmune, lo que podría explicar por qué las personas con depresión se encuentran en mayor riesgo de contraer enfermedades físicas y de mortalidad (Herbert & Cohen, 1993; López-Ibor, 2007).

Herbert & Cohen (1993) realizaron un meta análisis en el que encontraron una asociación entre la depresión y menor función linfocitaria y actividad de las células NK. Además, un tercio de las personas con este trastorno muestra niveles periféricos elevados de biomarcadores inflamatorios (incluso en ausencia de enfermedades médicas) en comparación con los sujetos no deprimidos (Krishnadas & Cavanagh, 2012).

La depresión ha sido asociada al aumento del riesgo para desarrollar enfermedades cardíacas (Pozuelo et al., 2009; Van der Kooy et al., 2007), al riesgo de muerte cardíaca con o sin enfermedad previa (Penninx et al., 2001), a la osteoporosis

(Cizza, Primma, & Csako, 2009) y a un riesgo tres veces mayor de muerte por enfermedades infecciosas (Krishnadas & Cavanagh, 2012).

DISCUSIÓN

A la luz de las evidencias científicas, las discrepancias sobre la hipótesis de una relación bidireccional entre estrés y depresión son prácticamente nulas. Con respecto a los mecanismos neurobiológicos implicados, aunque nuestro conocimiento sobre los mismos es aún limitado, su exploración revela vínculos entre ambos fenómenos aún más íntimos de lo que se pensaba.

Incluso antes del descubrimiento de los antidepresivos, era conocido que los niveles de hormonas del estrés en personas con depresión se encontraban elevados, pero este hecho se consideraba un epifenómeno, un simple reflejo de lo estresante de estar deprimido (Holsboer, 2000). Tras años de estudio, hemos acumulado gran cantidad de evidencias que rechazan aquella visión y que apuntan hacia la posibilidad de considerar la depresión como el resultado de una hiperactivación de la respuesta de estrés y, en concreto, del aumento en el nivel de glucocorticoides.

La liberación masiva de estas hormonas se considera un marcador biológico del estrés crónico pero se encuentra presente de forma sistemática en la depresión y ha sido demostrado cómo desencadena cambios neurobiológicos, que correlacionan con dicho trastorno y con sus síntomas más característicos, incluso en personas sanas.

Por otra parte, la depresión representa un trastorno altamente incapacitante y una potente fuente de altos niveles de estrés que, posiblemente, se convertirán en un factor de mantenimiento del trastorno y que podrían plantear un obstáculo para la recuperación.

Una implicación teórica importante de los resultados es la posibilidad de considerar el estrés como un factor clave en la patogénesis de la depresión. Derivado de lo anterior, una implicación clínica esencial sería la de considerar la desregulación de la respuesta de estrés como un frente prioritario al que atender en la lucha contra los trastornos depresivos.

IV. CONCLUSIONES Y PROSPECTIVA

La literatura científica ofrece evidencia a favor de la relación entre depresión y estrés. El estrés crónico se considera como factor de riesgo del inicio, desarrollo o exacerbación de los trastornos depresivos y la depresión en sí misma puede considerarse una fuente de estrés. Podemos diferenciar varios tipos de evidencia que apoyan esta relación y contribuyen a clarificar los mecanismos neurobiológicos subyacentes:

En primer lugar, *mayores niveles de estrés se asocian a mayor riesgo de depresión*. Una mayor exposición a estresores crónicos, especialmente durante la infancia, está asociada a mayor prevalencia de depresión en la vida adulta. Fuentes de estrés agudo intenso o estresores crónicos, predicen los primeros episodios depresivos y se asocian con la severidad del trastorno.

Los mecanismos neurobiológicos que contribuyen a explicar esta relación son los siguientes: mayores niveles de estrés están asociados a una menor actividad de la corteza prefrontal y a una mayor actividad de las regiones límbicas (amígdala e hipocampo), patrón cerebral similar al observado en la depresión.

Por un lado, la menor actividad del córtex prefrontal explicaría las dificultades para mantener el equilibrio y control del tono emocional. Por otro, la hiperactividad amigdalina provocaría una tendencia a responder selectivamente de forma más intensa a estímulos negativos frente a los positivos. Por último, los cambios en la estructura y funcionamiento del hipocampo por el exceso de glucocorticoides, darían lugar a una tendencia a recordar selectivamente experiencias personales negativas junto a la dificultad para acceder a las memorias positivas.

En segundo lugar, *la depresión predispone a una mayor precipitación de la respuesta de estrés y a un mayor impacto de los estresores*. En concreto, el estilo cognitivo de las personas deprimidas, marcado por la percepción de falta de control e indefensión aprendida, incrementan el riesgo de un peor afrontamiento de las situaciones de estrés. Además, la tendencia afectiva negativa, marcada por una mayor reactividad a estímulos negativos, favorece la respuesta de estrés.

Los mecanismos neurobiológicos que contribuyen a explicar esta relación son los siguientes: la sintomatología depresiva está asociada a una menor activación del córtex prefrontal, a la alteración funcional y morfológica del hipocampo y a la hiperactivación amigdalina.

Por un lado, la menor actividad prefrontal explicaría la dificultad para percibir control sobre las demandas del entorno y tomar decisiones, impidiendo la puesta en marcha de los recursos necesarios para afrontar las mismas de manera adaptativa. Por otro, la hiperactivación de la amígdala desencadena una tendencia emocional eminentemente negativa y una mayor activación de la respuesta de estrés. Por último, el funcionamiento alterado del hipocampo dificulta aún más el control e inhibición de la respuesta de estrés y su mayor precipitación tendrá efectos incluso a nivel inmunitario.

Los resultados de este trabajo sobre la depresión como factor de riesgo del estrés deben considerarse con cautela a consecuencia del menor número de trabajos dirigidos a explorar esta dirección, en comparación con el gran porcentaje de estudios dirigidos al estudio del estrés como variable de riesgo para la depresión.

Por ello, una firme propuesta de investigación es la de explorar cómo la depresión, la sintomatología depresiva y su correlato neurobiológico, crean las condiciones que precipitan y predisponen a mayores niveles de estrés que, a su vez, podrían agravar la condición depresiva e impedir el camino hacia la recuperación.

Una mayor profundidad en el conocimiento de esta relación y la consecución de nuevos hallazgos podría permitir un abordaje más eficaz de los trastornos depresivos y del estrés que los precede.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders-Fourth Edition, Text-Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000.
- American Psychological Association (2013). *Comprendiendo el estrés crónico*. Recuperado de: <http://www.apa.org/centrodeapoyo/estres-cronico.aspx>.
- Anisman, H. & Merali, Z. (2002). Cytokines, stress, and depressive illness. *Brain, Behavior, and Immunity*, 16(5), 513-524. doi: 10.1016/S0889-1591(02)00009-0
- Arborelius, L., Owens, M. J., Plotsky, P. M. & Nemeroff, C. B. (1999). The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *Journal of endocrinology*, 160(1), 1–12. Recuperado de: <http://joe.endocrinology-journals.org/content/160/1/1.short>
- Arnone, D., McKie, S., Elliott, R., Thomas, E. J., Downey, D., Juhasz, G. Williams, S. R., Deakin, W. J. F. & Anderson, I. M. (2012). Increased amygdala responses to sad but not fearful faces in major depression: relation to mood state and pharmacological treatment. *American Journal of Psychiatry*, 169(8), 841–850. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11121774
- Austin, M-P., Mitchell, P. & Goodwin, G. M. (2001). Cognitive deficits in depression. *The British Journal of Psychiatry*, 178(3), 200-206. doi: 10.1192/bjp.178.3.200
- Bao, A.M., Meynen, G. & Swaab, D. F. (2008). The stress system in depression and neurodegeneration: Focus on the human hypothalamus. *Brain Research Reviews*, 57(2), 531-553. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.04.005
- Bazin, N., Perruchet, P., De Bonis, M. & Féline, A. (1994). The dissociation of explicit and implicit memory in depressed patients. *Psychological Medicine*, 24(01), 239–245. doi: 10.1017/S0033291700027008
- Brewin, C. R., Reynolds, M. & Philip, T. (1999). Autobiographical memory processes and the course of depression. *Journal of abnormal psychology*, 108(3), 511-517. doi: 10.1037/0021-843X.108.3.511
- Bremner, J. D. (1999). Does stress damage the brain? *Biological Psychiatry*, 45(7), 797-805. doi: 10.1016/S0006-3223(99)00009-8
- Bremner, J. D., Narayan, M., Anderson, E. R., Staib, L. H., Miller, H. L. & Charney, D. S. (2000). Hippocampal Volume Reduction in Major Depression. *American Journal of Psychiatry*, 157(1), 115-118. doi: 10.1176/ajp.157.1.115
- Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Nazeer, A., Adil, J., Khan, S., Staib, L. H. & Charney, D. S. (2002). Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biological psychiatry*, 51(4), 273–279. doi: 10.1016/S0006-3223(01)01336-1

Relación entre estrés y depresión. Análisis de sus bases neurobiológicas

- Brown, E. S. (2009). Effects of Glucocorticoids on Mood, Memory, and the Hippocampus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1179(1), 41-55. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04981.x
- Brown, E. S., J. Woolston, D. J., Frol, A., Bobadilla, L., Khan, D. A., Hanczyc, M., Rush, A. J., Fleckenstein, J., Babcock, E. & Cullum, C. M. (2004). Hippocampal volume, spectroscopy, cognition, and mood in patients receiving corticosteroid therapy. *Biological Psychiatry*, 55(5), 538-545. doi: 10.1016/j.biopsych.2003.09.010
- Cannon, W. (1914). The interrelations of emotions as suggested by recent physiological researches. *The American Journal of Psychology*, 25(2), 256-282. Recuperado de: <http://www.jstor.org/stable/1413414>
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A. & Poulton, R. (2005). Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *FOCUS*, 3(1), 156-160. doi: 10.1176/foc.3.1.156
- Cassano, P. & Argibay, P. (2010). Depresión y neuroplasticidad: Interacción de los sistemas nervioso, endocrino e inmune. *Medicina (Buenos Aires)*, 70(2), 185-193. Recuperado de: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0025-76802010000200015&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Cirulli, F., Berry, A., Panetta, P., Bellisario, V., Capoccia, S., Luoni, A. & Riva, M. A. (2015). Prenatal Stress as a Risk Factor for Major Depression: an Investigation On Therapeutic Intervention with Antipsychotics and the Role of Social Stimuli During Periadolescence. *European Psychiatry*, 30, 185. doi: 10.1016/S0924-9338(15)30149-8
- Cizza, G., Primma, S. & Csako, G. (2009). Depression as a risk factor for osteoporosis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 20(8), 367-373. doi: 10.1016/j.tem.2009.05.003
- Cohen, S., Doyle, W. J., Turner, R. B., Alper, C. M. & Skoner, D. P. (2003). Emotional style and susceptibility to the common cold. *Psychosomatic Medicine*, 65(4), 652-657. doi:10.1097/01.PSY.0000077508.57784.DA
- Cohen, S., Janicki-Deverts, D. & Miller, G. E. (2007). Psychological stress and disease. *Journal of American Medical Association*, 298(14), 1685-1687. doi: 10.1001/jama.298.14.1685
- Díaz-Villa, B. A. & González-González, C. (2012). Actualidades en neurobiología de la depresión. *Revista Latinoamericana de Psiquiatría*, 11(3), 106-115. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/psiquiatria/rp-2012/rp123i.pdf>
- Dimsdale, J. E. (2008). Psychological Stress and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(13), 1237-1246. doi:10.1016/j.jacc.2007.12.024
- Drevets, W. C. (1998). Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annual review of medicine*, 49(1), 341-361. Recuperado de: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.med.49.1.341>

Relación entre estrés y depresión. Análisis de sus bases neurobiológicas

- Duval, F., González, F. & Rabia, H. (2010). Neurobiología del estrés. *Revista chilena de neuropsiquiatría*, 48(4), 307–318. doi: 10.4067/S0717-92272010000500006
- Elliott, R., Rubinsztein, J. S., Sahakian, B. J. & Dolan, R. J. (2002). The neural basis of mood-congruent processing biases in depression. *Archives of general psychiatry*, 59(7), 597–604. doi:10.1001/archpsyc.59.7.597
- Fernández-Berrocal, P., Extremera, N. & Ramos, N. (2003). Inteligencia emocional y depresión. *Encuentros en Psicología Social*, 1(5), 251-254. Recuperado de: http://www.researchgate.net/profile/Natalio_Extremera/publication/230886981_Inteligencia_emocional_y_depresin_Emotional_intelligence_and_depression/links/0c96052cc4c9e285df000000.pdf
- Fernández-Berrocal, P., Ramos, N. & Extremera, N. (2001). Inteligencia emocional, supresión crónica de pensamiento y ajuste psicológico. *Boletín de Psicología*, 70, 79-94. Recuperado de: http://emotional.intelligence.uma.es/documentos/PDF13supresion_cronica_de_pensamientos.pdf
- Fernández, J., & Edo, S. (1994). ¿Cómo influye el control percibido en el impacto que tienen las emociones sobre la salud? *Anales de Psicología*, 10(2), 127-133. Recuperado de: http://www.um.es/analesps/v10/v10_2/03-10_2.pdf
- Glatz, K., Mössner, R., Heils, A. & Lesch, K. P. (2003). Glucocorticoid-regulated human serotonin transporter (5-HTT) expression is modulated by the 5-HTT gene-promotor-linked polymorphic region. *Journal of neurochemistry*, 86(5), 1072–1078. doi: 10.1046/j.1471-4159.2003.01944.x
- González-González, A., Juárez, F., Solís, C., González-Forteza, C., Jiménez, A., Medina-Mora, M. E. & Fernández-Varela, H. (2012). Depresión y consumo de alcohol y tabaco en estudiantes de bachillerato y licenciatura. *Salud mental*, 35(1), 51-55. Recuperado de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0185-33252012000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Guadarrama, L., Escobar, A. & Zhang, L. (2006). Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión. *Rev Fac Med UNAM*, 49(2), 66–72. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2006/un062h.pdf>
- Haro, J. M., Palacín, C., Vilagut, G., Martínez, M., Bernal, M., Luque, I., Codony, M., Dolz, M. & Alonso, J. (2006). Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España. *Medicina Clínica*, 126(12), 445-451. doi: 10.1157/13086324
- Heim, C., Plotsky, P. M. & Nemeroff, C. B. (2004). Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacology*, 29(4), 641–648. doi: 10.1038/sj.npp.1300397
- Herbert, T. B. & Cohen, S. (1993). Depression and immunity: A meta-analytic review. *Psychological Bulletin*, 113(3), 472-486. doi: 10.1037/0033-2909.113.3.472
- Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(5), 477-501. doi: 10.1016/S0893-133X(00)00159-7

Relación entre estrés y depresión. Análisis de sus bases neurobiológicas

- Ilsley, J. E., Moffoot, A. P. R., & O'Carroll, R. E. (1995). An analysis of memory dysfunction in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 35(1-2), 1-9. doi: 10.1016/0165-0327(95)00032-I
- Iwata, M., Ota, K. T. & Duman, R. S. (2013). The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain, Behavior, and Immunity*, 31. doi: 105-114. 10.1016/j.bbi.2012.12.008
- Jack, C. R., Bentley, M. D., Twomey, C. K. & Zinsmeister, A. R. (1990). MR imaging-based volume measurements of the hippocampal formation and anterior temporal lobe: validation studies. *Radiology*, 176(1), 205-209. doi: 10.1148/radiology.176.1.2353093
- Katon, W., Lin, E. H. & Kroenke, K. (2007). The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *General hospital psychiatry*, 29(2), 147-155. doi:10.1016/j.genhosppsy.2006.11.005
- Klinger, J. C., Herrera, J. A., Díaz, M. L., Jhann, A. A., Ávila, G. I., & Tobar, C. I. (2005). The psychoneuroimmunology in the process health-illness. *Colombia Médica*, 36(2), 120-129. Recuperado de: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1657-95342005000200010&lng=en&nrm=iso&tlng=es
- Kotov, R., Bromet, E. J., Schechter, C., Broihier, J., Feder, A., Friedman-Jimenez, G., Gonzalez, A., Guerrero, K., Kaplan, J., Moline, J., Pietrzak, R. H., Reissman, D., Ruggero, C., Southwick, S., Udasin, I., Von korff, M. & Luft, B. J. (2015). Posttraumatic stress disorder and the risk of respiratory problems in World Trade Center responders: longitudinal test of a pathway. *Psychosomatic medicine*, 77(4), 438-448. doi: 10.1097/PSY.0000000000000179
- Krishnadas, R. & Cavanagh, J. (2012). Depression: An inflammatory illness? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(5), 495-502. doi: 10.1136/jnnp-2011-301779
- Lazarus, R. S. (1966). *Psychological stress and the coping process*. New York: McGraw-Hill. Recuperado de: <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1966-35050-000>
- López-Ibor, J. J. (2007). Ansiedad y depresión, reacciones emocionales frente a la enfermedad. *Anales de Medicina Interna*, 24(5), 209-211. Recuperado de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-71992007000500001&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- MacQueen, G. M., Campbell, S., McEwen, B. S., Macdonald, K., Amano, S., Joffe, R. T., Nahmias, C. & Young, L. T. (2003). Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(3), 1387-1392. doi: 10.1073/pnas.0337481100
- MacQueen, G. M., Trevor Young, L., Marriott, M., Robb, J., Begin, H. & Joffe, R. T. (2002). Previous mood state predicts response and switch rates in patients with bipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 105(6), 414-418. doi: 10.1034/j.1600-0447.2002.01116.x

Relación entre estrés y depresión. Análisis de sus bases neurobiológicas

- Maier, S. F. & Watkins, L. R. (2005). Stressor controllability and learned helplessness: The roles of the dorsal raphe nucleus, serotonin, and corticotropin-releasing factor. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(4–5), 829-841. doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.03.021
- Maletic, V., Robinson, M., Oakes, T., Iyengar, S., Ball, S. G., & Russell, J. (2007). Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *International journal of clinical practice*, 61(12), 2030–2040. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-1241.2007.01602.x/pdf>
- Manji, H. K., Quiroz, J. A., Sporn, J., Payne, J. L., Denicoff, K., Gray, N. A., Zarate Jr., C. A. & Charney, D. S. (2003). Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biological psychiatry*, 53(8), 707–742. doi: 10.1016/S0006-3223(03)00117-3
- Martino, P. (2014). Un análisis de las estrechas relaciones entre el estrés y la depresión desde la perspectiva psiconeuroendocrinológica: el rol central del cortisol. *Panamerican Journal of Neuropsychology*, 8(1), 60–75. Recuperado de: <http://www.cnps.cl/index.php/cnps/article/view/155>
- Mason, W. J. (1975). A Historical View of the Stress Field. *Journal of Human Stress*, 1(2), 22-36. doi: 10.1080/0097840X.1975.9940405
- Mayberg, H. S., Liotti, M., Brannan, S. K., McGinnis, S., Mahurin, R. K., Jerabek, P. A., Silva, J. A., Tekell, J. L., Martin, C. C., Lancaster, J. L. & Fox, P. T. (1999). Reciprocal Limbic-Cortical Function and Negative Mood: Converging PET Findings in Depression and Normal Sadness. *American Journal of Psychiatry*, 156(5), 675-682. doi: 10.1176/ajp.156.5.675
- McQuade, R. & Young, A. H. (2000). Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor. *The British Journal of Psychiatry*, 177(5), 390-395. doi: 10.1192/bjp.177.5.390
- Miranda, D. J. (2012). Depressive rumination: nature, theory, and treatment. *Actualidades en psicología*, 26(113), 113-117. Recuperado de: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0258-64442012000100009&lng=pt&nrm=iso&tlng=es
- Molina-Jiménez, T., Gutiérrez-García, A. G., Hernández-Domínguez, L. & Contreras, C. M. (2008). Estrés psicosocial : algunos aspectos clínicos y experimentales. *Anales de psicología*, 24(2), 353-360. Recuperado de <https://digitum.um.es/jspui/handle/10201/8159>
- Monroe, S. M. & Harkness, K. L. (2005). Life Stress, the «Kindling» Hypothesis, and the Recurrence of Depression: Considerations From a Life Stress Perspective. *Psychological Review*, 112(2), 417-445. doi: 10.1037/0033-295X.112.2.417
- Murgatroyd, C. & Spengler, D. (2011). Epigenetics of early child development. *Frontiers in Psychiatry*, 2(16). doi: 10.3389/fpsy.2011.00016

Relación entre estrés y depresión. Análisis de sus bases neurobiológicas

- Murphy, B. E., Filipini, D., & Ghadirian, A. M. (1993). Possible use of glucocorticoid receptor antagonists in the treatment of major depression: preliminary results using RU 486. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 18(5), 209. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc1188541/>
- Organización Mundial de la Salud (2012). *La depresión*. Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/es/#>
- Ortiz, M. S., Willey, J. F. & Chiang, J. J. (2014). How stress gets under the skin o cómo el estrés psicológico se introduce bajo la piel. *Revista médica de Chile*, 142(6), 767–774. doi: 10.4067/S0034-98872014000600011
- Paizanis, E., Hamon, M., & Lanfumey, L. (2007). Hippocampal Neurogenesis, Depressive Disorders, and Antidepressant Therapy. *Neural Plasticity*, 2007, 1-7. doi: 10.1155/2007/73754
- Patel, T., Brewin, C. R., Wheatley, J., Wells, A., Fisher, P. & Myers, S. (2007). Intrusive images and memories in major depression. *Behaviour Research and Therapy*, 45(11), 2573-2580. doi: 10.1016/j.brat.2007.06.004
- Penninx, B. W., Beekman, A. T., Honig, A., Deeg, D. J., Schoevers, R. A., van Eijk, J. T. & van Tilburg, W. (2001). Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Archives of General Psychiatry*, 58(3), 221–227. doi: 10.1001/archpsyc.58.3.221
- Pozuelo, L., Tesar, G., Zhang, J., Penn, M., Franco, K., & Jiang, W. (2009). Depression and heart disease: what do we know, and where are we headed? *Cleveland Clinic journal of medicine*, 76(1), 59–70. Recuperado de: <http://171.66.127.177/content/76/1/59.short>
- Quintero, A. (2007). *Psiconeuroinmunología y estrés*. Mérida: Centro de Investigaciones Psicológicas. Recuperado de: <http://www.medic.ula.ve/cip/docs/pni.pdf>
- Raffaelli, M., Andrade, F. C. D., Wiley, A. R., Sanchez- Armass, O., Edwards, L. L. & Aradillas- Garcia, C. (2013). Stress, social support, and depression: A test of the stress-buffering hypothesis in a Mexican sample. *Journal of Research on Adolescence*, 23(2), 283-289. doi: 10.1111/jora.12006
- Raskin, A., Friedman, A. S. & DiMascio, A. (1982). Cognitive and performance deficits in depression. *Psychopharmacology Bulletin*, 18(4), 196-202.
- Ruiz-Caballero, J. A., & Donoso-Cortés, C. (1999). Depresión y memoria autobiográfica congruente con el estado de ánimo. *Psicothema*, 11(3), 611–616. Recuperado de: <http://www.unioviado.net/reunido/index.php/PST/article/view/7545>
- Sánchez, M., González, R. M., Marsán, V. & Macías, C. (2006). Asociación entre el estrés y las enfermedades infecciosas, autoinmunes, neoplásicas y cardiovasculares. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 22(3). Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-02892006000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Relación entre estrés y depresión. Análisis de sus bases neurobiológicas

- Sánchez-Navarro, J. P. & Román, F. (2004). Amígdala, corteza prefrontal y especialización hemisférica en la experiencia y expresión emocional. *Anales de psicología*, 20(2), 223-240. Recuperado de: <http://hdl.handle.net/10201/8041>
- Sánchez, P. T., Sirera, R., Peiró, G. & Palmero, F. (2008). Estrés, depresión, inflamación y dolor. *Revista Electrónica de Motivación y Emoción*, 11(28), 1. Recuperado de: <http://reme.uji.es/articulos/numero28/article1/article1.pdf>
- Sapolsky, R. M. (2001). Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(22), 12320–12322. doi: 10.1073/pnas.231475998
- Sapolsky, R. M., Uno, H., Rebert, C. S. & Finch, C. E. (1990). Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *The Journal of Neuroscience*, 10(9), 2897–2902. Recuperado de: <http://www.jneurosci.org/content/10/9/2897.short>
- Schubert, C. (2014). Psychoneuroimmunology of the life span: impact of childhood stress on immune dysregulation and inflammatory disease in later life. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, 64(5), 171–180. doi: 10.1055/s-0033-1357175
- Seligman, M. E. P. (1975). *Helplessness: on depression, development, and death*. New York, NY, US: W H Freeman/Times Books/ Henry Holt & Co.
- Sheline, Y. I. (2000). 3D MRI Studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biological Psychiatry*, 48(8), 791-800. doi: 10.1016/S0006-3223(03)00347-0
- Sheline, Y. I., Sanghavi, M., Mintun, M. A. & Gado, M. H. (1999). Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *The Journal of neuroscience*, 19(12), 5034–5043. Recuperado de: <http://www.jneurosci.org/content/19/12/5034.short>
- Silva, D., Vicente, B. & Valdivia, M. (2015). Factor neurotrófico derivado del cerebro como marcador de conducta suicida en pacientes con trastorno depresivo mayor. *Revista chilena de neuropsiquiatría*, 53(1), 44–52. doi: 10.4067/S0717-92272015000100006
- Starkman, M. N., Gebarski, S. S., Berent, S., & Scheingart, D. E. (1992). Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biological Psychiatry*, 32(9), 756-765. doi: 10.1016/S0006-3223(99)00203-6
- Starkman, M. N., Giordani, B., Gebarski, S. S., Berent, S., Schork, M. A. & Scheingart, D. E. (1999). Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease. *Biological Psychiatry*, 46(12), 1595-1602. doi: 10.1016/S0006-3223(99)00203-6
- Stockmeier, C. A., Mahajan, G. J., Konick, L. C., Overholser, J. C., Jurjus, G. J., Meltzer, H. Y., Uylings, H. B. M., Friedman, L. & Rajkowska, G. (2004). Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biological Psychiatry*, 56(9), 640-650. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.08.022

Relación entre estrés y depresión. Análisis de sus bases neurobiológicas

- Treadway, M. T. & Zald, D.H. (2011). Reconsidering anhedonia in depression: Lessons from translational neuroscience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 537-555. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.06.006
- Trucco, M. (2002). Estrés y trastornos mentales: aspectos neurobiológicos y psicosociales. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 40(2), 8-19. doi: 10.4067/S0717-92272002000600002
- Valdés G., J. L. & Torrealba L., F. (2006). La corteza prefrontal medial controla el alerta conductual y vegetativo: Implicancias en desórdenes de la conducta. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 44(3), 195-204. doi: 10.4067/S0717-92272006000300005
- Van der Kooy, K., Van Hout, H., Marwijk, H., Marten, H., Stehouwer, C., & Beekman, A. (2007). Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *International journal of geriatric psychiatry*, 22(7), 613-626. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gps.1723/pdf>
- Vindel, A. C., Salguero, J. M., Maewood, C., Collado, E. D. & Latorre, J. M. (2012). La depresión en atención primaria: prevalencia, diagnóstico y tratamiento. *Papeles del psicólogo*, 33(1), 2-11. Recuperado de: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3853041>
- Veytia, M., Ivonne, N., Andrade, P. & Oudhof, H. (2012). Depresión en adolescentes: El papel de los sucesos vitales estresantes. *Salud mental*, 35(1), 37-43. Recuperado de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0185-33252012000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Vyas, A., Mitra, R., Rao, B. S. S. & Chattarji, S. (2002). Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *The Journal of Neuroscience*, 22(15), 6810-6818. Recuperado de: <http://www.jneurosci.org/content/22/15/6810.short>
- Wilner, A. P., de Varennes, B., Gregoire, P. A., Lupien, S. & Pruessner, J. C. (2002). Glucocorticoids and hippocampal atrophy after heart transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery*, 73(6), 1965-1967. doi: 10.1016/S0003-4975(01)03502-0
- Zhao, Y., Ma, R., Shen, J., Su, H., Xing, D. & Du, L. (2008). A mouse model of depression induced by repeated corticosterone injections. *European Journal of Pharmacology*, 581(1-2), 113-120. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.12.005