

HALLAZGOS RECIENTES EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESION

Charles B. Nemeroff, MD, Ph.D.*

*Canst thou not minister to a mind diseased?
Pluck from the memory a rooted sorrow,
Raze out the written troubles of the brain,
And with some sweet oblivious antidote
Cleanse the stuffed bosom of that perilous,
Stuff which weighs upon the heart?*

—William Shakespeare, Macbeth

Resumen

Hallazgos recientes han aumentado significativamente nuestra comprensión sobre el fisiopatología de la depresión. Ha habido un importante aumento en nuestro entendimiento de la eficacia y la tolerabilidad de los tratamientos disponibles actualmente. La última base de datos ha demostrado en forma convincente que existe una gran necesidad no satisfecha para más de la mitad de pacientes deprimidos quienes no logran la recuperarse después de haber recibido tratamiento con una monoterapia de antidepressivos.

Palabras clave: depresión, fisiopatología, antidepressivos, eficacia, tolerabilidad

Summary

Recent findings have substantially increased our understanding of the pathophysiology of depression. There has been a correspondingly significant increase in our understanding of the efficacy and tolerability of currently available treatments. The latter database has convincingly demonstrated a large unmet need for the more than one half of depressed patients who fail to achieve remission after an adequate trial of antidepressant monotherapy.

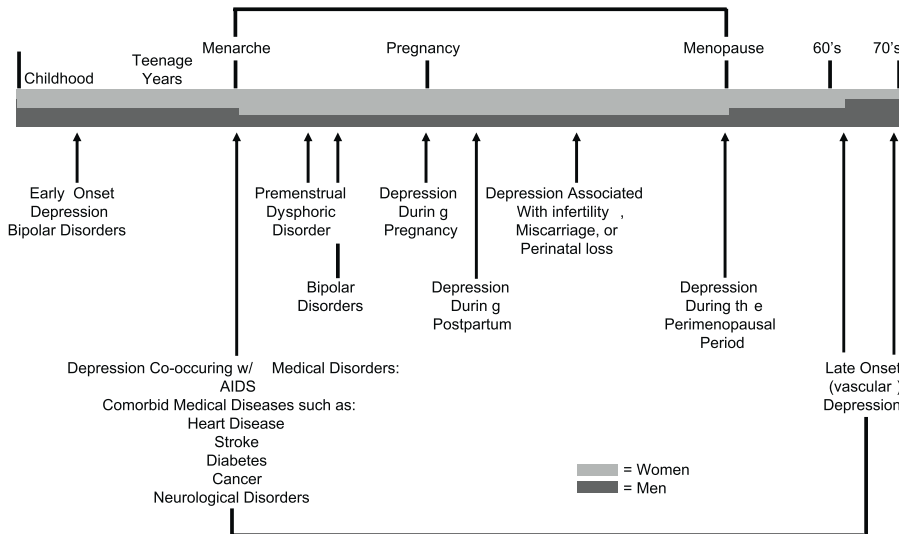
Key words: depression, pathophysiology, antidepressants, efficacy, tolerability

* Médico Psiquiatra. Profesor en Psiquiatría Emory University, Atlanta, Georgia, USA.
enemero@emory.edu

A pesar de nuestra mayor comprensión sobre su fisiopatología y tratamiento, la depresión sigue siendo altamente prevalente, y es responsable del mayor número de incapacidades que cualquier otro desorden en el mundo entero. En realidad, las tasas de depresión grave en los Estados Unidos han aumentado significativamente en la década desde 1.991- 1.992 hasta el 2.001-2.002, pasando del 3.33 % al 7.06 % (1). Es el factor de riesgo más importante para el suicidio, una causa de muerte líder a nivel mundial, especialmente en adolescentes, adultos jóvenes, y personas de edad. Efectivamente,

el suicidio es la tercera causa líder de muerte en niños y adolescentes y la depresión infantil y el trastorno bipolar son comunes, aunque todavía bastante sub-estudiados. La depresión es también un importante factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular incluyendo el infarto del miocardio y la enfermedad cardíaca congestiva (2) y la pobre respuesta al tratamiento en estos pacientes. La Figura 1 resume los principales desórdenes del estado de ánimo en el ciclo de vida y los criterios de diagnóstico para la depresión severa.

Figura 1. Desórdenes del Estado de Animo en el Ciclo de Vida



Todavía no existen test biológicos útiles validados, para la depresión y ninguno hay que pueda predecir en forma confiable una respuesta a uno o a otro de los tratamientos

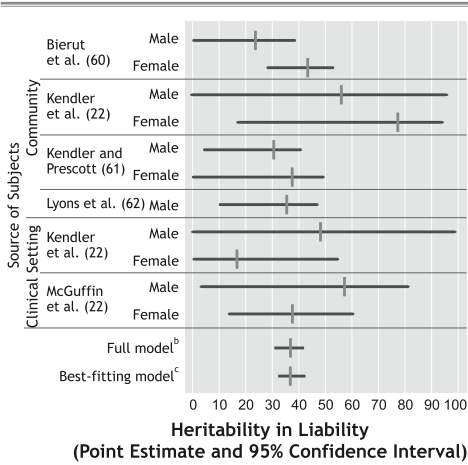
bien establecidos y efectivos para la depresión, excepto quizás, las concentraciones del medicamento en plasma de los antidepresivos más antiguos y los antidepresivos tricíclicos.

clicos con susceptibilidad de efectos secundarios. Similarmente, aunque, existen algunos candidatos promisorios que están surgiendo como biomarcadores, tales como la expresión de un gene o marcadores tumorales, que cambien confiablemente como una función de la respuesta del tratamiento a los antidepresivos o la psicoterapia, (ejemplo, el antígeno prostático específico, el cual se utiliza para monitorear la eficacia en el tratamiento del cáncer de próstata).

De considerable preocupación es el conocimiento relativamente reciente surgido de varios estudios a gran escala, sobre eficacia y efectividad, que los antidepresivos disponibles actualmente y la psicoterapia, en particular la terapia de comportamiento cognitivo (CBT), aunque claramente más efectiva que el placebo, son monoterapias asociadas con una respuesta (un 50 % o más de mejoría en los síntomas depresivos) y la remisión, (retorno al estado pre-mórbido) tasas que son claramente inaceptablemente bajas. La combinación o el aumento de terapias comprendidas, respectivamente, por más de un medicamento antidepresivo, o un antidepresivo y un segundo medicamento no antidepresivo para mejorar los efectos del antidepresivo, y una combinación de farmacoterapia / psicoterapia, aunque sub-estudiado, parece estar asociado con unas mejores respuestas terapéuticas que la monoterapia. Sin embargo, la mayor ocurrencia de efectos secundarios,

frecuentemente, pero no siempre asociados con la prescripción concomitante de dos medicamentos, y el mayor costo del tratamiento combinado con psicoterapia y farmacoterapia o dos medicamentos son importantes obstáculos que previenen su adopción clínica mayorista. Segundo, con pocas excepciones, existe muy poca evidencia actual de una mayor eficacia que apoye un cambio en la práctica clínica. Los resultados a gran escala del National Institute of Mental Health, (NIMH) el cual patrocina un estudio clínico para el tratamiento de salud mental del STAR * D, con sus frustrantes de remisión del 28 % al 33 %, dependiendo de la medición de resultados, después de hasta 14 semanas de tratamiento con un inhibidor selectivo de absorción de Serotonina (SSRI), citalopram, destacan la importancia vital de hacer mayores estudios que busquen entender mejor la patogénesis y la pato-fisiología de la depresión (3). Se requiere contar con una completa comprensión de los factores genéticos y ambientales que contribuyen a la depresión y su neurobiología asociada antes de que se puedan desarrollar e implementar nuevas estrategias racionales de tratamiento basadas científicamente. Aproximadamente una tercera parte del riesgo de desarrollar depresión es heredada (Figura 2) y dos terceras partes es ambiental (4). Existen muchos nuevos hallazgos y direcciones de investigación que requieren de un seguimiento inmediato debido a que han surgido recientemente uno

Figura 2. Genetics of Major Depressive Disorder



Note: †Aggregate valued across studies of heritability in liability to major depression.
 Reproduced from Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS: Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1552-1562

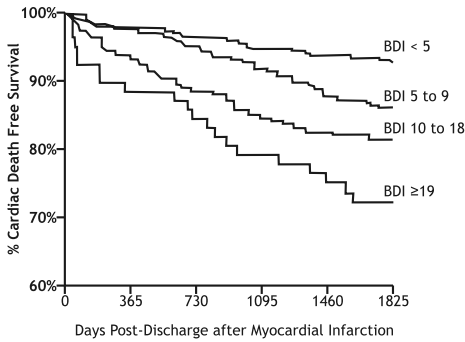
o más cambios en la práctica clínica- en diagnósticos, la elección de los tratamientos actualmente disponibles, y el desarrollo de novedosos tratamientos. En este artículo, he revisado varios importantes hallazgos novedosos relacionados con nuestro actual entendimiento de las alteraciones cerebrales de los desordenes del estado de ánimo incluyendo interacciones entre genes y el entorno, la imagenología cerebral estructural y funcional y neuroquímica. Hablamos sobre la actual sub-tipificación de los desordenes del estado de ánimo con un enfoque en la severidad de la depresión, los grupos de síntomas, y la biología y la respuesta al tratamiento, lo cual sugiere la existencia de endofenotipos. Igualmente he tratado el tema sobre ciertas importantes controversias en el campo,

incluyendo el uso de SSRIs en niños y adolescentes y si los SSRIs aumentan el suicidio en ciertas poblaciones de pacientes Finalmente, describimos nuevos datos o tratamientos no farmacológicos.

DEPRESION Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

En las últimas dos décadas ha surgido una notoria relación entre la depresión y la enfermedad cardiovascular. Aunque varios desordenes médicos presentan poco usualmente altas tasas de co morbilidad con el síndrome de la depresión, la relación entre la depresión y la enfermedad cardiovascular se ha estudiado más completamente. Además, de las altas tasas de prevalencia de depresión en pacientes con enfermedad arterial coronaria, existe ahora el hallazgo recientemente documentado de que pacientes con depresión co mórbida y varios desordenes cardiovasculares tienen un pronóstico mucho peor que aquellos que no presentan co morbilidad de depresión. Por lo tanto, los pacientes que presentan depresión co mórbida después de un infarto del miocardio presentan una mayor probabilidad de muerte por causas cardiacas que pacientes similares sin depresión, y, aun más, la severidad de la depresión es inversamente relacionada con la sobrevida a largo plazo. (Figura 3.) Esta relación, ha sido observada también en pacientes después de by-pass coronario, cirugía de bypass, y pacientes con hipertensión sistólica aislada.

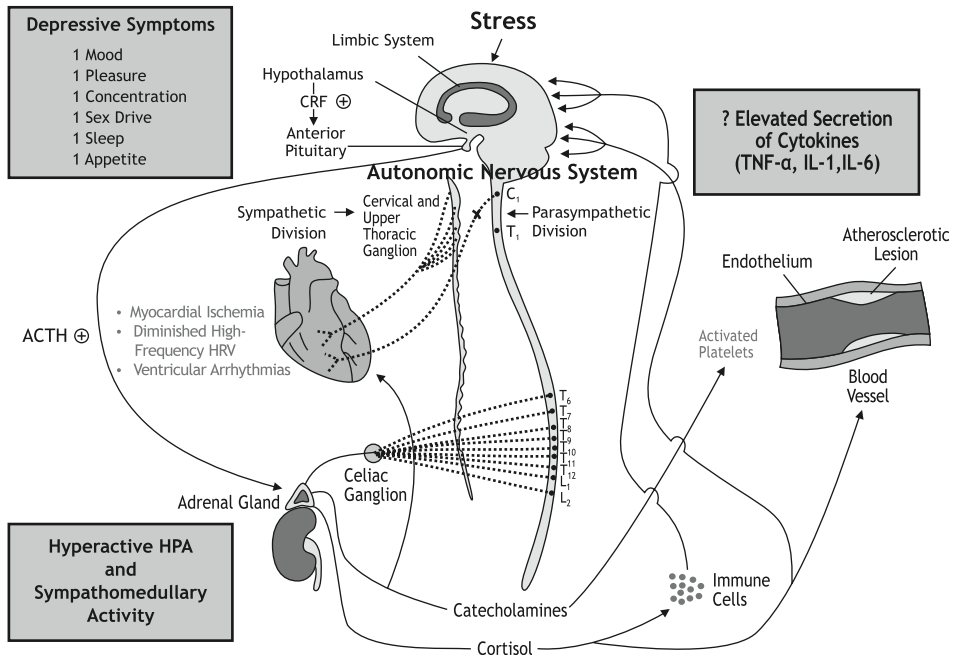
Figura 3. Long-Term Survival after Myocardial Infarction in Relation to Beck Depression Inventory Score during Hospitalization



Note: Reproduced from Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG: Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105:1049–1053.

Quizás, inclusive más extraordinario ha sido la repetida observación de que la depresión es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiaca isquémica - efectivamente, es un factor de riesgo tan importante como lo son los valores lipídicos en sangre, o el tabaquismo. La investigación para determinar el mecanismo por medio del cual la depresión aumenta el desarrollo de enfermedad arterial coronaria y los malos resultados en pacientes con enfermedad cardiovascular nos ha llevado a los siguientes hallazgos. (Figura 4).

Figure 4. Relationship Between Major Depression and Cardiovascular Disease



Note: TNF-, tumor necrosis factor-; IL, interleukin.

1. Los pacientes deprimidos presentan múltiples defectos en la cascada de coagulación plaquetaria, resultando en un mayor riesgo de la probabilidad de formación de trombos y la posibilidad de un próximo evento de infarto del miocardio y accidente cerebro vascular.
2. Desde hace tiempo se sabe que la inflamación juega un importante papel en la patofisiología de la enfermedad cardiovascular, y ahora existe una evidencia considerable de que los pacientes deprimidos demuestran un aumento en varios marcadores de inflamación incluyendo citocinas inflamatorias tales como interleucina 6, y factor de necrosis tumoral.
3. La variabilidad del ritmo cardiaco (HRV) es una medida bien validada de la habilidad del corazón para responder ante la demanda fisiológica. La reducción en el HRV es un factor de riesgo bien establecido para sufrir un infarto del miocardio. Varios estudios han revelado que los pacientes deprimidos sin enfermedad cardiovascular exhiben una reducción del HRV. De interés particular es el hallazgo de que el tratamiento de los pacientes deprimidos con SSRIs normaliza su coagulación plaquetaria y su alteración de HRV, efectos que probablemente también reducen el riesgo de sufrir un infarto del miocardio.

PATOFISIOLOGIA DE LA DEPRESION.

La visión actual de la etiología de la depresión se resume virtualmente como un prototipo de interacción gene - entorno, un prototipo de modelo de interacción de enfermedades complejas tales como cáncer, hipertensión, y diabetes con un gran enfoque en los tres principales sistemas monoamina- serotonina (5 -hidroxi-triptamina, 5 HT), norepinefrina (NE), y dopamina (DA). Las nuevas y emergentes herramientas de neuro-biología molecular y la imagenología del cerebro funcional nos han brindado un soporte adicional sobre la participación de estos tres sistemas. En contraste, con revisiones anteriores (5,6,) contamos actualmente con una considerable evidencia que soporta un papel predominante de los circuitos DA del sistema nervioso central (CNS) circuitos de DA. (7) Muchos investigadores sugieren que las respuestas terapéuticas sub-optimas actualmente bien documentadas a los SSRIs y los inhibidores de reabsorción selectiva de serotonina-norepinefrina (SNRIs) puede ser debida, en parte, a su relativa falta de efecto sobre los circuitos DA del cerebro. En cuanto se refiere a los sistemas 5HT del CNS, se ha recopilado inclusive una mayor información la cual soporta un rol fundamental de su participación en la depresión. Además de la muy impresionante evidencia de la reducción de la actividad de las neuronas de serotonérgicas en la depresión tal

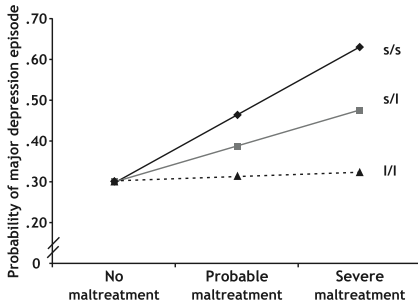
como se ha evaluado post-mortem, en líquido cefalo raquídeo, (CSF) y en estudios neuroendocrinos, existen novedosos datos obtenidos a partir de exámenes post-mortem y de tomografías de emisión de positrones (PET), y estudios de imagenología que demuestran una reducción en el número de sitios de fijación de transporte de serotonina (SERT) (El sitio de acción de los SSRI) en el cerebro medio y en la amígdala de pacientes deprimidos libres de medicamento, al igual que una reducción en ambas presinápticas (en el cerebro medio) y pos-sináptica (en la corteza mesio-temporal) en la densidad del receptor 5HT 1^a (8,9). Tomados en conjunto, estos datos sugieren una reducción neta en el número y/o funciones de las terminales nerviosas presinápticas 5HT y una reducción en la transducción de la señal post-sináptica serotoninérgica, por lo menos en uno de los subtipos receptores 5HT. Estudios anteriores demostraron un aumento en la densidad del receptor 5HT₂, quizás debido a una relativa disminución en la disponibilidad de 5HT.

Vale la pena anotar dos nuevas e importantes observaciones sobre los circuitos 5HT en la depresión. El primero es la observación ahora bien replicada de que los pacientes deprimidos en remisión después de un tratamiento con SSRI, cuando se encuentran con un reto por medio de una maniobra experimental que reduce la disponibilidad de 5HT en el CNS, ejemplo, por el agotamiento

del triptófano, exhiben un rápido y profundo retorno de los síntomas depresivos, en cuestión, en algunos casos, de unas cuantas horas (10). Este hallazgo sugiere que en individuos vulnerables, la reducción de la disponibilidad de 5HT está asociada con una rápida presentación de la depresión.

La segunda, y discutiblemente, una de las observaciones más notables en toda la investigación biomédica en la última década es la observación de que los individuos que el alelo s de la región promotora del gen SERT (SLC6A4) son generalmente vulnerables a los efectos depresogénicos ahora bien documentados del estrés de los primeros años de vida, ejemplo, el abuso o el rechazo infantil, y aun más, que este efecto es “dependiente de la dosis”, en términos del alelo s (una o dos copias) y en términos de la frecuencia y severidad del abuso (11). Por lo tanto, los más vulnerables a la depresión son aquellos individuos con el genotipo s/s y los menos vulnerables son aquellos que presentan el genotipo l/l, aquellos individuos que presentan el s/l presentan un riesgo intermedio (Figura 5). Este hallazgo es aun más extraordinario puesto que este polimorfismo ha demostrado su funcionalidad: los individuos s-s y los s-l exhiben una reducción en los sitios de fijación SERT en los estudios de imagenología PET comparados con los individuos l-l. Nótese que aquellos individuos con el genoma l-l son inmunes a los efectos depresogénicos de los traumas

Figura 5. Resultados del Análisis de Regresión Estimando la Asociación entre el Maltrato Infantil, entre las edades de 3 y 11 años de edad y la Depresión en la edad Adulta (18-26), como resultado de la Función del Genotipo 5-HT.



Reproduced from Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301:386-389

más de los primeros años de vida, representando un haplotipo resistente a la enfermedad. Esta observación inicial realizada por Caspi et al (11) ahora ha sido replicada por la gran mayoría, sino todos los estudios subsiguientes, y estos datos han sido recientemente revisados. Otro alelo, el polimorfismo de Goldman, el cual es funcionalmente similar al alelo s, ha sido descubierto recientemente y puede ser el responsable de algunas de las variaciones realizadas hasta la fecha. La Tabla I, resume la evidencia que demuestra en la depresión se presentan alteraciones en los sistemas 5HT.

De los principales sistemas de catecolaminas, las NE que contienen circuitos han sido consideradas desde hace tiempo por estar involucradas patológicamente en la etiología de

Tabla 1. Sistemas Serotoninérgicos en Alteraciones de Depresión

Bajas concentraciones del principal metabolito de 5HT (5-hidroxi-índole ácido acético) los cuales se encuentran en el fluido céfalo raquídeo de los pacientes deprimidos y suicidas.

Una mayor densidad de los receptores 5HT₂, los cuales han sido reportados post-mortem en las plaquetas sanguíneas y en el tejido cerebral de pacientes con depresión (podrá ser esta una respuesta compensatoria ante las bajas concentraciones de 5-HT sinápticas).

En el cerebro medio y en las plaquetas sanguíneas de pacientes con depresión, se ha observado una disminución de la densidad de los sitios de fijación del transportador de 5HT (SERT).

En pacientes con depresión se ha observado una disminución de las concentraciones de L-triptófano en plasma, el precursor del 5HT.

La carencia de 5HT en pacientes deprimidos en remisión provoca una rápida recurrencia de los síntomas depresivos.

Los polimorfismos en el gene SERT median los efectos depresogénicos del abuso infantil y el abandono.

En el CNS de los pacientes deprimidos se ha encontrado una mayor actividad de MAO-A.

los desordenes del estado de ánimo (12). Similarmente a los medicamentos que aumentan la disponibilidad de 5HT, los inhibidores de la reabsorción de NE tales como reboxetina y nortriptilene son antidepresivos efectivos. Aun más, los estudios neuroquímicos y neuroendocrinos en pacientes deprimidos en hallazgos postmortem soportan un rol para la disfunción de NE en la depresión. Estos datos se encuentran resumidos en la Tabla 2. Las alteraciones en los circuitos nor-adrenérgicos pueden jugar un importante rol en pacientes con depresión resistente al tratamiento. Ya sea que los antidepresivos que se

Tabla 2. Alteraciones de los Sistemas Nor-adrenérgicos en la Depresión

Se encuentran niveles bajos de NE en la orina y en el CSF de los pacientes deprimidos.

Se ha encontrado post-mortem, en el tejido cerebral de víctimas suicidas deprimidas un aumento en la densidad de los receptores Beta-adrenérgicos.

El estrés que precipita la depresión en personas vulnerables, aumenta la actividad de los circuitos NE en el cerebro.

En el sistema nervioso central (CNS) de los pacientes deprimidos se ha encontrado una actividad MAO-Aumentada.

Se ha encontrado que en pacientes deprimidos en remisión tratados con un inhibidor de reabsorción de NE, la carencia de NE, precipita una recurrencia en los síntomas depresivos.

En los pacientes deprimidos se ha encontrado una respuesta abrupta de la hormona del crecimiento, a la D2, clonidina agonista adrenergica.

Los inhibidores de reabsorción de NE son efectivos anti-depresivos (desipramina, reboxetina, y maprotilene).

consideran que actúan sobre las neuronas 5HT y NE sean más efectivos que aquellos que sólo actúan sobre las neuronas 5HT o sobre las neuronas sigue siendo un área de controversia, pero recientes meta análisis sugieren que si existe alguna ventaja, esta es bastante pequeña (13).

En la última década, y parcialmente debido a las tasas tan frustrantemente bajas de remisión en los estudios clínicos a gran escala con los SSRIs y los SNRIs como se ha anotado anteriormente, se ha postulado un rol potencial para uno u otro circuito DA del CNS en depresión. Este advenimiento de una hipótesis de DA

en depresión, no es sorprendente en vista de que la inhabilidad para experimentar placer y hedonismo, es considerado por muchos, como el más importante de los síntomas patonómicos de la depresión y el placer, ya sea asociado con comer, socialización, o comportamiento sexual ha sido bien documentado como primordialmente mediado por las neuronas DA. La Tabla 3, resume la evidencia del rol de una alteración de los circuitos dopaminérgicos en depresión. En resumen, los estudios de imagenología PET y en tejidos post-mortem realizados, demuestran una reducción en los sitios de fijación del transportador DA (14) y una mayor densidad post-sináptico DA, D-2, D-3 lo cual indica una reducción de la disponibilidad sináptica de DA en depresión. Aquellas conclusiones sugieren que los tratamientos que aumentan la neurotransmisión de DA tal como los inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOIs), agonistas receptores de DA, o triple (5HT), NE y DA) inhibidores de reabsorción (actualmente en desarrollo), pueden representar un novedoso abordaje para quienes no responden a los SSRI.

EN DEPRESION SEVERA

- Mayor o igual a 5 síntomas incluyendo severa depresión y o anhedonia.
 - otros síntomas pueden incluir.
 - Cambio importante en el peso.
 - Agitación o retraso psicomotor.
 - Perdida permanente de energía y fatiga.

- Sentimientos de carencia de valor, o culpa excesiva o inapropiada.
- Dificultad de concentración.
- Alteraciones del sueño.
- Pensamientos recurrentes de suicidio o de muerte.
- Presencia de los síntomas con dos o más semanas de duración.

ESTRÉS, EL EJE HIPOTALAMICO, PITUITARIO, ADRENAL Y EL FACTOR DE LIBERACION DE CORTICO - TROPINA

Los informes que indican que un gran número de pacientes con depresión presentan una hipersecreción de cortisol, la principal hormona de estrés adreno-cortical, apareció por primera vez hace cincuenta años, (15). La observación de que los pacientes con la enfermedad del síndrome de Cushing frecuentemente experimentan una severa depresión y ansiedad y el aumento en la producción y secreción de gluco-corticoides en individuos saludables expuestos al estrés, en parte, ha contribuido a la hipótesis moderna de la diastesis de estrés en depresión. Por lo tanto, el exceso en la secreción de cortisol y otras hormonas del eje hipotalamico-pituitario- adrenal (HPA) se ha señalado como un elemento que juega un rol importante en la etiología de la depresión.

Actualmente existe la disponibilidad de una variedad de métodos para medir la actividad del eje HPA. La

organización jerárquica del eje HPA puede apreciarse en la Figura 6.

Uno de los primeros tests de la función HPA estudiado en pacientes psiquiátricos fue el test de la supresión de dexametasona (DST), un test originalmente diseñado para ayudar en el diagnostico del síndrome de Cushing. Pequeñas dosis de gluco-corticoide sintético (1 MG), de dexametasona se administran oralmente a las 11.00 PM. y se miden las concentraciones de cortisol en plasma en dos o tres momentos al día siguiente (16). La dexametasona actúa principalmente en los córtico-trofos de la pituitaria anterior para reducir la secreción de la hormona adreno-cortico-trópica (ACTH), y liberar el cortisol de la corteza. La falla en la supresión de las concentraciones de cortisol en plasma luego de la administración de la dexametasona sugiere alteración en la regulación de la retroalimentación y una hiperactividad en el eje HPA.

Un gran porcentaje de pacientes libres del medicamento en depresión exhiben una deficiencia para suprimir la secreción de cortisol luego de la administración de la dexametasona, comúnmente denominada como no supresión de dexametasona, y se ha propuesto este test como una prueba diagnostica para la depresión. Sin embargo, múltiples y completos análisis han revelado que aunque muchos pacientes con depresión exhibieron evidencia de un aumento en la hiperactividad del eje HPA,

los pacientes con otros diagnósticos psiquiátricos frecuentemente se desempeñaron bien, incluyendo aquellos con desordenes de la alimentación, enfermedad de Alzheimer, desorden bipolar y otros. Sin embargo, en los pacientes deprimidos, la no supresión DST ha sido considerada generalmente asociada con la severidad de la depresión, y cuando es persistente, con un riesgo significativo de recurrencia. Indudablemente, la mayor contribución de DST fue servir como un ímpetu para estudios subsiguientes explorando la patofisiología del eje HPA en la depresión.

En 1.981, la larga búsqueda de la hormona de liberación hipotalámica, factor liberador de corticotropina (CRF), un péptido que contiene 41- amino ácido, fue descubierta por Vale et al (17), en el Instituto Stalk.

Este articular hallazgo aceleró en gran parte la investigación sobre los ejes HPA y la represión. Las neuronas del núcleo para-ventricular del hipotálamo se proyectan a la eminencia media donde secretan CRF dentro del sistema portal del hipófisis (hypophyseal) del hipotálamo. El CRF es entonces transportado en este sistema vascular especializado a la pituitaria anterior donde actúa sobre los cortico-trofos para aumentar la secreción de ACTH, controlando así la actividad HPA del eje. De vital importancia ha sido el descubrimiento de que CRF es además ampliamente distribuido en áreas extra-hipotalámicas del cerebro donde funciona, en concierto con

el sistema CRF hipotalámico, como un neurotransmisor coordinando las respuestas de comportamiento, autonómica, endocrina e inmune al estrés. (Figura 6).

La disponibilidad de CRF sintética permitió el desarrollo la estandarización de una prueba de estimulación CRF. En este test, se administró por vía intravenosa CRF bovino o humano, y se midieron las concentraciones del ACTH y cortisol en plasma. En intervalos de 30 minutos durante un periodo de 2 a 3 horas. Los voluntarios normales respondieron a la infusión de CRF con una mayor secreción de ACTH y cortisol, mientras que los pacientes deprimidos exhibieron una respuesta abrupta de ACTH tuvieron una respuesta de cortisol normal. No es sorprendente, que la respuesta abrupta de ACTH al CRF ocurre en no supresores con depresión de DST, pero no en pacientes deprimidos con una supresión normal de DST.

Holsboer y sus colegas en el Instituto Max Planck de Munich, Alemania (18) desarrollaron discutiblemente el test más sensible para la actividad del eje HPA, el test denominado Test Dex-CRF, el cual combina el test DST y el test de estimulación CRF. Por lo tanto, los pacientes son pre-tratados con dexametasona oral, (1 MG). A las 11.00 P.M. y se les suministra una infusión de 100 ug de CRF al día siguiente. En este paradigma, los pacientes deprimidos exhiben un aumento en la secreción de ACTH y cortisol comparadas con

los voluntarios normales, indicativo de la hiperactividad del eje HPA. Es interesante, que en este test, los parientes asintomáticos en primer grado, de los pacientes deprimidos exhiben un aumento en la actividad del eje HPA que se mantiene a través del tiempo, sugiriendo la presencia de una vulnerabilidad heredada a la des-regulación del eje HPA.

La mayoría, si no todas, las alteraciones del eje HPA en pacientes deprimidos, pueden ser un resultado de la hiper-secreción crónica de CRF. Consistente con esta hipótesis, se ha encontrado repetidamente que los pacientes deprimidos presentan concentraciones elevadas de CSF y CRF (19). Además, los estudios postmortem realizados en individuos deprimidos al momento de su muerte, o en aquellos que han cometido suicidio, han revelado una menor densidad de los receptores CRF en la corteza frontal, disminución en la expresión de CRF1, receptor mRNA y concentraciones de CRF aumentadas en una variedad de áreas cerebro-corticales del cerebro y el locus coeruleus comparado con los individuos del control (20). El tratamiento exitoso de la depresión, ya sea con terapia electro-convulsiva (ECT) o fluoxetina, un SSRI, ha demostrado resultar en una reducción en las altas concentraciones de CRF pre-tratamiento presentes en el CSF (21). Aun más, similarmente a la no supresión continua de DST, el CRF persistentemente elevado en el CSF de pacientes deprimidos quienes han

mejorado sintomáticamente se encuentra asociado con una temprana recurrencia de la depresión. Estos datos son aun más impresionantes cuando se consideran en conjunto con los muchos estudios de laboratorio realizados en animales los cuales demuestran que cuando se ha administrado directamente dentro del CNS una cantidad de CRF, se producen muchos de los signos y los síntomas de la depresión, incluyendo una disminución del apetito y pérdida de peso, disminución del comportamiento sexual, interrupción del sueño, y una actividad psicomotora alterada (22).

Tabla 3. Alteraciones de los Sistemas Dopaminérgicos en Depresión

DA es el principal neurotransmisor que media la habilidad de experimentar placer. La anhedonia es la inhabilidad de experimentar placer, una característica fundamental de la depresión.

En paciente con enfermedad de Parkinson, se observa una alta tasa de depresión, un desorden caracterizado por una degeneración de las neuronas DA.

Los estudios de imagenología cerebral y los estudios post-mortem, han revelado una disminución en la fijación del transportador de dopamina y un aumento de la fijación del receptor post-sináptico D2-D3, - todo lo cual es una indicación de una reducción de la neurotransmisión DA.

En el CSF de los pacientes deprimidos, se ha reportado la reducción en los principales metabolitos de DA.

En el sistema nervioso central CNS de pacientes deprimidos se ha encontrado una mayor actividad de MAO-A.

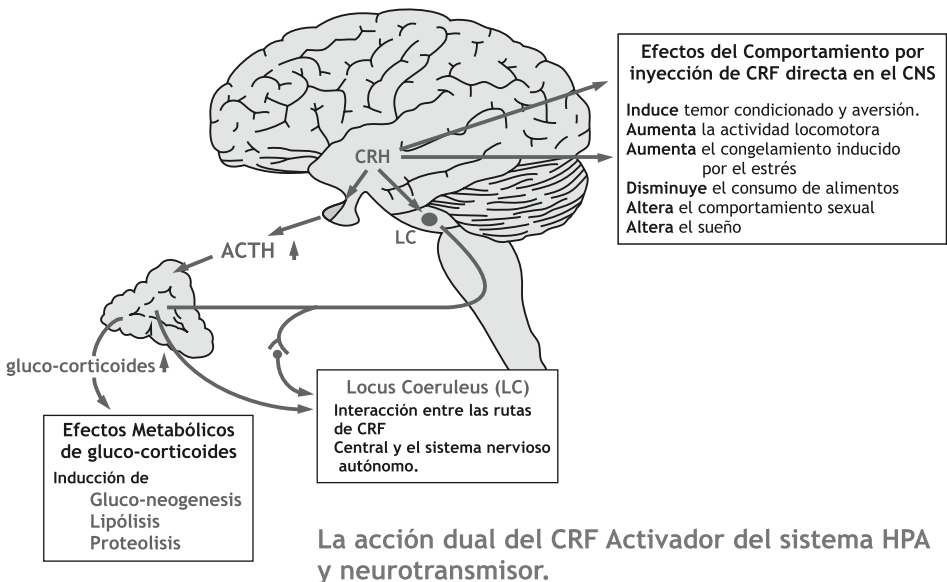
Los medicamentos que aumentan la neurotransmisión tales como MAOIs, los bloqueadores de la reabsorción de DA, y los receptores agonistas de DA poseen propiedades antidepressivas.

Tal como se anoto anteriormente y se ilustra en la Figura 2, aproximadamente entre un 30 % a 40 % del riesgo de desarrollar depresión se considera es hereditario, y la variabilidad restante, se considera es afectada por el medio ambiente. La exposición al estrés, un proceso primariamente.

Regulado por los circuitos neurales que contienen CRF y el eje HPA, se sabe que precipita la depresión en personas vulnerables. Aun más, el estrés en la vida temprana, tal como el abuso infantil, el cual ocurren durante periodos neuro-biológicamente vulnerables del desarrollo, en uno de los principales medio por los cuales el medio ambiente influencia el desarrollo de la depresión. Nuestro

grupo ha demostrado que las mujeres deprimidas con una historia de abuso sexual previa a la pubertad exhiben una actividad del eje HPA persistentemente aumentada, tal como lo evidencia una respuesta abrupta a una infusión de CRF y la hiper-cortisolemia y una secreción aumentada de ACTH en respuesta a un estresante estandarizado de laboratorio (23). Utilizando el test Dex-CRF. Recientemente hemos demostrado un aumento de la actividad del eje HPA en varones adultos con una severa depresión y una historia de abuso infantil (24). Además, en una ciudad del interior, se recluto una muestra de pacientes altamente traumatizados en la sala de espera de una clínica médica ubicada en

Figura 6. CRF Induce Sintomatología similar a la depresión en animales



un hospital público, nosotros identificamos polimorfismos individuales de un sólo nucleótido y un haplotipo común del receptor CRF1, el cual modula los efectos depresogénicos del abuso infantil y el abandono (25). El receptor antagonista CRF1, R121919 ha demostrado ser promisorio en el tratamiento de la depresión pero ha sido posteriormente retirado de los estudios clínicos debido a la hepato-toxicidad. Otros antagonistas receptores CRF1, repetidamente han demostrado poseer propiedades antidepresivas y anti-ansiolíticos en animales de laboratorio, y son novedosos candidatos para medicamentos antidepresivos y anti-ansiolíticos actualmente estudiados en estudios clínicos aleatorizados, controlados, doble ciegos, para determinar su eficacia en el tratamiento de la depresión y desórdenes de ansiedad. (26).

OTROS SISTEMAS NEUROTRANSMISORES.

Las restricciones de espacio nos impiden realizar una presentación completa sobre el rol putativo de otros sistemas neuro-transmisores en la fisiología de la depresión. Existe alguna evidencia sobre la participación del glutamato, ácido gamma-amino butírico y la sustancia P, factor neurotrófico derivado del cerebro, hormona liberadora de tiro-tropina, somatostatina, leptina, y neuronas que contienen acetil-colina en la patogénesis de la depresión (27).

LA NEUROANATOMIA DE LA DEPRESION

Aunque existen pocas dudas de que los sistemas neuro transmisores se encuentran involucrados patológicamente en la etiología de la depresión, no existe un sólo sistema neurotransmisor que sea exclusivamente responsable. No es sorprendente cuando consideramos la multiplicidad de síntomas (Figura 1) que comprenden el síndrome depresivo y que incluyen el estado de ánimo deprimido, la pérdida del interés en las actividades usuales, la inhabilidad para experimentar placer, alteración en la concentración, alteración del sueño, disminución del apetito y tendencias suicidas. Un enfoque conceptual más reciente de la biología de la depresión, se basa en considerarla como un desorden de los sistemas que involucran varias regiones críticas del cerebro y rutas que involucran estas regiones. Los avances en la imagenología cerebral han permitido rápidos avances en estas áreas de investigación. La imagenología estructural del cerebro utilizando imágenes por medio de resonancia magnética (MRI) ha permitido lograr rápidos avances en estas áreas de investigación. La imagenología cerebral estructural utilizando resonancia magnética ha generado un número de informes sobre volúmenes alterados de varias regiones del cerebro en pacientes con depresión, principalmente, una reducción en el tamaño del núcleo

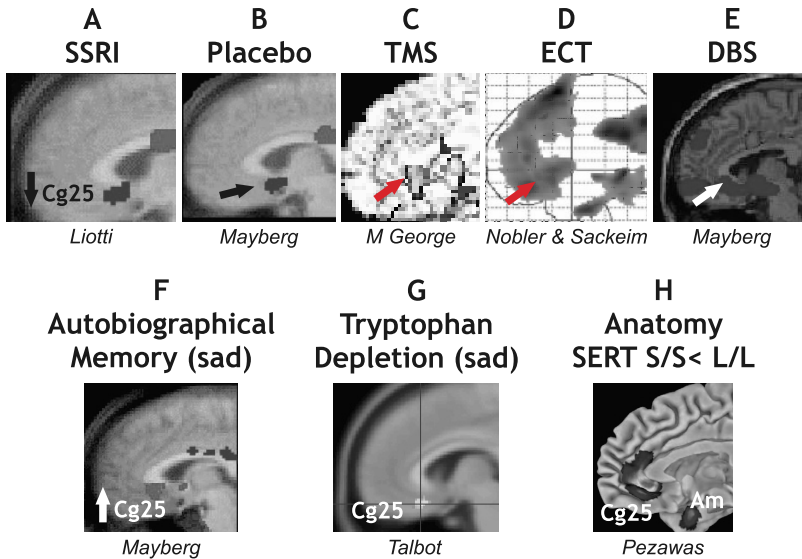
del hipocampo y caudal y un aumento en el volumen de la pituitaria. Como se ha anotado anteriormente, ahora es evidente de que algunos de los cambios antes descritos en ciertas estructuras del cerebro, pueden ser más probablemente causadas por el estrés en los primeros años de vida, durante un periodo crítico en el desarrollo del cerebro, en vez de serlo por la depresión, por sí misma. (28). Los estudios estructurales de imagenología cerebral igualmente han llevado al surgimiento de un subtipo diferente de depresión, la depresión vascular, primero descrita en forma independiente por Alexopoulos en la Universidad de Cornell y por Krishan en la Universidad de Duke. Esta se encuentra asociada con las hiperintensidades de la materia gris en las escanografías de MRI y llevan al inicio tardío en la vida del síndrome depresivo (29). Esos estudios morfométricos, aunque reveladores han sido en gran parte suplantados por estudios de imagenología cerebral funcional, más específicamente MRI funcional, más recientemente realizadas con un tensor para imagenología por difusión, al igual que PET. Estos estudios han arrojado algo de luz sobre el compromiso de regiones cerebrales específicas en la depresión y los efectos de tratamiento, psico-terapéutico, y psico-farmacológico. Los estudios de PET dirigidos por Mayberg et al, en la Universidad de Emory (30) y por Drevets en NIMH (31) han apoyado repetidamente la hipótesis de que

la depresión está esencialmente caracterizada por las anomalías en los sistemas límbicos en los circuitos de los sistemas cerebro-corticales, más específicamente, una reducida actividad en las áreas frontal cortical y una hiperactividad en la amígdala y en otros sitios límbicos. (Figura 7). Más importante es la repetida observación sobre la importancia de la corteza subgenual cingulada (Cg 25); esta área cerebral muestra una significativa disminución en la actividad en respuesta ante la mejoría clínica de la depresión después de los tratamientos con SSRIs, ETC, y otros tratamientos novedosos.

ANTIDEPRESIVOS Y TENDENCIAS SUICIDAS

La pregunta relacionada con la posibilidad de que los antidepresivos paradójicamente aumenten el riesgo de las ideas suicidas, intentos de suicidio, o suicidio, y si es así, en cual de las poblaciones de pacientes se presenta esta situación, sigue siendo una activa vía de investigación y controversia. Hace veinte años un informe fue publicado, sugiriendo que un SSRI, la fluoxetina, aumentaba las tendencias suicidas en unas pequeñas series de pacientes adultos con depresión severa. Desde aquel tiempo, ha surgido una controversia sobre este hallazgo, el cual ha sido discutido y ha llevado a la realización de varias audiencias ante la FDA Food and Drug Adminis-

Figura 7. Evidencia Convergente que implica la Región Anterior Subgenual Cingulada (Cg25) en la depresión.



Fila Superior:

Patrón común de glucosa metabólica o disminuciones del flujo sanguíneo medido utilizando PET, luego de un tratamiento exitoso con varias intervenciones con antidepresivos. Las imágenes demuestran los patrones de cambio del grupo en relación a la base en el estado deprimido para cada uno. En respuesta a: A). a los SSRI, B). A una tableta de placebo. C.). A una estimulación magnética transcranial repetida (TMS), D). ETC, y E). Una profunda estimulación cerebral (DBS).

Fila Inferior:

Compromiso común del subgenual cingulata identificada en los estudios sobre la inducción del estado de ánimo triste evocado utilizando; F.) memoria autobiográfica y G) eliminación de triptófano. H). demuestra una diferencia estructural en la región sub-genual cingulata que distingue a las personas saludables homocigotos para el gene promotor transportador de serotonina (portadores S-S), un factor de riesgo para la depresión en comparación de los portadores L-L.

Las imágenes individuales son cortesía de Helen Mayberg, (A,B,E,F). Mark George (C), Mitch Nobler (D), Peter Talbot (G) y Daniel Weinberger (H).

tration. La inclusión de una nota de advertencia en el inserto de los empaques de los medicamentos antidepresivos enfocados a los niños y adolescentes en Octubre del 2.004, y una segunda advertencia ampliada a los adultos en Julio del 2.005, ha resultado, y no es sorprendente, en una disminución en la prescripción de antidepresivos. Se han realizado

muchos estudios y ha habido muchas publicaciones negando esta información, sin embargo, todavía no se cuenta con una respuesta definitiva a esta pregunta crítica. Se ha dedicado una atención considerable a los niños y adolescentes, debido a que en los estudios clínicos controlados, existe un riesgo muy pequeño pero importante de que se presente un

aumento en las ideas suicidas y los intentos, lo cual se ha observado en asociaciones con tratamientos con SSRI y SNRI. Es importante anotar que no ha habido suicidios en ninguno de estos estudios clínicos. En varios estudios, ha habido una relación fuerte estadísticamente significativa entre una disminución en la tasa de suicidios en los Estados Unidos y la tasa de prescripción de los antidepresivos, en la nación, como un todo y por región. Reciente evidencia en los Estados Unidos y en otros países, ha revelado una reducción en las tasas de prescripción de SSRI en respuesta a preocupaciones sobre suicidio y un aumento correspondiente en tasas de suicidio por primera vez en muchos años. Los datos disponibles sugieren que la depresión es un trastorno asociado con un muy alto riesgo de suicidio y, aun más, que los antidepresivos han reducido este riesgo. Los informes sobre un aumento en suicidios en algunos jóvenes tratados con antidepresivos, pueden ser debidos a un cambio de pacientes con un trastorno bipolar no diagnosticado de una depresión a un estado mixto de manía y depresión.

Las investigaciones futuras deben enfocarse en identificar los factores genético, biológico, demográfico, y psicológico que predicen un aumento de las tendencias suicidas en un pequeño porcentaje de niños y adolescentes posteriormente al tratamiento con antidepresivos.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

Tan notable como la nueva información sobre la patogénesis de la depresión, recopilada en la última década, más impresionante aun ha sido nuestra mayor comprensión sobre el estado actual de este trastorno. La Tabla 4, enumera la lista de tratamientos aprobados y de investigación para la depresión. Como se ha anotado anteriormente, los resultados de un gran estudio multicéntrico realizado por el NIH National Institutes of Health y patrocinado para la determinación de su efectividad, el estudio START- D, y múltiples estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo, han revelado una frustrante tasa de remisión (en el rango aproximado de 28 % - 45 %) en estudios de monoterapia con SSRIs, y SNRIs (3). Los resultados indican que más de la mitad de los pacientes deprimidos no exhiben beneficio alguno o solamente un beneficio parcial luego de un estudio adecuado con los agentes más comúnmente formulados.

La buena noticia es, sin embargo, que no solamente conocemos mucho más sobre el uso de las dosis mayores y las estrategias de combinación, sino que además, hemos sido testigos del desarrollo de novedosos tratamientos incluyendo la estimulación del nervio vago, y la estimulación cerebral profunda. En los 41 centros donde se desarrolló el estudio

patrocinado por el NIH, sobre efectividad START-D, el tratamiento de 2.876 pacientes ambulatorios con depresión severa con el SSRI citalopram por un periodo hasta de 14 semanas, obtuvo únicamente una tasa de remisión de solamente 28 %, utilizando la Escala de Calificación de Depresión de Hamilton, como la medida de resultado. Los pacientes que no lograron una remisión, con citalopram, en monoterapia, fueron cambiados a ser tratados con bupropion (mecanismo de acción desconocido) (N 239), sertralina (un SSRI, N -238), venlafaxine (un SNRI, N-250), o continuaron citalopram combinado ya sea con bupropion (N- 565), o buspirona (un agonista parcial 5HT1A, N-286). En el brazo del cambio, los pacientes que no lograron una remisión con citalopram y fueron tratados con bupropion exhibieron una tasa de remisión del 21.3 %. Aquellos tratados con sertralina exhibieron un 17.6 % de tasa de remisión. En el brazo de combinación del estudio, los pacientes tratados con citalopram y bupropion lograron una tasa de remisión del 29.7 % y aquellos tratados con citalopram y buspirona lograron una tasa de remisión del 25.3 %. En un tercer nivel de este estudio, 142 pacientes en quienes el tratamiento en los niveles 1 y 2 no funciono, fueron luego tratados con litio (N-69) o con hormona tiroidea (N - 73), demostrada ampliamente para convertir a los pacientes que no responden a los antidepresivos en pacientes con respuesta positiva, durante hasta 14 semanas. Las tasas

de remisión fueron del 15.9 % con aumento del litio y del 24.7 % con aumento de la hormona tiroidea. En el cuarto nivel del estudio, los pacientes en quienes fallaron tres o más intentos, fueron tratados con un MAOI (tranil cipromina) o venlafaxine más mirtaxapine. Los resultados anteriores con una tasa de remisión de 6.9 % y la ultima con una tasa de remisión del 13.7 %. Estos datos y aquellos de muchos otros estudios clínicos han suministrado evidencia para el uso racional de farmacoterapia de combinación y aumento de dosis en el tratamiento de depresión severa, abordajes comúnmente utilizados para tratar exitosamente el cáncer, hipertensión, diabetes, otros complejos desordenes multi-sistémicos.

Otro importante tema en el tratamiento de la depresión, es el rol de la psicoterapia y en particular, cual es el tipo de psicoterapia efectivo. Además, varios estudios han tratado el tema del uso de una combinación de un antidepresivo y la psicoterapia. Existe nueva y positiva información de estudios controlados, de que por lo menos dos tipos de psicoterapia CBT, originalmente desarrollada por Beck en la Universidad de Pensilvania, y la psicoterapia interpersonal (IT), en gran parte estudiada en la Universidad de Pittsburg y Columbia son efectivas en el tratamiento de la depresión severa, y frecuentemente, pero no siempre, son tan efectivas como los medicamentos.

En un estudio de referencia, Keller et al. (32) estudiaron a un grupo de 681 pacientes con una forma particularmente virulenta de depresión, la depresión crónica, definida como un sólo episodio de depresión grave que persiste durante un periodo de dos años o más. En realidad, la depresión media del episodio actual de depresión para los pacientes de este estudio fue de 8 años. Los pacientes fueron asignados al hacer a recibir uno de tres grupos de tratamiento; 1.) Nefazodone, un antidepresivo. 2). El sistema de análisis de comportamiento cognitivo de la psicoterapia (CBASP), una forma de psicoterapia para pacientes con depresión crónica basada en principios de CBT y de IPT, o 3). Nefazodone y CBASP. Este estudio se hizo con el objetivo de determinar la eficacia relativa de un antidepresivo aprobado, una forma efectiva de psicoterapia, y la combinación en una población de pacientes difíciles de tratar. En la fase de 12 semanas de tratamiento agudo, la tasa de remisión con el tratamiento de nefazodone fue del 33 %, con CBASP fue del 30 %, y con la combinación de nefazodone y CBASP fue del 48 %. Por lo tanto, la combinación fue superior en eficacia que cualquiera de los tratamientos individualmente. Conceptualmente este hallazgo encaja bien con los estudios de imagenología funcionales de Mayberg et al (33) los cuales han revelado diferencias en los sustratos neuro- anatómicos de los antidepre-

sivos y CBT. Es interesante anotar, que cuando se reanalizaron los datos de este grana estudio de depresión crónica, hicimos dos novedosas observaciones. Primero, la tasa de abuso infantil y abandono en los pacientes con depresión crónica era sorprendentemente alta, ejemplo, un 67 %. Segundo, los pacientes con una historia de trauma en la infancia (Sexual, emocional, o de abuso físico o abandono), respondían mejor a la psicoterapia que al antidepresivo, lo cual, al tomarlos conjuntamente con las observaciones neurobiológicas anotadas anteriormente en pacientes con depresión severa, quienes tienen una historia de estrés en su vida temprana, apoyan aun más este tipo de depresión como un subtipo distinto - con sus propios factores de riesgo genéticos únicos, imagenología cerebral funcional y alteraciones neuroendocrinas y respuesta al tratamiento.

Se ha logrado otros avances en el tratamiento para la depresión. Estos incluyen, la aprobación por parte de la FDA de un nuevo MAOI, selegiline, administrado por medio de un sistema transdérmico, por ejemplo, un parche. Este claramente presenta menos efectos secundarios y existen menos preocupaciones sobre interacciones dietarias y de medicamentos entre si, que con los MAOIs antiguos, por ejemplo, fenelzine o tranilcipromina.

Además de los estudios de aumento de dosis y combinación de medicamentos citados anteriormente, existe evidencia sobre la eficacia de otras combinaciones farmacológicas para la eficacia de otras combinaciones farmacológicas en el manejo de la depresión resistente al tratamiento. Estas incluyen más notablemente la combinación de agentes antipsicóticos atípicos como la risperidona, aripiprazole u olanzapine con SSRIs (34) y la combinación de SSRIs y mirtazapine, un antidepresivo que actúa primariamente sobre los receptores 5HT y NE.

Igualmente, vale la pena anotar la demostración de un rápido y relativamente prolongado efecto de una sola dosis de ketamina, un antagonista N - metil - D - ácido aspártico, en el tratamiento de la depresión refractaria (35). Quizás, lo más novedoso haya sido la llegada de tratamientos somáticos no farmacológicos para el tratamiento de la depresión. Por supuesto, ECT ha sido considerado por largo tiempo como el tratamiento más efectivo para la depresión. En la última década, la FDA ha aprobado la estimulación del nervio vago, previamente aprobada para el tratamiento de la epilepsia resistente a tratamiento farmacológico. Existe actualmente una evidencia considerable sobre la eficacia de repetida estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de la depresión. Basada

en sus estudios sobre imagenología cerebral, Mayberg ha sido pionera en el uso de profunda.

Tabla 4. Tratamientos Efectivos para la Depresión

I. Antidepresivos
Antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos
Nortriptilina
Desipramina
Imipramina
Amitriptilina
Imipramina
Clomipramina
Protriptilina
Maprotilina
Dotiepina*
SSRIs
Fluoxetina
Sertralina
Paroxetina
Citalopram
Escitalopram
Fluvoxamina*
Inhibidores Selectivos de la Reabsorción de NE
Reboxetina*
SNRIs
Venlafaxina
Duloxetina
Milnaciprana*
MAOIs
Fenelzina
Tranylcipromina
Isocarboxazid
Selegilina Transdérmica
OTROS ANTIDEPRESIVOS (con mecanismos desconocidos o misceláneos).
Bupropion
Mirtazapina
Trazodona
Nefazodona
Tianeptina*
II. PSICOTERAPIAS
CBT
IPT

Tabla 4. (Continuación)

III. TRATAMIENTO SOMATICOS
ECT
Estimulación del nervio vago (VNS)
IV. Tratamientos en Investigación*
Estimación magnética cerebral repetitiva (rTMS)
Estimulación cerebral profunda (DBS)
Terapia Magnética de convulsiones (MST)
Antagonistas del receptor CRF ₁
Antagonistas del receptor N-Metil-D Acido aspártico
Receptores antagonistas, NK ₁
Inhibidores de reabsorción Triple (5HT, NE, DA)
Agonistas receptores de melatonina
ω-3 ácidos grasos
S- Adenosil-metionina
Receptores antagonistas de Arginina vasopresina
Receptores antagonistas de Bombesin
Receptores antagonistas de Leptina
Receptores antagonistas de Glucocorticoides
* Tratamientos no aprobados en USA para depresión.

Referencias

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS, National Comorbidity Survey Replication: The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289:3095-3105
2. Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan KR, Nemeroff CB, Bremner JD, Carney RM, Coyne JC, Delong MR, Frasure-Smith N, Glassman AH, Gold PW, Grant I, Gwyther L, Ironson G, Johnson RL, Kanner AM, Katon WJ, Kaufmann PG, Keefe FJ, Ketter T, Laughren TP, Leserman J, Lyketsos CG, McDonald WM, McEwen BS, Miller AH, Musselman D, O'Connor C, Petitto JM, Pollock BG, Robinson RG, Roose SP, Rowland J, Sheline Y, Sheps DS, Simon G, Spiegel D, Stunkard A, Sunderland T, Tibbits P Jr, Valvo WJ: Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry* 2005; 58:175-189
3. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M; STAR*D Study Team: Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR-D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163:28-40
4. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS: Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1552-1562
5. Nemeroff CB: The neurobiology of depression. *Sci Am* 1998; 278:42-49
6. Nemeroff CB, Owens MJ: Contribution of modern neuroscience to developing new treatments for psychiatric disorders, in *Treatment of Depression: Bridging the 21st Century*. Edited by Weissman M. Washington, DC, APA Press, 2001, pp61-81
7. Dunlop BW, Nemeroff CB: The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:327-337

8. Mann JJ, Malone KM, Psych MR, Sweeney JA, Brown RP, Linnoila M, Stanley B, Stanley M: Attempted suicide characteristics and cerebrospinal fluid amine metabolites in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15:576-586
9. Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Holt D, Greer PJ, Huang Y, Gautier C, Mathis C: PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry* 1999; 46:1375-1387
10. Charney DS: Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(Suppl 14):11-14
11. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R: Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301:386-389
12. Ressler KJ, Nemeroff CB: Role of norepinephrine in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders. *CNS Spectr* 2001; 6:663-666
13. Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, Demitrack M, Sloan DM, Thase ME: Comprehensive Pooled Analysis of Remission (COMPARE) with venlafaxine vs SSRIs. *Biol Psychiatry* 2008; 63:424-434
14. Meyer JH, Krüger S, Wilson AA, Christensen BK, Goulding VS, Schaffer A, Minifie C, Houle S, Hussey D, Kennedy SH: Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *Neuroreport* 2001; 12:4121-4125
15. Sachar EJ, Hellman L, Fukushima DK, Gallagher TF: Cortisol production in depressive illness: a clinical and biochemical clarification. *Arch Gen Psychiatry* 1970; 23:289-298
16. Evans DL, Burnett GB, Nemeroff CB: The dexamethasone suppression test in the clinical setting. *Am J Psychiatry* 1983; 140:586-589
17. Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J: Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science* 1981; 213:1394-1397
18. Ising M, Kunzel HE, Binder EB, Nickel T, Modell S, Holsboer F: The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29:1085-1093
19. Nemeroff CB, Widerlöv E, Bissette G, Walléus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W: Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984; 226:1342-1344
20. Merali Z, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G, Poulter MO, Anisman H: Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABAA receptor subunits in frontal cortical brain region. *J Neurosci* 2004; 24:1478-1485
21. Nemeroff CB, Bissette G, Akil H, Fink M: Neuropeptide concentrations in the cerebrospinal fluid of depressed patients treated with electroconvulsive therapy: corticotrophin-releasing factor,

- β-endorphin and somatostatin. *Br J Psychiatry* 1991; 158:59-63
22. Heinrichs SC, Menzaghi F, Merlo Pich E, Britton KT, Koob GF: The role of CRF in behavioral aspects of stress. *Ann NY Acad Sci* 1995; 771:92-104
23. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB: Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA* 2000; 284:592-597
24. Heim C, Mletzko T, Purselle D, Musselman DL, Nemeroff CB: The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma. *Biol Psychiatry* 2008; 63:398-405
25. Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, Tang Y, Nair HP, Liu W, Gillespie CF, Berg T, Evces M, Newport DJ, Stowe ZN, Heim CM, Nemeroff CB, Schwartz A, Cubells JF, Ressler KJ: Influence of child abuse on adult depression moderated by the corticotropin releasing hormone receptor gene. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:190-200
26. Holtzheimer PE, Nemeroff CB: Emerging treatments for depression. *Exp Opin Pharmacother* 2006; 7:2323-2339
27. Nestler EJ, Carlezon WA Jr: The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry* 2006; 59:1151-1159
28. Vythilingam M, Heim C, Newport J, Miller AH, Anderson E, Bronen R, Brummer M, Staib L, Vermetten E, Charney DS, Nemeroff CB, Bremner JD: Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159:2072-2080
29. Krishnan KR: Organic bases of depression in the elderly. *Annu Rev Med* 1991; 42:261-266
30. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT: Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999; 156:675-682
31. Drevets WC: Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Ann NY Acad Sci* 1999; 877:614-637
32. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, Markowitz JC, Nemeroff CB, Russell JM, Thase ME, Trivedi MH, Zajecka J: A comparison of nefazodone, cognitive behavioral analysis system of psychotherapy, and their combination for treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000; 342:1462-1470
33. Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME, Klein DN, Rush AJ, Schatzberg AF, Ninan PT, McCullough JP Jr, Weiss PM, Dunner DL, Rothbaum BO, Kornstein S, Keitner G, Keller MB: Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:14293-14296
34. Nemeroff CB: Prevalence and management of treatment-resistance depression. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(Suppl 8):17-25

35. Zarate C, Singh J, Carlson P, Brutsche N, Ameli R, Luckenbaugh D, Charney DS and Mangi HK: A randomized trial of an NMDA antagonist in treatment-resistance depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:856-864
36. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwalb JM, Kennedy SH: Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005; 45:651-660