

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

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

Fecha de recepción: 4 de septiembre de 2006 // Fecha de aceptación: 22 de septiembre 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, 1<sup>ª</sup> 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](http://www.sciens.com.ar)

## Factores involucrados en la etiopatogenia de los Trastornos de Ansiedad y Depresivos

Como se mencionó en la primera parte de este trabajo, las diferentes áreas que intervienen en el procesamiento emocional pueden ser modificadas por la interacción gen-entorno, sobre todo en las etapas tempranas de la vida donde los circuitos involucrados son altamente plásticos, esto es, capaces de modificar su citoarquitectura y funciones fisiológicas, como veremos luego.

Comenzaremos con la contribución genética. Un termino que ha cobrado fuerza en los últimos tiempos es el de "endofenotipos". El mismo nos obliga a considerar algunos conceptos.

Cada rasgo hereditario viene determinado por un par de genes llamados alelos, ubicados en la misma posición, cada uno en un cromosoma homólogo, y que llevan información referente a un mismo carácter.

El **genotipo** determina la constitución genética de un individuo, mientras que el **fenotipo** se refiere a lo que es externo, a la **expresión** de esa constitución. El mismo puede ser morfológico o fisiológico.

El hecho que un gen se **exprese** más que otros dependerá de su **penetrancia**, y de la interacción de dicho gen con los genes restantes y con el medio ambiente (4, 9, 10).

## Endofenotipos relacionados con los Trastornos Depresivos y de Ansiedad

Tomando en cuenta estas ideas, podemos introducirnos en el término "**endofenotipo**". El mismo se ha definido como un "fenotipo interno" (es decir que no "salta a la vista"). Así, los endofenotipos son marcadores, capaces de llenar la brecha entre los genes, y la signsintomatología observable durante el proceso de la enfermedad (10).

Los endofenotipos relacionados con los trastornos depresivos y de ansiedad se pueden dividir, entre otras variantes y clasificaciones, en (10):

- **Endofenotipos psicopatológicos:** considerados rasgos de personalidad. Por ejemplo, el neuroticismo.

- **Endofenotipos biológicos:** que corresponden a los marcadores biológicos. Por ejemplo, el aumento de la actividad de la amígdala, la disminución del volumen del hipocampo, y la reducción del  $\alpha$  max, y/o de la afinidad del receptor  $5HT_{1A}$ .

Si bien los endofenotipos podrían aportar información sobre los modelos etiológicos, hasta la actualidad todos ellos son putativos. Describiremos cada uno de ellos:

### Neuroticismo

Es uno de los cinco dominios de la herramienta de evaluación psicológica llamada "Inventario de NEO-personalidad".

El neuroticismo comprende seis aspectos: ansiedad, depresión, hostilidad iracunda, timidez enfermiza, impulsividad y vulnerabilidad.

Ha sido definido como la vulnerabilidad de sufrir trastornos de ansiedad o depresivos bajo condiciones de estrés, pudiendo actuar como un endofenotipo putativo (4, 10).

### La actividad de la amígdala y el gen promotor del SERT

En varios estudios se encontró un incremento pequeño pero significativo de la ansiedad, tanto en infantes como en adultos que poseen una variante del gen promotor del transportador de serotonina (SERT) (11). La distribución poblacional del mismo es:

- Aproximadamente el 32% de la población caucásica posee dos alelos cortos (denominados: "s" -"s" por "*short*", que significa corto)

- El 49% posee un alelo corto y uno largo (s/l)

- El 19% posee dos alelos largos (l/l).

Los individuos homocigóticos (s/s) tienen, una disminución de la actividad del SERT y, si se les administra un cuestionario de los llamados "inventarios de la personalidad", tienen más puntaje en **neuroticismo**, y menos en **agradabilidad** que los individuos s/l o l/l. La agradabilidad es otro de los cinco dominios del inventario de NEO-personalidad. Comprende seis aspectos: la confianza, la honradez, el altruismo, el cumplimiento de las obligaciones, la modestia y la ternura.

Estudios recientes, realizados con resonancia magnética funcional (RMF) han mostrado que la combinación de alelos s/s está asociada con una mayor actividad de la amígdala, cuando los sujetos observan caras, o semblantes aterradores. Este hallazgo indica que el SERT influye en la conducta vinculada con la ansiedad, al modular la excitabilidad de los circuitos cerebrales correspondientes.

Tales resultados parecen estar en desacuerdo con la eficacia terapéutica de los IRSS que bloquean la actividad del SERT. Sin embargo, la asociación entre la alteración genética de la función del SERT y el incremento de la ansiedad, está sustentada por los estudios realizados en ratones cuyo SERT había sido "noqueado". Estos ratones evidenciaban incrementos en toda conducta relacionada con la ansiedad (4, 10).

Este fenotipo, se puede simular (parcialmente, por lo menos) mediante el bloqueo farmacológico de la función del SERT durante las dos primeras semanas de vida.

Estos hallazgos indican que modular la función del SERT durante el desarrollo, puede tener el efecto opuesto, sobre conductas vinculadas con la ansiedad, de las que tiene durante la adultez (4, 10).

Estos descubrimientos también se han demostrado en el trastorno por estrés postraumático (PTSD). El PTSD se desarrolla en las personas que han sufrido (presenciado o le han explicado) uno o mas traumas graves, por los cuales han experimentado horror. Estos traumas graves se han caracterizados por el acontecimiento de muertes o bien de amenazas para la integridad física del sujeto o la de los demás, tales como violación, homicidio, combate, o catástrofes naturales, entre otros.

El aumento de la respuesta de la amígdala derecha frente a la presencia de caras de miedo, ha sido asociado al PTSD crónico (con más de tres meses de evolución). Sin embargo, estudios recientes han demostraron que este fenómeno esta presente también en la etapa aguda (desde el mes de producido el trauma), quedando así establecido un *continuum* entre ambos subtipos de PTSD.

La diferencia en la lateralidad de la respuesta de la amígdala ante estímulos emocionales no esta del todo dilucidada. Sin embargo, algunos investigadores han visto que la amígdala derecha responde a caras de miedo en el PTSD, mientras que la izquierda aumenta su actividad frente a material lingüístico (12).

Un hallazgo inesperado fue el aumento de la actividad de la amígdala frente a caras felices. Esto es contradictorio con estudios previos, que mostraban una inhabilidad en el PTSD para experiencias emocionales positivas (12).

### La reducción del volumen hipocampal

Al igual que lo que ocurre con el aumento de la actividad de la amígdala, también la disminución del volumen del hipocampo se ha relacionado con cuadros de depresión y ansiedad (7, 8).

El trastorno por estrés postraumático (PTSD), antes mencionado,

es también un ejemplo de trastorno de ansiedad en el cual los factores ambientales de riesgo parecen estar modulados por factores genéticos (4).

Uno de los hallazgos morfológicos, en los estudios realizados en pacientes con diagnóstico de PTSD, es la tendencia del hipocampo a disminuir su volumen. Esta tendencia estaría dada, como explicamos anteriormente, por la respuesta neuroendocrina al estrés con el consiguiente aumento de glucocorticoides, los cuales dañan el hipocampo con mucha facilidad. Esto ha llevado a que muchos investigadores hayan postulado que en los pacientes con PTSD, la disminución del tamaño hipocámpico es consecuencia directa del estado crónico de estrés inducido por el trauma (1, 4).

Sin embargo, los recientes estudios realizados por RMF en mellizos homocigotas, indican que tal hipótesis es incorrecta. Actualmente, los investigadores postulan que en los pacientes con PTSD, el volumen hipocámpico reducido es un cuadro preexistente que determina la susceptibilidad de sufrir el trastorno. En sentido inverso se piensa que en la depresión la disminución del volumen del hipocampo sería una consecuencia del desorden (1, 4). En el año 2004 Gross y colaboradores realizaron un estudio de 40 parejas de mellizos homocigotas, de los cuales uno fue a Vietnam y el otro permaneció en EE.UU. En dicho estudio se observó que el individuo que fue a la guerra al regresar tenía el volumen del hipocampo igual que el hermano que quedó como civil, deduciéndose así que el trauma no había sido el determinante de la disminución del volumen hipocámpico. En contraposición, la muestra en estudio permitió observar que los que fueron a la guerra y tenían el hipocampo más pequeño tuvieron mayor predisposición a desarrollar PTSD (4).

Estas correlaciones indicarían que tener un hipocampo pequeño aumenta la predisposición hacia el estrés ambiental, y constituye un factor de predisposición a sufrir de PTSD, en lugar de ser una consecuencia del mismo (1, 4).

Dicha reducción del volumen no se produciría solamente por factores genéticos, sino que la misma también estará influenciada por variables ambientales, según veremos luego.

Es importante remarcar que la disminución del hipocampo, al igual que la mayoría de los hallazgos imagenológicos, no es patognomónico (específico) de este trastorno ni de ningún otro trastorno psiquiátrico, sino que es una de las alteraciones que puede estar presente o no, en un complejo circuito en red involucrado con el desorden. Por ejemplo, este hallazgo imagenológico se puede encontrar en pacientes con diagnóstico de depresión, esquizofrenia, epilepsia, y en el Síndrome de Cushing, entre otros trastornos. Además, existen pacientes deprimidos o con PTSD que presentan un hipocampo de tamaño normal. Sin embargo, para algunos investigadores, determinadas alteraciones celulares podrían estar presentes pero no observarse. Es así que, en la actualidad existen algunos trabajos que relacionan la reducción hipocámpica visible macroscópicamente con los cuadros más graves de depresión o PTSD (1, 4).

#### El receptor 5HT<sub>1A</sub> como endofenotipo

Se ha utilizado el *knock out* del receptor 5HT<sub>1A</sub>, en ratones, para demostrar que mientras en el adulto la represión de la expresión de dicho receptor es ineficaz para determinar cuadros ansiosos, estos resultados varían si se hacen manipulaciones durante las etapas tempranas de la vida.

Si antes de las cuatro semanas de vida del ratón se ocasiona dicha represión, la misma produce ratones adultos con conductas sumamente ansiosas. Este hallazgo indica que la serotonina es esencial para establecer circuitos encefálicos

normales para la modulación de la ansiedad durante el desarrollo postnatal. Estos y otros estudios han demostrado que el receptor 5-HT<sub>1A</sub>, interviene como una "característica de rasgo" de ansiedad y depresión (1, 4, 8).

Hemos mencionado, algunas de las contribuciones genéticas que intervendrían en los cuadros de depresión y ansiedad, pero no hemos dicho como es esa contribución.

#### La contribución genética en los desordenes psiquiátricos

En un artículo publicado en julio de 2005 en "The American Journal of Psychiatry", Kendler comentó que el concepto por el cual "X es el gen para el desorden Y" (13). Sin embargo, considero incorrecto aplicar este concepto en los cuadros psiquiátricos ya que, en estos casos, el impacto de genes individuales sobre el riesgo de sufrir un trastorno no cumple con los 5 criterios fundamentales para avalar dicho juicio. Estos criterios son:

**1. La contribución genética para los desordenes psiquiátricos tiene una modesta fuerza de asociación:** la fuerza de asociación entre el factor de riesgo y la enfermedad, es medida en *Odds ratio*, que es la relación de desigualdad en desenvolver una enfermedad, entre aquellos que están expuestos a los factores de riesgo y los no expuestos. La misma puede ser:

- **Genes mendelianos:** aquellos cuya acción implica un determinismo y no una probabilidad, ya que las posibilidades que tengan la enfermedad aquellos que están expuestos es del 100%. Por ejemplo, la enfermedad de Huntington.

- **Fuerte:** las posibilidades que tengan la enfermedad aquellos que están expuestos es entre el 20% y el 10%. Por ejemplo, el fumador y el desarrollo de cáncer, el estrés y el desarrollo de depresión.

- **Moderada:** las posibilidades que tengan la enfermedad aquellos que están expuestos es del 10% al 3%; y **modesta:** menor al 3%, dependiendo de los trabajos. En este rango se encuentra la contribución genética, para la mayoría de los desordenes psiquiátricos, como por ejemplo los trastornos de ansiedad y depresivos.

**2. No es específica:** la "especificidad de la acción genética" implica que el gen contiene toda la información necesaria para desenvolver el rasgo (por ejemplo, un trastorno).

Inversamente a lo que se pensaba, un gran número de estudios demostró que para los trastornos de ansiedad y depresivos los factores genéticos tienen un riesgo de influencia no específica.

Por otro lado se sabe que el entorno puede impactar sobre el fenotipo final, dentro del conjunto de factores que influyen sobre el desarrollo. Así, los factores del entorno fueron identificados como predisponentes, con moderada especificidad, para sufrir uno u otro trastorno. Por ejemplo, la muerte de los padres y el estrés para el desarrollo de depresión, o el trauma que afecta la integridad y provoca horror para el desarrollo de PTSD.

**3. No existe una "no contingencia de asociación":** la "no contingencia" significa que la relación entre el gen "X" y el desorden "Y" no es dependiente de otro factor, como:

- 1- la exposición a un entorno determinado o,
- 2- la presencia de otros genes.

Estas dos condiciones no se respetan en los trastornos psiquiátricos. Los estudios realizados en gemelos y en niños adoptados sugieren que en los trastornos psiquiátricos, el impacto genético requiere de la exposición a un entorno determinado. Por ejemplo, para el desarrollo del Trastorno Depresivo Mayor dicho impacto genético es alterado por

eventos estresantes durante la vida; mientras que en la esquizofrenia por la exposición a un entorno disfuncional durante los primeros años de vida.

De estos fenómenos se puede concluir que en los trastornos psiquiátricos existe una "contingencia ambiental" ya que la "expresión" de los genes será alterado por la "exposición" a un ambiente determinado. Es decir, serán contingentes (eventual, fortuito, casual) a un medio específico, ya que dependerá de la suerte sufrida en ese entorno.

La contingencia se refiere también al hecho que, en los diferentes trastornos psiquiátricos, se ha visto interacción entre diferentes genes (por ejemplo, en la esquizofrenia) y nunca la acción de un único gen. Esto significa que no hay una especificidad de la acción genética. Un gen no tiene toda la información para producir un trastorno determinado.

**4. No hay una proximidad causal:** entre el gen y el desorden psiquiátrico los caminos no son lineales y cercanos, sino complejos y lejanos.

Kendler, comenta que una proximidad causal simple se podría mencionar en el siguiente caso: una mutación del gen A, provoca una disfunción en la enzima B, que lleva a un exceso del metabolito C, provocando el desorden D. En este caso el gen A tiene una proximidad causal para el desorden D, por lo que se alcanzaría a comprender que A es el gen para D. Sin embargo, podría ocurrir que el nivel de complejidad en el camino de los niveles de C para producir el desorden D, no fuera simple, ni directo, ni tenga una relación inmediata. Esta situación se puede observar en los trastornos psiquiátricos (por ejemplo, en la esquizofrenia) donde falla esta proximidad causal.

**5. No existe una explicación apropiada de la acción genética, siendo la misma solo sobre el nivel biológico básico que contribuye al desorden psiquiátrico, y no sobre el trastorno en sí:** generalmente hay una explicación no científica sobre la contribución genética como por ejemplo, cuando un grupo de investigadores localiza el gen que regula el desenvolvimiento de la percepción de los tonos musicales. Éstos podrían decir que han encontrado el gen para disfrutar a Mozart. Sin embargo, sería más científico concluir diciendo que se ha localizado el gen que influye en la percepción de los tonos musicales.

Se han encontrado y se seguirán hallando genes que tengan alguna relación con el riesgo que presenta un individuo de sufrir un trastorno psiquiátrico. Sin embargo la acción de los mismos no puede explicar el desorden por sí mismo. Los genes solo dan cuenta del nivel del procesamiento biológico más básico, por ejemplo fallas en la migración celular o en la comunicación neuronal, pero no sobre el desorden en sí (4, 13).

Todas estas conclusiones ponen de manifiesto que en el desarrollo de conductas humanas normales o patológicas, la influencia genética, si bien existe, tiene:

- una modesta fuerza de asociación (aunque la misma variara según el trastorno).
- no es específica.
- presenta una contingencia ambiental, abriéndose así un amplio camino en la comprensión de los factores del entorno. Los mismos son necesarios y muchas veces suficientes, presentando, además, fundamental importancia en la expresión genética.

Mecanismos moleculares, que luego se traducirán en celulares, podrían operar en las regiones límbicas en formación para integrar los efectos de los factores genéticos (como ser las mutaciones en los genes que codifican proteínas cen-

trales en este procesamiento, como el SERT, el receptor 5-HT<sub>1A</sub>, o muchas otras) y los eventos adversos del comienzo de la vida, etapa donde estos circuitos son altamente plásticos.

### Los Factores Ambientales

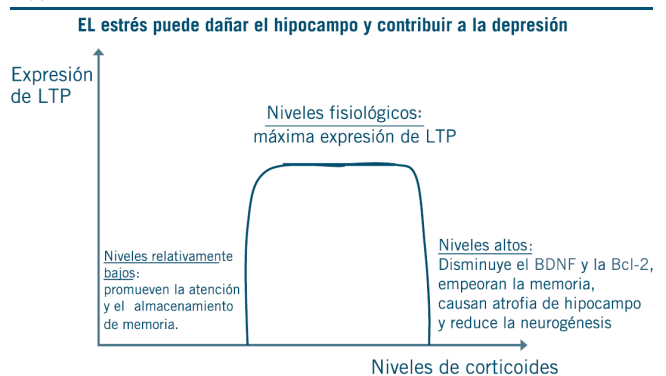
Si bien en la actualidad, todavía existen algunos discursos intransigentes, que postulan que todo lo referente a lo humano es genético y biológico, descartando de plano el rol del entorno, esto no es aceptado por los neurocientíficos más versados. El premio Nobel de Medicina, Eric Kandel, y muchos otros neurocientíficos entre los cuales podemos nombrar a Le Douarin, Mc Ewen, Duman, Manji, Hen y Charney, avalan la influencia del entorno en el desarrollo de cuadros patológicos (1, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

Muchos de ellos, por ejemplo han trabajado sobre la influencia del estrés, en los cuadros depresivos. Duman demuestra que el estrés puede dañar el hipocampo y contribuir a la depresión (7). Manji, entre otros, postula que estos daños en el hipocampo se deben a los siguientes factores: genéticos, del desarrollo, el estrés (agudo o crónico), el aumento de glucocorticoides, o episodios depresivos a repetición, entre otros (14, 15, 16). Cada uno de ellos contribuye a la pérdida de la resiliencia celular (capacidad de recuperación luego de sufrir una perturbación), por diferentes mecanismos que incluyen:

- El aumento de la excitotoxicidad mediada por glutamato.
- La disminución del transportador de glucosa.
- La *down regulation* de factores neurotróficos, como el BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro).

A su vez la pérdida de factores neurotróficos activa un programa de muerte celular programada o apoptosis, por expresarse en el interior de la célula mayor cantidad de proteínas proapoptóticas sobre las proteínas antiapoptóticas como la Bcl-2. Esta última es la principal proteína en mantener la supervivencia celular, y su expresión depende, entre otros factores del BDNF (7, 14, 15, 16, 17).

FIGURA 1



Mc Ewen, también, demuestra como la plasticidad, por ejemplo del hipocampo, es dependiente de lo que ocurre en el entorno.

Los corticoides (uno de los moduladores del estrés, que además intervienen en la memoria) presentan una relación de "U" invertida en relación con el LTP (potenciación a largo plazo). Este mecanismo de plasticidad sináptica, es uno de los ejemplos básicos de neuroplasticidad. El mismo comienza con un aumento de la eficacia sináptica y finaliza con la formación de nuevas sinapsis (1, 6, 18). Este mecanismo es de fundamental importancia en el aprendizaje y en el almacenamiento de los recuerdos.

Mc Ewen demuestra que, tanto con muy bajos niveles de corticoides (como ocurre con la adrenalectomía de los animales

de experimentación) como con un alto nivel (como ocurre en el estrés), se produce un deterioro del LTP; en cambio con un nivel intermedio, se encuentra la máxima expresión de LTP (1, 6, 18).

Hasta aquí hemos aludido, indirectamente, a tres características fundamentales del Sistema Nervioso Central (SNC), para comprender, desde la neurociencia, el rol del entorno en la etiopatogenia de cuadros psiquiátricos. En el libro "Avatares de la Clínica", preciso estas propiedades, definiendo al SNC como un sistema **complejo, dinámico y abierto** (1).

Entender al Sistema Nervioso Central (SNC) como **"sistema complejo"** permite salir de una conceptualización de tipo compartimentalizada y simplificada del mismo, permitiendo comprender así que las diferentes áreas mencionadas interactúan dentro de una compleja red neuronal, formada por circuitos en paralelo, altamente interactivos, que se modulan unos a otros en el procesamiento de la información.

Se trata así, de un sistema altamente distribuido, que si bien encausa parte de sus operaciones a través de una secuencia lineal, en serie, luego, será capaz de ejecutar una gran cantidad de funciones analíticas y de mando de forma paralela. Este complejo procesamiento le permitirá realizar varios tipos de tareas en forma simultánea, sincronizada y coordinada.

Este alto grado de procesamiento cerebral, no se debe a la complejidad de sus neuronas o a la de determinadas áreas, sino a sus numerosos elementos y, en definitiva, a la complejidad de las conexiones existentes entre ellos.

Todos los seres humanos tenemos los mismos sistemas cerebrales con un número de neuronas más o menos igual en cada uno de nosotros, pero es la diferencia que hay en el modo particular en que esas neuronas están conectadas y la "citoarquitectura" lo que nos hace diferentes (1, 19).

Como **"sistema dinámico"** se debe considerar que el SNC no es un sistema estático, como se pensaba, sino que él mismo es un sistema adaptativo, "neuroplástico", que va modelando su citoarquitectura y sus funciones fisiológicas según las experiencias vividas y los aprendizajes ocurridos en un determinado entorno. Estas modificaciones son más manifiestas durante la infancia hasta el período de la pubertad y menos predominantes en la tercera edad, pero ocurrirán durante toda la vida.

De esta forma se van estableciendo nuevas conexiones y podándose otras, incorporándose nuevas neuronas, modificándose la excitabilidad o la eficacia sináptica, o desarrollándose otros mecanismos diversos, que hacen a la plasticidad, dentro de un patrón relativamente fijo.

Estas transformaciones de los circuitos neuronales podrán modificar el pensamiento, la conducta y los sentimientos futuros, y serán las que proporcionan la individualidad de cada uno de nosotros. Así, como plantea Joseph Le Doux: nuestro cerebro se va transformando en quienes somos (1, 5, 20).

Como **"sistema abierto"** se debe considerar que si nuestras experiencias se enlazan con el ambiente en el cual se desarrollan, este hecho nos permite deducir que un neurodesarrollo saludable, se correlaciona con un entorno "enriquecido" o favorable, siendo entonces el SNC un **sistema abierto** ya que requiere de una fuente externa: el entorno (contexto, o ambiente), familiar en primer término (con los trascendentes vínculos tempranos allí establecidos), y sociocultural luego (1).

Numerosos estudios celulares y moleculares, en roedores y otras especies, han revelado los efectos significativos de un

entorno enriquecido, en favorecer los mecanismos de plasticidad dependientes de la experiencia, incluyendo la neurogénesis adulta y la plasticidad sináptica. Mas allá de los trastornos psiquiátricos, donde la influencia del entorno ha sido ampliamente demostrada (1), trabajos recientes han revelado como un ambiente enriquecido es capaz de provocar un retraso en el comienzo y una mejoría en la progresión de ciertos trastornos, incluso en enfermedades neurológicas determinadas por genes mendelianos como la enfermedad de Huntington. Otras patologías que han sido evaluadas incluyen: la Demencia tipo Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Down, como así también diferentes tipos de traumas por injurias cerebrales. En todas ellas se ha podido demostrar que el entorno presenta la capacidad de modular la patogénesis de las mismas, y juega un rol central en la expresión genética (21).

De esta forma y tal como han reconocidos diversos neurocientíficos, como Bruce Mc Ewen en su obra "El fin del estrés como nosotros lo conocemos", o Eric Kandel en uno de sus últimos trabajos: "Psiquiatría, psicoanálisis y la nueva biología de la mente", consideran la importancia de lo sociocultural, lo vincular y lo vivencial, insertado en lo biológico, aún desde una perspectiva neurocientífica (3, 6).

De esta forma se resignifica y se le da el sustrato neurocientífico necesario a cuantiosas observaciones previas realizadas por psiquiatras, clínicos, psicoterapeutas, antropólogos, investigadores y filósofos sobre el rol central del entorno en la evolución de los comportamientos humanos.

### La interacción gen-entorno como base de la etiopatogenia de los Trastornos de Ansiedad y Depresivos

Según lo mencionado se podrá comprender que tanto los factores ambientales como la predisposición genética juegan un papel esencial en el desarrollo de los cuadros depresivos y de ansiedad, y muy probablemente con diferente peso en cada uno de los trastornos psiquiátricos.

En este sentido se debe considerar que desde diversas disciplinas siempre han existido investigadores que han intentado salir de interpretaciones simplificadoras, considerando una policausalidad en la etiología de los diferentes cuadros (1). Para explicar esto quizás tendríamos que remitirnos a las "series complementarias" de Sigmund Freud. La amplia comprensión de los hechos que tenía el padre del psicoanálisis, quizás provenía de su rica formación, pues procediendo de la neurología se introdujo en los aspectos socioculturales, haciendo al decir de Kandel, el camino inverso al del Nobel que abandono el psicoanálisis para introducirse en el mundo de la neurociencia y desarrollar en la actualidad, entre otras líneas de investigación, una articulación entre diferentes disciplinas (3).

Sigmund Freud utilizó el término "series complementarias" para explicar la etiología de las neurosis y superar así la alternativa que obliga a elegir entre factores socioculturales o genéticos. Estos factores son en realidad complementarios, pudiendo cada uno de ellos ser tanto más débil cuanto más fuerte es el otro. En "Lecciones de introducción al psicoanálisis" (1916-1917), Sigmund Freud describe dichas series, en las cuales explica que la constitución hereditaria mas las experiencias infantiles componen la predisposición a partir de la cual el vivenciar traumático del adulto, puede desencadenar la neurosis (22).

De esta forma, deja bien claro su visión de policausalidad, de multiplicidad de factores, en lo que tiene que ver con el comportamiento humano.

Esta línea de pensamiento tiene vigencia en los científicos mas celebres de la actualidad. En una publicación relativamente reciente de una revista de la serie *Nature*, Charney citando a Petronis, Glazier describe: "Podríamos decir entonces que lo que mas se acepta en la actualidad es que muchos genes "involucrados", y no uno solo, al interactuar con factores evolutivos y ambientales -tanto los del "día tras día" como otros mas profundos-, provoquen modificaciones epigenéticas del ADN. Esta situación mas mecanismos enteramente aleatorios, conducirán finalmente hacia el desarrollo de conductas humanas tanto normales como patológicas (10).

Por su parte Hen, en otra publicación de la serie *Nature*, comenta "que la susceptibilidad a un trastorno (en el decurso de la vida) puede determinarse mediante la influencia combinada de factores genéticos y ambientales durante el inicio del desarrollo (4).

Los estudios en seres humanos, simios y roedores han revelado la importancia de las interacciones entre esos factores para determinar la susceptibilidad a la conducta vinculada con la ansiedad y la depresión.

Los circuitos emocionales son particularmente vulnerables a esos factores, durante los periodos evolutivos tempranos, cuando se elaboran y refinan las conexiones sinápticas y cuando los circuitos cerebrales son altamente plásticos (4).

### Factores involucrados en las anomalías neuroanatómicas y fisiológicas relacionadas con la etiopatogenia de los Trastornos de Ansiedad y Depresivos

Determinadas anomalías neuroanatómicas pueden relacionarse con genes candidatos y factores del entorno para el desarrollo de cuadros de ansiedad o depresión mayor. Algunas de estas alteraciones tienen mayor potencial que

otras para servir de endofenotipos (10, 23).

Por ejemplo las modificaciones en la actividad de la amígdala se relacionan con variaciones genéticas del gen promotor del SERT, aunque, en esta alteración también pueden intervenir variaciones en los receptores NMDA del glutamato (4, 10).

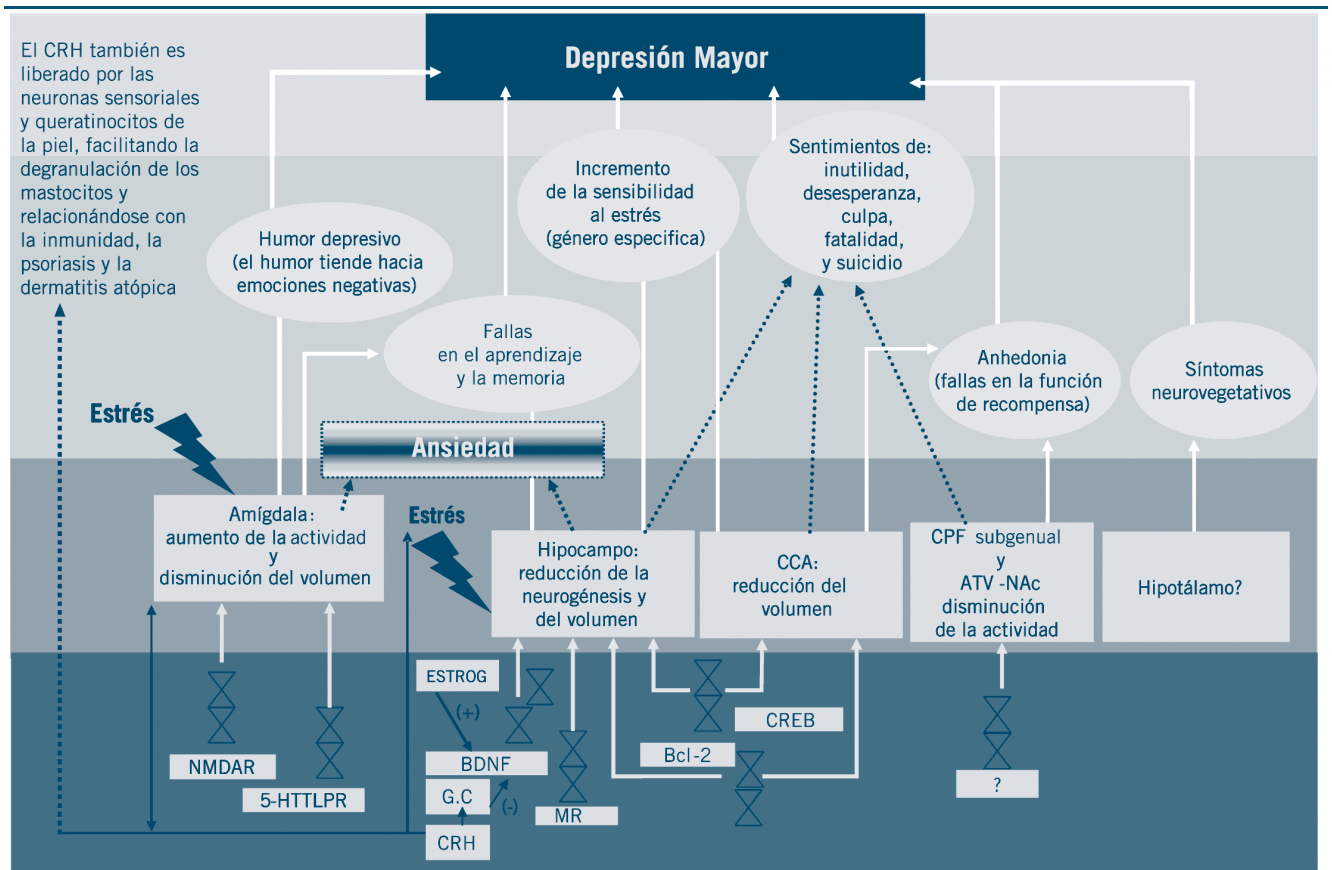
En los últimos tiempos se han asociado de modo negativo los volúmenes de la amígdala con la actividad de ésta (aunque los datos bibliográficos son contradictorios), lo que postula una hiperactividad con reducciones de su volumen tanto en el trastorno de depresión mayor, como en los cuadros de ansiedad (4, 10). Dicha exaltación va a determinar que el ánimo se incline hacia las emociones negativas. Las fallas en el aprendizaje y en la memoria que veremos a continuación, influirán en el procesamiento emocional provocando, entre otras manifestaciones, determinadas expresiones (por ejemplo, las faciales), congruentes con el estado de ánimo.

Así las alteraciones en la memoria episódica jugaran un papel preponderante, aunque también puede intervenir componentes amigdalinos de la memoria emocional, principalmente en algunos cuadros de ansiedad (1, 10). Según lo mencionado, el paciente presentará una incapacidad para incorporar nuevos engramas de memoria autobiográfica, capaces de modificar el carácter desagradable de los sucesos vitales previos.

En congruencia con estos descubrimientos, Beck, uno de los precursores de la terapia cognitiva, postuló que el estado de ánimo depresivo es una consecuencia de la alteración cognitiva que el describió en una triada de fatalidad formada por: la visión negativa del paciente depresivo sobre si mismo, sobre el entorno y sobre el futuro.

Estas fallas en la memoria declarativa se deberían, según hemos visto, a una disminución de la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo, la cual conjuntamente con la atrofia

FIGURA 2



de las neuronas piramidales del área CA3, pueden llegar a provocar una disminución del volumen hipocampal (inespecífica para este trastorno).

También mencionamos que el hipocampo, conjuntamente con la porción anterior de la corteza cingulada (CCA) y la corteza prefrontal (CPF), entre otras estructuras, intervienen en los sentimientos que serán típicos de observar en el paciente que presenta un trastorno depresivo: los sentimientos de inutilidad, el desamparo, la culpa, la fatalidad (recordar la triada de Beck) y la ideación suicida (10, 23).

A su vez, las fallas en la atención y en la memoria determinan un procesamiento cognitivo y expresiones emocionales congruentes con el estado de ánimo, lo que incluye: palabras tristes, desagradables y negativas, además de las expresiones faciales emotivas antes mencionadas (10, 23).

Hemos visto que las teorías que avalan las interacciones entre gen y medio ambiente son las más útiles para explicar la depresión mayor, de ahí la importancia de poder comprender cómo el estrés puede favorecer la depresión. Se ha visto que el estrés provoca disminución de la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo y atrofia y/o muerte de las neuronas piramidales del área CA3.

Si bien existen estudios en depresión que describen una mayor cantidad de neuronas secretoras de CRH en regiones límbicas y un aumento de la expresión del gen del CRH en el núcleo paraventricular (NPV), lo que más se considera en la actualidad es que el aumento de la actividad de la amígdala (por ejemplo, frente al estrés) activa al eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) y la liberación de CRH. Además de la respuesta neuroendócrina correspondiente, también produce efectos directos mediados por dos tipos de receptores: el CRF1 y el CRF2, los cuales presentan una elevada concentración dentro de estructuras del SNC relacionadas con el procesamiento emocional y la respuesta al estrés. Esto implica un *feedback* positivo, con aumento del estado de alerta y del estrés. La contribución genética también puede influir en estos trastornos, por ejemplo la expresión de diferentes proteínas, centrales para un correcto funcionamiento de estas áreas, pueden estar alteradas. Entre ellas debemos mencionar la expresión del factor de transcripción CREB-1 (actualmente se define al factor 4 activador de la transcripción como CREB-2), que a su vez interviene en la expresión del BDNF y de la Bcl-2, pudiendo ocurrir lo mismo directamente con los genes que expresan el BDNF, la Bcl2, y/o el receptor a mineralocorticoides (MR) hipocampal. Todas estas alteraciones van a ser revertidas por el uso de antidepresivos (1, 10, 23).

Así como los glucocorticoides pueden disminuir la expresión del BDNF, en parte por mecanismos que disminuyen la resiliencia celular, y en parte por reducir la transcripción a través del CREB, los estrógenos aumentan la expresión del BDNF. Además los efectos que los estrógenos provocan en el hipocampo (como cambios neuroplásticos relacionados con el aprendizaje y la mejoría cognitiva) están mediados por el BDNF. La interrupción de esta relación contribuye al desarrollo de trastornos depresivos y a demencia tipo Alzheimer (DTA) (24).

Quienes sufren lesiones de la parte ventral de la CCA, demuestran respuestas autónomas anormales ante los estímulos emocionales, incapacidad de experimentar emociones relacionadas con conceptos, e inhabilidad para hacer uso de datos relacionados con consecuencias sociales aversivas (2, 10). Por otro lado, algunas investigaciones aportan datos que sugieren la posible existencia de alguna correlación entre

alteraciones genéticas en la expresión del CREB-1 y de la Bcl-2, con la disminución del volumen de la CCA (10).

Los estudios realizados en roedores con lesiones del lado izquierdo de la corteza anterior del cuerpo calloso han demostrado un incremento tanto en el alerta simpático como en las respuestas del eje HPA, con aumento de los niveles de glucocorticoides, ante el estrés (Sullivan & Gratton, 1999).

El aumento de la sensibilidad al estrés con activación excesiva del eje HPA se da frecuentemente en un grupo de pacientes que incluye hombres y mujeres. Sin embargo existen diferencias en la "respuesta" de dicho eje según el sexo. En forma general, la mujer demuestra mayor respuesta al estrés que el hombre, lo que guarda relación directa con la mayor incidencia de la depresión en la mujer. Pero además existen diferencias cualitativas entre los géneros: el hombre demuestra mayores respuestas del eje ante los desafíos que plantean los objetivos a lograr, mientras que la mujer manifiesta respuestas aumentadas ante los retos relacionados con el rechazo social (6, 10).

La disminución del metabolismo y del flujo sanguíneo cerebral en la corteza prefrontal ventral (CPF), conjuntamente con una disminución de la actividad de la vía mesolímbica (que va del área tegmental ventral al núcleo *accumbens*: VTA-NAc) se ha relacionado con la anhedonia, lo que explicaría las fallas en la función de gratificación y en la motivación que se dan en los cuadros depresivos (10, 23).

Por su parte los síntomas neurovegetativos de la depresión como las alteraciones del ritmo circadiano, el aumento (o la disminución) del sueño y del apetito, o la disminución del interés sexual, se ha relacionado con alteraciones del hipotálamo (23).

En síntesis, todas estas áreas interactúan dentro de una compleja red neuronal, formada por circuitos en paralelos altamente interactivos, que se modulan unos a otros en el procesamiento de la información (1, 10, 19, 23). Algunas de estas áreas, como por ejemplo el aumento de la actividad de la amígdala y la disminución del volumen hipocampal, también se pueden afectar en determinados trastornos de ansiedad (4). Sin embargo, si bien las áreas que intervendrían en la red neuronal involucrada serían las mismas o por los menos estarían muy emparentadas entre sí, las alteraciones y el procesamiento final de esta red en conjunto serán distintos para cada trastorno. Al mismo tiempo, resulta necesario remarcar que esta situación dependerá de las diferencias en la predisposición y en las experiencias vividas en un entorno determinado (1, 4, 10, 19, 23).

## Conclusiones

Durante la última década se comenzó a salir de la simplificación y la compartimentalización con la que se intentaba comprender el funcionamiento del SNC, para darle lugar a la "hipótesis en red". A partir de la misma se comprende que diferentes trastornos psiquiátricos, como los desórdenes depresivos y de ansiedad, reflejan problemas en el procesamiento de datos dentro de determinados circuitos.

Tanto la conectividad neuronal como los cambios neuroplásticos, influenciados en gran medida por las experiencias vividas en un entorno determinado, juegan un rol central en dicho procesamiento.

Estudios recientes sobre seres humanos comprobaron que los factores ambientales tempranos de riesgo, que son los que favorecerán la psicopatología de la vida adulta, dependen de la presencia de variaciones genéticas. Estas últimas hay que considerarlas ya que presentan, en forma general, una modesta

fuerza de asociación con los desordenes psiquiátricos (aunque la misma puede variar dependiendo del trastorno). Teniendo en cuenta esta consideración, resulta de fundamental importancia la consideración de la interacción gen-entorno. Son numerosas las investigaciones realizadas en primates y en roedores las que muestran claramente la importancia de dicha interacción en la etiología de las conductas vinculadas con la depresión y la ansiedad.

Los circuitos involucrados son particularmente vulnerables a esos factores durante los períodos evolutivos tempranos, momento vital en el cual se elaboran y se refinan las conexiones sinápticas, y dichos circuitos son altamente plásticos.

Comprender las alteraciones provocadas por el impacto de variables genéticas y ambientales sobre la compleja red neuronal involucrada, ayudará a brindar un conocimiento más

profundo que permita percibir que la principal herramienta diagnóstica en psiquiatría es la historia clínica que se le realiza al paciente, la cual consienta sobre la utilización de tratamientos racionales. Estos consistirán en la utilización del mejor recurso farmacológico bajo normativas internacionales de terapéutica, realizadas por diseños controlados, con el fin de llevar las funciones alteradas a su rango de normalidad conjuntamente con un proceso psicoterapéutico. Dicho proceso tendrá que facilitarle al paciente un ambiente enriquecido, que le permita la elaboración de experiencias traumáticas previas.

Eric Kandel comenta que la mente va a ser para el siglo XXI lo que los genes fueron en el siglo XX. En este contexto, refiere el autor, se requerirá de un diálogo genuino entre biólogos y psicoterapeutas para alcanzar un entendimiento coherente de la mente.

---

#### Referencias Bibliográficas

1. Alvano SA. Perspectiva Neurocientífica. En: Alvano SA editor. Avatares de la Clínica. Buenos Aires: Masson Doyma;2004. p. 123.
2. Damasio A. Body and emotion in the making of consciousness. En: Damasio A editor. The feeling of what happens. 1 ed. United States: Harcourt Inc.;2000.
3. Kandel E. Psychiatry, Psychoanalysis, and the new biology of mind. 1 ed. Washington: American Psychiatric publishing;2005.
4. Gross C, Hen R. The developmental origins of anxiety. *Nat Rev Neurosci* 2004;5(7):545-51.
5. LeDoux J. Synaptic Self. How our brains become who we are.1 ed. United States: Penguin Putnam Inc.;2002.
6. McEwen B. The end of stress as we know it. 2 ed. Washington DC: Joseph Henry Press;2003.
7. Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 1999;46(9):1181-91.
8. Neumeister A, Haven W, Charney D. Hippocampus VI: Depression and the hippocampus. *Am J Psychiatry* 2005;162(6):1057-60.
9. Levenson JM, Sweatt JD. Epigenetic mechanisms in memory formation. *Nat Rev Neurosci* 2005;6(2):109-18.
10. Hasler G, Drevets W, Manji HK, Charney DS. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(10):1766-81.
11. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002;297(5580):319.
12. Armony J, Clement M, Brunet A. Amygdala response in patients with acute PTSD to masked and unmasked emotional facial expression. *Am J Psychiatry* 2005;162(10):1961-3.
13. Kendler KS."A gene for..." The nature of gene action in psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 2005;162(7):1243-52.
14. Manji HK, Moore GI, Rajkowska G, Chen G. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Mol Psychiatry* 2000;5:578-93.
15. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* 2001;7(5):541-7.
16. Manji HK, Duman RS. Impairments of Neuroplasticity and Cellular Resilience in Severe Mood Disorders. *Psychopharmacol Bull* 2001;35(2):5-49.
17. Jessell TM, Sanes JR. Generación y supervivencia de las células nerviosas. En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM editores. Principios de Neurociencia. 4 ed. Madrid: McGraw-Hill / Interamericana de España, S.A.U;2001. p. 1041-62.
18. Kandel ER. Mecanismos celulares del aprendizaje y sustrato biológico de la individualidad. 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. 1247-78.
19. Castren E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci* 2005;6(3):241-6.
20. Malenka R. Synaptic Plasticity. En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff CH editors. Neuropsychopharmacology. The fifth generation progress. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2002. p. 147-57.
21. Nithianantharajah J, Hannan A. Enriched environments, experience -dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2006;7(9):697-709.
22. Laplanche J, Pontalis J. Diccionario de psicoanálisis. Buenos Aires: Editorial Paidós;2003. p. 400-1.
23. Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci* 2006;7(2):137-51.
24. Scharfman HE, Mac Lusky NJ. Similarities between actions of estrogen and BDNF in the hippocampus: coincidence or clue? *Trends Neurosci* 2005;28(2):80-5.