

**Efecto e interacción de los principales factores de riesgo en el desarrollo de la
depresión: un nuevo modelo etiológico**

Revisión bibliográfica

Carmen Aso Gracia

NIP: 611266

Universidad de Zaragoza (Campus de Teruel)

ÍNDICE

1. Introducción.....	página 3
 2. Desarrollo	
- Principales factores de riesgo de la depresión	
- Eventos estresantes.....	página 4
- Genética.....	página 5
- Personalidad.....	página 5
- Edad y género.....	página 7
 - La interacción de los factores de riesgo en el desarrollo de la depresión.....	página 7
 - La rumiación.....	página 12
 3. Conclusiones.....	página 14
 4. Referencias.....	página 16

INTRODUCCIÓN

La depresión es una enfermedad mental común caracterizada por sentimientos de tristeza, pérdida de interés o placer, y otros síntomas relacionados como la desesperanza, anhedonia y pérdida de energía (DSM-IV, 1994). Aunque se trata de una enfermedad asociada a la muerte prematura y a un índice de suicidio sustancial (Malhi et al., 2009), la depresión clínica continúa subdiagnosticada y en numerosas ocasiones permanece sin resolver tras el tratamiento.

El primer paso para elaborar un tratamiento óptimo y preventivo contra la depresión es conocer las causas que anteceden a dicho trastorno. El conocimiento preciso de su etiología permitiría extender la aceptación de técnicas individualizadas sobre métodos impersonales, que a menudo se reducen a tratamientos biológicos (Scott & Todd, 2002). La diversidad de los posibles factores de riesgo en el desarrollo de la depresión es inmensa, siendo múltiples las revisiones que han arrojado modelos explicativos a lo largo de la historia. Sin embargo, muchas caen en analizar una cantidad de factores excesiva, entre los que se incluyen algunos influyentes pero poco relevantes y que finalizan en una ilustración confusa de la etiología depresiva. Por otro lado, la infinidad de factores intervinientes es una limitación para la investigación científica, incapaz de abordar sus interacciones simultáneamente por razones de tiempo y financiación.

El presente trabajo extrae un modelo etiológico de la depresión que comprende los factores de riesgo más destacados por la literatura de este campo. Por tanto, su extensión hace posible la comprensión de la etiología, que sin perderse en detalles, abarca una buena parte de la explicación teórica del desarrollo de la depresión. A diferencia de otros modelos, éste no sólo muestra los efectos de dichos factores, sino que analiza las interacciones entre ellos con el objetivo de mostrar a un nivel interno cómo funcionan y contribuyen en el desarrollo de la depresión. Para finalizar se propone un último factor menos investigado que podría tener un papel substancial en el desarrollo de la psicopatología depresiva y que facilitaría su entendimiento. Por ende, la primera sección pretende acercar al lector a los factores de riesgo más importantes y a su relación independiente con la depresión. En segundo lugar, se exponen las interacciones que se dan entre dichos factores para la comprensión de su funcionamiento en el desarrollo de depresión y por último se plantea la influencia de una nueva variable: la rumiación.

DESARROLLO

Principales factores de riesgo de la depresión

Los factores que influyen en el desarrollo de la depresión son innumerables y algunos aún están por descubrir. En el siguiente apartado se presentan los principales factores de riesgo de la depresión para facilitar la comprensión del proceso hacia esta psicopatología. Se han definido los más relevantes que a la vez engloban las diferentes dimensiones posibles de factores de riesgo.

Eventos estresantes. Un evento estresante es aquel que presenta un nivel de demanda ambiental suficiente para producir un cambio psicológico y biológico significativo en el individuo. La respuesta fisiológica, emocional y comportamental del organismo al estrés permite a éste adaptarse a la situación y sobrevivir (Larzelere & Jones, 2008).

El estrés no es desadaptativo a menos que adquiera formas graves y duraderas. Cuando la exposición se produce desde edades tempranas, el comportamiento inadecuado, asocial, las dificultades del sueño o la aparición de un déficit de atención e hiperactividad pueden ser algunas de las primeras consecuencias que se manifiestan. A largo plazo, una exposición prolongada al estrés produciría síntomas patológicos que van desde trastornos afectivos hasta intentos de suicidio (Lupien, McEwen, Gunnar & Heim, 2009).

A nivel fisiológico, un mecanismo central encargado de la respuesta al estrés es el eje hipotalámico-pituitario-adrenocortical (HPA). Ante una situación estresante, este sistema se activa segregando glucocorticoides hasta que el estresor desaparece y el HPA recupera su estado de actividad previo. Cuando el individuo se expone crónicamente al estrés, se establece una hiperactivación de dicho sistema haciendo al individuo más vulnerable a padecer síntomas físicos y psicológicos perjudiciales. Tales manifestaciones sintomáticas pueden tomar la forma de trastornos como depresión y ansiedad (Lupien et al., 2009).

Genética. En el campo de la depresión existe un interés creciente por la influencia genética en el desarrollo de la psicopatología que se centra en un genotipo serotoninérgico conocido como 5-HTTLPR. El transportador de serotonina 5-HTT se encarga de la recaptación de serotonina devolviéndola a la neurona presináptica, por lo que cualquier disfuncionalidad de dicho transportador puede alterar el funcionamiento de la neurotransmisión serotoninérgica (Jans, Riedel, Markus & Blokland, 2007). Una o dos copias del alelo corto de 5-HTTLPR (s-5-HTTLPR) altera la respuesta serotoninérgica al estrés hiperactivando el eje HPA, responsable de la secreción de glucocorticoides. Esta alteración convierte al HPA en un mecanismo más reactivo ante posteriores situaciones de la misma forma que ocurre ante una exposición al estrés de duración prolongada. Por consiguiente, la variante de alelo corto predice mayor riesgo de padecer depresión y ansiedad en comparación con la variante de alelo más largo (Caspi et al., 2003; Jans et al., 2007; Stein, Schork & Gelernter, 2008; Lupien et al., 2009; Haenisch et al., 2013; Price et al., 2013). Sin embargo, su influencia por sí sola es apenas significativa, siendo la experiencia de vivencias estresantes fundamental como modeladora del efecto de este gen sobre la depresión. Dicha cuestión se describe detalladamente en posteriores apartados.

Un estudio reciente defiende la influencia del gen TPH2, relacionado con la síntesis de la serotonina y la regulación de las emociones, en combinación con la experiencia de eventos estresantes (Mandelli et al., 2012). No obstante, no existe un gran consenso en la comunidad científica por el momento por lo que se precisa de mayor evidencia en torno a este gen.

Personalidad. La personalidad ha sido definida en diversidad de tipologías a lo largo de la historia. Una de las más destacadas es la taxonomía de “los 5 grandes” (o “Big Five”) que ha sido validada y aprobada desde múltiples culturas, lenguajes y medidas. Los 5 rasgos que proporciona suponen abarcar la personalidad en su totalidad; Extraversión, responsabilidad, amabilidad, apertura a la experiencia y neuroticismo (Ashton, 2007).

En términos de los 5 grandes, los niveles altos de neuroticismo parecen asociarse fuertemente a trastornos como la depresión y la ansiedad. La relación entre neuroticismo y depresión es tan estrecha que algunos estudios apuntan que ambas

entidades constituyen un mismo fenotipo (Hettema, Neale, Myers, Prescott, & Kendler, 2006; Mandelli et al., 2012). El neuroticismo se define como un rasgo caracterizado por ansiedad, inestabilidad emocional, dependencia y reactividad emocional (Ashton, 2007). En un estudio longitudinal de gemelos encontraron aproximadamente un 55% de vulnerabilidad compartida entre depresión mayor y neuroticismo en mujeres (Kendler, Neale, Kessler, Heath, & Eaves, 2011). Esta coincidencia también ha sido vislumbrada por otros estudios de gemelos aplicados a la población general (Hettema et al., 2006). Los otros 4 grandes rasgos de la personalidad no aparecen consistentemente en las muestras de pacientes depresivos de la literatura científica, aunque la extraversión parece mantener débiles correlaciones en algunas investigaciones (Fox et al., 2005).

Por otro lado, el estilo atribucional es uno de los factores principales que predice cambios en la salud mental. Las dimensiones de locus de control (atribuciones internas vs. externas), estabilidad (atribuciones estables vs. inestables) y globalidad (atribuciones globales vs. específicas) en la vida cotidiana caracterizan el estilo atribucional del individuo. Mientras que los rasgos estables y globales que se dirigen a eventos positivos reducen las ideas de suicidio y la probabilidad de padecer depresión (Kleiman, Miller & Riskind, 2012), la combinación de rasgos internos, estables y globales hacia los eventos negativos se identifica como “estilo atribucional depresivo” o “estilo atribucional pesimista” (Hirsch, Wolford, LaLonde, Brunk & Parker-Morris, 2008). Este estilo se considera un factor de riesgo significativo de ideas e intentos de suicidio. (Liang y Li, 2011; Hirsch et al., 2008). Por tanto, los pacientes con depresión tienden a atribuir las causas de los eventos negativos a circunstancias internas y a ellos mismos de forma estable y global. Tales causas se perciben como no modificables y afectan a todas las dimensiones de la vida.

Otras dimensiones específicas de la personalidad que han sido relacionadas con depresión, tanto en la adultez como en la infancia, son la impulsividad y la agresión (Cosi, Hernández-Martínez, Canals & Vigil-Colet, 2011; Dutton & Karakanta, 2013). La impulsividad podría explicar la gran comorbidad que existe entre la depresión, ansiedad, TDAH y otros trastornos que incluyen síntomas impulsivos, siendo uno de los más comunes en el DSM-IV (Cosi et al., 2011). Al mismo tiempo, la depresión correlaciona significativamente con una categoría específica llamada “impulsividad motora”, que consiste en comportarse sin tener en cuenta las consecuencias o “sin

pensar” (Cosi et al., 2011). Se ha propuesto que la agresividad y la depresión podrían compartir una misma causa neurobiológica; la serotonina, y que ambos conceptos no sólo correlacionan sino que algunas consecuencias derivadas de la depresión como la soledad, la pérdida de apoyo social o el abuso de alcohol aumentan el riesgo de desarrollar agresividad (Dutton & Karakanta, 2013).

Edad y género. Existe una gran evidencia en la literatura de que la depresión mayor predomina en las mujeres. Asimismo, las mujeres presentan un mayor número y duración de episodios depresivos que los hombres, tanto en la adolescencia como en la adultez, siendo la maternidad y el matrimonio los estresores más frecuentes, aunque varían de cohorte en cohorte. (Jans et al., 2007; Essau, Lewinsohn, Seeley & Sasagawa, 2010). Sin embargo, la depresión mayor comórbida parece ser más duradera en el género masculino. Aunque no está claro, una explicación plausible es que la depresión en hombres es frecuentemente secundaria al abuso de sustancias (Essau et al., 2010). La interacción entre el género y otros factores que determinan el curso de la enfermedad se expone en posteriores apartados.

En la relación edad y depresión, la población menor de 50 años es más propensa a sufrir baja autoestima y autoconfianza, pero son los más jóvenes los que cometen intentos de suicidio con mayor frecuencia (Wilkowska-Chmielewska, Szelenberger & Wojnar, 2013).

La interacción de los factores de riesgo en el desarrollo de la depresión

Como ya se sabe, son muchos los efectos combinados de los factores de riesgo de la psicopatología depresiva. Se trata de una red compleja de múltiples relaciones tanto unidireccionales como recíprocas, difícil de desentrañar. En el presente apartado se pretende en primer lugar, informar de forma detallada de las relaciones entre los factores de riesgo más destacados y validados. Esto se consigue enlazando un factor con el siguiente y éste con los consecutivos y así sucesivamente, para que poco a poco se forme una visión más global de la etiología de la depresión. Es posible que en ocasiones el lector lo perciba como una ardua tarea de abstracción. Esto se debe a la naturaleza múltiple de los factores intervinientes en el desarrollo de la depresión, que se intentará clarificar más adelante.

Las vivencias adversas a lo largo de la vida tienen un papel importante en el desarrollo de esta enfermedad. A nivel fisiológico, las regiones más perjudicadas por éstas varían en función de la edad, ya que las más vulnerables son aquellas que se encuentran en pleno desarrollo o en deterioro por edad. Así, experiencias como abuso o privación maternal durante el periodo prenatal y tras el nacimiento afectan especialmente al hipocampo, cuyo tamaño es notablemente menor en personas depresivas (Isykli, 2013). En la adolescencia la corteza frontal es la más afectada, mientras que en la adultez y vejez el impacto es mayor sobre estructuras como el hipocampo y otras donde también actúan procesos de neurogénesis y muerte neuronal. Además, dado que el estrés perjudica en especial a las regiones en desarrollo, los efectos de la adversidad pueden no ser visibles durante el periodo estresante y manifestarse más tarde cuando la organización sináptica ha finalizado (Lupien et al., 2009). Una evidencia reciente a favor es aportada por Isykli et al. (2013), que revela cambios en el hipocampo en pacientes depresivos hasta 5 años antes de su primer episodio. Entre las diferentes edades, las alteraciones cerebrales y psicológicas más profundas como la depresión se ocasionan cuando la adversidad ha sido experimentada en edades tempranas (Lupien et al., 2009; Homberg & van den Hove, 2012), especialmente durante los primeros 5 años de vida (Mueller et al., 2011).

Además, como sabemos, la experiencia de vivencias estresantes ejerce una gran influencia en el desarrollo de la depresión cuando interactúa con el gen 5-HTTLPR. Por ejemplo, el efecto de s-5-HTTLPR en combinación con el apego inseguro (Pauli-Pott, Friedl, Hinney, & Hhebrand, 2009) o el maltrato en la infancia (Stein et al., 2008) está asociado con el desarrollo del miedo/emoción negativa y la psicopatología de trastornos afectivos.

La mayoría de estudios destacan la influencia de ambos factores (5-HTTLPR y experiencia estresante) sobre la depresión cuando éstos se combinan, más que de forma independiente. En condiciones de estrés, los portadores de uno o dos alelos cortos de 5-HTTLPR poseen mayor riesgo a padecer depresión que aquellos que disponen de dos largos alelos (Fandiño-Losada, Wei, Aberg, Sjöholm, Laverbratt & Forsell, 2013; Caspi et al., 2003; Caspi et al., 2010; Jans et al., 2007; Stein et al., 2008; Pauli-Pott et al., 2009; Haenisch et al., 2013; Price et al., 2013). De forma más estricta Caspi et al., (2010) argumenta que los eventos estresantes no parecen desencadenar episodios

depresivos a menos que los individuos sean portadores de s-5-HTTLPR. Asimismo, algunos estudios señalan que la existencia de una historia de adversidad es condición necesaria para que 5-HTTLPR conduzca a la depresión. En el estudio de Mehta et al. (2011), entre los sujetos que poseían la variante corta del gen en cuestión, sólo aquellos que informaron de haber sufrido situaciones vitales aversivas habían padecido sintomatología depresiva post-parto. Tampoco Fisher et al. (2013) en su estudio sobre el maltrato halla una relación directa entre 5-HTTLPR y depresión.

Numerosos estudios arrojan evidencias acerca de una interesante función moduladora de los eventos estresantes sobre la influencia del factor 5-HTTLPR tanto en niños como en adultos. Estos revelan que poseer la variante corta puede ser incluso adaptativo cuando el ambiente del que se rodea la persona es seguro y favorable. Por ejemplo, Kochanska, Philibert, y Barry (2009) revelan que en niños de gen s-5-HTTLPR, la condición de apego inseguro en la infancia se asocia a un bajo nivel de capacidades de regulación, mientras que la condición de apego seguro se relaciona con un buen nivel de las mismas. Igualmente, los adolescentes poseedores de la misma variante muestran afecto positivo o negativo en función de la calidad del cuidado de los padres (Hankin et al., 2011).

En cualquier caso, en el desarrollo de la depresión la interacción entre genes y ambiente estresante no lo es todo. Caspi et al. (2003) también examinó la relación entre 5-HTTLPR y el maltrato en la infancia. Como resultado de sus experimentos argumenta que a pesar de que el maltrato infantil es un factor grave de riesgo para la depresión, existen muchos casos en los que los afectados no llegan a experimentar la psicopatología depresiva, incluso cuando portan s-5-HTTLPR. Esta evidencia deja espacio a otro tipo de factores que pueden ser relevantes para el desarrollo de la depresión, como pueden ser el género, la edad o la personalidad.

La influencia de 5-HTTLPR ha sido puesta en equivalencia a la influencia del neuroticismo. En primer lugar, se apunta que hasta un 60% del rasgo neuroticismo se adquiere por herencia (Benjamin, Ebstein & Lesch, 1998; Ashton, 2007). En segundo lugar, investigaciones recientes señalan una asociación significativa entre el genotipo 5-HTT y el neuroticismo (Benjamin et al., 1998; Munafò, Clark, Roberts, & Johnstone, 2006; Pluess, Belsky, Way & Taylor, 2010). Concretamente, el neuroticismo explicaría

alrededor del 42,3% de la influencia de 5-HTT en la depresión mayor (Munafò et al., 2006). En un estudio llevado a cabo por Benjamin (1998), los sujetos portadores de una o dos copias del alelo corto 5-HTT, mostraron puntuaciones más altas en neuroticismo que aquellos que poseían dos copias del alelo largo. No se encontraron resultados significativos entre el resto de dimensiones de personalidad. La relación entre neuroticismo y s-5-HTTLPR ha sido encontrada también antes de la adultez (Harro, Merena, Nordquist, Konstabel, Comasco & Orelund, 2009), lo cual apoya el supuesto de la influencia genética sobre este rasgo de personalidad. El estudio conducido por Hariri (2002) alberga una posible explicación, y es que las personas portadores de la variante corta presentan una mayor activación en la amígdala ante estímulos aversivos o emocionalmente negativos que aquellas que disponen de dos alelos largos. Esta misma activación se produce como respuesta anticipatoria a los estímulos aversivos como un shock eléctrico, comparado con los individuos portadores de la variante larga (Drabant et al. 2012).

Las evidencias expuestas podrían indicar que el gen 5-HTT ejerce su influencia en el desarrollo de la depresión a través de su manifestación en rasgos como el neuroticismo. Curiosamente, aquellos que han experimentado estrés pero no poseen la variante corta, no parecen caracterizarse por rasgos neuróticos (Pluess et al., 2010). Sin embargo, no podemos olvidar que no todos los individuos que poseen la variante corta del gen 5-HTT presentan los mismos niveles de neuroticismo, sino que la experiencia con eventos adversos o estresantes agrava y modula los niveles de estos rasgos, tal y como se ha expuesto anteriormente. Nótese que la misma función moduladora de los eventos estresantes ha sido encontrada entre 5-HTT y depresión.

Asimismo, se ha investigado si la asociación 5-HTT y el neuroticismo es mediada por la variable género, pero las correlaciones halladas no son estadísticamente significativas. En cambio, las mujeres a menudo puntúan más alto en neuroticismo que los hombres (Munafò et al., 2006). De hecho, las mujeres son las que con mayor frecuencia reaccionan antes a los eventos estresantes (Essau et al, 2010). Por tanto el papel del género no es que medie la relación entre 5-HTT y neuroticismo, sino que correlaciona con neuroticismo pudiendo afectar a la percepción de los factores ambientales. Además, la manifestación de neuroticismo afecta a la percepción de los eventos estresantes; este rasgo ha sido asociado con la experiencia de estrés bajo presión (Schneider, Rench,

Lyons & Riffle, 2012), escasas habilidades de afrontamiento (Cole, 2011) y a la tendencia a acercarse a situaciones amenazantes (Carver & Connor-Smith, 2010).

Otro de los 5 grandes rasgos es la extroversión, caracterizada por asertividad vs. timidez y rasgos de introversión. Fox et al. (2005) halló la interacción entre s-5-HTTLPR y la falta de apoyo social en una cantidad significativa de niños caracterizados por el rasgo de introversión o inhibición. Una explicación plausible es que la interacción de estos factores aumenta la susceptibilidad del niño a los eventos neutrales y/o negativos, por lo que las respuestas de “castigo” por parte de otros provocan más estrés y ejercen mayor influencia sobre éste que sobre niños extrovertidos. Por lo que el niño podría evitar posteriores situaciones o comportamientos similares. Tal razonamiento puede encajar con el hecho de que el rasgo de introversión se relacione más que la extroversión con trastornos como la depresión o la ansiedad. Por el contrario, la extroversión teóricamente promueve las capacidades de afrontamiento ante situaciones de estrés (Carver & Connor-Smith, 2010). Aunque los 5 grandes han sido aceptados universalmente, se ha criticado que dicha clasificación no representa el conjunto de la personalidad porque no tiene en cuenta algunos rasgos más específicos. Por ello, a continuación se describe la influencia de la impulsividad, agresividad y el estilo atribucional.

Es evidente que la hipoactividad en el sistema serotoninérgico explica una parte de las tendencias impulsivas y agresivas de la conducta (Cosi et al., 2011; Bortolato, Pivac, Seler, Perkovic, Pessia & Giovanni, 2013). Además, el hecho de que la agresión impulsiva correlacione con el neuroticismo (Cosi et al., 2011) posiblemente refleje la actividad serotoninérgica como un factor causal común. Por otro lado, la experiencia de adversidad temprana parece estar ligada a cambios en el núcleo acumbens y la corteza orbitofrontal entre otras estructuras, las cuales forman parte de las bases biológicas de la impulsividad (Hosking & Winstanley, 2011). Y cuando genética (5-HTT) y adversidad se combinan, se incrementa el riesgo de desarrollar estilos agresivos (Simons et al., 2012). Dicha interacción es más pronunciada en el caso de los hombres en los que siendo portador, la agresión es sólo manifestada bajo condiciones de estrés. Mientras que en mujeres, no se obtuvieron diferencias en agresión entre ninguna de las condiciones (Verona, Joiner, Johnson & Bender, 2006). Un reciente metanálisis (Dutton & Karakanta, 2013) propone que la depresión constituye un factor de riesgo de

la agresión. Revela un buen número de estudios que muestran una relación positiva entre depresión en hombres y agresión contra sus esposas. No obstante, la mayoría de resultados se derivan de estudios correlacionales, por lo que no se descarta la posibilidad de que agresión y depresión compartan bases comunes. De hecho, el mismo metanálisis reconoce el complejo serotoninérgico y el tipo de apego como posibles causas subyacentes a ambos.

Según un estudio de Cosi (2011), la impulsividad motora aparece en un gran número de pacientes depresivos. Dado que este término implica “actuar sin pensar”, es posible que estas personas escojan decisiones precipitadas y/o maladaptativas ante situaciones estresantes, que a la larga provoquen consecuencias como un episodio depresivo (además tanto la agresión como la impulsividad caracterizan algunas formas de depresión tal y como se ha descrito en secciones previas). En cualquier caso se debe tener en cuenta que dicha evidencia se trata por el momento de una mera correlación. En cuanto al estilo atribucional, existe poco interés en investigar sus causas biológicas o genéticas. Entre la evidencia existente, destaca un estudio que revela mayores niveles de “estilo atribucional depresivo” en portadores de s-5-HTTLPR (Hirsch et al., 2008).

Una nueva variable: la rumiación

Otro factor de riesgo de la depresión no tan investigado como los anteriores es la rumiación (Muris, Roelofs, Rassin, Franken & Mayer, 2005; Roelofs, Huibers, Peeters, & Arntz, 2008; Dutton & Karakanta, 2013). La rumiación ha sido definida como la incapacidad para inhibir material negativo del pensamiento y eliminarlo de la memoria de trabajo, por lo que el foco de atención se sitúa constantemente sobre las emociones negativas (Cova & Rincón, 2007; Dutton & Karakanta, 2013). Puede ser que al lector le haya venido a la mente la palabra “neuroticismo”, y no por casualidad. Se han encontrado relaciones entre la rumiación y bajos niveles de cortisol (Zoccola & Dickerson, 2012) y entre el primer factor y el género femenino (Wupperman & Neumann, 2006), tal y como ocurría con el neuroticismo. Efectivamente, varios estudios han hallado claras correlaciones entre la rumiación y el neuroticismo (Muris et al., 2005; Roelof et al., 2008).

Por otro lado, otros diferencian entre dos tipos de rumiación; “reflexivo” (reflection) y “melancólico/pensativo” (brooding). El primero es un estilo cognitivo de pensamiento repetitivo pero que está dirigido a la solución de un evento problemático, y que a su vez facilita la regulación emocional. Mientras que el segundo es más pasivo y sólo se centra en las emociones negativas o la parte negativa del problema sin plantear ninguna solución, contribuyendo al desarrollo de la depresión (Lo, Ho & Hollon, 2008; Geiger & Kwon, 2010). Otros lo llaman “reflexión” y “mascullamiento” respectivamente (Cova & Rincón, 2007). Uno podría preguntarse cuál es el papel del neuroticismo en esta definición. Si analizamos bien el concepto de “brooding” o mascullamiento, encontramos que algunos autores se refieren a la diferencia en términos de expectativas en función de cómo se percibe la situación problema. Esto es, donde unos ven metas otros ven barreras y se centran en la emoción negativa (Geiger & Kwon, 2010). Es aquí donde parece plausible que el neuroticismo ejerza un papel modulador e influya en la percepción de la situación. Por tanto, el neuroticismo podría determinar que una persona se caracterice de un tipo de rumiación u otra, así como de que se desarrolle o no la psicopatología depresiva. Al mismo tiempo, la rumiación por si misma parece ser fundamental en el desarrollo de la depresión (Roelof et al., 2008).

En esta línea, cabe pensar que ante un evento estresante (o puede que mínimamente aversivo), una persona con altos niveles de neuroticismo que reflexione con exceso o “rumie” sobre lo ocurrido reaccione más antes estos eventos y los perciba de una forma especial. Con ello es más probable que intente evitar sus pensamientos y creencias respecto al tema, cayendo en el riesgo de padecer psicopatología depresiva a la larga. Por tanto, el concepto de “brooding” al poder contener también el componente de neuroticismo podría resumir una parte importante del modelo expuesto en el presente trabajo. En cualquier caso, se requiere de investigación respecto a este estilo cognitivo que aclare los mecanismos que subyacen al desarrollo de la psicopatología depresiva, y probablemente a otras.

Conclusiones

En el presente trabajo, se han examinado cuáles son los principales factores de la literatura etiológica de la depresión y sus interacciones para la elaboración de un modelo explicativo del desarrollo de dicha psicopatología. Los principales factores de riesgo que se concluyen son: genética (s-5-HTTLPR), eventos estresantes, la experiencia de éstos en edades tempranas, el género femenino, y los rasgos de personalidad de neuroticismo, agresividad/impulsividad, introversión, y estilo atribucional pesimista. La figura 1 es un esquema representativo de la etiología depresiva, que resume las evidencias más relevantes revisadas aquí.

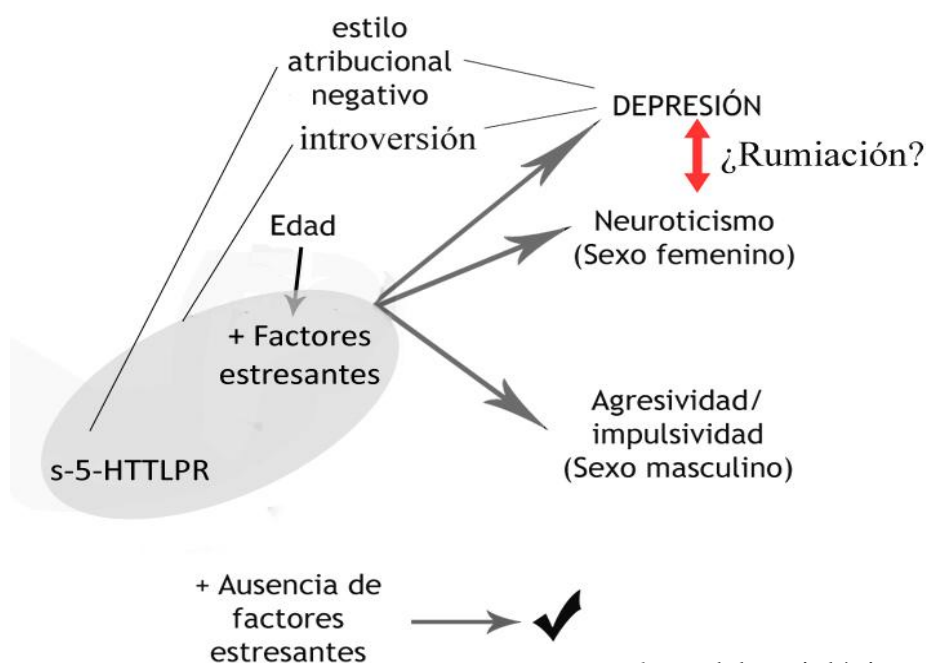


Figura 1: modelo etiológico resumido

En primer lugar, la vivencia de estrés afecta a las estructuras cerebrales más vulnerables en función de la edad provocando daños a nivel fisiológico y psicológico. A su vez, los eventos estresantes y s-5-HTTLPR, contribuyen a la hiperactivación del HPA que hace al individuo más reactivo ante nuevas amenazas potenciales. No obstante, s-5-HTTLPR no siempre alberga consecuencias negativas, ya que en ausencia de eventos estresantes puede resultar adaptativo para la regulación emocional.

La combinación de s-5-HTTLPR y eventos estresantes no sólo parece conducir a la depresión. Asimismo, esta interacción genética x ambiente correlaciona con los rasgos de neuroticismo y agresividad/impulsividad en menor medida. Por ende, cabe pensar

que dichos rasgos no contribuyen en el desarrollo de la depresión, sino que tan sólo correlacionan con ésta. Sin embargo y dada la naturaleza del neuroticismo, se predice que efectivamente este rasgo de la personalidad ejerce una influencia moduladora sobre la psicopatología depresiva. Recordemos que el neuroticismo está relacionado con escasas habilidades de afrontamiento, con la experiencia de estrés bajo presión, etc. Cabe pensar que en personas “rumiativas” el neuroticismo, que afecta a la percepción de los eventos estresantes y de las expectativas, constituye un camino inexorable hacia la depresión.

El resto de factores de la personalidad (estilo atribucional pesimista, introversión y agresividad/impulsividad) correlacionan con la depresión y todos ellos se relacionan con la actividad serotoninérgica, pero se desconoce cómo funcionan exactamente en el desarrollo de la psicopatología. No obstante, se espera que contribuyan a ésta de diversas formas tal y como se ha indicado en apartados anteriores. Futuras investigaciones son necesarias para aclarar esta cuestión mediante experimentos que integren el mayor número de variables descritas.

Por último, el factor género tiene importancia en la medida en que la prevalencia de neuroticismo, rumiación y depresión es mayor en mujeres, mientras que la agresividad/impulsividad, rasgo que también se deriva de la combinación GxE descrita, es superior en hombres. A su vez, es curioso que la agresividad correlacione con la depresión, pero no se puede concluir que el primer factor tenga un papel causal sobre el segundo, ni viceversa. Algunos estudios argumentan que es posible que la combinación GxE en cuestión aumente la posibilidad de que aparezcan episodios depresivos en mujeres y un comportamiento agresivo en hombres (Schwandt et al., 2010). En cualquier caso, es evidente que esto no niega la posibilidad de que un hombre se caracterice por rasgos neuróticos o que una mujer se comporte agresivamente, ni que todas las personas depresivas se caractericen por rasgos neuróticos. Aunque algunas relaciones causales son predecibles, el neuroticismo, la agresividad/impulsividad y la depresión se han encontrado vinculados mayoritariamente por correlaciones. Además, una limitación del presente modelo es que integra los principales factores de riesgo, pero no todos los posibles, que también a los investigadores, por el momento, se les escapan.

Referencias

- Ashton, M. C. (2007). *Individual differences and Personality* (pp. 141-162). Burlington, MA: Elsevier Academic Press.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- Benjamin, J., Ebstein, R. P., & Lesch, K. (1998). Genes for personality traits: implications for psychopathology. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 1(2), 153-168.
- Bortolato, M., Pivac, N., Seler, D. M., Perkovic, M. N., Pessia, M., & Di Giovanni, G. (2013). The role of the serotonergic system at the interface of aggression and suicide. *Neuroscience* 236, 160–185.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., et al. (2003). Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science*, 301, 386-389.
- Caspi, A., Hariri, A.R., Holmes, A., Uher, R., & Moffitt, T.E. (2010). Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am. J. Psychiatry* 167, 509–527.
- Carver, C. S., & Connor-Smith, J. (2010). Personality and Coping. *Annual review of Psychology*, 61, 679-704.
- Cole, M. T. (2011). College student adaptation to childhood adversity: A model of stress and resilience. *The sciences and Engineering*, 72 (5-B).
- Cosi, S., Hernández-Martínez, C., Canals, J., & Vigil-Colet, A. (2011). Impulsivity and internalizing disorders in childhood. *Psychiatry Research* 190, 342–347.
- Cova, F. & Rincón, P. (2007). Rumiación y presencia de sintomatología ansiosa y depresiva en adolescentes. *Revista Mexicana de Psicología*, 24 (2), 175-183.
- Dutton, D. G., & Karakanta, C. (2013). Depression as a risk marker for aggression: A critical review. *Aggression and Violent Behavior*, 18, 310–319.
- Drabant, E. M., Ramel, W., Edge, M. D., Hyde, L. W., Kuo, J. R., Goldin, P. R., et al. (2012). Neural mechanisms underlying 5-HTTLPR-related sensitivity to acute stress. *Am J Psychiatry*, 169, 397–405.

- Essau, C. A., Lewinsohn, P. M., Seeley, J. R. & Sasagawa, S. (2010). Gender differences in the developmental course of depression. *Journal of Affective Disorders*, 127, 185-190.
- Fandiño-Losada, A., Wei, Y., Aberg, E., Sjöholm, L. K., Laverbratt, C., & Forsell, Y. (2013). Influence of serotonin transporter promoter variation on the effects of separation from parent/partner on depression. *Journal of Affective Disorders*, 144 (3), 216, 224.
- Fergusson, D. M., & Horwood, L. J. (1987). Vulnerability to life events exposure. *Psychological Medicine*, 17, 739-749.
- Fisher, H. L., Cohen, S., Hosang, G. M., Korszun, A., OweN, M, Craddock, N., et al. (2013). Interaction between specific forms of childhood maltreatment and the serotonin transporter gene (5-HTT) in recurrent depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 145, 136–141.
- Fox, N. A., Nichols, K. E., Henderson, H. A., Rubin, K., Schmidt, L., Hamer, D., et al. (2005). Evidence for a Gene-Environment Interaction in Predicting Behavioral Inhibition in Middle Childhood. *Psychological science*, 16(12), 921-926.
- Geiger, K. A., & Kwon, P. (2010). Rumination and depressive symptoms: Evidence for the moderating role of hope. *Personality and Individual Differences* 49, 391–395.
- Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., et al. (2002). Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*, 297, 400–403.
- Haenisch, B., Herms, F., Mattheisen, M., Steffens, M., Breuer, R., Strohmaier, J., et al. (2013). Genome-wide association data provide further support for an association between 5-HTTLPR and major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 146, 438–440.
- Hankin, B.L., Nederhof, E., Oppenheimer, C.W., Jenness, J., Young, J.F., Abela, J.R., et al. (2011). Differential susceptibility in youth: evidence that 5-HTTLPR x positive parenting is associated with positive affect ‘for better and worse’. *Translational Psychiatry* 10, 1038-1044.
- Harro, J., Merena, L., Nordquist, N., Konstabel, K., Comasco, E., & Orelund, L. (2009). Personality and the serotonin transporter gene: Associations in a longitudinal population-based study. *Biological Psychology* 81, 9–13.

- Hettema, J. M., Neale, M. C., Myers, J. M., Prescott, C. A., & Kendler, K. S. (2006). A Population-Based Twin Study of the Relationship Between Neuroticism and Internalizing Disorders. *Am J Psychiatry*, 163, 857–864.
- Hirsch, J. K., Wolford, K., LaLonde, S. M., Brunk, L., & Parker-Morris, A. C. (2008). Optimistic explanatory style as a moderator of the association between negative life events and suicide ideation. *The Journal of Crisis Intervention and Suicide Prevention*, 30(1), 48-53.
- Hosking, J., & Winstanley, C. A. (2011). Impulsivity as a Mediating Mechanism Between Early-Life Adversity and Addiction. *Behavioral Neuroscience*, 125 (4), 681–686.
- Homberg, J. R., & van den Hove, D. L. (2012). The serotonin transporter gene and functional and pathological adaptation to environmental variation across the life span. *Progress in Neurobiology*, 99, 117–127.
- Isykli, S., Ugurlu, O., Durmusoglu, E., Kizilates, G., Kitis, O., Ozan, E., et al. (2013). Altered hippocampal formation shape in first-episode depressed patients at 5 year follow-up. *Journal of Psychiatric Research*, 47 (1), 50-55.
- Jans, L., Riedel, W., Markus, C. & Blokland, A. (2007). Serotonergic vulnerability and depression: assumptions, experimental evidence and implications. *Molecular Psychiatry*, 12, 522-543.
- Kendler, K.S, Neale, M. C., Kessler, R. C., Heath, A. C., & Eaves, L. J (2011). A longitudinal twin study of personality and major depression in women. *Psychological Medicine*, 41, 2035-2045.
- Kleiman, M. E., Miller, A., & Riskind, J. H. (2012). Enhancing attributional style protective factor in suicide. *Journal of Affective Disorders* 143, 236–240.
- Kochanska, G., Philibert, R.A., & Barry, R.A. (2009). Interplay of genes and early mother– child relationship in the development of self-regulation from toddler to preschool age. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 50, 1331–1338.
- Larzelere, M. M., & Jones, G. N. (2008). Stress and Health. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 35 (4), 839-856.
- Liang, L., & Li, H. (2011). Relations between stress life events and suicide ideation: Attributional style and help-seeking as moderators? *Chinese Journal of Clinical Psychology*, 19(5), 625-627.

- Lo, C. S., Ho, S. M., & Hollon, S. D. (2008). The effects of rumination and negative cognitive styles on depression: A mediation analysis. *Behaviour Research and Therapy* 46, 487–495.
- Lupien, S.J., McEwen, B., Gunnar, M. & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature reviews neuroscience*, 10, 434-445.
- Malhi, G. S., Adams, D., Porter, R., Wignall, A., Lampe, L., Connor, N., et al. (2009). Clinical practice recommendations for depression. *Acta psychiatrica scandinavica*, 119 (439), 8-26.
- Mandelli, M., Antypa, N., Nearchou, F., Vaipoulos, C., Stefanis, C. N., Serretti, A., et al. (2012). The role of serotonergic genes and environmental stress on the development of depressive symptoms and neuroticism. *Journal of Affective Disorders* 142, 82–89.
- Mueller, A., Armbruster, D., Moser, D. A., 1, Canli, T., Lesch, K., Brocke, B., et al. (2011). Interaction of Serotonin Transporter Gene-Linked Polymorphic Region and Stressful Life Events Predicts Cortisol Stress Response. *Neuropsychopharmacology*, 36, 1332–1339.
- Munafò, M. R., Clark, T. G., Roberts, K. H., & Johnstone, E. C. (2006). Neuroticism Mediates the Association of the Serotonin Transporter Gene with Lifetime
- Muris, P., Roelofs, J., Rassin, E., Franken, I., & Mayer, B. (2005). Mediating effects of rumination and worry on the links between neuroticism, anxiety and depression. *Personality and Individual Differences*, 39, 1105–1111.
- Mehta, D., Quast, C., Fasching, P.A., Seifert, A., Voigt, F., Beckmann, M.W., et al. (2011). The 5-HTTLPR polymorphism modulates the influence on environmental stressors on peripartum depression symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 136, 1192–1197.
- Pauli-Pott, U., Friedl, S., Hinney, A. & Hbebrand, J. (2009). Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR), environmental conditions, and developing negative emotionality and fear in early childhood. *Journal of Neural Transmission*, 116, 503-512.
- Pluess, M., Belsky, J., Way, B. M., & Taylor, S. E. (2010). 5-HTTLPR moderates effects of current life events on neuroticism: Differential susceptibility to environmental influences. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34, 1070–1074.

- Price, J. S., Strong, J., Eliassen, J., McQueeney T., Miller, M., Padula, C. B., et al. (2013). Serotonin transporter gene moderates associations between mood, memory and hippocampal volume. *Behavioural Brain Research*, 242, 158–165.
- Roelofs, J., Huibers, M., Peeters, F., & Arntz, A. (2008). Effects of neuroticism on depression and anxiety: Rumination as a possible mediator. *Personality and Individual Differences*, 44, 576–586.
- Simons, R. L., Lei, M. K., Stewart, E. A., Beach, S. R., Brody, G. H., Philibert, R. A., et al. (2012). Social adversity, genetic variation, street code, and aggression: A genetically informed model of violent behavior. *Youth Violence and Juvenile Justice*, 10(1), 3–24.
- Schneider, T.R., Rench, T.A., Lyons, J.B., & Riffle, R.R. (2012). The influence of neuroticism, extraversion and openness on stress responses. *Stress and Health* 28, 102–110.
- Schwandt, M. L., Lindell, S. G., Sjöberg, R. L., Chisholm, K. L., Higley, J. D., Suomi, et al. (2010). Gene–Environment Interactions and Response to Social Intrusion in Male and Female Rhesus Macaques. *Biol psychiatry*, 67, 323–330.
- Scott, J., & Todd, G. (2002). Is there a role for psychotherapy in bipolar disorders? *Clinical Approaches in Bipolar Disorders*, 1, 22–30.
- Stein, M. B., Schork, N. J., & Gelernter, J. (2008). Gene-by-Environment (Serotonin Transporter and Childhood Maltreatment) Interaction for Anxiety Sensitivity, an Intermediate Phenotype for Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 33, 312–319.
- Verona, E., Joiner, T. E., Johnson, F., & Bender, T. W. (2006). Gender specific gene–environment interactions on laboratory-assessed aggression. *Biological Psychology* 71, 33–41.
- Wilkowska-Chmielewska, J., Szelenberger, W., & Wojnar, M. (2013). Age-dependent symptomatology of depression in hospitalized patients and its implications for DSM-5. *Journal of Affective Disorders*.
- Wupperman, P., & Neumann, C. S. (2006). Depressive symptoms as a function of sex–role, rumination, and neuroticism. *Personality and Individual Differences* 40, 189–201.
- Zoccola, P. M., & Dickerson, S. S. (2012). Assessing the relationship between rumination and cortisol: A review. *Journal of Psychosomatic Research* 73, 1–9.