



Facultad de Medicina

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina



**Programa de Maestría en Ciencias Médicas,
Odontológicas y de la Salud**

Asociación entre la no supresión en la prueba con dexametasona y el antecedente de Maltrato infantil en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor

Tesis que para obtener el grado de Maestra en Ciencias Medicas

Campo de estudio principal:Psiquiatría. Presenta

Xochitl Duque Alarcón

Tutor: Dr. Francisco Pellicer Graham

México D.F., 23 de Octubre de 2012.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado de examen:

PRESIDENTE: Dr. Gerhard Heinze Marín

SECRETARIO: Dr. Carlos Berlanga Cisneros

VOCAL: Dr. Francisco Pellicer Graham

SUPLENTE Dr. Juan Garduño Espinosa

SUPLENTE Dr. Camilo de la Fuente Sandoval

Agradecimientos

A todos aquellos que compartieron sus experiencias dolorosas, y el afán por entender el significado y efecto de ellas.

Al Dr. Pellicer por haber fomentado la curiosidad para entender las causas, por la paciencia, y el ejemplo de un hombre de ciencia con una perspectiva integral de los fenómenos mentales.

ÍNDICE

Resumen	- 1 -
INTRODUCCIÓN	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
JUSTIFICACIÓN	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
OBJETIVO GENERAL	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
MATERIAL Y MÉTODO	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
RESULTADOS	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
DISCUSIÓN	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>

Resumen

Existe una relación entre el Maltrato Infantil (MI) y el trastorno depresivo mayor (TDM). La presencia de este factor se asocia con cronicidad y menor respuesta del cuadro depresivo. El impacto sobre el eje Hipotalamo-Hipofisiario-Adrenal (HHA), ha sido propuesto como uno de los mediadores que explican esta relación. Hasta el momento la evaluación del eje HHA en relación con el MI no ha mostrado resultados concluyentes. El objetivo fue determinar la relación entre el MI y la no-supresión en la prueba de supresión con dexametasona en pacientes con TDM, así como evaluar el efecto del MI sobre la presentación clínica de la depresión. Se incluyeron 47 pacientes ambos sexos con Depresión moderada-grave. Se aplicó el Inventario de Trauma Infantil, que evalúa abuso físico, emocional y sexual así como eventos traumáticos generales. **Resultados:** La edad media fue de 33.98 años; Las mujeres presentaron un índice de Maltrato mayor y la edad de inicio del Maltrato Físico, y la edad promedio del mismo fue menor en hombres. Se encontró una correlación positiva entre el MI y la gravedad del episodio así como con el número de episodios a lo largo de la vida. Con respecto a las variables endocrinas, se encontró un mayor número de eventos estresantes en el grupo de supresores. Las mediciones de cortisol mostraron una asociación inversa entre los niveles de cortisol basal y la diferencia entre mediciones de cortisol y la edad de terminación de los eventos traumáticos generales no asociados a maltrato. **Conclusiones** El efecto del MI sobre las variables neuroendocrinas que se observan en los pacientes deprimidos puede entenderse como una disfunción general en el sistema, independientemente de si se observa una hiporespuesta o hiperrespuesta. Este hallazgo, podría representar no una dimensión inherente a una patología, sino un efecto de “cicatriz”, que representa una vulnerabilidad para el desarrollo de esta. Además de que una perspectiva desde el desarrollo, donde se tome en cuenta la edad del estresor, puede contribuir a entender la disparidad en los estudios.

Introducción

Se ha encontrado una relación entre el Maltrato Infantil (MI) y los trastornos mentales [1-8]. La relación entre estas dos variables se ha reportado de manera consistente con depresión y trastornos de ansiedad [9-15]. De hecho, la presencia de Abuso sexual en la infancia, una de las manifestaciones más graves de MI, se asocia con un riesgo cuatro veces mayor de presentar depresión en la edad adulta.[16]. Además, la presencia de MI se asocia con una menor respuesta a antidepresivos, y un peor pronóstico[17, 18]

Como se ha referido, el estrés temprano y su forma de presentación más grave, el maltrato infantil, es un factor determinante para la instalación de los fenómenos de homeostasis del sistema de estrés. El impacto sobre el eje Hipotalamo-Hipofisario-Adrenal (HHA), ha sido propuesto como uno de los mediadores que explican la relación entre el MI y la presencia de depresión[19]. En los modelos preclínicos se observa el efecto a largo plazo sobre el eje HHA de las adversidades tempranas. Las crías de ratas que fueron sometidas a un modelo de estrés temprano, que consiste en separaciones durante los primeros 12 días post-natales, muestran en la edad adulta respuestas anormales de estrés, incluyendo una hipereactividad en el eje HHA [20]. En estos modelos se han encontrado diferencias en el patrón de metilación de regiones promotoras de genes implicados en el funcionamiento del sistema de respuesta a estrés, como el gen del receptor a glucocorticoide[21]. Estos hallazgos explican una de las vías mediante las cuales el ambiente puede impactar a largo plazo en las estructuras cerebrales.

La respuesta normal de estrés en los mamíferos está regulada principalmente por el eje Hipotálamo-Hipofisario-Adrenal (HHA) [22]. Este sistema inicia con la activación de las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular en hipotálamo, con la consecuente liberación de la hormona liberadora de corticotropina y vasopresina, las cuales estimulan la secreción de glucocorticoides en la corteza adrenal. El cortisol actúa finalmente en la mayoría de los tejidos

periféricos y en el cerebro, iniciando los cambios metabólicos y neuroendocrinos necesarios para sobrellevar el estado de estrés.

La activación del eje HPA es esencial para el mantenimiento de la homeostasis, así como para la supervivencia en situaciones de estrés. La regulación del sistema depende de los esteroides adrenales y de las aferencias al núcleo paraventricular (Fig 1) .[23, 24].

Fig 1 Eje Hipotalamo-Hipofisiario-Adrenal

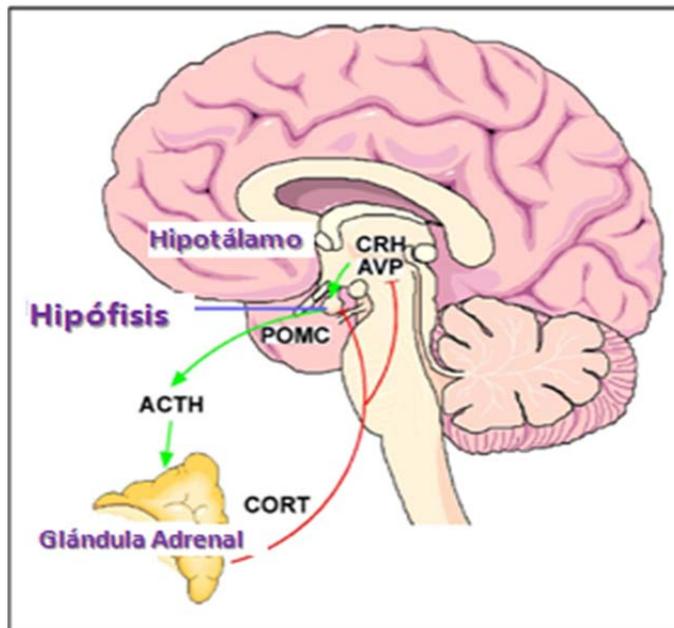


Fig 1. La CRH (Hormona liberadora de corticotropina, y la vasopresina son expresados en las neuronas parvocelulares del núcleo hipotalámico Paraventricular. La liberación de estos neuropetidos a las venas del sistema porta, llevan la estimulación a la glándula pituitaria, donde se secreta Adenorcorticotropina (ACTH) que alcanza la glándula adrenal, donde se libera cortisol (CORT) . Los efectos del sistema, son contrarrestados por el efecto inhibitorio de los receptores a glucocorticoides expresados en el hipocampo, hipotálamo y la hipófisis.

De manera normal la liberación de cortisol es secretado con un ritmo pulsátil diurno con un pico de un aumento del 50% al despertar y una declinación progresiva a lo largo del día. Los niveles basales de cortisol reflejan la función adrenal y puede ser evaluado en saliva, plasma,

suero y orina. Además, existen retos farmacológicos que evalúan la función a diferentes niveles, como la prueba de supresión con dexametasona (PSD) clásica, y la versión modificada. La variabilidad en los niveles de cortisol se ha atribuido entre otros, a factores como el sexo, donde se reporta un aumento en los niveles de cortisol en mujeres con depresión crónica comparado con hombres ante una prueba conductual de estrés [25]

La liberación de cortisol es inhibida por glucocorticoides sintéticos como la dexametasona. Desde finales de la década de los 70 comenzaron a buscarse los llamados “marcadores biológicos” [26] entre los que se encontró la prueba de supresión a dexametasona. Esta prueba fue utilizada como un marcador de depresión, con un punto de corte de 5ug/dl después de la administración de .5 y 1mg de dexametasona la prueba tiene una sensibilidad de 67 % para depresión melancólica y una especificidad de 96% [27]. La especificidad de la prueba en sujetos normales es de 90%, pero varía de 70-90% en otros trastornos psiquiátricos [28, 29], por lo que no resulta útil como un marcador diagnóstico.

Se considera que esta prueba evalúa el mecanismo de retroalimentación negativa mediado por receptores a glucocorticoides situados en áreas estratégicas, como el hipotálamo, hipófisis e hipocampo principalmente. Estas estructuras regulan y limitan la respuesta de cortisol. Una No-supresión en la prueba indica una resistencia a glucocorticoides. En pacientes con Depresión Grave, incluyendo depresión melancólica, es frecuente que se observe una regulación anormal del cortisol, así como una falla en la supresión de la liberación de cortisol tras la administración de dexametasona [28]

De manera más reciente se desarrolló una versión modificada de la prueba. La prueba combinada, donde se administra 1.5 mg de dexametasona a las 23:00 horas, seguido de la administración de 100g de CRH a las 15:00hrs del día siguiente. A partir de las 14:00 se toman muestras de cortisol

y ACTH cada 15 minutos hasta las 18:00 hrs . Esta prueba ha mostrado ser mas sensible para depresión con una cifra de 80%[\[30\]](#).

La variabilidad en las mediciones de cortisol, y en la respuesta a la prueba con dexametasona ha sido relacionada a diversos trastornos psiquiátricos. [\[31, 32\]](#). Sin embargo, estos hallazgos han sido más constantes para trastorno depresivo mayor (TDM) y Trastorno por Estrés Post traumático (TPEPT) que representan dos de las patologías más fuertemente asociadas con estrés. Estas dos patologías han mostrado patrones de respuesta a estrés característicos. En TDM se relaciona con niveles altos de cortisol, ACTH, no-supresion con la prueba de desametasona y niveles altos de inflamación [\[33, 34\]](#) . De manera contraria, en el TPEPT los resultados presentan una hipofunción, con niveles bajos de cortisol urinario [\[35\]](#), sérico y una hipersupresión [\[36\]](#), o respuesta aplanada ante retos farmacológicos y conductuales. Estas variaciones en la respuesta endocrina se han asociado con características de estos trastornos, como la presentación del cuadro gravedad la respuesta clínica.

Como se mencionó previamente, la experiencia de MI ha sido un factor que explica la variabilidad en las respuestas a estrés. Los estudios en infantes que han experimentado algún tipo de maltrato muestran fallas en la regulación del cortisol [\[37-40\]](#). Se sugiere que el estrés temprano promueve cambios a largo plazo en las estructuras cerebrales implicadas en la etiología de la depresión, por lo que se propone que los cambios neurobiológicos que se asocian al MI pueden conferir una vulnerabilidad para el desarrollo de este trastorno, a través de alteraciones neurohormonales o de cambios inflamatorios[\[41\]](#)

En el humano los estudios de las respuestas de estrés asociadas a MI han mostrado resultados contradictorios. Por un lado hay reportes de una disminución en la respuesta de cortisol y hormonas reguladoras, como la ACTH, asociado al antecedente de MI [\[42, 43\]](#) , así

como un estado de hipersupresión con la prueba clásica de PSD [43]. Por otro lado, también se cuenta con estudios que reportan una hiperrespuesta del eje HHA, y un aumento en los niveles de cortisol asociado a trauma temprano [44]

Un análisis de estos estudios puede mostrar que la variabilidad puede deberse a diversos factores. Entre estos, la presencia de co-morbilidad, edad de los sujetos, sexo [45], tipo de maltrato y el tipo de prueba utilizada (ver tabla 1).

En estos estudios, cabe resaltar aquellos donde se reportan alteraciones en la respuesta neuroendocrina asociada a MI en sujetos sanos, ya que esto fundamenta la propuesta de que las alteraciones en el eje HHA podrían deberse no a un estado psicopatológico, sino a un factor de riesgo como es el MI [46], que a través de diferentes mecanismos, dejan una "cicatriz", que perdura hasta la edad adulta, y que representa en algunos casos una vulnerabilidad al desarrollo de trastornos como TDM y TPEPT.

Año	Autor	n	sexo	Edad	Fenotipo	Evaluación eje HHA	Instrumento estrés	RESULTADOS
1997	Stein et al[43]	40	F	32	AS vs Controles	PSD .50	EC	↓ Cortisol basal en abuso sexual
								↓ Cortisol post dexametasona en TPEPT
2000	Heim etal [47]	49	F		Sanos/Depresion	Prueba conductual de	ETI	↑ Respuesta de cortisol en abuso sexual ; el resultado fue independiente de depresión
2004	Duval F. et al [48]	28	F/M	15	TPET vs Sanos	PSD 1mg	EC	↑ ACTH post-dexa en TPEPT.
2004	Nicolson N. et al[49]	57	M	43	Sanos	Cortisol salival	EC	↑ Cortisol en perdida de figura primaria
2006	Weissbecker I et al[50]	48	F	48	Fibromialgia	Cortisol salival	CTO	↑ Cortisol Basal en MI
								↓ Respuesta de Cortisol (prueba de estrés) en abuso emocional
2007	Carpenter et al [42]	50	F/M	29	Sanos	TSST		↓ Respuesta de cortisol (prueba de estrés) y ACTH en MI
2007	Diaz-Marsa et al [51]	52	F	22	Bulimia/Anorexia	PSD.25	CTO	↑ Supresión en el grupo clínico (Bulimia)
2008	Heim et al [52]	49	M	30	Depresión Vs sanos	Dex/CRH test	ETI Y CTO	↑ Respuesta de cortisol en MI
								↓ ACTH en Comorbilidad con TPEPT
								Edad de inicio de abuso físico se asocio de manera inversa con cortisol
2008	Rao et al[53]	25	F/M	15	Depresion	Prueba conductual de	CAI	↑ Respuesta de cortisol en adversidad temprana
2008	Gonzalez A. et al [44]	61	F	33	Postparto	Cortisol salival	CTO	↑ Respuesta de cortisol(prueba de estrés) en MI.
2009	Carpenter et al [46]	230	F/M	35	Sanos	Dex/CRH test	CTO	↓ Respuesta de cortisol(prueba de estrés) en AE
2010	Faravelli et al [54]	93	F/M	40	Trastornos psiquiatricos	PSD .50	CECAQ	↑ Cortisol basal en MI
								↑ No- Supresión en MI
2011	Harkness K et al [55]	71	F/M		Depresion	TSST	CECACI	↑ Cortisol basal en MI y TDM moderado/grave
								↓ Respuesta de cortisol(prueba de estrés) en MI en grupo de TDM moderado/grave
2011	Lovallo et al [56]	354	F/M	23	Sanos	Prueba conductual de estrés	LA	↓ Cortisol en función del número de eventos adversos
								↓ Cortisol en función del número de eventos adversos
								↓ Respuesta de cortisol (prueba de estrés) en abuso emocional

PSD Prueba de supresión con dexametasona; CTO Childhood Trauma Questionnaire; TSST Trier Social Stress Test ; ETI Early Trauma Inventory; CECACI Childhood Experience of Care and Abuse Contextual semistructured interview ; CAI Childhood Adversity Interview; LA Lifetime Adversity; CECAQ Childhood Experience of Care and Abuse Questionnaire EC Entrevista Clinica

JUSTIFICACION

En conclusión, aunque hay evidencia de un efecto del MI en el sistema de estrés, aún no se ha establecido cual es la relación con la aparición y la presentación clínica de entidades como la depresión, por lo que se justifica el estudio del posible efecto del MI sobre las variables neuroendocrinas, en este caso la Prueba de supresión con dexametasona, y la relación con la forma de presentación del trastorno depresivo.

Hipótesis

La presencia de Maltrato Infantil se asocia con una mayor gravedad en la presentación del cuadro depresivo, así como con la No-supresión en la prueba con dexametasona en pacientes con trastorno depresivo

Tipo de estudio

Según el propósito general se trata de un estudio comparativo, con un agente evaluado de maniobra causa-efecto; Según la dirección en el tiempo se trata de un estudio transversal, y homodémico.

Objetivos General

Determinar si existe asociación entre el antecedente de Maltrato Infantil y una mayor gravedad del cuadro depresivo y la relación con la no-supresión en la prueba de supresión con dexametasona en pacientes con diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor

Objetivos Específicos

Valorar el efecto de los subtipos de maltrato sobre las mediciones de la Prueba de supresión con dexametasona, y las mediciones de cortisol

Criterios de Inclusión

Pacientes femeninos y masculinos mayores de 18 y menores de 65 años con diagnóstico de Depresión (moderada-grave) por MINI y evaluado con Hamilton.

Criterios de exclusión

- Pacientes que por su condición médica no les permita contestar el cuestionario (Pacientes con alteración en el estado de conciencia, pacientes con cuadro psicótico en estado de agitación, pacientes que por su estado psicótico no tengan posibilidad de responder de manera objetiva el cuestionario)
- Co-morbilidad Psiquiátrica (Se incluyeron pacientes con Trastorno de Ansiedad excepto Trastorno obsesivo Compulsivo y Trastorno por Estrés Post-traumático)
- Embarazo
- Endocrinopatías (TSH elevada)
- Consumo de más de 20 cigarrillos al día.
- Pacientes con Dependencia actual a sustancias

Toma de muestra

El día cero del estudio se realizó extracción de sangre a las 8:00 para medición de cortisol basal. Se inició con entrevista para aplicación de escala de Depresión de Hamilton y MINI. Esa misma noche el paciente tomó .50 de dexametasona realizándose una segunda toma de cortisol al día siguiente (día 1)

En el día 01 se aplicara el instrumento que evalúa el antecedente de maltrato infantil, la entrevista tomó alrededor de 45 minutos por pacientes.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El riesgo de la punción, la administración de dexametasona y las entrevistas representan un *riesgo mínimo*.

La extracción de sangre por punción venosa para el control de laboratorio se realizará en las instalaciones del Laboratorio clínico del Instituto Nacional de Psiquiatría, este procedimiento estará a cargo del personal entrenado para tal fin, la cantidad de sangre que será extraída no excede los 10 ml.

Instrumentos de medición

Inventario de Trauma Infantil

Consiste en una entrevista semi-estructurada que evalúa las dimensiones de abuso físico, Abuso emocional y sexual así como eventos traumáticos generales. El instrumento es un instrumento multidimensional que incluye los cuatro tipos de abuso y los eventos estresantes. El **abuso físico** está descrito como un contacto físico y/o confinamiento con la intención de herir o hacer daño. El abuso emocional se describe como una comunicación verbal con la intención de humillar y degradar a la al sujeto. El abuso sexual se describe como comentarios sexuales no deseados o como un contacto que tiene el objetivo de obtener satisfacción por parte del perpetrador o con el propósito de dominar y degradar. Los eventos traumáticos generales incluyen varios eventos como por ejemplo eventos azarosos, o eventos perpetrados por un extraño . La lista de eventos traumáticos fue construida en base a la experiencia clínica y a la revisión de los instrumentos existentes[57].

La entrevista incluye 56 reactivos y toma aproximadamente 45 minutos. Cada dominio incluye una parte introductoria con un formato abierto en la cual los sujetos contestan de manera general acerca de sus experiencias seguido de preguntas específicas para cada dimensión (trauma general 24 ítems, abuso físico 9 ítems, abuso emocional 8 ítems y abuso sexual 15 ítems). Es una escala que favorece el rapport en un tema que puede ser difícil de abordar, en tiempo toma lo que dura en general una entrevista y tiene la ventaja que la misma aplicación marca una pauta de inicio en el tratamiento de aquellos que presentan abuso en la infancia.

Evalúa a la frecuencia de abuso para cada ítem en diferentes periodos o etapas académicas, la edad de inicio y la edad de terminación así como el impacto al momento del abuso mediante una escala tipo likert de siete puntos que incluye desde -3 o “extremadamente negativo” a +3 como extremadamente positivo. Los perpetradores están codificados con categorías específicas como (cuidadora femenina, cuidador masculino). Se incluye al final la evaluación del impacto en el funcionamiento general (social, laboral) al momento de la entrevista.

Evaluación: Como parte de la entrevista los autores proponen un índice de severidad (IS) para cada dimensión con el fin de obtener una variable continua. El índice combina el número de ítems, la frecuencia y la duración, aunque en la evaluación que reportan se le da un peso igual a cada ítem. El índice se calcula multiplicando la frecuencia por los años de duración del abuso y se suma con los otros ítems de la misma dimensión.

Confiabilidad: Esta confiabilidad se reporta para el IS y el resultado es un coeficiente de correlación intraclass de CCI =.99 ($F=57.44; df=10,11; p<.0001$). La confiabilidad intraevaluador se reportó que hubo altos niveles de correlación entre la prueba y re-prueba ($r=.91; df=9; p<.001$). Las correlaciones para cada dimensión también fueron significativas.

Consistencia interna: Para todo el índice el coeficiente alfa de cronbach fue de .95; para el abuso físico de .92 ($p<.05$), para el abuso sexual de .92 ($p<.05$) y para trauma general .74 ($p=.05$).

MINI (Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional).

Es una entrevista diagnóstica estructurada, de duración breve. Explora, para detección y/u orientación diagnóstica, los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y la CIE-10. Esta entrevista está dividida en módulos, identificados por letras, cada uno correspondiente a una categoría diagnóstica. Al comienzo de cada módulo (con excepción del módulo de trastornos psicóticos) se presenta en un recuadro gris, una o varias preguntas “filtro” correspondientes a los principales criterios diagnósticos del trastornos. Al final de cada módulo, una o varias casillas diagnósticas permiten al clínico indicar si se cumplen los criterios diagnósticos .

Prueba de supresión con dexametasona

El status de no supresor se tomara como un nivel menor s 5ug/dl [58]. Las concentraciones plasmáticas se determinaran con un Kit comercial por inmunofluorescencia

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó comparación de medias por grupo de sexo de las mediciones de cortisol y resultados de las escala de estrés. Además se comparo las medias del número de eventos estresantes extraído de la entrevista de maltrato infantil, así como la media de los Índices de severidad propuestos por los autores de la entrevista en los grupos de Supresores y NO- Supresores.

Se realizaron análisis de correlación para evaluar la relación entre las variables de la escala de maltrato infantil y las variables clínicas del cuadro depresivo (edad de inicio, número de episodios depresivos a lo largo de la vida, gravedad del cuadro), así como con las mediciones de

cortisol (Cortisol Basal, Cortisol Post-Dexametasona y valor de la diferencia entre las dos mediciones de cortisol y se elevó al cuadrado para eliminar los datos negativos)

Resultados

Se incluyeron 47 pacientes con diagnóstico de depresión moderada-grave, con una edad media del total de la muestra de 33.98 años. La tabla 2 y 3 muestra las características demográficas del total de la muestra. 29% (n= 14) fueron hombres y el 70% mujeres (n= 33). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones de las variables clínicas, y las mediciones de cortisol al compararlas por sexo (tabla 3,4).

La tabla 5 muestra las comparaciones por sexo de las variables de la Entrevista de Trauma en la Infancia. Hubo diferencias en cuanto al sexo en la variable de Índice de Abuso Sexual. Las mujeres presentaron un índice mayor comparado con los hombres ($p > 0.05$), adicionalmente la edad de inicio del Maltrato Físico, y la edad promedio del mismo, fue menor en hombres comparado con las mujeres ($p < 0.05$). Hubo una tendencia en el número de eventos del tipo Maltrato físico, con un mayor número en hombres comparado con mujeres ($p = 0.06$).

En la comparación de las variables entre el grupo de supresores y no supresores, el grupo de supresores presentó un mayor número de eventos traumáticos totales y un número mayor de la subescala de eventos traumáticos generales no asociados a maltrato ($p < 0.05$) (TABLA 6)

Con respecto a las variables clínicas, fueron significativas las correlaciones entre el puntaje basal de Hamilton y el total de eventos traumáticos no asociados a maltrato (.385, $p = 0.013$) y el total basal del MDRS con el total de eventos traumáticos no asociados a maltrato (.321, $p = 0.038$), el número total de episodios depresivos y el Total de eventos traumáticos (.350, $p = 0.016$), y el número total de eventos emocionales (.437, $p = 0.002$), el Índice de Maltrato infantil total, índice

de eventos traumáticos no asociados a maltrato, así como el Índice de eventos emocionales con el número total de episodios depresivos (.365, $p=0.012$; .326, $p=0.026$; .353, $p=0.015$) (fig 2,3,4,5,6)

En la comparación de las variables entre el grupo de supresores y no supresores, el grupo de supresores presentó un mayor número de eventos traumáticos totales y un número mayor de la subescala de eventos traumáticos generales no asociados a maltrato ($p < 0.05$).

Fueron significativas las correlaciones entre la variable de cortisol basal y la edad de terminación de los eventos traumáticos generales no asociados a maltrato, siendo inversa la asociación (-.321; $p < 0.05$), y una tendencia con la edad de inicio de los eventos traumáticos generales no asociados a maltrato (-.280, $p=0.06$). El resultado mostró una correlación significativa entre la variable de la diferencia de cortisol y la edad de terminación de los eventos traumáticos generales no asociados a maltrato (-.416, $p=0.005$). Hubo una tendencia negativa (-.27, $p=0.06$) entre esta variable y la edad de inicio de los eventos traumáticos generales no asociados a maltrato.

Tablas y Figuras

Tabla 2 Diferencias por sexo de Características sociodemográficas y clínicas

CATEGORIAS	Hombres		Mujeres		Total	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Edad	30.5	8.5	35.5	9.1	33.98	9.12
Escolaridad	11.7	2.9	12.5	3.2	11.7	3.0
Hamilton Depresion	26.3	5.7	24.8	3.5	25.26	4.2
MDRS	31.5	5.8	30.9	4.9	31.05	5.1
Hamilton Ansiedad	23.7	6.6	24.1	5.4	24	5.6
MDO	3.9	3.5	2.9	2.6	3.19	2.8
CGI	62.9	2.5	60.7	6.0	61.15	5.4
Edad Primer Episodio	16.2	5.6	20.8	11.3	19.43	10.1
Episodios total	5.0	3.9	3.2	2.3	3.69	2.9
Mediciones de Cortisol						
Basal	18.41	6.57	15.61	5.73	16.44	6.05
Post dexametasona	3.90	5.10	3.13	3.95	3.36	4.28
Diferencia	14.51	4.56	12.47	6.68	13.00	6.14

Tabla 3 Características sociodemográficas

CATEGORIAS	Total (n=47)	
	total	%
Estado Civil		
Soltero	21	44.7
Casado	21	44.7
U. Libre	2	4.3
Viudo	1	2.1
Divorciado/separad	2	4.3
Ocupacion		
Hogar	14	29.8
Estudiante	5	10.6
Desempleado	13	27.7
Empleado	15	31.9

Tabla 4 Comparacion de Prueba de supresion por sexo

	Hombres (n=14)		Mujeres (n=33)		Total (n=47)	
	f	%	f	%	total	%
Supresion 5 mcg						
Si	12	25.5	28	59.57	40	85.1
No	2	4.3	5	10.64	7	14.9

Tabla 5 Comparación por sexo de los resultados de la Entrevista de Trauma en la Infancia

	<i>Hombres</i>		<i>Mujeres</i>		<i>Total</i>	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Numero Total de Eventos	11.9	4.4	10.1	6.1	10.6	5.6
Eventos Traumaticos generales	3.1	1.2	2.9	2.0	2.9	1.8
Disciplina y Castigo Fisico	3.2	2.2	2.0	2.0	2.4	2.1
Experiencia Emocional	4.4	2.6	3.7	2.3	3.9	2.4
Experiencia Sexual	1.1	1.5	1.6	1.8	1.4	1.7
Indice Total de Maltrato	273.6	239.9	211.1	192.3	229.7	206.9
Indice Eventos Traumaticos generale:	34.9	27.3	31.3	33.1	32.4	31.3
Indice Disciplina y Castigo Fisico	55.9	71.6	34.8	55.0	41.0	60.4
Indice Experiencia Emocional	181.7	171.5	139.3	134.4	151.9	145.8
Indice Experiencia Sexual *	1.1	1.8	5.8	11.6	4.4	10.0
Edad Promedio Trauma	9.9	1.5	10.52	2.06	8.1	1.9
Eventos Traumaticos generales	10.0	2.6	9.77	3.43	8.0	3.1
Disciplina y Castigo Fisico	8.5	1.266	10.83	3.576	8.0	3.1
Experiencia Emocional	10.4	2.103	10.93	1.771	7.2	2.1
Experiencia Sexual	11.3	2.87	9.14	2.054	9.2	2.6
Edad promedio de inicio	7.4	1.8	8.3	1.9	10.3	1.9
Eventos Traumaticos generales	7.4	2.6	8.3	3.4	9.8	3.2
Disciplina y Castigo Fisico*	6.3	1.5	9.0	3.4	10.0	3.1
Experiencia Emocional	6.9	1.6	7.4	2.3	10.8	1.9
Experiencia Sexual		2.9	8.6	2.2	9.7	2.4
Tiempo Trauma Total	6.4	2.6	5.7	2.7	5.9	2.6
Eventos Traumaticos generales	5.9	3.5	6.2	3.8	6.1	3.6
Disciplina y Castigo Fisico	5.2	2.9	4.9	2.4	5.0	2.5
Experiencia Emocional	7.2	4.0	6.9	3.2	7.0	3.4
Experiencia Sexual	1	0.00	2.7	2.0	2.4	1.9
Eventos Estresantes Adulto (n = 23)	10	5.22	10.68	6.50	10.57	6.20

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Tabla 6 Diferencias por supresion/ No supresion

	SUPRESORES		NO-SUPRESORES		TOTAL	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD
Características de la Depresion						
Hamilton Depresion	25.15	4.40	25.86	3.39	25.26	4.24
MDRS	31.06	5.24	31.00	4.38	31.05	5.08
HAM Ansiedad	23.78	5.73	25.60	4.83	24.00	5.60
Edad Primer Episodio	19.54	9.54	18.86	13.63	19.77	10.20
Episodios total	3.92	3.09	2.43	1.40	3.57	2.91
Eventos Traumaticos en Infancia						
Numero Total de Eventos *	11.35	5.46	6.57	5.29	10.60	5.60
Eventos Traumaticos generales**	3.18	1.80	1.57	1.27	2.94	1.80
Disciplina y Castigo Fisico	2.48	2.08	1.86	2.34	2.38	2.10
Experiencia Emocional	4.18	2.32	2.43	2.44	3.91	2.39
Experiencia Sexual	1.53	1.78	0.71	1.11	1.40	1.70
Indice Total de Maltrato						
Indice Eventos Traumaticos generales	32.78	31.44	30.00	32.47	32.36	31.25
Indice Disciplina y Castigo Fisico	41.15	60.73	40.43	63.41	41.04	60.43
Indice Experiencia Emocional	157.55	142.66	119.71	171.24	151.91	145.82
Indice Experiencia Sexual	4.70	10.54	2.43	6.00	4.36	9.98
Edad Promedio Trauma						
Eventos Traumaticos generales	9.79	3.29	10.20	2.17	8.02	3.14
Disciplina y Castigo Fisico	10.09	3.30	9.25	1.26	8.03	3.13
Experiencia Emocional	10.75	1.75	10.83	2.71	7.21	2.13
Experiencia Sexual	9.73	2.47	9.00	2.00	9.17	2.56
Edad promedio de inicio						
Eventos Traumaticos generales	9.79	3.29	10.20	2.17	9.84	3.16
Disciplina y Castigo Fisico	10.09	3.30	9.25	1.26	10.00	3.14
Experiencia Emocional	10.75	1.75	10.83	2.71	10.76	1.87
Experiencia Sexual	9.73	2.47	9.00	2.00	9.66	2.41
Tiempo Trauma Total						
Eventos Traumaticos generales	6.15	3.55	5.60	4.39	6.08	3.61
Disciplina y Castigo Fisico	5.06	2.64	4.75	1.89	5.03	2.55
Experiencia Emocional	6.75	3.43	8.50	3.08	7.00	3.40
Experiencia Sexual	2.41	1.94	2.50	2.12	2.42	1.90

* p < 0.05

** p < 0.01

Fig 2 . Correlación entre Índice Total de Maltrato Infantil y edad de primer episodio

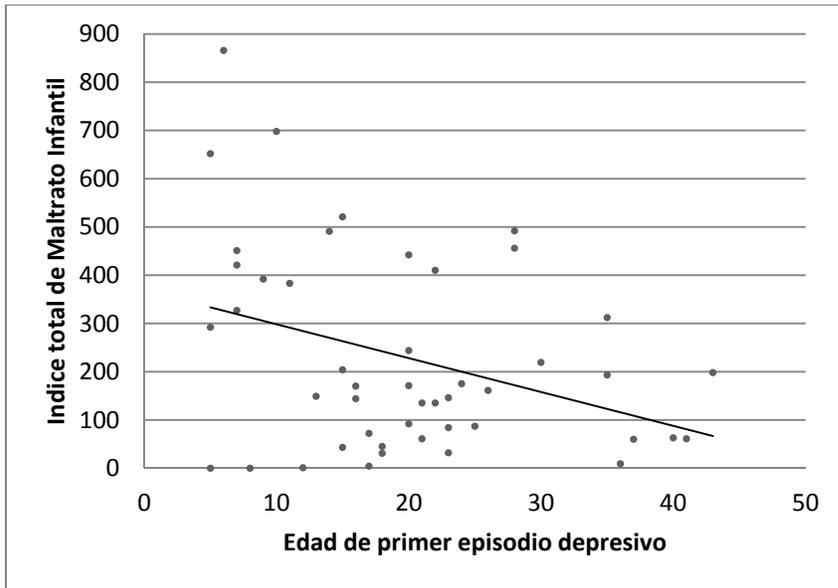


Fig 3 Correlación entre Eventos traumáticos y Número de episodios

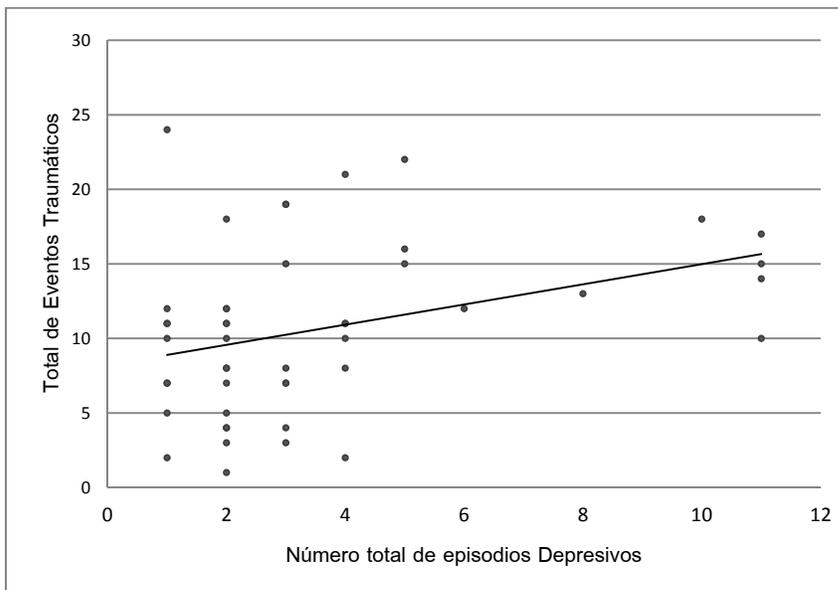


Fig 4 Correlación entre Número de eventos estresantes y Hamilton Basal

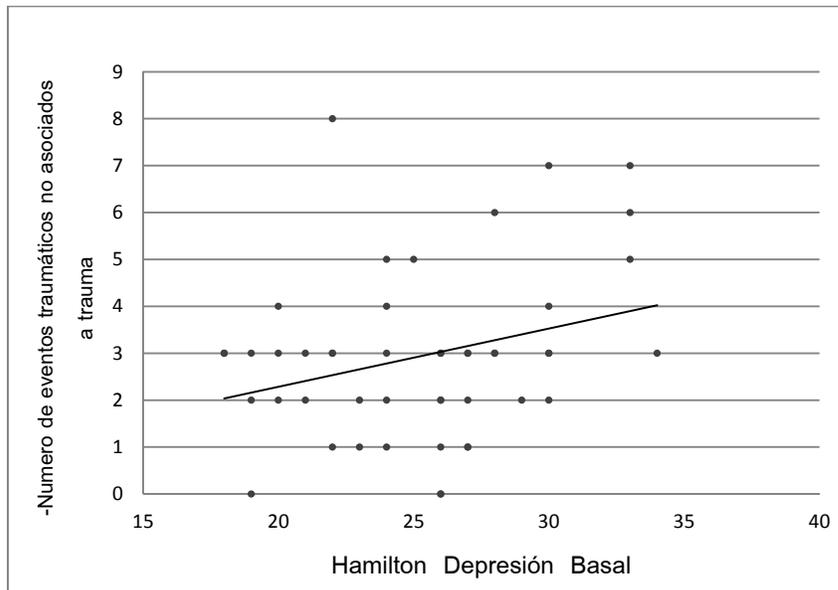


Fig 5 Correlación Índice Total de Maltrato Infantil con Número de episodios depresivos

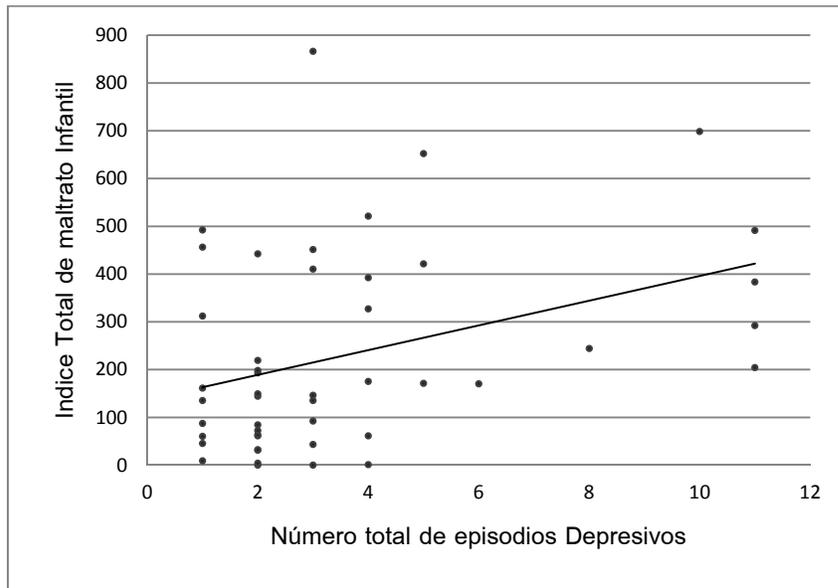
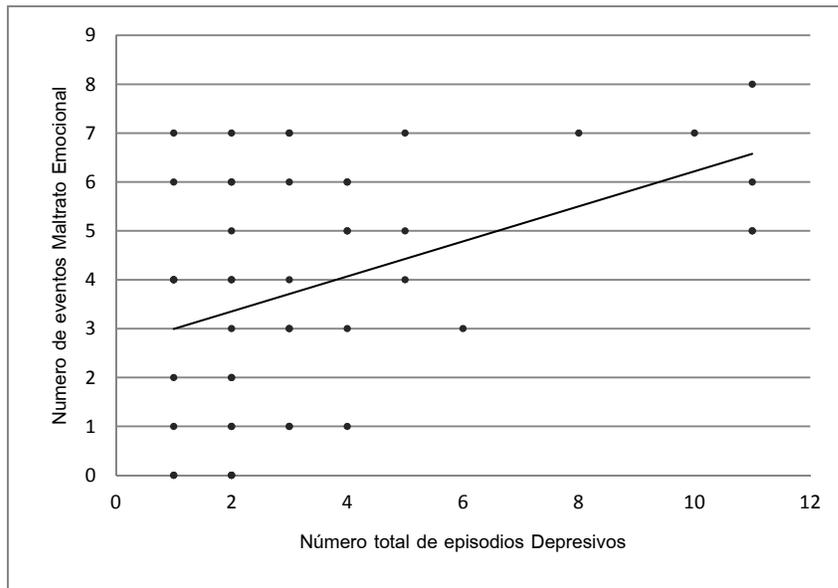


Fig 6 Correlación entre Numero de eventos catalogados como Maltrato Emocional y Número de episodios depresivos a lo largo de la vida



Discusión

La relación entre depresión y adversidad temprana ha sido demostrada en diversos estudios. En nuestro caso, además se evidenció el efecto de la adversidad temprana sobre las características clínicas del trastorno depresivo. Aquellos sujetos con un mayor número de eventos estresantes, presentaron un cuadro más grave, un mayor número de episodios a lo largo de la vida, así como una edad de inicio más temprana. Las características anteriores, se han reportado como predictoras de cuadros crónicos de depresión.

El estudio de los factores predictivos de recurrencia ha mostrado la historia familiar de depresión, la co-morbilidad, la presencia de síntomas somáticos [59, 60], así como la gravedad y la duración del episodio [61] como características que se asocian con cuadros crónicos. Sin embargo, es reciente el estudio de adversidad temprana como un factor asociado a depresión crónica, como lo muestra un metaanálisis [17] en el que la presencia de adversidad temprana se asocio con un curso menos favorable, así como con una menor respuesta al tratamiento. El tomar este factor de

riesgo en cuenta, durante la integración de un pronóstico, puede brindar un mayor número de herramientas clínicas en el estudio de la depresión, así como en la prevención de esta.

La relación entre estas dos variables puede ser explicado desde un nivel psicológico, hasta un nivel molecular. Algunos autores han propuesto la teoría de la vulnerabilidad cognitiva como una posible explicación. En esta teoría se establece que la presencia de MI en la infancia contribuye al desarrollo de un “estilo cognitivo negativo”, que implica el desarrollo de inferencias negativas ante los eventos negativos durante la vida adulta. [62]

Por otro lado, el efecto del MI sobre el eje HHA y los efectos a largo plazo, representa una hipótesis plausible que explica la relación entre éste y la presencia de depresión. Existen reportes donde las diferencias en la respuesta a la prueba con dexametasona predice la respuesta a tratamiento antidepresivo [63, 64] y una relación entre la no supresión y cuadros más graves de depresión[28].

En el presente estudio no se encontró correlación entre las variables neuroendocrinas y las características clínicas de la depresión, aunque, si hubo diferencias con respecto a las variables de abuso y las variables neuroendocrinas.

Al estudiar el eje HHA en nuestra muestra, se mostró un mayor número de eventos estresantes en el grupo de supresores. Lo anterior está en concordancia con los estudios realizados por Yehuda y cols [65] desde hace algunos años, donde el estrés, y de manera predominante el Trastorno por estrés post-traumático (TPEPT), se relaciona con hipersupresión y niveles bajos de cortisol basal. Es interesante que en algunos de estos reportes, aun aquellos pacientes sin TPEPT, pero con antecedente de trauma, presentan este patrón de hiporespuesta del sistema de estrés [66]. Ante este último dato, los mismos autores proponen que los hallazgos en TPEPT, más que un

marcador del trastorno, son en realidad un marcador de vulnerabilidad previo al TPEPT, pues algunas de estas alteraciones neuroendocrinas, incluyendo el número de receptores a glucocorticoides en linfocitos, son predictores de TPEPT [67]. De la misma manera ocurre en el TDM, donde aunque hay una proporción de pacientes con diferencias en el patrón neuroendocrino, como la PSD, estas diferencias no se presentan en todos los pacientes, por lo que la prueba no funciona como marcador de depresión, aunque podría considerarse como marcador de fallas en el sistema de estrés.

Otra consideración a los hallazgos en este trabajo es la inclusión de la edad del abuso en las variables explicativas. Esta variable se reporta en pocos estudios (ver tabla 1). Esto es probablemente por el tipo de instrumento utilizado, el CTQ (Childhood Trauma Questionnaire), el cual solo evalúa la presencia/ausencia del evento, pero no incluye variables como la frecuencia y la edad [68]. En nuestro caso, la utilización de un instrumento que codifica estas características, nos permitió evaluar este factor.

Por un lado, a una menor edad de inicio de los eventos traumáticos generales no asociados a maltrato (eventos como exposición a desastre natural, cirugías, presenciar violencia intrafamiliar), se correlacionó con mayores niveles de cortisol, y una diferencia de cortisol mayor, y por otro lado, mientras mayor era el sujeto cuando estos eventos dieron terminación, los niveles de cortisol fueron menores. Al evaluar este dato en el contexto de los hallazgos de otros autores, se agrega una variable muy importante en el estudio de los eventos adversos, pues la edad del abuso podría ser el factor que explique la alta variabilidad en los diferentes estudios. Aunque no se ha mostrado con tal exactitud cuáles son las “*ventanas*” de mayor vulnerabilidad al estrés en el ser humano, es claro que el efecto del estrés tendría que estudiarse desde una perspectiva dinámica y desde el desarrollo. Por ejemplo, es de considerar que las estructuras que

intervienen en la respuesta al estrés, como son, el hipocampo, corteza prefrontal y la amígdala, tienen un patrón de diferenciación diferente. Por un lado, el hipocampo culmina su principal etapa de maduración en los primeros años, seguido de la amígdala, y la corteza prefrontal [24]. De hecho, el estrés temprano se asocia con un menor tamaño en el hipocampo, siendo una región muy sensible a el estrés en etapas tempranas[69]. Al considerar al hipocampo uno de los principales inhibidores en la respuesta al estrés, se podría suponer que su efecto en edades tempranas resulte en una falla inhibitoria y mayores niveles de cortisol. No así, si el evento ocurre cuando la estructura ya posee una mayor maduración, en tal caso, el efecto sería otra respuesta neuroendocrina, e incluso conductual.

De esta forma, la complejidad del fenómeno aumenta, pues el periodo del desarrollo del sistema, relacionado con la edad del individuo, podría delimitar las diferentes respuestas que se observan ante un estrés, así como el tipo de “programación” del eje HHA. Basándose en esto, se han hecho estudios de ciertas variables del sistema que tienen un mayor papel durante ciertas etapas del desarrollo. Algunos de estos, son los hallazgos con respecto a la 11β -HSD2 una deshidrogenasa intracitoplasmática cuya función, es la inactivación de glucocorticoides, y cuyo efecto se centra en el desarrollo, ya que sus niveles son mayores en el cerebro fetal y placenta. De hecho, una deficiencia placentaria y fetal de esta enzima resulta en un fenotipo ansioso, lo que fundamenta aun más su participación en ciertas etapas del crecimiento y su vulnerabilidad al efecto de programación. Bajos niveles de 11β -HSD2, y de la 5 alfa reductasa se reportan en sujetos que estuvieron expuestos al holocausto [70]. Este estudio mostró además, que a menor edad de la exposición, los hallazgos en los niveles de estas enzimas, fueron más marcados.

Estudios más recientes proponen que el mecanismo mediante el cual, el estrés temprano ejerce un efecto a largo plazo sobre el sistema HHA es a través de cambios epigenéticos en sitios clave de

regulación de los principales componentes del sistema. Estudios de epigenética en ratas, muestran el efecto del maternaje sobre el patrón de metilación. Estos experimentos mostraron que las ratas madres clasificadas como bajas cuidadoras, tenían crías con un fenotipo ansioso, descrito como conductas de miedo, así como una menor latencia en la prueba de nado forzado. Estas crías presentaron un patrón de metilación diferente al de aquellas criadas por madres altas cuidadoras. Lo interesante es que este patrón de metilación se describió en la región promotora para el gen del receptor a glucocorticoide, en la región de unión del NGFI-A, un factor de transcripción. El resultado es una modulación en la expresión de este receptor. Aquellas crías de bajas cuidadoras, expresan una menor cantidad de RNAm del receptor a glucocorticoides, así como mayores niveles de cortisol[21, 71]. Estos experimentos han sido replicados en un estudio en humanos, donde se describió el patrón de metilación en muestras de hipocampo de sujetos que cometieron suicidio y tenían el antecedente de MI, comparado con sujetos sin MI y controles, el resultado fue un patrón de metilación dependiente del antecedente de MI[72].

El efecto que ejercen estas variaciones en los niveles de cortisol sobre el desarrollo normal es diverso.

La función del cortisol en la regulación de diferentes respuestas está documentada. Están los reportes del efecto de los glucocorticoides como mediadores del proceso de extinción del miedo, y algunos reportes de una mejoría de los síntomas de TPEPT tras la administración exógena de glucocorticoides[73, 74]. Niveles altos de cortisol se relacionan con toxicidad en diferentes estructuras cerebrales, asociándose con pérdida neuronal, así como con alteraciones en la sustancia blanca[75]. Por otro lado, a pesar de estudios que muestran un efecto toxico sobre hipocampo en estados de hipocortisolismo, tal como se observa en animales adrenalectomizados[76, 77], aún no hay datos claros de los mecanismos implicados en el daño asociado a un hipocortisolismo. Una propuesta es que el aparente hipocortisolismo en realidad es

una adaptación del sistema, que permite y se asocia un nivel de acción a nivel intracelular alto, el cual estimula el efecto anabólico del cortisol para que el individuo se prepare y responda al estrés que enfrenta, pero limitando los efectos directos de altos niveles de cortisol [78]. En teoría, esta aparente homeostasis, podría perderse si sobrevienen nuevos estresores, o si el sistema de manera intrínseca padece variaciones que lo hacen susceptible y/o vulnerable como por ejemplo variaciones polimórficas, donde la presencia de variantes específicas se asocia con ciertas respuestas endocrinas [79].

Finalmente, es importante considerar el hecho de que para este estudio se utilizó el punto de corte propuesto para una patología dada. En este caso, la sensibilidad y especificidad para depresión más alta alcanzada en los estudios fue de 60 a 70% con el punto de corte de 5ug [27]. Por otro lado, al realizar una curva ROC, en un estudio los autores encontraron que el punto de corte de 3ug tenía una más alta especificidad y sensibilidad con la variable de salida de suicidio consumado. Esto nos muestra y ratifica la hipótesis de que las alteraciones y variaciones en las pruebas que evalúan el eje, como son la prueba de supresión con dexametasona y la PSD modificada, en realidad están midiendo no marcadores específicos de una u otra enfermedad o patología, sino una alteración en el sistema que ocurrió en algún momento del desarrollo, o incluso reciente y que probablemente se asocia con algunas dimensiones de las psicopatología, o modifica la presentación, o la gravedad, e incluso la respuesta al tratamiento.

Conclusiones

El efecto del MI sobre las variables neuroendocrinas que se observan en los pacientes deprimidos puede entenderse de una manera más coherente como una disfunción general en el sistema, independientemente de si el resultado observado sea una hiporespuesta o hiperrespuesta. Este hallazgo, podría representar no una dimensión inherente a una patología, sino un efecto de

“cicatriz”, que representa una vulnerabilidad para el desarrollo de esta. Además de que una perspectiva desde el desarrollo, donde se tome en cuenta la edad del estresor, puede contribuir a entender la disparidad en los estudios.

Bibliografía

1. Benjet, C., G. Borges, and M.E. Medina-Mora, *Chronic childhood adversity and onset of psychopathology during three life stages: childhood, adolescence and adulthood*. J Psychiatr Res, 2010. **44**(11): p. 732-40.
2. McLaughlin, K.A., et al., *Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication II: associations with persistence of DSM-IV disorders*. Arch Gen Psychiatry, 2010. **67**(2): p. 124-32.
3. McHolm, A.E., H.L. MacMillan, and E. Jamieson, *The relationship between childhood physical abuse and suicidality among depressed women: results from a community sample*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(5): p. 933-8.
4. Pechtel, P. and D.A. Pizzagalli, *Effects of early life stress on cognitive and affective function: an integrated review of human literature*. Psychopharmacology (Berl), 2011. **214**(1): p. 55-70.
5. Murgatroyd, C. and D. Spengler, *Epigenetics of early child development*. Front Psychiatry, 2011. **2**: p. 16.
6. Mello, M.F., et al., *[Childhood maltreatment and adult psychopathology: pathways to hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction]*. Rev Bras Psiquiatr, 2009. **31 Suppl 2**: p. S41-8.
7. O'Connor, T.G. and M.E. Spagnola, *Early stress exposure: concepts, findings, and implications, with particular emphasis on attachment disturbances*. Child Adolesc Psychiatry Ment Health, 2009. **3**(1): p. 24.
8. Heim, C., et al., *Childhood trauma and risk for chronic fatigue syndrome: association with neuroendocrine dysfunction*. Arch Gen Psychiatry, 2009. **66**(1): p. 72-80.
9. Doug, M., *Insights Into Causal Pathways for Ischemic Heart Disease: Adverse Childhood Experiences Study*. Circulation 2004 **110:1761**: p. 1761-1766.
10. Brezo, J., *Predicting suicide attempts in young adults with histories of childhood abuse*. The British Journal of Psychiatry 2008 **1993**: p. 134-139
11. Cima, M., *Self-reported trauma, cortisol levels, and aggression in psychopathic and non-psychopathic prison inmates*. Biological Psychology 2008 **78**(1): p. 75-86

12. Holowka, D., *Childhood abuse and dissociative symptoms in adult schizophrenia*. Schizophrenia Research, 2003. **60** p. 87-90
13. Keller, M.C., M.C. Neale, and K.S. Kendler, *Association of different adverse life events with distinct patterns of depressive symptoms*. Am J Psychiatry, 2007. **164**(10): p. 1521-9; quiz 1622.
14. Gourion, D., et al., *Early environment and major depression in young adults: a longitudinal study*. Psychiatry Res, 2008. **161**(2): p. 170-6.
15. Klaassens, E.R., et al., *Adulthood trauma and HPA-axis functioning in healthy subjects and PTSD patients: a meta-analysis*. Psychoneuroendocrinology, 2012. **37**(3): p. 317-31.
16. Mullen, P.E., et al., *The long-term impact of the physical, emotional, and sexual abuse of children: a community study*. Child Abuse Negl, 1996. **20**(1): p. 7-21.
17. Nanni, V., R. Uher, and A. Danese, *Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis*. Am J Psychiatry, 2012. **169**(2): p. 141-51.
18. White, C., *Childhood maltreatment is linked to recurrent depression*. BMJ, 2011. **343**: p. d5246.
19. Shea, A., et al., *Child maltreatment and HPA axis dysregulation: relationship to major depressive disorder and post traumatic stress disorder in females*. Psychoneuroendocrinology, 2005. **30**(2): p. 162-78.
20. Caldji, C., J. Diorio, and M.J. Meaney, *Variations in maternal care in infancy regulate the development of stress reactivity*. Biol Psychiatry, 2000. **48**(12): p. 1164-74.
21. Fish, E.W., et al., *Epigenetic programming of stress responses through variations in maternal care*. Ann N Y Acad Sci, 2004. **1036**: p. 167-80.
22. de Kloet, E.R., M. Joels, and F. Holsboer, *Stress and the brain: from adaptation to disease*. Nat Rev Neurosci, 2005. **6**(6): p. 463-75.
23. Joels, M. and T.Z. Baram, *The neuro-symphony of stress*. Nat Rev Neurosci, 2009. **10**(6): p. 459-66.
24. Lupien, S.J., et al., *Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition*. Nat Rev Neurosci, 2009. **10**(6): p. 434-45.
25. Chopra, K.K., et al., *Sex differences in hormonal responses to a social stressor in chronic major depression*. Psychoneuroendocrinology, 2009. **34**(8): p. 1235-41.
26. Carroll, B.J., F.I. Martin, and B. Davies, *Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-O.H.C.S. levels in severe depressive illness*. Br Med J, 1968. **3**(5613): p. 285-7.
27. Nemeroff, C.B. and D.L. Evans, *Correlation between the dexamethasone suppression test in depressed patients and clinical response*. Am J Psychiatry, 1984. **141**(2): p. 247-9.

28. Nelson, J.C. and J.M. Davis, *DST studies in psychotic depression: a meta-analysis*. Am J Psychiatry, 1997. **154**(11): p. 1497-503.
29. Rush, A.J., et al., *The dexamethasone suppression test in patients with mood disorders*. J Clin Psychiatry, 1996. **57**(10): p. 470-84.
30. Heuser, I., A. Yassouridis, and F. Holsboer, *The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders*. J Psychiatr Res, 1994. **28**(4): p. 341-56.
31. Kluge, M., et al., *Increased nocturnal secretion of ACTH and cortisol in obsessive compulsive disorder*. J Psychiatr Res, 2007. **41**(11): p. 928-33.
32. Corcoran, C., et al., *The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset*. Schizophr Bull, 2003. **29**(4): p. 671-92.
33. aan het Rot, M., S.J. Mathew, and D.S. Charney, *Neurobiological mechanisms in major depressive disorder*. CMAJ, 2009. **180**(3): p. 305-13.
34. Pavon, L., et al., *Th2 cytokine response in Major Depressive Disorder patients before treatment*. J Neuroimmunol, 2006. **172**(1-2): p. 156-65.
35. Yehuda, R., et al., *Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder*. Am J Psychiatry, 1995. **152**(7): p. 982-6.
36. Yehuda, R., et al., *Effects of trauma exposure on the cortisol response to dexamethasone administration in PTSD and major depressive disorder*. Psychoneuroendocrinology, 2004. **29**(3): p. 389-404.
37. De Bellis, M.D., et al., *A.E. Bennett Research Award. Developmental traumatology. Part I: Biological stress systems*. Biol Psychiatry, 1999. **45**(10): p. 1259-70.
38. De Bellis, M.D., et al., *A.E. Bennett Research Award. Developmental traumatology. Part II: Brain development*. Biol Psychiatry, 1999. **45**(10): p. 1271-84.
39. De Bellis, M.D., et al., *Urinary catecholamine excretion in sexually abused girls*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1994. **33**(3): p. 320-7.
40. De Bellis, M.D., et al., *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in sexually abused girls*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. **78**(2): p. 249-55.
41. Danese, A., et al., *Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment*. Arch Gen Psychiatry, 2008. **65**(4): p. 409-15.
42. Carpenter, L.L., et al., *Decreased adrenocorticotrophic hormone and cortisol responses to stress in healthy adults reporting significant childhood maltreatment*. Biol Psychiatry, 2007. **62**(10): p. 1080-7.
43. Stein, M.B., et al., *Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual abuse*. Biol Psychiatry, 1997. **42**(8): p. 680-6.

44. Gonzalez, A., et al., *The relation between early life adversity, cortisol awakening response and diurnal salivary cortisol levels in postpartum women*. *Psychoneuroendocrinology*, 2009. **34**(1): p. 76-86.
45. DeSantis, S.M., et al., *Gender differences in the effect of early life trauma on hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning*. *Depress Anxiety*, 2011. **28**(5): p. 383-92.
46. Carpenter, L.L., et al., *Effect of childhood emotional abuse and age on cortisol responsivity in adulthood*. *Biol Psychiatry*, 2009. **66**(1): p. 69-75.
47. Heim, C., et al., *Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood*. *JAMA*, 2000. **284**(5): p. 592-7.
48. Duval, F., et al., *Increased adrenocorticotropin suppression following dexamethasone administration in sexually abused adolescents with posttraumatic stress disorder*. *Psychoneuroendocrinology*, 2004. **29**(10): p. 1281-9.
49. Nicolson, N.A., *Childhood parental loss and cortisol levels in adult men*. *Psychoneuroendocrinology*, 2004. **29**(8): p. 1012-8.
50. Weissbecker, I., et al., *Childhood trauma and diurnal cortisol disruption in fibromyalgia syndrome*. *Psychoneuroendocrinology*, 2006. **31**(3): p. 312-24.
51. Diaz-Marsa, M., et al., *Enhanced cortisol suppression in eating disorders with impulsive personality features*. *Psychiatry Res*, 2008. **158**(1): p. 93-7.
52. Heim, C., et al., *The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma*. *Biol Psychiatry*, 2008. **63**(4): p. 398-405.
53. Rao, U., et al., *Effects of early and recent adverse experiences on adrenal response to psychosocial stress in depressed adolescents*. *Biol Psychiatry*, 2008. **64**(6): p. 521-6.
54. Faravelli, C., et al., *Childhood traumata, Dexamethasone Suppression Test and psychiatric symptoms: a trans-diagnostic approach*. *Psychol Med*, 2010. **40**(12): p. 2037-48.
55. Harkness, K.L., J.G. Stewart, and K.E. Wynne-Edwards, *Cortisol reactivity to social stress in adolescents: role of depression severity and child maltreatment*. *Psychoneuroendocrinology*, 2011. **36**(2): p. 173-81.
56. Lovallo, W.R., et al., *Lifetime adversity leads to blunted stress axis reactivity: studies from the Oklahoma Family Health Patterns Project*. *Biol Psychiatry*, 2012. **71**(4): p. 344-9.
57. Bremner, J.D., E. Vermetten, and C.M. Mazure, *Development and preliminary psychometric properties of an instrument for the measurement of childhood trauma: the Early Trauma Inventory*. *Depress Anxiety*, 2000. **12**(1): p. 1-12.
58. Jokinen, J., A.L. Nordstrom, and P. Nordstrom, *ROC analysis of dexamethasone suppression test threshold in suicide prediction after attempted suicide*. *J Affect Disord*, 2008. **106**(1-2): p. 145-52.

59. Patten, S.B., et al., *Predictors of the longitudinal course of major depression in a Canadian population sample*. Can J Psychiatry, 2010. **55**(10): p. 669-76.
60. Eaton, W.W., et al., *Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder*. Arch Gen Psychiatry, 2008. **65**(5): p. 513-20.
61. Pettit, J.W., et al., *The long-term course of depression: development of an empirical index and identification of early adult outcomes*. Psychol Med, 2009. **39**(3): p. 403-12.
62. Miniati, M., et al., *Clinical characteristics and treatment outcome of depression in patients with and without a history of emotional and physical abuse*. J Psychiatr Res, 2010. **44**(5): p. 302-9.
63. Duval, F., et al., *Neuroendocrine predictors of the evolution of depression*. Dialogues Clin Neurosci, 2005. **7**(3): p. 273-82.
64. Binder, E.B., et al., *HPA-axis regulation at in-patient admission is associated with antidepressant therapy outcome in male but not in female depressed patients*. Psychoneuroendocrinology, 2009. **34**(1): p. 99-109.
65. Grossman, R., et al., *Dexamethasone suppression test findings in subjects with personality disorders: associations with posttraumatic stress disorder and major depression*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(7): p. 1291-8.
66. de Kloet, C.S., et al., *Enhanced cortisol suppression in response to dexamethasone administration in traumatized veterans with and without posttraumatic stress disorder*. Psychoneuroendocrinology, 2007. **32**(3): p. 215-26.
67. van Zuiden, M., et al., *Pre-existing high glucocorticoid receptor number predicting development of posttraumatic stress symptoms after military deployment*. Am J Psychiatry, 2011. **168**(1): p. 89-96.
68. Bernstein, D.P., et al., *Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire*. Child Abuse Negl, 2003. **27**(2): p. 169-90.
69. Jackowski, A., et al., *Early-life stress, corpus callosum development, hippocampal volumetrics, and anxious behavior in male nonhuman primates*. Psychiatry Res, 2011. **192**(1): p. 37-44.
70. Yehuda, R., et al., *Enduring effects of severe developmental adversity, including nutritional deprivation, on cortisol metabolism in aging Holocaust survivors*. J Psychiatr Res, 2009. **43**(9): p. 877-83.
71. Weaver, I.C., et al., *Epigenetic programming by maternal behavior*. Nat Neurosci, 2004. **7**(8): p. 847-54.
72. McGowan, P.O., et al., *Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse*. Nat Neurosci, 2009. **12**(3): p. 342-8.

73. Suris, A., et al., *Effects of exogenous glucocorticoid on combat-related PTSD symptoms*. *Ann Clin Psychiatry*, 2010. **22**(4): p. 274-9.
74. Clay, R., et al., *Glucocorticoids are required for extinction of predator stress-induced hyperarousal*. *Neurobiol Learn Mem*, 2011. **96**(2): p. 367-77.
75. Banasr, M., et al., *Glial pathology in an animal model of depression: reversal of stress-induced cellular, metabolic and behavioral deficits by the glutamate-modulating drug riluzole*. *Mol Psychiatry*, 2010. **15**(5): p. 501-11.
76. Conrad, C.D. and E.J. Roy, *Dentate gyrus destruction and spatial learning impairment after corticosteroid removal in young and middle-aged rats*. *Hippocampus*, 1995. **5**(1): p. 1-15.
77. Conrad, C.D., *Chronic stress-induced hippocampal vulnerability: the glucocorticoid vulnerability hypothesis*. *Rev Neurosci*, 2008. **19**(6): p. 395-411.
78. Yehuda, R. and J. Seckl, *Minireview: Stress-related psychiatric disorders with low cortisol levels: a metabolic hypothesis*. *Endocrinology*, 2011. **152**(12): p. 4496-503.
79. Binder, E.B., et al., *Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults*. *JAMA*, 2008. **299**(11): p. 1291-305.