

Etiopatogenia de los trastornos de ansiedad y depresivos: Áreas relacionadas y factores involucrados. Primera parte

The etiopathogeny of anxiety and depressive disorders: Related areas and factors involved. Part I

Fecha de recepción: 3 de julio de 2006 // Fecha de aceptación: 24 de julio de 2006

Resumen

Las diferentes áreas que forman la red neuronal involucrada en la fisiopatología de los trastornos depresivos son las mismas, o por lo menos están muy emparentadas, con aquellas que intervienen en la patogenia de los trastornos de ansiedad, y en procesos fisiológicos normales como el procesamiento emocional y la respuesta al estrés.

Estas áreas se pueden afectar tanto por predisposición genética como por las variables provenientes de un entorno establecido, siendo la interacción gen-entorno lo que más se acepta en la actualidad para explicar la etiopatogenia tanto de los trastornos depresivos como de los de ansiedad.

Muchos genes involucrados y no uno solo, darán una contribución genética de moderada a modesta en el desarrollo de estos cuadros. Los mismos al interactuar con factores evolutivos y ambientales, identificados como predisponentes con moderada especificidad para determinar uno u otro desorden, influirán en la etiología de los distintos trastornos. Dicha influencia se ejercerá sobre todo en las etapas tempranas de la vida, donde los circuitos, antes mencionados, son altamente plásticos.

Todos estos factores intervendrán para que se forme o no el terreno predisponente sobre el que una situación nociva durante la vida adulta, pueda desencadenar un trastorno determinado.

Posiblemente, en los diferentes desordenes, el circuito antes mencionado no se afecte exactamente, ni con igual fuerza, en las mismas áreas. Por lo tanto, las modificaciones producidas por la interacción gen-entorno, y el procesamiento final de esta red en conjunto, es distinto para cada uno de ellos.

Palabras clave

Emoción, sentimiento, depresión, ansiedad, endofenotipo, estrés, interacción gen-entorno

Abstract

The different areas that make up the neural network involved in the physiopathology of depressive disorders are the same, or are closely related at least, with those intervening in the pathogeny of anxiety disorders and normal physiological processes such as emotional processing and the response to stress.

These areas may become affected either by genetic predisposition or by the variables of an established environment. The gene-environment interaction is nowadays the most accepted explanation for the etiopathogeny of both depressive and anxiety disorders. Many genes involved and not just one will make a genetic contribution, ranging from moderate to modest, to the development of these symptoms. When these interact with evolutionary or environmental factors identified as predisposing, with moderate specificity, in order to determine one disorder or other, they will influence the etiopathogeny of the different disorders. Such influence will mainly be exerted during the early stages of life, when the circuits mentioned before are highly plastic.

All these factors will or will not play a role in the setting of a predisposing ground on which a harmful situation during adult life may trigger a particular disorder.

It is possible that in the different disorders, the circuit mentioned before will not become affected in the same way, or with the same strength in the same areas. The alterations caused by the gene-environment interaction and the final processing of this network together, are different for each of them.

Key words

Emotion, feeling, depression, anxiety, endophenotype, stress, gene-environment interaction

Sebastián Alejandro Alvano

Médico Psiquiatra Universitario. Director y Profesor Estable de la Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro. Supervisor y Docente del Servicio de Psicopatología del Hospital Ramos Mejía. Jefe de Trabajos Prácticos, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Miembro Senior y Educational Liaisons Network (ELN) for Argentina, de la World Psychiatric Association (WPA). Foreign Member of Society for Neuroscience (SFN). Miembro del Comité de Investigación y Docencia del Programa de Educación Continua en Psiquiatría, de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA). Presidente Honorario y Miembro del Consejo Asesor Permanente de la Asociación de Psicofarmacología y Neurociencia Argentina (APNA).

Puede consultar otros artículos publicados por el autor en la revista psicofarmacología en www.sciens.com.ar

Introducción

Hitos históricos en la comprensión del cerebro emocional

Quizás si se hubiese seguido lo postulado en el siglo V -VI a. C. por Alcmeón de Crotona, el avance neurocientífico habría sido más rápido. Pues este filósofo vinculado con los pitagóricos fue el primero que relaciono al cerebro con alguna de sus funciones, postulando que la base de la razón se encontraba en el mismo. Hipócrates (460 - 377 a. C.) en el "tratado de la enfermedad sagrada" toma una postura similar.

Sin embargo aproximadamente 200 años después, esto es tirado abajo por Aristóteles (384-322 a. C.) que localiza las emociones en el corazón, creyendo que dicho órgano era asiento de todas las sensaciones, y que el cerebro solo servía para enfriar la sangre. Su filosofía influirá sobre toda la edad media, principalmente a través de la escolástica.

Hacia 1620, Francis Bacon publica su *Novum Organum*. Su época es la de las revoluciones científicas que marcan el inicio de la ciencia moderna, opuesta a la especulación vacía de la edad media (1).

Si bien en 1868 Harlow describe algunas manifestaciones resultantes del daño de la corteza prefrontal (CPF), se podría decir que el padre de la neurociencia afectiva fue Charles Darwin, quien da el puntapié inicial para pensar en el sustrato neurobiológico de las emociones.

En 1872 Darwin publica su libro "La expresión de las emociones en el hombre y en los animales", el cual es el resultado de 34 años de trabajo. Del mismo se desprenden dos ideas centrales para el estudio neurocientífico de las emociones.

La primera es la noción que la expresión de determinadas emociones en los animales es homologable a la de los

humanos. Este juicio surge de un robusto estudio diseñado y de fotografías de animales y personas en diferentes estados emocionales (por ejemplo, el enojo y la agresión).

En segundo lugar Darwin propuso que una determinada cantidad de emociones "básicas" están presentes en diferentes especies y culturas (por ejemplo, de emociones básicas de miedo, enojo, alegría y tristeza).

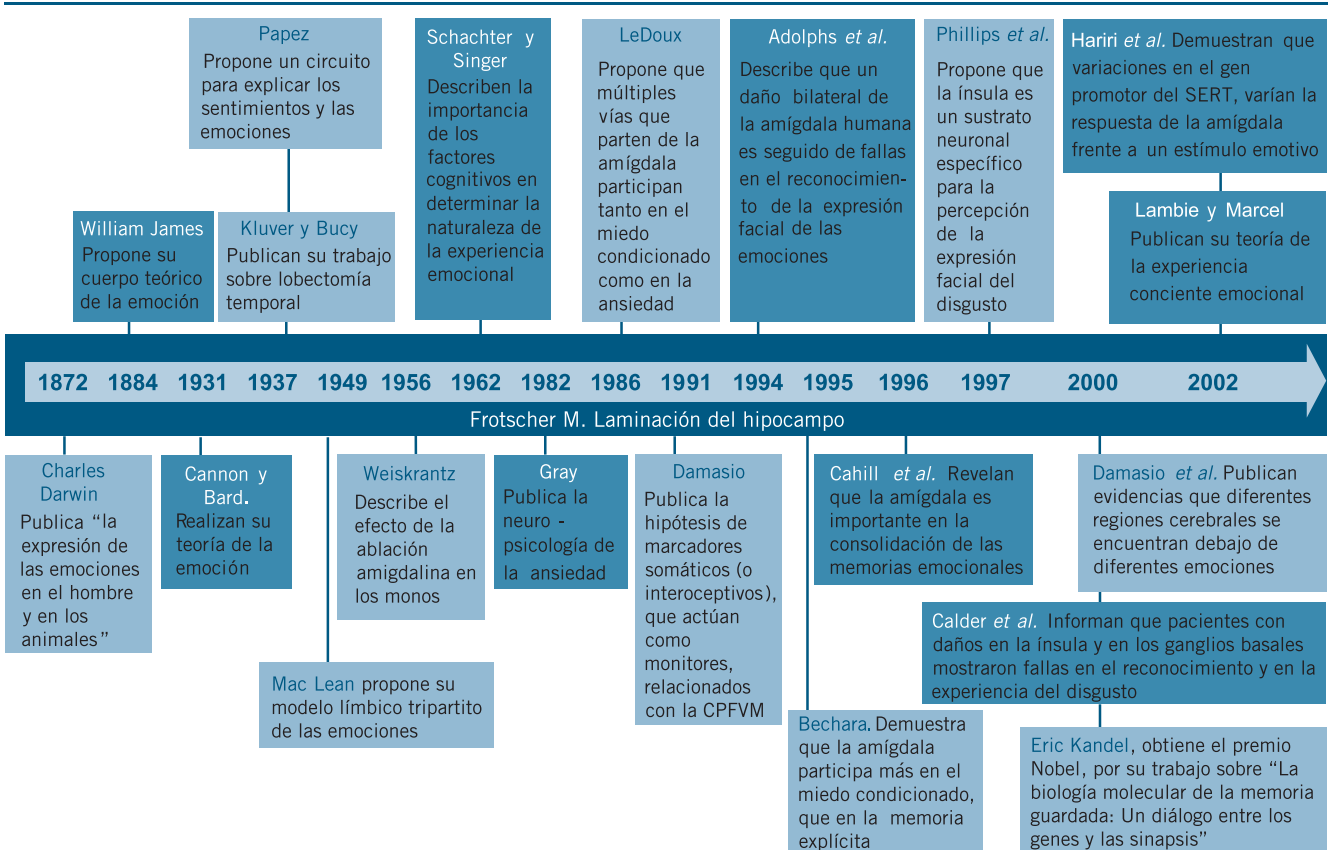
Estas dos ideas promovieron el estudio en animales para entender las emociones humanas, y encontrar el sustrato neuronal de las mismas.

Desde estos trabajos, muchos han sido los autores que hicieron sus aportes para el entendimiento, que en la actualidad tenemos, del cerebro emocional. Mencionaremos algunos de ellos (2). En los años:

- 1931: Cannon y Bard demuestran reacciones emocionales violentas e inmediatas en gatos decorticados, a las cuales llamaron "rabia simulada", y realizan su teoría de la emoción (2).

- 1937: James Papez propone un circuito para explicar los sentimientos y las emociones, que involucra al lóbulo límbico de Broca (1878). Este circuito está formado por las siguientes estructuras: Hipocampo-trígono-tubérculos mamilares-haz mamililo talámico-núcleos talámicos anteriores-corteza cingulada. Papez estaba en lo cierto al atribuir una gran importancia a la corteza del cíngulo y al hipocampo en la percepción de los sentimientos. Sin embargo se equivocaba al pensar que el hipocampo era el encargado de coordinar las áreas relacionadas tanto con la expresión somática de la emoción, como con la experiencia emocional conciente (o sentimiento). El área encargada de esta coordinación es la amígdala, la cual se encuentra ubicada en la porción antero medial del

FIGURA 1



Modificado de: Dalgleish T. *The emotional brain*. *Nat Rev Neurosci* 2004;4(7): 582-589.

lóbulo temporal. Su participación se empieza a sospechar con los trabajos desarrollados por los investigadores Kluver y Bucy, quienes al realizar una extirpación bilateral del lóbulo temporal en monos (que incluía la formación del hipocampo, la amígdala y la corteza temporal no límbica), observan el desarrollo de un síndrome, que lleva su nombre, y que se caracteriza entre otras cosas por la pérdida de la reactividad emocional (además de coprofagia, aumento de la actividad sexual, y falta de reconocimiento de objetos familiares).

- 1949: Paul Mc Lean, basado en estos trabajos previos, amplía la concepción de sistema límbico incluyendo, además de las mencionadas en los trabajos previos, otras áreas como: partes del hipotálamo, el área septal, el núcleo *accumbens* (Nac), la CPF orbito-frontal, y principalmente, la amígdala. Este es el concepto que en la actualidad se considera cuando hablamos de "cerebro emocional" (2, 3, 4).

Numerosos han sido los investigadores, que continuaron descubriendo diferentes áreas o fenómenos, que intervienen en el procesamiento emocional. Mencionaremos algunos de ellos:

- 1982: Gray publica "la neuropsicología de la ansiedad", y es uno de los primeros autores que comienza a hablar del rol de los receptores serotoninérgicos en la ansiedad.

- 1986: Le Doux describe las múltiples vías que parten de la amígdala, participando tanto en el miedo condicionado como en la ansiedad.

- 1995: Bechara demuestra que la amígdala interviene principalmente en el miedo condicionado, pero su rol en la memoria explícita o declarativa es mucho menor (2).

- 2000: en el transcurso de este año ocurren varios acontecimientos de fundamental importancia para la comprensión de estos fenómenos. En primer lugar, Antonio Damasio que ya contaba con más de diez años de publicaciones previas, demuestra que diferentes regiones cerebrales subyacen a distintas emociones, y Calder describe la importancia de la ínsula en la "experiencia emocional" (2, 5).

En segundo lugar, los aportes de Eric Kandel son de trascendental importancia para la comprensión de las emociones y los sentimientos. Es el año del otorgamiento del Premio Nobel en Medicina a los desarrollos en neurociencia. Eric Kandel es galardonado conjuntamente con Arvid Carlsson y Paul Greengard, por sus trabajos desde la década del 50 en la comunicación neuronal y en los mecanismos de transducción, develando los circuitos y comandos que intervienen tanto en funciones fisiológicas normales como la memoria, el aprendizaje, y los movimientos, como en trastornos neurológicos como el Parkinson, o en trastornos psiquiátricos como la depresión y la esquizofrenia.

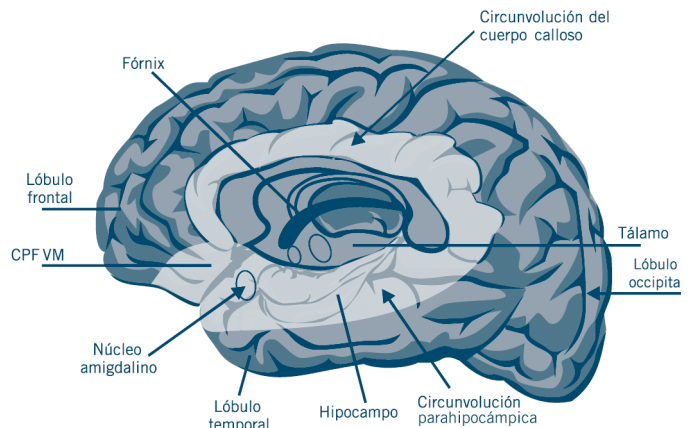
Eric Kandel, es premiado por su trabajo sobre "La biología molecular de la memoria guardada: Un diálogo entre los genes y las sinapsis", Arvid Carlsson por la comprensión de la neurobiología del sistema dopaminérgico y su relación con el movimiento, la enfermedad de Parkinson, y con la esquizofrenia, y Paul Greengard, quien continuó la línea de investigación de Carlsson, por sus estudios sobre la comunicación de los sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos y noradrenérgicos y los mecanismos de transducción involucrados (6).

- Finalmente podemos mencionar, entre muchos otros autores que aportaron innumerable cantidad de trabajos para la comprensión del cerebro emocional, los aportes de Hariri

y Hen, entre otros, que en el año 2002, demuestran que variaciones en el gen promotor del transportador de serotonina (SERT), varían la respuesta de la amígdala (2, 7).

FIGURA 2

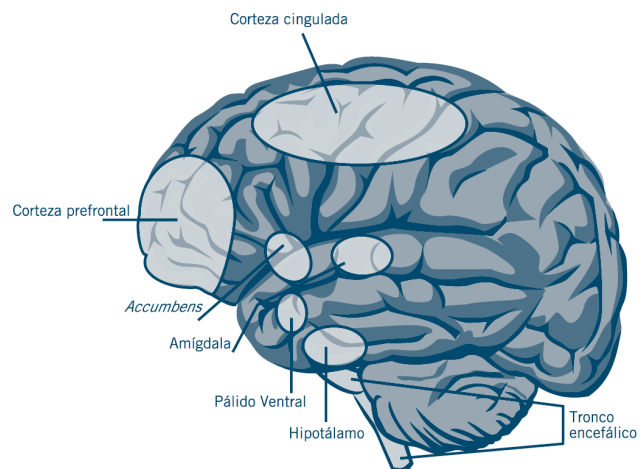
Visión medial del encéfalo: Corteza prefrontal límbica y lóbulo límbico



Modificado de: Iversen S, Kupfermann I, Kandel ER. Estados emocionales y sentimientos. En: Kandel ER, Schwartz JH and TM, eds. Principios de Neurociencia. 4º ed. Madrid, McGraw-Hill / Interamericana de España, S.A.U; 2001. p. 982-997.

FIGURA 3

Visión lateral del cerebro emocional: Observar principalmente la parte superior del tronco encefálico, el hipotálamo, la amígdala y el núcleo *accumbens*



Modificado de: Dalgleish T. The emotional brain. Nat Rev Neurosci 2004;4(7): 582-589

Síntesis del procesamiento emocional y la respuesta al estrés

El rol de la amígdala

Antes de introducirnos en nuestro tema debemos comprender, las funciones fisiológicas normales en las cuales intervienen las estructuras antes mencionadas.

La amígdala (estructura con forma de almendra enterrada literariamente en la porción antero medial de cada lóbulo temporal) juega un rol fundamental en el procesamiento emocional, y en la respuesta al estrés.

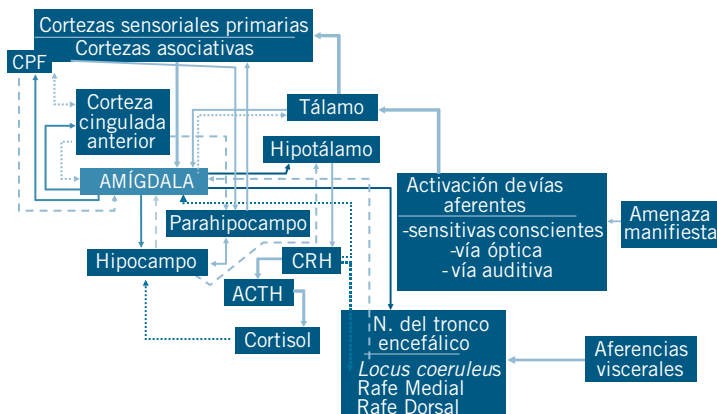
Distinto tipo de información puede llegar a la misma, como:

- 1- las aferencias sensoriales que traen la información del mundo externo, o
- 2- la información proveniente de señales viscerales y nociceptivas, capaces de desencadenar estados de miedo,

FIGURA 4

El procesamiento emocional: Esquema general

Algunas áreas relacionadas con el procesamiento emocional estarían afectadas en la neurobiología de diferentes trastornos de ansiedad y/o en la depresión.



Modificado de: Alvano S. A. *Perspectiva Neurocientífica. En Medicina S. A. ed. Avatares de la Clínica. Buenos Aires: Masson Doyma;2004*

ansiedad, o depresión.

Una vez que la información llega a la amígdala, la misma será la encargada de coordinar la activación de las áreas encargadas del procesamiento emocional.

Un estado emocional tiene dos componentes: uno que utilizando el cuerpo como su teatro produce una suma de cambios corporales, mediados por un grupo de respuestas periféricas: autónomas, endocrinas y del sistema motor, donde participan estructuras subcorticales, que serán activadas por el complejo nuclear amigdalino, como el hipotálamo y diferentes núcleos del tronco encefálico. Este componente se denomina emoción propiamente dicha, estado corporal emocional (ECE), o expresión somática de las emociones, y se diferencia del que le sigue: el sentimiento o experiencia conciente emocional (3, 4, 5).

La toma de conciencia de la emoción se produce en segundo término, una vez que diferentes cortezas reciben la suma de los cambios que ocurren en el ECE. O sea que la "experiencia emocional conciente o sentimiento" se produce por la lectura que las cortezas hacen de lo que le sucede al cuerpo (3, 4, 5).

La información sensorial llega al grupo basolateral de la amígdala proyectándose luego al núcleo central (CeA), desde donde salen las eferencias recíprocas hacia las estructuras diana, a través de la estría terminal y de la vía amígdalofuga central. En la actualidad se propone que muchas funciones que eran atribuidas al CeA podrían depender del núcleo del lecho de la estría terminal (*BNST: Bed Nucleus of the Stria Terminalis*), aunque en realidad este núcleo se relaciona más con los estados de ansiedad que con los de miedo.

De esta forma la amígdala va a coordinar la activación tanto de las áreas que intervienen en la "expresión" somática inconsciente de las emociones (áreas del hipotálamo y núcleos del tronco encefálico) como la de las cortezas que están relacionadas con la "experiencia" emocional conciente (formación del hipocampo, corteza cingulada anterior, corteza prefrontal, y según los últimos trabajos desarrollados también la ínsula) (3, 4, 5, 8).

La activación hipotalámica

El hipotálamo juega un rol fundamental en la respuesta al

estrés ya que el mismo integra la información de diferentes estructuras del tronco encefálico y del prosencéfalo, como por ejemplo la amígdala, y además coordina el flujo de salida autónomo y endocrino con el estado conductual.

A través del núcleo central amigdalino (CeA) se activan el área hipotalámica lateral y el núcleo paraventricular (NPV). El hipotálamo lateral se relaciona con la activación simpática que, puede intervenir en una adecuada "respuesta de lucha o huida", produciéndose: dilatación pupilar, taquicardia, aumento de la tensión arterial, palidez y piloerección, entre otras manifestaciones.

La activación que realiza el núcleo central amigdalino sobre el núcleo paraventricular del hipotálamo provoca la liberación de hormona liberadora o factor liberador de corticotrofina (CRH o CRF). El mismo se libera siguiendo el ritmo circadiano o ante cualquier tipo de estrés e interviene dando la respuesta neuroendócrina del eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal (HPA) al estrés, con liberación de corticotrofina (ACTH) por las células corticotropas de la adenohipófisis. Esta a su vez, produce la liberación de glucocorticoides (GC) por las células fasciculares de la corteza adrenal (4, 9, 10, 11, 12).

El cortisol liberado "en niveles adecuados y durante poco tiempo", recupera la energía utilizada durante la fase de lucha o escape, regulando el metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas, ayudando al sistema inmune, y facilitando la neuroplasticidad. Pero si el cortisol continúa elevado, éste puede ser perjudicial para diferentes aparatos y sistemas, incluyendo zonas del encéfalo como el hipocampo. Por eso Mc Ewen, afirma que este es uno de los mecanismos que marca el paso de "alostasis" a "carga alostática", definiendo a la primera ("*allostasis*"), como la respuesta fisiológica al estrés (la famosa respuesta de "*fight or flight*", o lucha o escape) en la cual las funciones corporales se adaptan en respuesta a un cambio del entorno, ayudándonos a enfrentarnos a las situaciones estresantes de la vida cotidiana. La segunda ("carga alostática"), la define como la situación que ocurre cuando la respuesta al estrés, es excesiva o prolongada, siendo capaz de enfermarnos (4, 9).

Será entonces de fundamental importancia que los corticoides no permanezcan elevados durante mucho tiempo. El principal mecanismo inhibitorio de los mismos es la retroalimentación negativa, que opera tanto a nivel hipotalámico como a nivel hipofisario. Existen dos tipos de receptores centrales a corticoesteroides:

1. Los MR, Tipo I o de alta afinidad, que se expresan en el hipocampo, y
2. Los GR, Tipo II o de baja afinidad, que se expresan en amplias zonas del SNC, principalmente en NPV, y en el hipocampo donde se co-expresan con los MR.

Con niveles altos de glucocorticoides, como ocurre en el estrés agudo, luego de un tiempo, se produce una *down regulation* (disminuye) del número de receptores hipocampales a corticoides (los MR disminuyen más que los GR) resultando, según demostraron diferentes estudios, en un mayor aumento de la liberación de corticosterona (glucocorticoide de los roedores, equiparable al cortisol de los seres humanos) y en una resistencia al *feed back* o retroalimentación negativa, lo cual lleva al "punto de equilibrio" a establecerse con niveles más altos de corticoesteroides. Una vez finalizado el estrés, con la disminución de los glucocorticoides (posiblemente porque disminuye la activación del CeA de la amígdala sobre el NPV del hipotálamo), la densidad de los receptores a los mismos se restituye y la sensibilidad al *feed back* se normaliza, evitándose los efectos perjudiciales producidos por los altos niveles de corticoides, efecto éste que no ocurriría en un alto

porcentaje de pacientes depresivos, según veremos luego (4, 9, 11, 12).

Otras acciones del CRF o CRH

Además de la respuesta neuroendócrina al estrés, el CRF también produce efectos directos mediados por dos tipos de receptores: el CRF1 y el CRF2, con alta concentración dentro de diferentes estructuras del SNC relacionadas con el procesamiento emocional y la respuesta al estrés. El receptor CRF1, por ejemplo se expresa entre muchas otras áreas, en la amígdala y en el *locus coeruleus*; mientras que el CRF2, entre otras zonas, se encuentra en el núcleo del lecho de la estría terminal (BNST). Esta localización de los receptores facilita un *feed back* positivo con un aumento del estado de alerta (4, 11, 12).

A nivel periférico el CRH también es liberado por las neuronas sensoriales y queratinocitos de la piel facilitando la degranulación de los mastocitos, proceso que se ha relacionado con alteraciones de la inmunidad, la psoriasis, la dermatitis atópica, y posiblemente con el cáncer. Este descubrimiento daría una posible conexión, capaz de explicar la exacerbación de estas patologías durante el estrés. Dadas las múltiples acciones del CRH, que van mucho más allá de la respuesta neuroendócrina, los autores proponen denominarlo "factor relacionado con el estrés". Este efecto sería bloqueado por antagonistas del receptor CRH1 (13).

El hipocampo y la memoria declarativa

Si bien la encargada de coordinar las diferentes áreas relacionadas con el procesamiento emocional es la amígdala y no el hipocampo como pensaba Papez, este juega un rol importante a través de la memoria declarativa (3, 4).

La memoria de largo plazo se divide en: explícita e implícita. Mientras que **el estado corporal emocional o expresión emocional** se vincula con la memoria inconsciente (implícita), el sentimiento, **la experiencia conciente** de esa **emoción** se relaciona con la memoria conciente (explícita) (3, 4, 5).

La memoria declarativa o explícita

Es la que utilizamos para almacenar o recordar, mediante un esfuerzo conciente, tanto los sucesos cotidianos que nos pasan, como nuestro conocimiento objetivo de las personas, lugares, o cosas y lo que ello significa.

La parte de esta memoria **autobiográfica**, que la utilizamos

para nuestros acontecimientos se denomina "representación episódica" mientras que la parte que utilizamos para recordar los **hechos objetivos** (por ejemplo aquellos que aprendimos en el colegio), se denomina "conocimiento semántico" (4, 14).

Los estudios neurobiológicos, de los últimos tiempos, han empezado a revelar los mecanismos de codificación cognitivos y neuronales que se ponen en juego en la formación de la memoria declarativa.

Formación de la memoria declarativa

En la formación de dicha memoria interviene la siguiente secuencia:

1- El conocimiento almacenado como memoria declarativa se adquiere primero a través del procesamiento de una o más de las tres áreas de asociación multi o polimodales de la neocorteza, estas son: posterior o parieto-occipito-temporal, área de asociación límbica, y anterior o corteza prefrontal. Las mismas, integran y sintetizan la información visual, auditiva y somática.

Desde allí la información es proyectada *en serie* a una o más subdivisiones de la región parahipocampal.

2- Las áreas de la región parahipocampal, a su vez, envían sus aferencias a muchas subdivisiones del hipocampo.

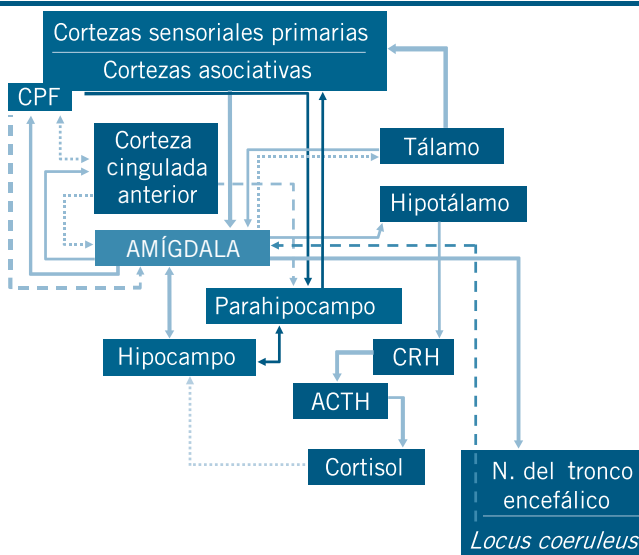
3- Las áreas del hipocampo que intervienen son: el giro dentado y las áreas CA3 y CA1, desde donde finalmente la información pasa al *subiculum*.

4- Desde el *subiculum*, porción que forma parte de la región de transición entre el hipocampo y la región parahipocampal, la información es devuelta al parahipocampo, y de acá pasa a las áreas de asociación polimodal de la neocorteza, por donde ingreso.

Según lo mencionado, podemos decir, que el hipocampo es solo una estación transitoria, de días o semanas, en el camino del almacenamiento de largo plazo del conocimiento episódico y semántico, el cual tendrá lugar en las áreas corticales de asociación que procesan inicialmente la información sensorial.

Entonces si el conocimiento almacenado como memoria declarativa se adquiere primero a través del procesamiento de las áreas de asociación multimodales de la neocorteza, para luego almacenarse en las mismas áreas, ¿cuál sería la función del hipocampo?, ¿por qué la información, hace todo este recorrido llegando hasta esta estructura?

FIGURA 5



En la formación de la memoria declarativa intervienen conexiones bidireccionales entre las cortezas asociativas (que procesan inicialmente la información), el parahipocampo y el hipocampo (donde la información, luego de ser enriquecida con datos adicionales, a través de asociaciones, y con el componente espacial, es devuelta a las cortezas asociativas para ser almacenada).

La neurogénesis en el hipocampo tendría la función de clarificar viejas trazas de memoria (una vez que la información fue transferida y almacenada en corteza) dejándolo libre para generar nuevos engramas de memoria.

El aumento del cortisol, durante el estrés, interviene en la codificación de la memoria traumática. Si el estrés no finaliza (como ocurre en los modelos de depresión) se produce una falla en el *feed-back*. Tanto los altos niveles de glucocorticoides como el estrés por sí mismo disminuyen la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo, provocándose una "impregnación" de la memoria traumática que predispone a la depresión.

Tomado de: "Avatares de la Clínica"

En 1957 Brenda Milner publicó sus estudios iniciales sobre un joven paciente llamado Henry, conocido en los anales de la ciencia como H.M., probablemente el caso más famoso de la historia neurológica.

Luego que a este paciente se le practico una hipocampectomía bilateral, por una epilepsia refractaria, H.M. desarrolló una amnesia particular, no podía transformar la memoria a corto plazo en memoria a largo plazo; había perdido su habilidad de formar **nuevas memorias** declarativas, habiendo desarrollado también importantes dificultades en la orientación espacial. Estos hechos demostraron que el hipocampo, conjuntamente con otras áreas (como por ejemplo la corteza entorrinal), tiene un rol crítico en la memoria declarativa, participando en las primeras etapas de su formación, e interviniendo en las siguientes funciones:

1) Aporta, principalmente, el componente espacial (contexto espacial).

2) Agrega información adicional, principalmente a través de conexiones con áreas que podrían mediar una gran red de asociaciones, a través de elementos comunes.

3) Intervendría en el inicio del almacenamiento a largo plazo, a través de la transmisión de la nueva información (en forma lenta para no distorsionar la preexistente) a las cortezas de asociación, para su almacenamiento final (4, 14).

Avalando lo mencionado, distintos estudios demuestran que la memoria almacenada se encuentra en los primeros estadios (lo más aceptado en ratas y monos son de tres semanas para las primeras y cuatro semanas para los últimos) en hipocampo y corteza, para luego encontrarse solamente en corteza.

Estos datos están estrechamente relacionados con las nuevas líneas de investigación sobre la importancia que tendría la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo (4).

Neurogénesis en el giro dentado del hipocampo

En la actualidad se sabe que a partir de una *stem cell* pluripotencial, proveniente de un astrocito, comienza el proceso de división, migración y diferenciación celular, que finalizará con la incorporación de nuevas neuronas en por lo menos dos áreas cerebrales, el giro dentado del hipocampo y

el bulbo olfatorio (4, 15, 16).

Se postula que la neurogénesis hipocampal intervendría en la clarificación de viejas trazas de memoria, después que la información fue trasferida y almacenada en corteza. De esta forma el hipocampo quedaría libre para adquirir nueva información y generar nuevos engramas de memoria (4, 15, 16). De estos hechos se puede desprender que la "impregnación cognitiva", que se daría en algunos estados patológicos como la depresión, sería la responsable de la incapacidad de incorporación de nuevos engramas de memoria autobiográfica, con el fin de modificar el carácter desagradable de los sucesos vitales previos.

Dos fenómenos ocasionados durante el estrés serian determinantes para este proceso: la modulación de la memoria traumática por los glucocorticoides y la disminución de la neurogénesis en el giro dentado (4, 17, 18).

La reducción de la neurogénesis hipocampal, también se ha relacionado con una más rápida respuesta al miedo aprendido. En este sentido se debe tener en cuenta que el hipocampo tiene una importante conexión con la amígdala, jugándose una interrelación significativa entre la memoria del hecho aversivo (hipocampo) y la experiencia productora del miedo (amígdala) (4, 10, 11, 14).

La carga emocional, otorgada por la amígdala aumentará tanto la fijación, como la consolidación, y la evocación de la memoria declarativa (4, 11).

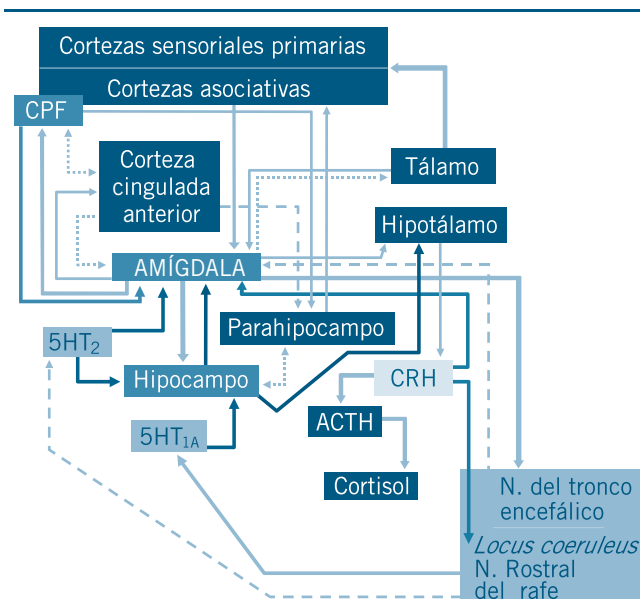
Además la amígdala, tendría un rol fundamental en ciertos tipos de memoria implícita (no declarativa), interviniendo en el procesamiento inconsciente de los indicios del miedo (4, 8, 14).

Por otro lado se demostró que si bien el núcleo amigdalino almacena componentes de la memoria relacionados con la emoción, su lesión selectiva no afecta la memoria explícita. Por su lado las lesiones del hipocampo, parahipocampo y/o cortezas de asociación, producen una alteración clara de la memoria declarativa (4, 14).

El sistema serotoninérgico como una característica de rasgo

Las anomalías del sistema serotoninérgico pueden ser una **característica de rasgo más que de estado**, o sea un rasgo estable en reflejar la vulnerabilidad para sufrir un nuevo

FIGURA 6



El sistema serotoninérgico como una característica de rasgo

Las anomalías del sistema serotoninérgico pueden ser una característica de rasgo más que de estado, o sea un rasgo estable en reflejar la vulnerabilidad para sufrir un nuevo trastorno, de ansiedad y /o de depresión.

Se cree que la inervación serotoninérgica de la amígdala y del hipocampo por el Rafe Rostral media los efectos ansiogénicos, vía receptor 5HT₂.

En contraste, la inervación del hipocampo proveniente de este núcleo, vía receptor 5HT_{1A}, ha sido hipotetizada en facilitar la desconexión de la asociación entre el evento traumático actual y el original, o para suprimir la formación de nuevas asociaciones que puedan hacer recordar lo traumático, provocándose así un efecto ansiolítico.

Estos hechos están relacionados con los estudios que avalan una disminución del BDNF y probablemente de la neurogénesis por el receptor 5HT₂, y un aumento de la neurogénesis por la activación del receptor 5HT_{1A}.

trastorno, de ansiedad y/o de depresión.

Por su parte, los cambios noradrenérgicos y del eje HPA son, aunque sea parcialmente, dependientes del **estado** aunque el aumento de la función pituitaria y adrenal puede persistir entre episodios depresivos.

Muy probablemente estos estudios tengan un correlato con los hechos neuroanatómicos.

Se cree que la innervación serotoninérgica de la amígdala y del hipocampo por el Rafe Rostral media los efectos ansiogénicos, vía receptor 5HT₂. En contraste, la innervación del hipocampo proveniente de este núcleo, vía receptor 5HT_{1A}, ha sido hipotetizada en facilitar la desconexión de la asociación entre el evento traumático actual y el original, o para suprimir la formación de nuevas asociaciones, que puedan hacer recordar lo traumático, provocándose así un efecto ansiolítico.

Estos hechos están relacionados con los estudios que avalan una disminución del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (*BDNF* o *Brain Derived Neurotrophic Factor*), y probablemente de la neurogénesis por el receptor 5HT₂, y un aumento de la neurogénesis por la activación del receptor 5HT_{1A}.

Además se debe tener en cuenta que el receptor 5HT_{1A} esta acoplado a una proteína G de tipo inhibitoria, lo cual se puede relacionar con una modulación en menos de la memoria, y posiblemente una menor descarga de la amígdala (4, 11, 18, 19).

Conclusiones

Muchos han sido los autores (Darwin, Papez, Mc Lean, Le Doux, Kandel, Carlsson, Greengard, entre otros) que a lo largo de los siglos XIX, XX y XXI hicieron sus aportes para el entendimiento, que en la actualidad tenemos, del cerebro emocional. A partir de los aportes realizados por cada uno de estos investigadores es que podemos considerar, en la actualidad, que las diferentes áreas que forman la red neuronal involucrada en la fisiopatología de los trastornos depresivos son las mismas, o por lo menos están muy emparentadas, con aquellas que intervienen en la patogenia de los trastornos de ansiedad, y en procesos fisiológicos normales como el procesamiento emocional y la respuesta al estrés.

Diversas estructuras intervienen en el procesamiento emocional y la respuesta al estrés: el hipotálamo, la amígdala, el hipocampo, el núcleo del lecho de la estria terminal (*BNST: Bed Nucleus of the Stria Terminalis*), el hipocampo, la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal, y según los últimos trabajos desarrollados también la ínsula.

El hipotálamo juega un rol fundamental en la respuesta al estrés, integrando la información de diferentes estructuras del tronco encefálico y del prosencéfalo (por ejemplo, la amígdala) y coordinando el flujo de salida autónomo y endocrino con el estado conductual.

El hipocampo, conjuntamente con otras áreas (como por ejemplo la corteza entorrinal), tiene un rol crítico en las primeras etapas de la formación de la memoria declarativa. Además en la actualidad se postula que la neurogénesis en esa estructura, a partir de las numerosas investigaciones que demuestran su existencia, intervendría en la clarificación de viejas trazas de memoria, después que la información fue trasferida y almacenada en corteza. De esta forma el hipocampo quedaría libre para adquirir nueva información y generar nuevos engramas de memoria. La "impregnación cognitiva", que se daría en algunos estados patológicos como la depresión, sería la responsable de la incapacidad de incorporación de nuevos engramas de memoria autobiográfica, con el fin de modificar el carácter desagradable de los sucesos vitales previos.

La amígdala a través de la carga emocional otorgada aumentará la fijación, la consolidación y la evocación de la memoria declarativa. Además, tendría un rol fundamental en ciertos tipos de memoria implícita (no declarativa), interviniendo en el procesamiento inconsciente de los indicios del miedo.

Finalmente, algunos estudios desarrollados en la actualidad plantean la participación de la innervación serotoninérgica en: 1) la mediación de los efectos ansiogénicos, a través de los receptores 5HT₂ de la amígdala y del hipocampo, y 2) la facilitación, a través del receptor 5HT_{1A}, de la desconexión de la asociación entre el evento traumático actual y el original, o para suprimir la formación de nuevas asociaciones, que puedan hacer recordar lo traumático, provocándose así un efecto ansiolítico.

Referencias bibliográficas

- Lorenzani J. La estructura del conocimiento científico. 2ª ed. Buenos Aires: Zabala; 1996. p. 27-40.
- Dalgleish T. The emotional brain. *Nat Rev Neurosci* 2004;5(7):583-9.
- Iversen S, Kupfermann I, Kandel ER. Estados emocionales y sentimientos. En: Kandel ER, Schwartz JH and Jessell TM, editores. *Principios de Neurociencia*. 4ª ed. Madrid: McGraw-Hill / Interamericana de España, S.A.U.; 2001. p. 982-97.
- Alvano SA. Perspectiva Neurocientífica. En *Medicencia S.A ed. Avatares de la Clínica*. Buenos Aires: Masson Doyma; 2004. p. 25-123.
- Damasio A. The feeling of what happens. *Body and emotion in the making of consciousness*. 1 ed. United States: Harcourt, Inc.; 2000.
- Kandel E. *Psychiatry, Psychoanalysis, and the new biology of mind*. 1 ed. Washington: American Psychiatric publishing; 2005.
- Gross C, Hen R. The developmental origins of anxiety. *Nat Rev Neurosci* 2004;5(7):545-51.
- LeDoux J. *Synaptic Self. How our brains become who we are*. 1 ed. United States: Penguin Putnam Inc; 2002.
- McEwen B. *The end of stress as we know it*. 2 ed. Washington DC: Joseph Henry Press; 2003.
- Davis M. Neural circuitry of anxiety and stress disorders. En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff CH editors. *Neuropsychopharmacology. The fifth generation progress*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 931-51.
- Alvano SA. El procesamiento agudo de las emociones: El miedo y la ansiedad. *Nuevas líneas de investigación de fármacos ansiolíticos*. *Psicofarmacología* 2001;11:5-11.
- Schulkin J, Morgan M, Rosen JA. A neuroendocrine mechanism for sustaining fear. *Trends Neurosci* 2005;28(12):629-35.
- Theoharides T, Donela J, Papadopoulou N, Cao J, Kempuraj D, Conti P. Mast cell as targets of corticotrophin - releasing factor and related peptides. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25(11):563-8.
- Kandel ER, Kupfermann I, Iversen S. Aprendizaje y memoria. En: Kandel ER, Schwartz JH and Jessell TM, editores. *Principios de Neurociencia*. 4 ed. Madrid: McGraw-Hill / Interamericana de España, S.A.U.; 2001. p. 1227-46.
- Horner PJ, Palmer TD. New roles for astrocytes: The nightlife of an "astrocyte". *La vida loca! Trends Neurosci* 2003;26(11):597-603.
- Foster E, Zhao S, Frotscher M. Laminating the hippocampus. *Nat Rev Neurosci* 2006;7(4):259-67.
- Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 1999;46(9):1181-91.
- Neumeister A, Haven W, Charney D. Hippocampus VI: Depression and the hippocampus. *Am J Psychiatry* 2005;162(6):1057-60.
- Szabo S, Gould T, Manji HK. Neurotransmitters, receptors, signal transduction, and second messengers in psychiatric disorders. *En: Psychopharmacology*. 3 ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2004. p. 3-54.