ESTRÉS Y DEPRESIÓN: HIPÓTESIS NEUROENDOCRINAS

Juan Carlos Brenes Sáenz y Odir Rodríguez Villagra
Universidad Católica de Costa Rica, Escuela de Psicología, Centro de Investigaciones Psicológicas Avanzadas, Laboratorio de Psicobiología

Resumen

La hipótesis que ha dominado el conocimiento de la depresión durante los últimos 50 años (hipótesis de las monoaminas), está siendo desplazada por el desarrollo de otros modelos psicobiológicos. Uno de los modelos más importantes es el de la disfunción del eje hipotalámico – hipofisiario – suprarrenal (HHS), que relaciona los acontecimientos estresantes de la vida con un proceso subyacente de sensibilización, condicionamiento y plasticidad nerviosa. La participación de sistemas moduladores complementarios a la actividad del eje HHS (el factor liberador de corticotrofina, los receptores de los glucocorticoides y la arginina vasopresina) y la evidencia que vincula al mismo con una alteración en los niveles de serotonina, noradrenalina y dopamina, fortalecen las hipótesis neuroendocrinas de la depresión.

Palabras Clave: Estrés, depresión, sistema neuroendocrino, monoaminas.

Abstract

The hypothesis that has dominated the knowledge of the depression during the last 50 years (hypothesis of monoamines), is being displaced by the development of other psychobiological models. The hypothalamic -pituitary– adrenal axis (HPA) dysfunction, is one of the most important new models that relates aversive life events to an underlying process of sensitivity, conditioning and nervous plasticity. The participation of HPA axis complementary modulators activity (corticotrophin release factor, the glucocorticoid receptors and the vasopressin feedback regulation) and the evidence that related this axis with a serotonin, noradrenaline and dopamine alteration levels, fortifies the neuroendocrinological hypotheses of depression.

Keywords: Stress, depression, neuroendocrine system, monoamines.

Introducción

La depresión es un trastorno del estado del ánimo que se presenta en un alto porcentaje de la población mundial, por lo que se considera a esta enfermedad como una de las que poseen mayor impacto sobre la salud pública (Yadid et al., 2000). Algunos reportes estadísticos muestran que el 17 % de la población padece de depresión mayor, y un 35% algún desorden afectivo, incluidas la distimia y la depresiones menores recurrentes (Angst, 1995).

A pesar de la gran cantidad de investigación que se ha realizado en las últimas décadas acerca de la biología de la depresión, todavía es escaso el conocimiento sobre el papel de los factores biológicos en la etiología y patogénesis de la depresión mayor (Thase y Howland, 1995). La mayoría de las teorías de la depresión hipotetizan alteraciones en uno o mas de los sistemas neuroquímicos del cerebro. La investigación se ha centrado fundamentalmente en el papel que juegan varios neurotransmisores del sistema nervioso central, en concreto, las catecolaminas noradrenalina y dopamina, la indolamina serotonina y el neurotransmisor acetilcolina.

La depresión, desde el punto de vista biológico, puede entenderse como una anormalidad en la regulación en uno o más de los siguientes sistemas neuroconductuales: 1) facilitación conductual; 2) Inhibición conductual; 3) grado de respuesta al estrés; 4) ritmos biológicos y el procesamiento ejecutivo cortical de la información. El déficit en estos sistemas podría ser heredado o adquirido. Incluso, una explicación más plausible, sería que las anormalidades en alguno de estos sistemas, se producen como consecuencia de la interacción entre los sucesos estresantes que se experimentan en la vida y la vulnerabilidad biológica de los individuos. (Post, 1992; Thase y Howland, 1995; Yadid et al. 2000)

Monoaminas y Depresión

Las hipótesis de las monoaminas como una explicación psicobiológica de la depresión, ha dominado nuestros conocimientos sobre esta enfermedad en los últimos 50 años. La introducción en los años 50 de los primeros antidepresivos químicos inició una nueva era en el tratamiento de la depresión. Ambos tratamientos, los inhibidores de

la monoamino – oxidasa (IMAO), y los tricíclicos (ATC) no fueron diseñados para tratar la depresión; "sus efectos secundarios" sobre el estado del ánimo fueron evidenciados mucho tiempo después (Nestler, 1998). A partir de ese momento la investigación se centró sobre los mecanismos bioquímicos de los IMAO y los ATC, es decir la facilitación de la neurotransmisión de las monoaminas (noradrenalina y serotonina), siendo ésta una hipótesis que, parcialmente, ha sido convincente para explicar la fisiopatología de la depresión (Hindmarch, 2001). Para Joseph Schildkraut y Seymour Kety (1967) (Schildkraut, 1965), quienes formularon la hipótesis de las monoaminas, la depresión se produce por un descenso en la actividad sináptica de conexiones que empleaban neurotransmisión de monoaminas (noradrenalina y serotonina). Esta disminución sucede principalmente en los circuitos hipotalámicos y límbicos y en sus proyecciones corticales.

Se proponía entonces que algunas, si no todas las depresiones, se asociaban a una absoluta o relativa deficiencia de catecolaminas, particularmente noradrenalina; y que la elación estaba asociada al exceso de tales aminas.

Estudios con animales utilizando Iproniazida (el primer IMAO) mostraban una estimulación comportamental que fue atribuida a la elevación de noradrenalina cerebral más que a la de serotonina. Se sabía además que la Imipramina (antidepresivo tricíclico) interfería con la recaptación de noradrenalina en tejidos periféricos y proveía un mecanismo para la sensibilización de las sinapsis adrenérgicas centrales. A pesar de ello, se dejaba abierta la posibilidad, basados en la fenomenología clínica, de que la depresión no representaba una entidad homogénea única, y que efectos simultáneos de las indolaminas, otras aminas, hormonas y cambios iónicos participaban también en la bioquímica de los trastornos del afecto.

A partir de ésta hipótesis se han desarrollado varias generaciones de antidepresivos que se han diferenciado básicamente por su mecanismo de acción y por la selectividad sobre los distintos receptores pre y pos - sinápticos (Thase y Howland, 1995). La principal estrategia farmacológica ha sido el desarrollar fármacos que inhiban la recaptura específica del neurotransmisor, como lo son los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), o los inhibidores selectivos de la recaptura de la noradrenalina (IRNA), los de acción doble (serotonina y noradrenalina) introducidos

recientemente (Blier, Haddjeri, Szabo y Donj, 2001) y los inhibidores selectivos de la recaptura de dopamina, por ejemplo el Bupropión inicialmente utilizados para el tratamiento de la adicción a la nicotina.

La mayor selectividad por los receptores ha mejorado la tolerabilidad, reduciendo buena parte de los efectos secundarios que comprometían la adherencia del tratamiento, pero no han mejorado sustancialmente la capacidad para revertir un cuadro depresivo, en comparación con los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los inhibidores de la monoamino – oxidasa originales (Nestler, 1998). Básicamente los nuevos antidepresivos poseen la misma característica distintiva de los antiguos, es decir la potenciación a corto plazo de la neurotransmisión monoaminérgica (Hindmarch, 2001).

A falta de una teoría mecanicista que vincule los diversos factores que participan en la depresión, la hipótesis de las monoaminas ha permanecido a pesar de su incapacidad para dar explicación sobre algunas incongruencias, como por ejemplo que drogas que facilitan la transmisión monoaminérgica, como la cocaína y la anfetamina, no son eficaces en el tratamiento de la depresión (Nestler, 1998). (Ver tabla 1).

Tabla 1
Contradicciones de las hipótesis monoaminérgicas en los trastornos afectivos

No existe una evidencia consistente de una reducción de la síntesis de monoaminérgicas o de una incremento de su degradación en pacientes depresivos
Existen evidencias contrastadas de niveles bajos de metabolito del NA urinario, de concentraciones bajas de 5 – HIAA en LCR y elevaciones de las catecolaminas en LCR en algún subgrupo de pacientes depresivos
Precursores de las monoaminas (Triptófano, Tirosina, L-DOPA) no poseen efectos antidepresivos consistentes
Drogas agonistas de las catecolaminas (cocaína y anfetaminas) no tienen efectos equivalentes a los de los antidepresivos
La reserpina y otras drogas depleccionantes de monoaminas inducen depresión en individuos vulnerables
No existe una correlación entre la latencia bioclínica de los antidepresivos y sus conocidas acciones neuroquímicas inmediatas

(Modificado de Gastó, 1998; Nestler, 1998; Blier y et al., 2001)

Además la hipótesis de las monoaminas no puede vincular de manera concluyente la acción bioquímica a corto plazo de los antidepresivos sobre las concentraciones monoaminérgicas con su efecto clínico tardío, de 10 a 14 días, ni puede explicar el mecanismo de acción de los antidepresivos que resultan eficaces, pese a ser inhibidores muy débiles de la transmisión de monoaminas, como por ejemplo el

iprindol, o de manera incongruente, pese a aumentar la captación de monoaminas. (ej., tianeptina). En comparación con otros campos de la farmacología y de las ciencias de la salud, no se ha progresado en el conocimiento de la fisiopatología de la depresión ni en la producción de antidepresivos verdaderamente novedosos (Hindmarch, 2001).

De las limitaciones anteriores que posee la hipótesis de las monoaminas se deriva la necesidad de explorar otros modelos biológicos que permitan una explicación integradora y heurística, con mecanismos etiológicos concatenados, que den sentido a la heterogeneidad de síndromes que forman parte del complejo grupo de los desórdenes del estado del ánimo.

Alteraciones Neuroendocrinas en la Depresión

Hiperactividad del eje Hipotalámico – hipofisiario – suprarrenal (HHS)

Se ha establecido una relación entre los acontecimientos estresantes de la vida con el comienzo de la depresión y su gravedad (Thase y Howland, 1995). Durante los últimos años se ha obtenido evidencia, acerca de una estrecha relación entre eventos altamente aversivos como por ejemplo la pérdida de un progenitor, el abuso físico o sexual, y un aumento en la vulnerabilidad de padecer de un desorden de ansiedad o afectivo (Hindmarch, 2001).

Según un estudio realizado por Nemeroff, Owens, Bissette, Andorn y Stanley (1998) de la Universidad de Emory el primero, (citado por Ezzell, 2003), las experiencias aversivas en etapas tempranas de la vida, pueden alterar el funcionamiento de las neuronas encargadas de controlar el factor liberador de corticotrofina (CRF), y en consecuencia desequilibrar el eje HHS. Esta alteración temprana deja una especie de huella bioquímica en el cerebro, que hace a las personas propensas a reaccionar de forma exagerada al estrés en etapas posteriores de sus vidas y con esto, más vulnerables a la depresión. Esta huella bioquímica podría estar mediada por algunas monoaminas, como por ejemplo la serotonina, siendo esta afirmación consistente con la hipótesis que apunta a un desequilibrio en este sistema de neurotransmisión.

La respuesta neuroendocrina a cualquier amenaza real o percibida (estímulo aversivo inductor de estrés) está mediada por el eje hipotalámico – hipofisiario – suprarrenal (HHS). Esta cascada es iniciada en el sistema nervioso central por el CRF

en el hipotálamo, con el fin de estimular los receptores de la adenohipófisis. Ésta responde estimulando la producción de corticotrofina (ACTH), que a su vez estimula la liberación de clucocorticoides (cortisol) por la corteza suprarrenal (Carlson, 1996; Rozensweig, Leiman, y Breedlove, 1999; Hindmarch, 2001).

Se ha confirmado recientemente que la Arginina Vasopresina (AVP) es un cosecretagogo del CRF, que se expresa conjuntamente con éste factor en situaciones estresantes. La AVP actúa sobre los receptores de la AVP de la adenohipósfisis e induce un incremento considerable de la liberación de ACTH mediante interacción sinérgica con el CRF al nivel del segundo mensajero (Scott y Dinan, 1998). Desde hace muchos años se han llevado a cabo numerosos trabajos donde se ha estudiado la relación entre un eje HHS anormal y la depresión, donde se ha encontrado que entre 1 y 2 tercios de los pacientes deprimidos muestran una hiperactividad de dicho eje. La presencia de hipercortisolemnia, ha sido ampliamente documentada en pacientes deprimidos (Dinan, 2001).

Otros hallazgos que apoyan la relación entre una alteración endocrina y los desórdenes afectivos, es la correlación entre ánimo depresivo en la enfermedad de Cushing y niveles elevados de cortisol en plasma (Scott y Dinan, 2001). Además coincide la normalización de la hipercortisolemia asociada a Cushing con la recuperación clínica, lo que también sugiere que la hipercortisolemia es un estado concomitante con la depresión, y no un estado causativo, probablemente dependiente de un tercer factor desencadenante en el eje HHS (Thase y Howland, 1995).

Se han realizado numerosas pruebas para corroborar el efecto del cortisol en plasma. Uno de los hallazgos más consistentes en los pacientes depresivos es su incapacidad para suprimir el cortisol plasmático en 1mg de dexametasona (prueba de supresión de la dexamentasona) (Maes, De Ruyter, Hobin, y Suy, 1986), donde se ha encontrado que la administración de esta sustancia suprime las concentraciones plasmáticas de ACTH, beta endorfinas y cortisol en menor grado y durante menos tiempo en pacientes deprimidos que en los sujetos control. En las pruebas de CRF, se vigilan las concentraciones de ACTH y cortisol en respuesta a la administración intravenosa de CRF. Numerosos estudios han encontrado en todos los casos que al administrar CRF a pacientes depresivos se disminuye la producción de ACTH. Otros

estudios sugieren una posible base genética para una potencial disfunción del HHS en la depresión, al encontrar una perturbación en la función del HHS en personas no deprimidas sanas pero con antecedentes familiares de trastornos afectivos.

Factor liberador de corticotrofina

El CRF administrado a nivel central en animales de laboratorio produce cambios fisiológicos y conductuales casi idénticos a los observados en el estrés, por ejemplo aumento en la frecuencia cardiaca y de la presión arterial media, inducción de comportamiento de acicalamiento y reducción de los consumos de alimentos, así como refuerzo de las respuestas motoras a los factores estresantes (Dunn y Berrridge, 1990) Estos efectos se pueden corregir con un antagonista de los receptores CRF y son independientes de la actividad del eje HHS (Arborelius, Owens, Plostsky, y Nemeroff, 1999). Algunos antagonistas selectivos de los receptores CRF ejercen una actividad ansiolítica y antidepresiva en modelos conductuales animales. En seres humanos se han observado elevaciones de los niveles de CRF en el LCR (Líquido Cefalorraquídeo) de pacientes deprimidos (Nemeroff, Owens, Bissette, Andorn y Stanley, 1988). En estudios de necropsia se han encontrado concentraciones elevadas de CRF y una mayor expresión del ARN mensajero (ARNm) de CRF en el hipotálamo de personas con depresión. En animales de laboratorio se han comprobado que el sistema colinérgico estimula la liberación de CRF en el núcleo paraventricular y la infusión de colimiméticos como la fisostigmina y arecolina, incrementa significativamente los niveles de corticosterona tanto en el humano como en la rata (Ratana, Bonilla, Vásquez y Velásquez, 2001). El tratamiento neonatal a ratas machos con clomipramina produce, durante la edad adulta, un cuadro que semeja la depresión endógena humana considerándose por ello un modelo animal de depresión.

Arginina vasopresina

Algunos trabajos recientes indican que los antagonistas de la vasopresina pueden ejercer efectos antidepresivos. En un estudio de Dinan, Lavelle, Scott, Newell, Medbak, y Grossman (1999) se observó que durante la depresión la responsabilidad de la regulación del eje HHS pasaba del CRF al AVP, lo que implica que es improbable que un antagonista del CRF corrija las anomalías del eje HHS observadas en la depresión. EL bloqueo del receptor de AVP representaría una estrategia farmacológica más

adecuada (Dinan, 2001). En otros estudios (Hindmarch, 2001), se encontró que sujetos que presentaban una depresión mayor y que además estaban sometidos a condiciones de estrés, los niveles de la arginina vasopresina y la oxitocina en plasma, estaban significativamente más elevados en comparación con los controles (Scott y Dinan, 2001).

Receptores de los glucocorticoides (RGs)

En el cerebro existen al menos dos tipos de receptores de glucocorticoides: los receptores mineralocorticoides (RMs, tipo I), localizados principalmente en las regiones septales y del hipocampo y responsables de controlar la actividad basal del eje HHS, y los receptores de glucocorticoides (RGs, tipo II), situados en la adenohipófisis y ampliamente difundidos por el sistema nervioso central, e implicados en la regulación del eje HHS mediante mecanismos de retroacción negativa (Hindmarch, 2001). Esta retroacción parece esencial para atenuar la activación del eje HHS inducida por el estrés e interrumpir la secreción de más glucocorticoides. Por lo tanto, se ha insinuado que una alteración primaria del número y la función los RGs o RMs contribuirían a la fisiopatología de la depresión. Las investigaciones iniciales han indicado que el tratamiento antiglucorticoideo puede se eficaz por sí mismo o como complemento del tratamiento de la depresión mayor (Murphy, 1997). Los resultados de estudios preliminares también indican que el tratamiento con dexametasona en dosis bajas (Maes et al., 1986), un antagonista de los glucocorticoides, puede tener efectos antidepresivos. Otros estudios se están llevando a cabo para comprobar que si los cambios neuroendocrinos y del estado del ánimo inducidos por la dexametasona se mantienen a largo plazo (Murphy, 1997, Dinan, 2001).

Por otro lado, los antidepresivos incrementan la expresión de receptores para glucocorticoides, disminuyen la expresión de tirosina-hidroxilasa (enzima indispensable en la formación de noradrenalina) y AMPc (adenosin-monofosfato cíclico) a nivel de neuronas del locus coeruleus (inhibiendo su tasa de disparo) e incrementan la expresión de los factores neurotrópicos derivados del cerebro (FNDC).

El pretratamiento a largo plazo con antidepresivos, por ejemplo, conduce al bloqueo del efecto estresante inducido por la tirosina-hidroxilasa (Melia, Nestler y

Duman, 1992). Estos efectos señalan que los antidepresivo no sólo modifican la expresión neuronal, sino también la actividad del HHS. El incremento producido en el número de receptores para glucocorticoides (RGs) a nivel hipotalámico por acción de los antidepresivos permite el retorno del eje HHA a niveles de actividad normales (Seckl y Fink, 1992). La Desipramina, en dos estudios diferentes, condujo a un incremento en el ARNm (ácido riboxinucléico mensaje) de RGs en ratones transgénicos con actividad alterada de los RGs. Este efecto se produjo incluso en aquellos ratones con destrucción del sistema noradrenérgico por medio de la neurotoxina DSP4 (Pepin, Pothier, y Barden, 1992; Rossby, Nalepa, Huang, 1995). La administración de Amitriptilina y la terapia electroconvulsiva (TEC) también incrementaron los niveles de RGs hipocámpicos pero luego de dos semanas de administración (Seckl y Fink, 1992 ; Przegalinski, Budziszewska y Siwanowicz, 1993). La administración de ISRS, por otro lado, produce un incremento en la CRH a nivel de la hipófisis, y agonistas del receptor 5-HT1A como Buspirona e Ipsapirona, incrementan la ACTH y el cortisol (Delbende, Delarue, Lefebvre, 1992).

Conclusión

En concordancia con lo mencionado por Gastó (1998), el estado actual de la hipótesis sobre la implicación del eje HHS en la depresión apuntan a que:

1. Existe un aumento en las concentraciones centrales de CRF que induce una hiperactividad del eje HHS.

2. Una disfunción de la retroacción negativa en los receptores glucocorticoides centrales y corticotróficos hipofisiarios produce una hiperactividad del eje HHS inducida por el estrés.

3. Algunos antagonistas selectivos de los receptores CRF ejercen una actividad ansiolítica y antidepresiva en modelos animales y en pacientes clínicos.

4. Esta actividad del CRF puede ser relativamente independiente de la actividad del eje HHS y puede ser estimulada por el sistema colinérgico.

5. Los pacientes depresivos presentan una actividad anormal de diversos sistemas hormonales (ACTH – cortisol) acoplados al sistema simpático –

suprarrenal, esta actividad anormal se traduce en una retroalimentación positiva de los glucocorticoides.

6. La pérdida de control de estructuras neuronales subcorticales (hipocampo) está relacionado con cambios en la tasa de disparo neuronal, provocada por depresión a largo plazo en los campos CA1 y CA3 del hipocampo, degenerado por efecto de los glucorticoides.

7. También se encuentran vinculadas zonas troncoencefálicas (locus ceruleus y núcleo del rafé) lo que afirma la participación de los sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos.

8. Los glucorticoides pueden producir cambios en el metabolismo energético cerebral dando lugar a cambios tisulares (transitorios o permanentes) que correlacionan con el fenómeno de hipofrontalidad descrito en pacientes depresivos y en modelos animales.

9. El CRF es un buen punto de enlace entre la teoría de las monoaminas y la teoría Neuroendocrina de la depresión, debido a que dicha sustancia regula la tirosina-hidroxilasa (TH), enzima limitadora de la velocidad de síntesis de la Noradrenalina; parece ser que la regulación a la baja de la expresión del ARNm del la TH es un mecanismo frecuente y común del tratamiento con antidepresivos.

10. Estos efectos anteriores señalan que los antidepresivos no sólo modifican la expresión neuronal, sino también la actividad del HHS.

Por último, se necesita más investigación dirigida a fortalecer la evidencia que vincule los cambios en la neurotransmisión con la actividad neuroendocrina. Debe de evaluarse el efecto a largo plazo que tiene el estrés en etapas tempranas sobre la plasticidad, sensibilidad y condicionamiento de las respuestas emocionales ante estímulos aversivos futuros y novedosos. Sin duda, estos modelos ofrecerán una ventana para una generación de fármacos antidepresivos con mecanismos de acción distintos a los tradicionales.

Referencias

Angst,J. (1995). The epidemiology of depressive disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 5, 95-98.

Arborelius, L., Owens, M.J., Plostsky, P.M. y Nemeroff, C.B., (1999). The rol of corticotrophin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *Journal of Endocrinology*, 160, 1-12.

Blier, P., Haddjeri, N., Szabo, ST. y Donj, J. (2001). Enhancement of serotonergic function – a sometimes insufficient cause of antidepressive action. *Journal of Human Psychopharmacological Clinical Experimental,* 16, 23– 28.

Carlson, N. (1996). *Introducción a la Psicología Fisiológica*. México: Prentice-Hall

Ezzell, C. (2003). La Neurociencia del Suicidio. *Scientific American (México)*, 10, 34-41.

Delbende, C., Delarue, C. y Lefebvre, H. (1992). Glucocorticoids, transmitters, and stress. *British Journal of Psychiatry*, 15, 24-35.

Dinan, TG., Lavelle E, Scott, LV., Newell – Price J., Medbak, S. y Grossman AB. (1999). Desmopressin normalizes the blunted adrenocorticotrophin response to corticotrophin – releasing hormone in melancholic depression: evidence of enhanced vasopressinergic responsivity. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolic*, 84, 2238 – 2240.

Dinan, TG. (2001). Novel approaches to the treatment of depression by modulating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental*, 16, 89-93.

Dunn, A.J. y Berrigge, C.W. (1990). Physiological and behavioral responses to corticotrophin-release factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress response?. *Brain Research: Brain Research Review*, 15, 71-100.

Gastó, C. (1998). Bases Biológicas de los Trastornos del Estado del Animo. *Psicología Conductual*, .6, 2, 217 – 252.

Hindmarch, I. (2001). Enlargement of the depression mould: Further than of monoamines hypothesis. *Journal of Human Psychopharmacological Clinical Experimental,* 16, 203 – 218.

Liesbeth van Londen, J.G., Godfried van Kempen, M. J., Ank C Frankhuijzen-Sierevogel, Victor, M. W., Edo A van der Velde y David De Wied. (1997). Plasma Levels of Arginine Vasopressin Elevated in Patients with Major Depression. *Neuropsychopharmacology* 17, 284-292.

Maes, M., De Ruyter, M., Hobin, P y Suy, E. (1986). The dexamethasone suppression test, the Hamilton depression rating scala and the DSM – III depression categories. *Journal of Affective Disorders*, 10, 207 – 214.

Melia, K.R., Nestler, E.J. y Duman, R.S. (1992). Chronic imipramine treatment normalizes levels of tyrosine hydroxylase in the locus coeruleus of chronically stressed rats. *Psychopharmacology*, 108, 23-26.

Murphy, B.E. (1997). Antiglucocorticoid therapies in major depression: a review. *Psychoneuroendocrinology*, 22, 125-132.

Nemeroff, C.B., Owens, M.J., Bissette, G., Andorn, A.C. y Stanley, M. (1988). Reduced corticotrophin-releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Archives of General Psychiatry*, 45, 577-579.

Nestler, EJ. (1998). Antidepressant treatments in the 21st century. *Biological Psychiatry*, 44, 526 – 533.

Pepin, M-C., Pothier, F. y Barden, N. (1992). Antidepressant drug action in a transgenic mouse model of the endocrine changes seen in depression. *Molecular Pharmacology,* 42, 991-995.

Post, R.M. (1992). Trasduction of psychosocial stress into neurobiology of recurrent affective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 49, 35 – 48.

Przegalinski, E., Budziszewska, B. y Siwanowicz, J. (1993). The effect of repeated combined treatment with nifedipine and antidepressant drugs or electroconvulsive shock on the hippocampal corticosteroid receptors in rats. *Neuropharmacology*, 32, 1397-1400.

Ratana, S., Bonilla, H. Vázquez y G. Velázquez, J. (2001). Estimulación colinérgica del eje Hipotalámico –Hipofisiario - Adrenal en un modelo animal de depresión. *Salud Pública y Nutrición.* Edición Especial, 2.

Rosenzweig, M., Leiman, A. y Breedlove, S. (1999). *Biological Psychology: An Introduction to Behavioral, Cognitive and Clinical Neuroscience.* Second Edition. Sinauer Associates, Inc.: Massachusetts, USA.

Rossby, S.P., Nalepa, I. y Huang, M. (1995). Norepinephrine-independent regulation of GRH mRNA in vivo by a tricyclic antidepressant. *Brain Research*, 687, 79-82.

Schildkraut, J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry,* 122, 509 -522.

Schildkraut, J. y Kety, S. (1967). Biogenic amines and emotion. *Science*, 156, 21 – 30.

Seckl, J.R. y Fink, G. (1992). Antidepressants increase glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in rat hippocampus in vivo. *Neuroendocrinology*, 55, 621-626.

Scott L.V. y Dinan TG. (1998). Vasopressin and the regulation of hypothalamic – pituitary – adrenal axis function: implications of the pathophysiology of depression. *Life science,* 62, 1985 – 1998.

Scott L.V. y Dinan TG. (2001). Novel approaches to the treatment of depression by modulating the hypothalamic – pituitary – adrenal axis. *Journal of Human Psychopharmacological Clinical Experimental,* 16, 89 – 93.

Thase, M.E. y Howland, RH. (1995). Biological processes in depression: An updated review and integration. En E. Beckman y W. Leber (dirs.), *Handbook of depression* (pp. 213 – 279). Nueva York: Guilford.

Yadid, G., Nakash, R., Deri, K.K, Tamar, F., Kinor, N., Gispan, I y Zangen, A. (2000). Elucidation of the neurobiology of depression: insights from novel genetic animal model. *Progress in Neurobiology*, 62, 353-378.