

Depresión como entidad medico psiquiátrica

Teraiza E. Meza Rodríguez¹

Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica, Año 16, Vol. 14, N° 2, noviembre de 2007, págs. 13 a 25.

Resumen

La depresión como entidad medico-psiquiátrica; en donde confluyen factores de tipo neurobiológicos, neuroendocrinos, diátesis genética, psicológicos, y sociales obligan al clínico a tomar de la mano múltiples herramientas para obtener la etiología exacta, que le permita dilucidar entre los acontecimientos intrapsíquicos y el desequilibrio en la homeostasis del individuo. Determinando a partir de datos clínicos y comprobando por pruebas de laboratorio. Para aumentar de esta manera la eficacia psicofármaco – terapéutica.

Palabras claves

Depresión. Bases biológicas. Antidepresivos.

Summary

Depresión a medical and psychiatric entity in which converge neurobiologic, neuroendocrine, genetic diathesis, psychological and social factors, obliges the clinical to use several tools to determine the exact etiology this fact enables him/her to distinguish between psychic

and the patients imbalance in homeostasis. Based on clinical data and test run in laboratory it increasing the psychopharmacology – psychotherapy effectiveness.

Key words

Depression. Biological bases. Antidepressants.

Introducción

La depresión constituye un reto para el clínico en la consulta diaria por la multiplicidad de los factores etiológicos. El depurar los aspectos neurobiológicos, neuroendocrinos, mas las variables sociales y psicológicas del individuo, hacen que la depresión no solo sea una entidad psiquiátrica sino también, un síntoma de enfermedades somáticas, y/o la manifestación de los factores sociales que afectan al individuo. En un estudio realizado a nivel ambulatorio del estado Mérida en el año 2001 en el que se evaluó a través del cuestionario Premier MD a un total de 376 pacientes que acudieron a la consulta de medicina general, se encontró que el 39% tenían sintomatología depresiva, y de este grupo el 13% compartían criterios para depresión mayor⁽¹⁾. Esta descrito que la depresión empeora el curso de una serie de enfermedades y la co-morbilidad medica agrava los trastornos depresivos.

¹ Coordinadora de la Unidad de Higiene Mental estado Portuguesa Venezuela. Miembro Titular del Colegio Venezolano de Neuropsicofarmacología. Miembro Titular de la Sociedad Venezolana de Psiquiatría. Medico Psiquiatra

Por otra parte las variaciones farmacodinámicas y farmacocinéticas de los medicamentos, puede exacerbar o disminuir la acción farmacológica de los agentes sistémicos y/o de los antidepresivos. Por ello la razón de la presente revisión, en la cual, se intenta realizar una síntesis que permita al clínico un diagnóstico adecuado y completo de la sintomatología afectiva, tomando en cuenta la co-morbilidad medico-psiquiátrica.

Definición

Según el DSM IV-TR los Trastornos Depresivos se definen como la presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de 2 semanas, los cuales representan un cambio con respecto a la actividad previa del individuo; uno de los síntomas debe ser: Un estado de ánimo depresivo o pérdidas de interés o de la capacidad para el placer.

Se debe acompañar de por lo menos 4 de los siguientes síntomas: Pérdida o aumento importante de peso sin hacer un régimen dietético (por ejemplo, un cambio de más del 5% del peso corporal en 1 mes). Insomnio o hipersomnia. Agitación o lentitud psicomotora. Fatiga o pérdida de energía. Sentimientos de inutilidad o de culpa excesiva o inapropiada (que pueden llegar a ser delirantes), no los simples autoreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo. Disminución de la capacidad para pensar, concentrarse, e indecisión. Pensamientos recurrentes de muerte, ideación suicida sin un plan específico y/o una tentativa de suicidio.

Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (por ejemplo, hipotiroidismo).

Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (por ejemplo, después

de la pérdida de un ser querido), persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o lentitud psicomotora⁽²⁾.

En el DSM IV TR se establece la diferencia entre un Trastorno Depresivo (TD) como entidad psiquiátrica, con la sintomatología depresiva que acompaña a las enfermedades somáticas y los factores sociales desencadenantes de una reacción depresiva (como respuesta a un hecho vital).

En un estudio realizado por Alan K. Koike, Jurgun Unutzer, Kenneth B Wells 2002, con 1356 pacientes que cumplían con los criterios diagnósticos de depresión mayor y distimia. Encontraron que un 43% de ellos presentaban co-morbilidad médica, la cual entorpecía el adecuado manejo de la patología psiquiátrica; por otra parte un grupo de 46 pacientes con enfermedades médicas crónicas tales como migraña, artritis reumatoide, úlcera gástrica, asma, diabetes, enterocolitis, tiroideopatía, angina, epilepsia, cáncer, entre otras, presentaban depresión, entorpeciendo este la evolución del cuadro⁽³⁾.

A continuación se enumeran diferentes entidades médicas que cursan con sintomatología depresiva y algunos enfoques para su tratamiento farmacológicos.

A. Cardiopatías

A.1. Síndrome de muerte súbita

Frasure-Smith et al en 1996, reportaron que aquellos pacientes que cursaban con arritmia ventricular, desequilibrio autonómico y cambios en la función plaquetaria, acompañado con un episodio depresivo no tratado, tenían un mayor riesgo de muerte súbita cardíaca; mas específicamente refieren que aquellos pacientes que cursan con mas de 10 contrac-

ciones ventriculares prematuras/hora y una fracción de eyección ventricular izquierda menor de 35% son los más propensos.

Un antidepresivo recomendado es el bupropion, compuesto feniletilaminico con perfil noradrenérgico – dopaminérgico en su acción y carente de efecto dependiente de la transmisión colinérgica, serotoninérgica o bloqueo alfa, razón por la cual no produce efectos adversos en la presión arterial, gastrointestinal y área cognitiva⁽⁴⁾. El bupropión mejora la tasa de abstinencia al tabaquismo y ayuda a los pacientes infartados fumadores. Solo está contraindicado en los trastornos convulsivos por disminuir el umbral⁽⁵⁾.

A.2. Síncope

Clínicamente el paciente refiere desmayos (síncope), durante el ejercicio físico, en momentos de emoción intensa (por ejemplo, temor, ira o dolor) o en presencia de un sonido fuerte o alarmante⁽⁵⁾. Las personas que lo parecen se encuentran en buen estado de salud; generalmente son niños y adultos jóvenes. Está asociado a cuadros depresivos con sintomatología ansiosa (Everson 1996, Barefort 1996)⁽⁵⁾. Los fármacos de acción central, como los inhibidores de la recaptación de serotonina y/o la yohimbina, pueden ser útiles para amortiguar los centros reflejos centrales involucrados en los mecanismos neurocardíogenicos (J. Am Coll Cardiol 1999;33:66)⁽⁵⁾.

A.3. Cardiopatía coronaria

Ariyo y col. (2000) reportaron que el riesgo de enfermedad coronaria en personas deprimidas es de un 40% mayor que los controles, y el riesgo de muerte en enfermos coronarios es de casi un 60%⁽⁶⁾. El Dr. Julio Acosta M. de la consulta de cardiología de la Policlínica Metropolitana (Caracas, Venezuela) estudio durante el primer semestre del año 2003 a un grupo de pacientes y los comparo con pacientes consecutivos similares del año 1993.

Encontrando varios hallazgos interesantes⁽⁶⁾:

A.3.1. Los pacientes con sintomatología depresiva asociada a condiciones fisiopatológicas cardíacas de base, se complican gravemente y pueden causar eventos clínicos cardiovascularmente potencialmente fatales. Entre estos se encuentran: disfunción endotelial y trombosis (Broadley y col, Heart 2002).

En la génesis de su fisiopatología, los pacientes deprimidos tienen una severa reducción de la función vasodilatadora del endotelio provocadas por diferentes condiciones bioquímicas, entre ellas activación de la angiotensina II, exceso oxidativo y la excreción inadecuada de citocinas y ácidos grasos proinflamatorios y protrombóticos⁽⁷⁾.

A.3.2. Por otra parte, los episodios de ira condicionan la aparición de situaciones biológicas, que favorecen la producción de muerte repentina por arritmia cardíaca. El umbral fibrilatorio disminuye por efecto de un incremento en la concentración de catecolaminas circulantes, así como por una secreción inapropiada de sustancias arritmogénicas como el tromboxano, que es producido en las plaquetas activadas por serotonina. Los pacientes que sufren activación simpática crónica, disminuyen la variabilidad de la frecuencia cardíaca, una condición que favorece la aparición de muerte repentina por arritmia⁽⁸⁾.

A.3.3. El desbalance agudo entre el aporte de oxígeno al miocárdico, disminuido por vasoconstricción o por trombosis, en conjunto con un incremento súbito en la demanda, que ha sido precipitada por un aumento en la frecuencia cardíaca, la contractilidad, y la presión arterial, generan isquemia miocárdica aguda y su consecuencia: arritmia letal y/o necrosis miocárdica (Infarto agudo del miocardio)⁽⁹⁻¹⁰⁾.

En la literatura esta descrito que los fármacos IRSS promueven una disminución de la activación plaquetaria y consecuentemente disminuye el riesgo de infarto del miocardio. William Sauer de Filadelfia estudio 400 pacientes tratados con fármacos antidepressivos, observando una reducción del 49% de los infartos al miocardio, en aquellos que recibieron antidepressivos de tipo IRSS. El uso de IRSS sería beneficioso teniendo especial cuidado en aquellos pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes como la Warfarina ya que potencia la acción de la misma (informado con la fluoxetina) o con niveles plaquetarios inferior al normal⁽¹¹⁾. La inhibición de la isoenzima CYP450, por los IRSS tiene consecuencias serias si se combina con betabloqueantes (propranolol, metoprolol) por aumento del riesgo de bradicardia severa⁽⁴⁾.

Los pacientes con cardiopatía es recomendable tener presente las siguientes interacciones:

La combinación de antidepressivos tricíclicos con IMAO o trazodona, producen o exacerban, la hipotensión ortostática. Los tricíclicos y la trazodona, en algunos casos intensifican la acción antihipertensiva de los bloqueadores alfa 1 adrenérgico como el prazosin, ocasionando hipotensión importante (Glasswan 1993). La trazodona aumenta el riesgo de hipotensión ortostática y taquicardia ventricular. La velafaxina a dosis elevada tiene efecto hipertensor. (Janowsky, 1993).

Hay que tener en cuenta en los pacientes con cardiopatía que reciben tratamiento con digoxina, esta al ser combinada con trazodona conlleva a un aumento de las concentraciones de digoxina con el consecuente riesgo de toxicidad⁽¹²⁻¹³⁾.

B. Infección por HIV

Existe una relación importante entre la severidad de los cuadros depresivos y los pacientes seropositivos con altos niveles de actividad en los linfocitos CD8 y elevada tasa viral, encontrando una correlación estadísticamente significativa, con el trastorno depresivo mayor aun antes del impacto de la noticia. (Am J. Psychiatry 2002 159: 1752-1759). Factiblemente por el efecto directo del virus sobre las áreas líbicas del cerebro. La elección del antidepressivo debe ser cuidadosa, ya que el efecto neuroendocrino y celular puede interesar la función inmunitaria por la respuesta de la prolactina ante su uso. Los pacientes con HIV tienen un perfil farmacocinético similar a los pacientes geriátricos, por lo tanto, la elección del fármaco debe ser guiada más por su perfil de efectos secundarios, que por la sintomatología clínica. Como regla general, se debe evitar los antidepressivos con afinidad a los receptores muscarínicos centrales, ya que este descrito cuadro de delirium. Con respecto a la fluoxetina se recomienda utilizar la mitad de la dosis estandarizada, por su metabolito activo la norfluoxetina, cuando se emplea en combinación con la zidovudina (ZDV) por el riesgo de desencadenar síndrome serotoninérgico y acatisia por acumulación del metabolito activo. Se destaca en el grupo de los IRSS la sertralina y la paroxetina, con un buen perfil de tolerancia y sin ningún impacto significativo sobre la función inmunitaria⁽¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁾.

C. Endocrinológicas

Las primeras descripciones clínicas de la enfermedad de Cushing y del hipotiroidismo plantearon una posible relación entre hormonas y estados afectivos. Los ejes que se encuentran involucrados son: El Hipotálamo – Hipófisis – Adrenal (HHA), Hipotálamo – Hipófisis – Tiroideo (HHT), Hipotálamo – Hi-

pófsis – Hormona de Crecimiento (HHHC), y el Factor Liberador de Corticotropina, entre otros⁽¹⁷⁾. La movilización excesiva o insuficiente de neurotransmisores como por ejemplo la noradrenalina, frente al estrés continuo y repetido, reflejada en la modificación patológica de la función del receptor noradrenérgico, sea quizás la vía neuroquímica común final, de la disfunción psicoendocrina⁽¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁾.

C.1. El eje HHA

Está bien documentado en la literatura médica que los pacientes con TD presentan una hipersecreción de cortisol, el cual revierte a los límites normales posterior a la remisión clínica del cuadro. La prueba de supresión con dexametasona (PSD) fue introducida por primera vez en 1960, para estudiar la enfermedad de Cushing. A finales de esta misma década dos grupos de investigadores diferentes la aplicaron a pacientes deprimidos encontrando ausencia de supresión en las depresiones endógenas⁽²²⁻²³⁾. La PSD es sencilla consiste en administrar 2 mg. de dexametasona en la noche del día anterior a la toma de la muestra y medir al día siguiente los niveles de cortisol plasmático a las 8:00 am. y a las 4:00pm. es un método óptimo no invasivo, su especificidad es del 96% si se respeta ciertos criterios de exclusión como lo son⁽²⁴⁾:

Falso positivos: diabetes, obesidad, cushing, insuficiencia renal y cardiaca, enfermedades crónicas, uso de medicamentos como la carbamazepina, el alcohol y el fenobarbital (Marta Cortelezzi 2002).

Falsos negativos: embarazo, insuficiencia adrenal (adisson), desnutrición, anorexia, medicamentos: glucocorticoides, analgésicos, benzodiacepinas, litio, triciclitos IMAO (Marta Cortelezzi 2002)

La prueba es positiva si con la dosis administrada se logra una supresión del eje. Los pacientes con depresión mayor con síntomas

psicóticos y en los depresivo unipolares, no se logra la supresión del eje, al igual que los pacientes depresivos ancianos. Las anomalías de la PSD parece ser estable durante el episodio depresivo, suele remitir con la recuperación clínica y en ocasiones la precede. La normalización de manera incompleta independiente de la sintomatología, sugiere una remisión incompleta del proceso depresivo, por lo cual es necesario continuar con el tratamiento aunque el paciente este asintomático⁽²⁴⁻²⁵⁻²⁶⁾.

C.1.1. Insuficiencia suprarrenal

Los hallazgos clínicos de esta entidad médica son inespecíficos y se caracterizan por anorexia, náuseas, vómitos, hiperpigmentación, pérdida de peso, debilidad, y fatiga, acompañada de síntomas depresivos. En los exámenes de laboratorio encontramos: Hiponatremia o hiperpotasemia, y dependiendo si es primaria o secundaria hay un aumento o déficit de la adrenocorticotropa (ACTH). Todos los síntomas anteriores son causados por el déficit de cortisol y aldosterona⁽²⁷⁻²⁸⁻²⁹⁻³⁰⁾.

C.2. El eje HHT

En 1938 se reportó que algunos pacientes con catatonia periódica mejoraban con extracto tiroideo; cuarenta años después se observó que dosis pequeña de Triyodotironina (T3) potenciaba los efectos de los antidepresivos triciclitos. Los sujetos que presentan un hipo o hipertiroidismo, clínico o subclínico cursan con síntomas depresivos y/o ansiosos. Los cuales suelen revertir con la normalización del estado tiroideo⁽³¹⁾.

En la patología psiquiátrica es posible encontrar: Un hipotiroidismo leve persistente detectado por elevación de la TRH en la depresión unipolar. Presencia de anticuerpos antimicrosomales tiroideos en las depresiones de los trastornos bipolares. Se describe también un hipotiroidismo manifiesto o subclínico en los cicladotes rápidos. Estos pacientes mejo-

ran con dosis hipermetabólicas de hormona tiroidea. El beneficio de la hormona en los trastornos afectivos se debe en parte a la modulación tiroidea de los receptores adrenérgicos⁽³²⁾.

La prueba con estimulación de TRH es útil en psiquiatría para examinar el eje HHT en pacientes con trastorno anímico pero con función tiroidea normal. El procedimiento es el siguiente: tras una noche de ayuno se coloca al paciente en decúbito dorsal, se inserta una VI por la mañana y se extrae una muestra para determinar la TSH basal. A continuación se inyecta TRH y se extrae varias muestras durante los siguientes 90 minutos para medir TSH. Es probable encontrar en la depresión niveles bajos de TSH. La atenuación de la TSH se relaciona con cronicidad y conductas suicidas violentas. Solo un 25 a 30% de los pacientes con trastorno afectivo unipolar tienen una TSH disminuida. Cuanto más severo es el cuadro depresivo, mayor es la disminución de la TSH. El valor clínico de la prueba es de tipo evolutivo y pronóstico⁽³³⁻³⁴⁾.

La prueba puede arrojar falsos positivos en los casos de desnutrición, insuficiencia renal crónica, síndrome de Klinefelter, pruebas repetidas con TRH y administración de somatostatina, neurotensina, dopamina, hormona tiroidea o glucocorticoides⁽³³⁻³⁴⁾.

C.2.1. Hipotiroidismo

Estos pacientes tienen una gran sensibilidad a los efectos sedantes y anticolinérgicos de los antidepresivos con acción dual y mayor susceptibilidad de inducir fase maniaca con los antidepresivos en el caso de los ciclodotes rápidos (Cowdry 1993).

La patología se caracteriza por somnolencia, desánimo, déficit de memoria, intolerancia al frío, mialgias, piel seca, edema sin fobia (mixedema), hiperlipidemia, hipercolesterolemia y hiponatremia. Se confirma el diagnóstico con una determinación de TSH plasmática. Un

valor normal lo descarta y un valor notablemente alto lo confirma (>20 U/ML). En el caso de hipotiroidismo subclínico encontramos un aumento de TSH con una T4 normal (35-36-37).

C.2.2. Hipertiroidismo

Los síntomas y signos de la enfermedad son más compatibles con el trastorno de ansiedad. Los pacientes presentan palpitaciones, intolerancia al frío, temblor, debilidad, oligomenorrea. Hay una disminución de TSH con una T4 y T3 elevada. Su tratamiento es con Yodo 131 el cual puede desencadenar cuadros similares al TD mayor sin síntomas psicóticos (Loosen; 1998)⁽³⁸⁻³⁹⁾.

D. Factor liberador de corticotropina

Los reportes de la literatura informan que existe un aumento del 50% de la hormona liberadora de corticotropina en pacientes deprimidos unipolares y bipolares, pero no con depresión menor. Otro grupo de investigadores no encontraron ninguna alteración por lo cual aun no está claro el origen de los diferentes hallazgos descritos en la depresión y se requiere de más estudios⁽⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴²⁾.

E. Aminas biógenas

E.1. Serotonina

Los cuerpos de las neuronas serotoninérgicas están localizados en los núcleos del rafe y central superior, sus axones se proyectan a todo el SNC (neocorteza, corteza olfatoria, tálamo, hipotálamo, estructuras límbicas, formación reticular, locus cerúleo, cerebelo y médula espinal) (Cotter, Mackay, Chana, Beasley, Landauy, Overall; 2002).

Los niveles de 5-HIAA metabolito de la serotonina están reducidos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes deprimidos, que cursan con mayor incidencia e intentos de suicidio o actos impulsivos agresivos,

lo que sugiere una deficiencia de serotonina en ellos (Nestler et al., 2001, Zinder, 1996)⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾. La serotonina es difícil de ser medida, ya que el 95% es excretada por vía del tracto gástrico intestinal. Una vía confiable, pero menos práctica y más cruenta es medir a través del LCR el ácido 5-hidroxi-indol acético (A-5-HIA), posterior a la administración de probe-necid. Su disminución esta asociada a cuadros mixtos ansioso-depresivos, fóbicos y trastornos obsesivos compulsivos. Aparentemente la hipoactividad serotoninérgica se asocia a conductas impulsivo-agresivas⁽⁴³⁻⁴⁴⁻⁴⁵⁾.

E.2. Dopamina

El papel de la dopamina en la depresión, se basa en que los niveles de ácido homovanílico (AHV) el principal metabolito de la dopamina, esta disminuido en el LCR en pacientes deprimidos con retraso psicomotor y riesgo de suicidio. Y elevado en las depresiones no psicóticas debido a un incremento del recambio de dopamina, en respuesta a la mayor producción de corticoides⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁻⁴⁸⁾.

Esta se puede medir de manera indirecta través del ácido homovanílico presente en la orina. Algunos autores señalan su disminución en las depresiones inhibidas como en la hipo-dopaminérgica del Parkinson y su aumento en la manía o en depresiones delirantes psicóticas con movimientos anormales (hiperdopaminérgica de las psicosis)⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁻⁷⁷⁾.

E.3. Catecolaminas

Muchas evidencias sugieren anomalías fisiológicas o metabólicas de las catecolaminas en algunos pacientes depresivos, tales como: el 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) principal metabolito de la noradrenalina central (medido en orina con la técnica de Bigelow) esta disminuido en los pacientes bipolares mas que en los unipolares. Su excreción urinaria es elevada en la manía o en los cuadros de hipomanía. Su disminución orienta hacia la elec-

ción de antidepresivos noradrenérgicos. Los niveles del ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico, otro metabolito, esta disminuido en la depresión bipolar y unipolar (Schildkraut. Beckman y Goodwin. Rudorfer y col., Ciprian-Ollivier y col.)⁽⁴⁹⁻⁵¹⁻⁵²⁻⁵³⁻⁵⁴⁻⁵⁵⁾.

F. Alteraciones neuroanatómicas

Los investigadores, han postulado la importancia de las conexiones límbicoecorticales en los comportamientos emocionales (Mayberg HS, Liotti M, Brannan 1999)⁽⁵⁶⁾

Con la tomografía por emisión de positrones (PET) se demostró, que tanto la tristeza normal como la depresión patológica producen activación límbica (cíngulo e ínsula anterior) y desactivación cortical (corteza prefrontal derecha y parietal inferior)⁽⁵⁷⁻⁵⁸⁾. Más importante aun, los pacientes deprimidos, que se encuentran en tratamiento, exhiben cambios en las áreas cerebrales involucradas –incremento de la actividad en la corteza y disminución de la actividad en la región límbica–⁽⁵⁹⁾. Los autores postularon que los tratamientos que tienen como blanco cualquiera de las áreas afectadas tales como la psicoterapia cognitivo-conductual (corteza) y los antidepresivos (áreas límbica/cortical) mejoran la actividad funcional de las mismas demostrado por la PET⁽⁶⁰⁾.

F.1. Otros hallazgos

F.1.1. Disminución de la actividad neuronal en la corteza prefrontal lateral izquierda. (Baxter LR, Phelps MC, Mazziotta JC, et al. 1985, Martinot JL, Hardy P, Feline A, et al. 1990)⁽⁶¹⁾.

F.1.2. Disminución de la actividad neuronal en los ganglios basales, especialmente caudado y putamen. Este hallazgo también se correlaciona con las anomalías morfológicas, de los ganglios basales encontradas en la RMN, tales como reducción del tamaño e incremento de la hiperdensidad de los mismos. (Krish-

nan KR, McDonald WM, Escalona PR, et al. 1992)⁽⁶²⁾.

F.1.3. Reducción global del metabolismo cerebral en los deprimidos añosos (Kumar A, Nadel DM, Alavi A, et al. 1992)⁽⁶³⁾.

Las áreas involucradas en los trastornos depresivos son el córtex prefrontal, el núcleo estriado, la amígdala y el hipotálamo. Se cree que el neocórtex y el hipocampo están implicados en los aspectos cognitivos de la depresión, es decir, en las ideas o sentimientos de culpa, de falta de autoestima, de desesperanza, autolíticas, y en las alteraciones de memoria⁽⁶⁴⁾. Lo cual se relaciona con el aumento significativo del riesgo de depresiones, en pacientes con antecedentes de lesiones tumorales o vasculares a nivel del lóbulo frontal. Algunos autores defienden la existencia de una especificidad regional, argumentando la existencia de mayor riesgo de depresión, en aquellos pacientes con infartos corticales pequeños y/o localizados en la región frontal izquierda⁽⁶⁵⁻⁶⁶⁾.

La denominada “depresión vascular” se define como aquella depresión que es debida a múltiples infartos cerebrales “silentes”, es decir sin síntomas neurológicos⁽⁶⁷⁾. Parece ser que este nuevo concepto tiene implicaciones etiológicas, clínicas, terapéuticas (tratamiento de los factores de riesgo vascular) y de pronósticos (curso crónico y recurrente) que difieren del resto de depresiones⁽⁶⁷⁾.

Existen dos técnicas utilizadas para el estudio de la depresión: el Tomografía por Emisión de Positrones (TPE) y la Resonancia Magnética Funcional (RMF)⁽⁶⁸⁾.

Otra área de gran interés en la fisiopatología de la emoción es la amígdala, donde se ha observado un incremento anormal del flujo sanguíneo vascular y del metabolismo de la glucosa en pacientes con depresión y trastornos bipolares (TB) tipo I y tipo II sin sínto-

mas psicóticos. El tratamiento con antidepresivos disminuye el metabolismo de la amígdala a niveles normales. Por todo ello se postula que la actividad anómala de la amígdala se correlaciona con la severidad de los Episodios Depresivos Mayores y con una susceptibilidad hacia la recurrencia del mismo⁽⁶⁹⁾.

A diferencia de las enfermedades neurodegenerativas en las que se observa el fenómeno de la gliosis (proliferación e hipertrofia de la glía), en los trastornos del humor no se produce un proceso degenerativo convencional, sino una disminución de la glía, en especial de los astrocitos, con disminución del tamaño y/o número de algunas poblaciones neuronales⁽⁷⁰⁾.

Se conoce que los astrocitos están implicados en la migración neuronal, sinaptogénesis, neurotransmisión, plasticidad sináptica y mantenimiento de la estructura neuronal. Tanto la glía, como la morfología y el número de neuronas están influenciados por factores ambientales y por la expresión genética, pero hasta la fecha se desconoce si las alteraciones neuroanatómicas descritas son consecuencia de la enfermedad o son causantes de la misma. Tampoco si son estables, reversibles o progresivas.

G. Otras enfermedades a descartar en la evaluación de los TD

G.1. Diabetes

Un alto porcentaje de los pacientes diabéticos cursan con sintomatología depresiva, se sugiere tener presentes las siguientes acotaciones:

El uso de IMAO puede inducir hipoglucemia y aumento de peso. Los triciclitos inducen hiperglicemia (por efecto sobre la dopamina y la norepinefrina). La amitriptilina aumenta la apetencia por el consumo de carbohidratos. (Boswell y Nemeroff 1997). Los

IRSS inducen hipoglicemia (Boswell y Nemeroff 1997)⁽⁷¹⁻⁷²⁻⁷³⁾.

G.2. Hipoglicemia

Las hipoglicemias leves se caracterizan por: palpitaciones, temblor, sudoración, hiperfagia, visión borrosa sensación de letargo, irritabilidad, y disminución de la concentración; como signos encontramos parestesias, taquicardia, hipertensión diplopia. Por lo que se debería incluir una curva de tolerancia a la glucosa con insulina basal, en pacientes con antecedentes previos, antes de comenzar el tratamiento con antidepresivos, debido a que los IMAO tienden a producir hipoglicemias al igual que la mirtazapina, mianserina, IRSS⁽⁷²⁻⁷³⁾.

G.3. Enfermedades neurológicas

Los trastornos afectivos son frecuentes en las siguientes patologías: Epilepsia 55%, Parkinson 40% Enfermedad de Huntington 35% Esclerosis múltiple, TU frontales, entre otras. (Goodnick 1999). Antes de prescribir hay que tomar en cuenta que los ADT y el bupropión, disminuye el umbral convulsivo. El ácido valproico aumenta las concentraciones plasmáticas de los ADT, y por ende su cardiotoxicidad. Las cefaleas de tipo migrañosa son desencadenadas y exacerbadas con el uso de IRSS y bupropión⁽⁷²⁻⁷³⁻⁷⁴⁾.

G.4. Patología oncológica

Es frecuente encontrar cuadros depresivos en el cáncer de Páncreas en un 50% de los casos. El antecedente de alcoholismo y una Rx. Simple de abdomen en donde se aprecia calcificaciones pancreáticas, con una hiperglicemia típicamente lábil, hacen el diagnóstico. Otros: orofaringe (22-44%), mama (13-26%), colon (25%), útero (23%) estomago (11%), cursan también con sintomatología depresiva (Goodnick 1999)⁽⁷²⁻⁷³⁻⁷⁴⁾. En linear generales en los pacientes oncológicos se recomienda la utilización de antidepresivos a dosis más baja que la utilizada para la población general, man-

teniendo cuidado en la interacciones derivadas con el sistema enzimático del citocromo p450 y el uso de los agentes quimioterapéuticos⁽⁷⁴⁾.

G.5. Enfermedades respiratorias

En los pacientes con enfermedades respiratorias y cuadro depresivo es recomendable tener presente que los tricíclicos pueden mejorar los síntomas de la apnea del sueño. La fluvoxamina inhibe el metabolismo hepático de la teofilina incrementando sus concentraciones plasmáticas, en cuyo caso debe suspenderse o cambiarlo a otro antidepresivo (Collis 1997). Con respecto a las benzodiazepinas es aconsejable evitar el uso de las de larga duración si existe hipercapnea⁽⁷²⁻⁷³⁾.

G.6. Fármacos

Hay algunos de uso frecuente que son depresogénicos entre ellos tenemos: Reserpina, beta bloqueantes, alfa metil dopa, levodopa, estrógeno, corticoides, colinérgicos, benzodiazepinas, barbitúricos, ranitidina, calcio antagonistas, alcohol, sedantes hipnóticos, cocaína y psicoestimulantes⁽⁷²⁻⁷³⁾.

A continuación se sigue las siguientes pautas de evaluación:

1. Una adecuada anamnesis psiquiátrica, historia médica general, historia personal, biopsicosocial, profesional y familiar, abuso de sustancias, historia farmacológica, examen funcional, examen mental y físico.

2. Laboratorio de rutina que incluya:

Hematología completa, funcionalismo hepático: TGO, TGP, lipidograma, colesterol, triglicéridos, hepatitis B, Curva de tolerancia a la glucosa: 60- 90-120 minutos con insulina basal, Eje tiroideo: TSH, T3, T4., Eje adrenal: cortisol 8 am. y 4 pm, Test de supresión con dexametasona

3. Escalas:

3.1 Inventario de Pensamientos Suicidas (Indexo f Potencial Suicide elaborada por Zung 1974).

3.2 Escalas de Pensamientos Suicidas (Scale for Suicide Ideation SSI Elab. Beck 1974).

3.3 Escala de Acontecimientos Vitales (Social Readjustment Rating Scale Colmes y Rahe, 1967).

3.4 Escala de Hamilton para Depresión (HAM-D) (Hamilton Depresión Rating Scale 1960).

3.5 Escala Global de Funcionamiento (G.A.F.) (79).

4. Pruebas Especiales si son requeridas: EEG, TAC, RMN.

Conclusión

Efectivamente, múltiples estudios han demostrado que los sistemas neuroquímicos, monoamínicos y neuroanatómicos juegan un rol significativo en la etiología y el curso de la depresión. Entre estos sistemas están: los neurotransmisores, neuropéptidos, como el factor liberador de corticotrofina (CRF), hormona liberadora de tirotrófina (TRH), somatostatina, y factor liberador de la hormona de crecimiento (GHRF).

El concepto de puente farmacológico implica un tránsito en dos direcciones; las alteraciones químicas postuladas pueden ser primarias o responder a una inducción biológica. Los acontecimientos psicológicos, que sirven como precipitantes de la depresión, podrían iniciar o inducir un desequilibrio neuroquímico/biológico en el individuo, y viceversa (Nemeroff CB. 1999).

Al tiempo de estos avances en la comprensión de las bases biológicas de la depresión; la investigación se ha centrado no sólo en las alteraciones cerebrales, sino en la patogénia, que

incluye factores ambientales (por ejemplo, experiencia vital adversa), diátesis genética (constitución) y fisiopatológicos⁽⁸⁰⁾.

Por lo anterior, quizás la psiquiatría en un futuro próximo, podría estar guiada por pruebas clínicas especializadas, al igual que cualquier otra especialidad. Diagnosticando a partir de datos clínicos, comprobando a partir de pruebas de laboratorio, aumentando de esta forma la eficacia terapéutica.

Bibliografía

- 1.- Diagnóstico psiquiátrico a nivel de atención primaria en cifras absolutas y relativas. Estado Mérida, Octubre a Diciembre 2001. Utilización del cuestionario PREMIER MD. Juan Pablo Álvarez, Enso Betancourt, Yadira Bastardo, Adriana Colella, María Guerrero, Magali López, Ana Mejías, Teraiza Meza.
- 2.- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª Ed. TR (DSM IV TR) Washington, 2000.
- 3.- Alan K. Koike, MD. Jürgen Unützer, MD. Kenneth B. Wells, MD. Improving the care for depression in patients with comorbid medical illness (Am J Psychiatry 2002; 159: 1738-1745).
- 4.- Silvia Wikinski, Gabriela Jufe El tratamiento farmacológico en psiquiatría, indicaciones, esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional Editorial Medica Panamericana (Argentina 2005 4: 47-75 7: 141-166).
- 5.- Departamento of medicine Washigton University School of Medicine St. Louis, Missouri. El Manual Washington de Terapèutica Medica 30ma edición. Waverly Hispánica S.A. (España 2001).
- 6.- Acosta J y col. Cardiopatía isquémica en el adulto joven: clínica y angiografía. Avance Cardiológico 1994, 14:9.
- 7.- Broadley A et al. Arterial endothelial function is impaired in treated depression. Heart 2002, 88:521.
- 8.- Wong N. Studies linking negative emotions to coronary heart disease, en Preventive cardiology. MacGrawHill, USA 2000.
- 9.- Ariyo A et al. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality. Circulation 2000, 102:1773.

- 10.- Departamento of medicine Washigton University School of Medicine St. Louis, Missouri. El Manual Washington de Terapèutica Medica 30ma edición. Waverly Hispánica S.A.(España 2001).
- 11.- Sauer W et al. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circulation* 2003, 108:32.
- 12.- Silvia Wikinski, Gabriela Jufe El tratamiento farmacológico en psiquiatría, indicaciones, esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional Editorial Medica Panamericana (Argentina 2005 4: 47-75 7: 141-166).
- 13.- Departamento of medicine Washigton University School of Medicine St. Louis, Missouri. El Manual Washington de Terapèutica Medica 30ma edición. Waverly Hispánica S.A. (España 2001).
- 14 Departamento of medicine Washigton University School of Medicine St. Louis, Missouri. El Manual Washington de Terapèutica Medica 30ma edición. Waverly Hispánica S.A.(España 2001).
- 15.- J.L. Ayuso Mateos. Trastornos neuropsiquiátricos en el SIDA. Mc GRAW-HILL Interamericana (España, 1997 3:37-41).
- 16.- Silvia Wikinski, Gabriela Jufe El tratamiento farmacológico en psiquiatría, indicaciones, esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional Editorial Médica Panamericana (Argentina 2005 4: 47-75 7: 141-166).
- 17.- Charney DS. Substance P antagonists: mechanisms of action and clinical implications. Program and abstracts of the 153 rd Annual Meeting of the American psychiatric Association; May 13-18,2000; Chicago III, pAbstract 13 B.
- 18.- Harold I. Kaplan, Benjamin J. Sadock Tratado de Psiquiatría. Editorial Médica Panamericana 8ª edición (España16: 995-1117).
- 19.- Nemeroff CB. Corticotropin-releasing factor antagonists: promising therapy for depresión. Program and abstracts of the 153 rd. Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 13-18, 2000; Chicago, III: pAbstract 13 E
- 20.- Ladd CO, Owens MJ, Nemeroff CB. Persistent changes in corticotrophin-releasing factor neuronal systems induced by maternal deprivation. *Endocrinology* 1996; 137,1212-1218.
- 21.- Valew, Spress J, Rivier C et al. Characterization of residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotrophin and beta-endorphin. *Science* 1981;213:1394-1397.
- 22.- Harold I. Kaplan, Benjamin J. Sadock Tratado de Psiquiatría. Editorial Médica Panamericana 8ª edición (España16: 995-1117).
- 23.- Axelson DA, Doraiswamy PM, Boyko O et al. In vivo assessment of pituitary volume with magnetic resonance imaging and systematic steroidology: relationship to dexamethasone suppression test results in patients. *Psychiatry Res.* 1992;44:63-70.
- 24.- Andrea Marquez Lopez-Mato, Psiconeuroinmunoendocrinología. Aspectos epistemológicos, clínicos y terapéuticos. *Polemos* (Argentina 2003; 215-230).
- 25.- Ladd CO, Huot RL, Thiruvikraman KV, et al. Long term behavioral and neuroendocrine adaptations to adverse early experience. *Prog Brain Res.* 2000; 122:81-103.
- 26.- AranaGW, Baldessarini RJ, Omstein M. The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:1193-1204.
- 27.- Luis M. Zieher Bases neurobiológicas de la resistencia al tratamiento y cronicidad, El eje hipotálamo-pituitario-adrenal y el hipocampo en la patofisiología de los desórdenes afectivos.
- 28.- Andrea Marquez Lopez-Mato, Psiconeuroinmunoendocrinología. Aspectos epistemológicos, clínicos y terapéuticos. *Polemos* (Argentina 2003; 215-230).
- 29.- Departamento of medicine Washigton University School of Medicine St. Louis, Missouri. El Manual Washington de Terapèutica Medica 30ma edición. Waverly Hispánica S.A. (España 2001).
- 30.- Rubin RT, Phillips JS, McCracken Jt, et al. Adrenal gland volume in major depresión: relationship to basal and stimulated pituitary-adrenal cortical axis function. *Biol Psychiatry* 1996; 40:89-97.
- 31.- Harold I. Kaplan, Benjamin J. Sadock Tratado de Psiquiatría. Editorial Medica Panamericana 8ª edición (España16: 995-1117).
- 32.- Weeke A, Weeke J. Disturbed circadian variation of serum thyrotropin in patients with endogenous depresión *Acta Psychiatry Scand.* 1978;57:281-289.
- 33.- Banki CM, Bissette G, Arato M, et al Elevation of immunoreactive CSF-TRH in depressed patients. *Am J Psychiatry.* 1988; 145:1526-1531
- 34.- Andrea Marquez Lopez-Mato, Psiconeuroinmunoendocrinología. Aspectos epistemológicos, clínicos y terapéuticos. *Polemos* (Argentina 2003; 215-230).
- 35.- Weeke A, Weeke J. Disturbed circadian variation of serum thyrotropin in patients with endogenous depresión *Acta Psychiatry Scand.* 1978;57:281-289.

- 36.- Marangell LB, George MS, Callahan AM, et al. Effects of intrathecal thyrotropin releasing hormone (protirelin) in refractory depressed patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:214-222.
- 37.- Hansen-Grant SM, Pariante CM, Kalin NH, et al. Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatric disease. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds, *Textbook of Psychopharmacology*, 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1998:171-194.
- 38.- Departamento de medicina Washington University School of Medicine St. Louis, Missouri. *El Manual Washington de Terapéutica Médica* 30^{ma} edición. Waverly Hispánica S.A. (España 2001).
- 39.- Ladd CO, Huot RL, Thivikraman KV et al. Long-term behavioral and neuroendocrine adaptation to adverse early experience. *Prog Brain Res*. 2000; 122:81-103.
- 40.- Harold I. Kaplan, Benjamin J. Sadock *Tratado de Psiquiatría*. Editorial Médica Panamericana 8^a edición (España 1995:995-1117).
- 41.- Hansen-Grant SM, Pariante CM, Kalin NH, et al. Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatric disease. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of*
- 42.- Heim C, Nemeroff CB. The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Soc Biol Psychiatry*. 1999; 46: 1-15.
- 43.- Linnoila, M, Virkkunen; Dee Higley J; Gotman, D 1994. Serotonin and impulse control in: *Book of Abstracts of the 5-HT. Third Iuphar Meeting or Serotonin Chicago, Illinois*. PP:32
- 44.- Andrea Marquez Lopez-Mato, *Psiconeuroinmunoendocrinología. Aspectos epistemológicos, clínicos y terapéuticos*. Polemos (Argentina 2003; 215-230).
- 45.- Prince L, Malison R, Mc Douglec, Petton G, Henning G (1998) the neurobiology of tryptophan depletion in depression: effects of intravenous tryptophan infusion. *Boil Psychiatry* 43:339-347.
- 46.- Nestler E, Barrot M, Dileone R, Eisch A, Golds, Monteggia L. (2002) Neurobiology of depression. *Neuron* 34: 13-25.
- 47.- Nemeroff (1998) the neurobiology of depression. *Sci Am*.
- 48.- Nestler E, Hyman S, Melenka R. (2001) Mood and emotion, Chapters 9,9 y 15. *Molecular Neuropharmacology*.
- 49.- Andrea Marquez Lopez-Mato, *Psiconeuroinmunoendocrinología. Aspectos epistemológicos, clínicos y terapéuticos*. Polemos (Argentina 2003; 215-230).
- 50.- Carmen Leal Cercós *Trastornos depresivos en la mujer*. Masson (España 1999 2: 7-36).
- 51.- Blakely R, De Felice L., Hartzell H. (1994) Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters *J Exp Biol* 196:263-281.
- 52.- Bryson G (1971) Biogenic Amines in Normal and Abnormal Behavioral States. *Clin Chem* 17: 5-26.
- 53.- Laifenfeld D, Klein E, Ben-Shachar D (2002) Norepinephrine alters the expression of genes involved in neuronal sprouting and differentiation: relevance for major depression and antidepressant mechanisms *J Neurochem* 83: 1054-1064.
- 54.- Kuhar M, Couceyro P, Lambert P (1999) catecholamines, Chapter 12: Basic Neurochemistry molecular, cellular and medical aspects. (Siegel G, Bernard W, Albers W, Fisher S, Uhler Med) 6th edition (pp 243-61) Philadelphia: Raven Press.
- 55.- Lanowsky D. 1987 Role of acetylcholine mechanisms in the affective disorders in: *Psychopharmacology*. Meltzer, H. Raven Press New York 527-534.
- 56.- Martinot JL, Hardy P, Feline A, et al. Left prefrontal glucose metabolism in the depressed state: a confirmation. *Am J Psychiatry*. 1990;147:1313-1317.
- 57.- Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*. 1999;156:675-682.
- 58.- Sluzewka A, Rybakowsky J, Bosmang E., et al. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Res*. 1996; 64:161-167.
- 59.- Nemeroff CB, Kilts CP, Berns GS. Functional brain imaging: twenty-first century phenology or psychobiological advance for the millennium? *Am J Psychiatry* 1999; 166: 671-673.
- 60.- Mayberghs, Liotti M., Brannan SK., et al., Reciprocal limbic-cortical function and negative mood ; converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J. Psychiatry*. 1999, 156:677-682.
- 61.- Baxter LR, Phelps MC, Mazziotta JC, et al. Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders studied with positron emission tomography (PET) and (F- 18)-fluoro-2-deoxyglucose.
- 62.- Krishnan KR, McDonald WM, Escalona PR, et al. Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Preliminary observations. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:553-557.
- 63.- Kumar A, Nadel DM, Alavi A, et al. High resolution 18 FDC PET studies in late-life depression [abstract]. *J Nucl Med*. 1992;33:1013.

- 64.- Bench CJ., Friston KJ., Brown RG, et al., The anatomy of melancholic focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med.* 1992; 22: 607-615.
- 65.- Baxter LR, Phelps MC, Mazziotta JC, et al. Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders studied with positron emission tomography (PET) and (F- 18)-fluoro-2-deoxyglucose (FDG). *Arch Gen Psychiatry.* 1985;42:441-447.
- 66.- Kilts CD. Use of functional brain imaging in understanding major psychiatric disorders: profiles and promises. Program and abstracts of the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 13-18, 2000; Chicago, III: pAbstract 22C.
- 67.- Broadley A et al. Arterial endothelial function is impaired in treated depression. *Heart* 2002, 88:521.
- 68.- Nemeroff CB, Kilts CP, Berns GS. Functional brain imaging: twenty-first century phenology or psychological advance for the millennium? *Am J Psychiatry* 1999; 166: 671-673.
- 69.- Guías para el tratamiento a largo plazo de la depresión, Reunión Panamericana de Líderes de opinión. Chicago Estados Unidos, Mayo 2000 (14-18).
- 70.- Schobitz B., De Kloet ER, Holsboer F., Gene expression and function of interleukin-1 interleukin 6 and tumor necrosis factor in the brain. *Prog Neurobiol*; 1994;44: 397-432.
- 71.- Andrea Marquez Lopez-Mato, Psiconeuroinmunoendocrinología. Aspectos epistemológicos, clínicos y terapéuticos. *Polemos* (Argentina 2003; 215-230).
- 72.- Harold I. Kaplan, Benjamin J. Sadock *Tratado de Psiquiatría*. Editorial Médica Panamericana 8ª edición (España 16: 995-1117).
- 73.- Silvia Wikinski, Gabriela Jufe El tratamiento farmacológico en psiquiatría, indicaciones, esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional Editorial Médica Panamericana (Argentina 2005 4: 47-75 7: 141-166).
- 74.- Preskorn SH clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clinical pharmacokinetics* 32 (suppl 1):1-21, 1997
- 75.- Haines MA. Suicide Prevention: A U.S. Perspective. En Goldbloom RB., Lawrence RS (eds) *Preventing Disease, Beyond the Rhetoric* N.Y. Springer Verlag., *Suicide Prevention: A Canadian Perspective*. En R.B. Goldbloom y R.S. Lawrence (eds.) *Preventing Beyond the Rhetoric* New York: Springer Verlag, 1999.
- 76.- Linnoila, M, Virkkunen; Dee Higley J; Gotman, D 1994. Serotonin and impulse control in: *Book of Abstracts of the 5-HT. Third Iuphar Meeting or Serotonin* Chicago, Illinois. PP:32
- 77.- Nestler E, Barrot M, Dileone R, Eisch A, Golds, Monteggia L. (2002) *Neurobiology of depression*. *Neuron* 34: 13-25.
- 78.- *Revista latinoamericana virtual de psiquiatría, neurología y neurociencias* Iladiba. *Lancet* 360:319-326; 1126-1130 (octubre 11) 2002.
- 79.- Bulbena V.A., Berrios G.E., Larrinoa P.P. *Medición clínica en psiquiatría y psicología*. Masson. Barcelona España 2000
- 80.- Nestler E, Barrot M, Dileone R, Eisch A, Golds, Monteggia L. (2002) *Neurobiology of depression*. *Neuron* 34: 13-25.