

DOCUMENTOS DE
TRABAJO AREANDINA
ISSN: 2665-4644

Facultad de Ciencias Sociales y
Humanas
Seccional Bogotá



FACTORES NEUROBIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA ADQUISICIÓN DE LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS: UNA REVISIÓN

MARCOS RODRÍGUEZ-PUENTES
SANTIAGO ZARATE-GUERRERO

FACTORES NEUROBIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA ADQUISICIÓN DE LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS: UNA REVISIÓN

Marcos Rodríguez-Puentes

Estudiante de Psicología, modalidad virtual,
Facultad de Ciencias Sociales y Humanas,
Fundación Universitaria del Área Andina,
seccional Bogotá.

Correo electrónico:
mrodriguez320@estudiantes.areandina.edu.co

Santiago Zarate-Guerrero

Docente Programa de Psicología, modalidad
virtual, Facultad de Ciencias Sociales y Humanas,
Fundación Universitaria del Área Andina,
seccional Bogotá.

Correo electrónico:
szarate4@areandina.edu.co

Cómo citar este documento:

Rodríguez-Puentes, M. y Zarate-Guerrero, S. (2019). Factores neurobiológicos asociados a la adquisición de los trastornos depresivos: una revisión. *Documentos de Trabajo Areandina* (1). Fundación Universitaria del Área Andina. <https://doi.org/10.33132/26654644.1510>

Resumen

El estudio de los factores neurobiológicos asociados a la depresión ha estado circunscrito de forma preponderante a la hipótesis monoaminérgica, de gran aceptación, dada la efectividad clínica de los fármacos inhibidores de los procesos de recaptación y de degradación de la serotonina y la noradrenalina. La hipótesis neurotrófica pone el énfasis en las deficiencias de BDNF (del inglés brain-derived neurotrophic factor), aunque no como factor autónomo sino como coexistente de las disfunciones de monoaminas. El interés en ella ha aumentado debido a los efectos antidepressivos de la ketamina, los cuales han dado lugar a una hipótesis glutamatérgica, consolidada por escaneos cerebrales y análisis *post mortem* de los tejidos cerebrales, corroborándose la disfunción de la transmisión de glutamato en pacientes depresivos. Dada la función del glutamato en la neuroplasticidad, y la importancia del BDNF al respecto, estas dos hipótesis están relacionadas. Ahora bien, la influencia de las interneuronas de somatostatina en los procesos metabólicos del BDNF y del glutamato, y la importancia del GABA para el funcionamiento de aquellas, han puesto a este en el centro hipotético de la etiología. Otros estudios han hallado que factores como el nivel de hidratación, el tipo de dieta o el consumo de nutrientes específicos tienen un impacto significativo. También se encuentra una diferenciación en los genes que predisponen a la depresión en cada sexo. La interacción entre los diversos factores apunta a una multidimensionalidad biológica, respecto de la etiología de la depresión, sin que haya aún una explicación completa y definitiva. El presente artículo tiene como objetivo realizar una revisión de los factores neurobiológicos asociados con la adquisición y desarrollo de la depresión. Para esto, se realizó una búsqueda y clasificación de artículos en diferentes bases de datos, posteriormente, se resumen las hipótesis más descritas en la literatura haciendo énfasis en las teorías más recientes.

Palabras clave: BDNF, etiología de la depresión, GABA, glutamato, neuroquímicos, serotonina.

Introducción

Los trastornos emocionales han sido parte del interés de los médicos desde la época de Hipócrates en Grecia y, posteriormente, Galeno en Roma, este último por haber sido el médico personal del emperador Marco Aurelio, que sufría de “melancolía”, y que hoy llamaríamos distimia o, incluso, depresión (Solomon, 2015, p. 26).

Actualmente, se calcula que 322 millones de personas sufren de depresión, lo que corresponde a un 4,4 % de la población mundial, habiéndose incrementado entre el 2005 y 2015 en más de un 18 % la prevalencia de esta patología (World Health Organization [WHO], 2017). En Colombia, la tendencia ha sido a la baja, habiéndose reducido en más de un 50 %, al pasar de 25,1 % de la población en 1993 al 19,6 % en 1997, y al 13,9 % en 2003 (Minsalud y Colciencias, 2015, p. 26).

Los factores etiológicos de la depresión son multidimensionales, formando un bucle de retroalimentación en el que hay diferentes causas que generan la patología de forma sistémica. Este sistema se entiende conformado por el contexto, que consiste en los factores biológicos y conductuales del paciente, así como su ambiente emocional, cognitivo, social y cultural, afectando cada componente a los demás (Barlow & Durand, 2015, pp. 29, 65).

Esta multiplicidad de factores puede entenderse en términos de la diáda naturaleza-crianza, que para efectos psicopatológicos se expresa en términos de diátesis-estrés; de tal forma que, habiendo una predisposición biológica dada, se requerirá una exposición específica a los factores ambientales para desarrollar la enfermedad, en una relación inversamente proporcional entre ambas (Barlow & Durand, 2015, p. 34).

Otra perspectiva conceptual que permite expresar esta interacción de causas, es la de la triple vulnerabilidad (Barlow & Durand, 2015, p. 117), que, aunque ha sido planteada en relación con los trastornos de ansiedad, es aplicable al trastorno depresivo.

La primera vulnerabilidad es la biológica, correspondiendo a la misma diátesis. Se trata de la herencia genética, cuando la presencia de un alelo específico no codifica de forma adecuada un neuroquímico, o de alteraciones en la estructura o la conectividad cerebral.

La segunda vulnerabilidad se conoce como vulnerabilidad psicológica general. Consiste en la presencia de un entorno donde se comparten creencias que predisponen al desarrollo de la enfermedad, en la medida en que se incorporan generando una visión general del mundo que coincide con la patología (Barlow & Durand, 2015, p. 118). En primer lugar, se trata de creencias incorporadas de forma inconsciente en relación con la naturaleza del mundo, aprendidas desde momentos tan tempranos como la etapa de vida intrauterina, según los niveles de glucocorticoides a que sea expuesto el *nascituro* (Reyes, 2013). Esto concuerda con la alta reactividad o en la baja reactividad según la excitabilidad de la amígdala y sus proyecciones a otros sistemas cerebrales, que son rasgos moderadamente heredables, y que, en todo caso, implican un riesgo mayor de desarrollar patologías asociadas a estos sistemas (Kagan, 1997).

En relación con esta vulnerabilidad, la teoría de los cinco grandes rasgos de la personalidad señala que un alto nivel de neuroticismo (inquietud emocional) aumenta de forma significativa el riesgo de padecer depresión (Ter Laak, 1996, pp. 136, 147). Ahora bien, es claro que estas dos teorías son fácilmente relacionables, como han expuesto Aghajani *et al.* (2014), quienes encontraron una correlación entre niveles elevados de neuroticismo y una elevada conectividad funcional en estado de reposo entre la amígdala y el precuño, y una conectividad reducida con los lóbulos temporales, la ínsula y el giro temporal superior.

Lo anterior, a su vez, concuerda con la correlación existente entre el estilo de apego ansioso-preocupado y la depresión. Este estilo de apego implica una visión negativa de sí mismo,

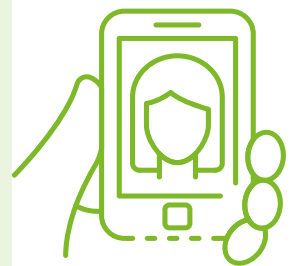
Lo anterior, a su vez, concuerda con la correlación existente entre el estilo de apego ansioso-preocupado y la depresión. Este estilo de apego implica una visión negativa de sí mismo...

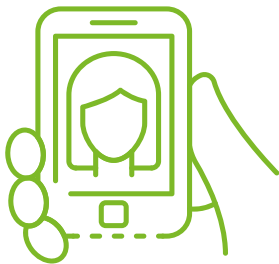
la cual se corresponde conceptualmente con el rasgo de neuroticismo. No sorprende, entonces, que el estilo de apego que conlleva una visión negativa de sí mismo esté también relacionado con niveles más elevados de depresión, que estilos de apego que carecen de dicha característica (Van Buren & Coolen, 2002).

Finalmente, la tercera vulnerabilidad, que se conoce como vulnerabilidad psicológica específica. Consiste en el aprendizaje que el individuo ha tenido a lo largo de su propia vida, sus aprendizajes, lo que le ha sido enseñado, lo que ha experimentado y concluido (Barlow & Durand, 2015, p. 127).

El trastorno depresivo interactúa con la personalidad, afectándola y siendo a su vez afectado por ella, en la medida en que la configuración concreta en cada persona juega un papel fundamental respecto de la manera en que se hará frente a la dolencia, habiendo también en ello elementos que afectan la forma en que se responde a las situaciones que ayudan al desarrollo de la patología (Duman *et al.*, 2019; Solomon, 2015, p. 26). De esta manera, dentro de los factores relacionados con la vulnerabilidad psicológica, tanto general como específica, sobresalen los mecanismos de afrontamiento de estresores, que pueden ser tanto individuales como familiares y sociales, y que son las herramientas que la persona o el grupo ponen en práctica para enfrentar las situaciones de estrés (Macías *et al.*, 2013). Dentro de este marco, se plantean la siguiente clasificación de las estrategias de afrontamiento:

- a. Reestructuración. Capacidad de la familia para redefinir los eventos estresantes para hacerlos más manejables.
- b. Evaluación pasiva. Capacidad familiar para aceptar asuntos problemáticos, minimizando su reactividad.
- c. Atención de apoyo social. Capacidad de la familia para ocuparse activamente en la obtención de apoyo por parte de parientes, amigos, vecinos y familia extensa.
- d. Búsqueda de apoyo espiritual. Habilidad familiar para obtener apoyo espiritual.





e. Movilización familiar. La habilidad familiar para buscar recursos en la comunidad y aceptar ayuda de otros. (Macías *et al.*, 2013)

Así las cosas, es clara la interacción entre elementos biológicos y sociales en el desarrollo de las patologías psicológicas. Ahora bien, los avances en farmacología y neurociencias han permitido establecer la importancia de los factores biológicos en relación con estas patologías. Alguien que ha experimentado maltrato y amenaza de forma continuada, genera una hiperreactividad a nivel neuroendocrino y unos patrones de pensamiento y reacción, que pueden permitirle defenderse de las situaciones potencialmente destructivas; pero, si la situación se vuelve crónica, el estado depresivo en que se encontraba el sujeto puede volverse crónico también y perdurar más allá de la existencia de los factores desencadenantes (Peterson, 2017, p. 38).

Frente a lo anterior, el uso exitoso de inhibidores del proceso de recaptación de serotonina ha permitido corroborar que este neurotransmisor juega un papel importante en el desarrollo y en la atención de estos trastornos. También, el uso de suplementos dietarios de vitamina D, Calcio o Zinc, así como fármacos relacionados con el glutamato o el Ácido gamma-aminobutírico (GABA, por sus siglas en inglés), permiten ver con claridad la importancia de los factores neurobiológicos en relación con la depresión.

En consecuencia, la búsqueda de respuestas en el ámbito neurobiológico, tanto a nivel neurofisiológico como neuroanatómico, adquiere cada vez una importancia y una significación mayores; de tal suerte que constantemente se están llevando a cabo estudios y sacando conclusiones a partir de ellos, con el fin de permitir a su vez que la farmacología y la clínica tengan una creciente eficacia al tratar a los pacientes que sufren de depresión.

Con esta finalidad, este artículo realizará una revisión de la bibliografía disponible en Google Scholar, seleccionando los artículos que resulten más pertinentes en relación con la descripción de los factores neurobiológicos del trastorno depresivo.

Definiciones

Con el fin de delimitar el ámbito de este trabajo, es necesario definir los conceptos básicos sobre cuyo supuesto se adelantará el mismo.

Una psicopatología o trastorno psicológico es un tipo de disfunción psicológica, comportamental o biológica, asociada con molestias o discapacidad para funcionar y actuar, o con un riesgo elevado de sufrimiento, muerte o discapacidad, y que resulta atípica o no se corresponde con los márgenes de las expectativas culturales (Barlow & Durand, 2015, pp. 1-4).

Según el DSM-5,

Los trastornos depresivos son el trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo, el trastorno de depresión mayor (incluye el episodio depresivo mayor), el trastorno depresivo persistente (distimia), el trastorno disfórico premenstrual, el trastorno depresivo inducido por una sustancia/medicamento, el trastorno depresivo debido a otra afección médica, otro trastorno depresivo especificado y otro trastorno depresivo no especificado.

[...]

El rasgo común de todos estos trastornos es la presencia de un ánimo triste, vacío o irritable, acompañado de cambios somáticos y cognitivos que afectan significativamente a la capacidad funcional del individuo. Lo que los diferencia es la duración, la presentación temporal o la supuesta etiología. (DSM-5)



Objetivo

Este artículo pretende mostrar los avances actualizados en la literatura afín con los mecanismos neurobiológicos relacionados con los trastornos depresivos.

Para esto, se llevará a cabo una revisión teórica con el fin de caracterizar los factores relacionados con la neuroanatomía y la neurofisiología que influyen en el desarrollo de los trastornos depresivos.

Este interés, se justifica en la importancia de la constante articulación de las actualizaciones realizadas en el campo de las neurociencias, para fortalecer el proceso de aprehensión por parte de distintos saberes involucrados en el tratamiento de estas patologías —como la farmacología, la neuropsicología, la psiquiatría, etc.—, de tal manera que su intervención alcance progresivamente niveles más elevados de eficacia.

Se realiza este trabajo con miras a presentar ese aporte, enfocado, por lo tanto, a la generación de un estado del arte respecto del tema tratado.

Metodología

La metodología es una revisión sistemática de investigaciones empíricas, cuantitativas y artículos de revisión.

Resultados

Factores neuroanatómicos de los trastornos depresivos

En los pacientes depresivos, se ha encontrado una reducción volumétrica del hipocampo (MacQueen & Frodl, 2011) y cambios estructurales del córtex prefrontal (McEwen *et al.*,

2016), así como de la ínsula anterior y de su conectividad funcional con el cíngulo anterior, correlacionados con bajos niveles de glutamato en el córtex cíngulo (Demenescu *et al.*, 2017); igualmente, con cambios volumétricos y funcionales de la amígdala (Hamilton *et al.*, 2008; McEwen *et al.*, 2016).

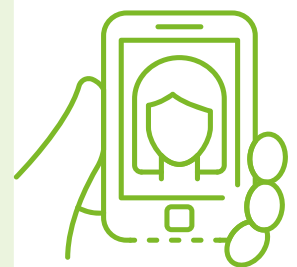
También se ha hallado una relación entre anomalías en el grosor de la corteza cerebral con el riesgo de desarrollo de trastornos depresivos, habiéndose encontrado que en hijas de mujeres depresivas había un grosor significativamente menor de la corteza cerebral, en comparación con hijas de mujeres no depresivas, y que la presencia menor de materia gris en el córtex cíngulo anterior derecho y en la ínsula anterior conllevaban una mayor dificultad en el manejo adecuado de la tristeza (Foland-Ross *et al.*, 2015).

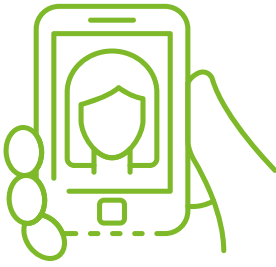
No obstante, hay estudios realizados en torno a las variaciones volumétricas en pacientes depresivos o en riesgo de desarrollar depresión, que plantean que el factor etiológico más importante de la patología puede no estar en dichas variaciones, sino en desbalances y disfunciones de conectividad neuronal que tienen por consecuencia la alteración de los volúmenes de distintas áreas del cerebro (Shapero *et al.*, 2019).

Monoaminas

La hipótesis monoaminérgica tiene sustento empírico muy fuerte y, en general, el consenso es que, es la razón principal de la depresión en términos neurobiológicos.

La hipótesis monoaminérgica sostiene que la depresión es producto de la carencia de serotonina y de noradrenalina en el cerebro, especialmente la primera, al ser la base de muchos procesos fisiológicos, conductas, jerarquías, sueño, ansiedad, comportamientos relacionados con la sexualidad y del estado de ánimo (Trueta, 2014). Las bases de esta hipótesis son tres:





- a. La efectividad clínica de los SSRI y de los inactivadores de la degradación enzimática de estos neurotransmisores.
- b. El polimorfismo G1463A en el gen de la hTPH2, que genera una reducción de hasta el 80 % en la síntesis de serotonina.
- c. Estudios a partir de la depleción de triptófano cerebral, que ha generado recaídas depresivas en pacientes que habían reaccionado positivamente a los inhibidores de recaptación (Cruzblanca *et al.*, 2016).

Adicionalmente, la efectividad de los medicamentos no selectivos degradadores de la monoaminoxidasa ha permitido plantear que la dopamina participa directamente en la etiología de la depresión, dado que su reducción sería la causante de la anhedonia y la apatía (Goodale, 2007).

En este sentido, se ha encontrado que experiencias de derrota social y el estrés crónico aumentan la actividad del sistema dopaminérgico mesolímbico, causando reducción de la interacción social y comportamientos depresivos como efecto del estado de anhedonia, así como una distorsión negativa de la percepción y el recuerdo de las recompensas (Russo & Nestler, 2013). Esto es coherente con los hallazgos de la interacción de la ketamina sobre el circuito de recompensas, y de la participación de este en la mediación del efecto antidepressivo de aquella (Strong & Kabbaj, 2018).

Zhao *et al.* (2019) han encontrado que los inhibidores del proceso de recaptación de serotonina generan una respuesta más positiva en los pacientes que, junto con ellos, reciben también acupuntura manual o electroacupuntura.

En otra investigación farmacológica, realizada sobre roedores deprimidos y expuestos a estrés crónico moderado, pero impredecible, se encontraron efectos positivos tras la administración de sertralina, meloxicam y ácido cafeico. La sertralina no elevó los niveles de noradrenalina, pero aumentó los ni-

veles de triptófano y redujo los de 5-HIAA, de manera tal que favorece la síntesis de la serotonina y reduce su proceso de degradación. El meloxicam inhibió la reducción de noradrenalina y el incremento de triptófano, MHPG y tirosina, al tiempo que redujo de forma significativa los niveles de DOPAC y de HVA, así como los niveles de 5-HIAA, evidenciando la relación del sistema 5-LO con la dopamina, la noradrenalina y la serotonina, y su importancia en la etiología de la depresión. Finalmente, el ácido cafeico inhibió la reducción de noradrenalina y el incremento del triptófano, MHPG, 5-HIAA, tirosina y DOPAC, en el mismo sentido que el meloxicam, reafirmando así la importancia de la perspectiva monoaminérgica respecto de la etiología y permanencia del trastorno depresivo (Huang *et al.*, 2019).

Desde otras perspectivas, se ha criticado a la hipótesis monoaminérgica por el hecho de que su fundamento principal es la efectividad clínica de los inhibidores de recaptación de monoaminas, pero no una comprensión real de su funcionamiento, a lo que se aúna el hecho de que el efecto antidepressivo de estos medicamentos tarda semanas en producirse, a pesar de que su efecto neuroquímico se da en cuestión de horas (Sanacora *et al.*, 2012). No obstante, dada su eficacia, los medicamentos aprobados para el tratamiento de la depresión, actúan preponderantemente sobre una base monoaminérgica (Machado-Vieira, 2017).

... se aúna el hecho de que el efecto antidepressivo de estos medicamentos tarda semanas en producirse, a pesar de que su efecto neuroquímico se da en cuestión de horas.

Hipótesis neurotrófica

La hipótesis neurotrófica sostiene en que, junto con la carencia de serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) y noradrenalina (NA), la depresión puede ser fruto de la atrofia neuronal derivada de la carencia del factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés). Es una proteína que se une a receptores particulares en las neuronas, para activar la vía neuronal específica permitiendo la transmisión de la señal (Serrano Sánchez y Díaz Armesto, 1998), lo cual podría ser cau-

sado por una exposición continuada del eje hipocampo-pituitaria-adrenal al cortisol, inhibiendo la expresión del BDNF. Esto se fundamenta en dos hallazgos:

- a. En estudios *post mortem*, en los que se haya una menor expresión de este factor neurotrófico y de sus receptores en pacientes depresivos.
- b. Mayor expresión del BDNF y sus receptores en pacientes con tratamiento farmacológico para la depresión (Cruzblanca *et al.*, 2016).

En 2009, un estudio utilizando bromodesoxiuridina en ratones heterocigotos, respecto del gen codificador del receptor de glucocorticoides, evidenció que la neurogénesis en el hipocampo era más reducida en ellos que en ratones monocigotos, cuando se les exponía a estrés por inmovilización, hallándose luego que se relacionaba con bajos niveles hipocampales del BDNF. Esta neurogénesis truncada estuvo relacionada con la desesperanza aprendida y las alteraciones neuroendocrinas del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, y sus consecuentes síntomas depresivos, dando una importante fundamentación a la hipótesis neurotrófica (Kronenberg *et al.*, 2009).

En cuanto a los factores genéticos de la depresión, se tiene claro en la actualidad que hay varios genes involucrados, cada uno con un pequeño aporte a la etiología de la enfermedad, afectando sobre todo la transmisión sináptica. La mayoría de estos loci genéticos está asociada a los sistemas excitatorios glutamatérgicos. No obstante, es de gran interés su impacto en la transmisión inhibitoria y en la conectividad funcional; por ejemplo, en el caso del alelo Val66Met de BDNF, que bloquea la codificación y la secreción del mismo, se relaciona también con una covarianza incrementada de las redes amígdalocorticales en mujeres adolescentes portadoras del alelo, aumentando el estado de reposo de la conectividad funcional y las posibilidades de sufrir depresión. Al margen del sexo del individuo, los portadores de este alelo sufren una reducción en la arborización de las dendritas y del número de sinapsis en el córtex

En cuanto a los factores genéticos de la depresión, se tiene claro en la actualidad que hay varios genes involucrados, cada uno con un pequeño aporte a la etiología de la enfermedad...

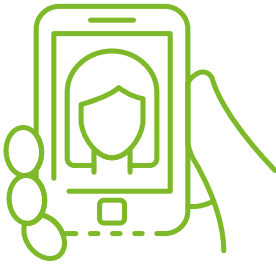
prefrontal y en el hipocampo, encontrándose una incapacidad de respuesta a los antidepresivos y a la ketamina —con excepción de las razas asiáticas—, de donde se deduce la necesidad de BDNF funcional para la efectividad de dichos tratamientos (Duman *et al.*, 2019).



Hipótesis glutamatérgica y de neuroplasticidad

La Real Academia Española define la plasticidad como “Cualidad de plástico” (2018), y el adjetivo *plástico*, a su vez, así: “Dicho de un material: que, mediante una compresión, puede cambiar de forma y conservar esta de modo permanente, a diferencia de los cuerpos elásticos” (2018). Así, el neologismo *neuroplasticidad* consiste en la capacidad de las estructuras neuronales para ser modificadas de forma duradera, a partir de la *presión* que cada nueva experiencia ejerce sobre ellas, incluyendo las que el cerebro se produce a sí mismo a partir del esfuerzo continuado para desarrollar o recuperar habilidades, pero también de las experiencias externas (Doidge, 2007, p. 5), como la derrota social, a la que ya se ha hecho referencia.

La neuroplasticidad está muy relacionada con los cambios en la excitabilidad eléctrica de las neuronas, afectando directamente la comunicación entre distintas áreas del sistema nervioso (Field-Foto, 2015). Ahora bien, las vías glutamatérgicas están involucradas de forma preponderante en la modificación molecular de las sinapsis y la transmisión sináptica de glutamato está relacionada de forma importante con aspectos neuroplásticos, tanto cognitivos como emocionales, en los que se ha colegido que los cambios maladaptativos en la depresión, y los cambios adaptativos producidos por los tratamientos farmacológicos, pueden afectar principalmente a la transmisión de glutamato (Sanacora *et al.*, 2012).



A lo anterior, se aúna que los antagonistas del receptor NMDA-R y los agonistas de AMPA tienen efectos antidepresivos (Deutschenbaur *et al.*, 2017), y que los procesos de modificación de las sinapsis glutamatérgicos están entre los más comunes en el sistema nervioso, lo que ha permitido una creciente comprensión de las patologías asociadas con estas sinapsis, debido a la facilidad relativa de su estudio (Ruggiero *et al.*, 2011).

Con base en lo anterior, se ha propuesto la hipótesis de que el sistema glutamatérgico es crucial en relación con la etiología y el tratamiento del trastorno de depresión mayor (Mathews *et al.*, 2012).

Según señalan Sanacora *et al.* (2012), la evidencia clínica insinúa que, en personas con trastornos del estado de ánimo, hay un exceso de glutamato en relación con la glutamina, lo que podría explicarse por haberse hallado una reducción de los niveles de neuroglia —tanto de oligodendrocitos como de astrocitos— en casos de depresión y estrés crónico, lo cual puede conllevar una reducción del proceso de transformación de glutamato en glutamina, alterando la transmisión entre la corteza y el sistema límbico. Este hallazgo es coherente con el aumento de secreción de glutamato y la reducción de la participación de las células gliales en la mediación del mismo, en roedores expuestos a distintos tipos de estrés ambiental. Señalan también que, en eventos de estrés prolongado, se da un aumento de glutamato extracelular en el hipocampo y la amígdala, y de forma muy significativa en el córtex prefrontal, lo cual puede ser derivado de la reducción glial que, a su vez, conlleva a la reducción de la transformación de glutamato en glutamina. Igualmente, hacen notar que el tratamiento con antidepresivos parece reducir los niveles de glutamato en el cerebro de las personas depresivas.

No obstante, los mismos autores (Sanacora *et al.*, 2012) señalan las limitaciones de su hipótesis, en la medida en que estudios realizados en plaquetas —las cuales tienden a reflejar el nivel de glutamato en el cerebro— hallaron niveles elevados

de dicho neurotransmisor durante un episodio maniaco en bipolares; y en otro estudio se encontró que el nivel de elevación de glutamato en depresivos era insignificante al compararlo con los controles. Aun así, aclaran que en estudios *post mortem*, se han encontrado niveles elevados de glutamato en el tejido cortical prefrontal, tanto en individuos con depresión mayor como en individuos bipolares, y en estudios *in vivo* se han encontrado niveles reducidos de metabolitos de glutamato en el córtex prefrontal y en la circunvolución del cíngulo en pacientes de depresión durante episodios depresivos, mientras que sus niveles son elevados en las regiones occipital y parietooccipital durante tales episodios, manteniéndose esta relación en jóvenes con antecedentes familiares de depresión mayor. Estos hallazgos, sin embargo, se realizaron sobre metabolitos de glutamato intracelulares y no sinápticos, lo cual limita su significado en términos de la relación entre trastornos del estado de ánimo y neurotransmisión.

En relación con esta última, Duman *et al.* (2019) señalan que estudios sobre pacientes deprimidos y sobre roedores han mostrado disfunción en la transmisión de glutamato en zonas límbicas y corticales y una disminución tanto de este neurotransmisor como de GABA en dichas áreas —lo cual es comprensible al considerar que este se sintetiza a partir del glutamato (Yelamanchi *et al.*, 2016)—. Además, resaltan que los estudios *in vivo* han permitido corroborar la reducción de metabolitos glutamatérgicos en el córtex mediofrontal, y que la disfunción conectiva entre la ínsula y la corteza prefrontal responde a niveles bajos de glutamato en la corteza subgenual del cíngulo anterior, siendo corroboradas por estudios *post mortem* en los que se ha encontrado un número reducido de sinapsis, de marcadores sinápticos en la corteza dorsolateral prefrontal y alteraciones de los receptores de glutamato.

Duman *et al.* (2019) señalan también que, en estados agudos de estrés aumenta el glutamato extracelular y en situaciones de estrés crónico decrece su ciclo metabólico; además, se ha encontrado que el estrés crónico genera un decrecimiento

Duman *et al.* (2019) señalan también que, en estados agudos de estrés aumenta el glutamato extracelular y en situaciones de estrés crónico decrece su ciclo metabólico...

La hipótesis glutamatérgica ha ido acumulando tanta relevancia respecto de la etiología de la depresión, que una parte importante de la investigación se ha enfocado en el estudio de moduladores...

en la ramificación y en la longitud de las dendritas de las neuronas piramidales en el Cornu Ammonis del hipocampo. De todo lo anterior, se deduce que el estrés crónico afecta la estructura y la función de las neuronas glutamatérgicas generando dos efectos: 1) la atrofia está relacionada con la reducción volumétrica de las zonas corticales y límbicas asociadas a la depresión; 2) y el aumento de la longitud y complejidad dendrítica en el núcleo basolateral de la amígdala, asociado a una mayor ansiedad y comportamiento depresivo.

Se ha hallado gran reducción volumétrica en zonas frontales como el córtex orbitofrontal y el cíngulo anterior, reducciones más pequeñas en el córtex prefrontal, el hipocampo y el estriado. Sin variaciones significativas en la amígdala. Estas zonas con pérdida volumétrica son las mismas que tienen reducción de células gliales y, por tanto, más glutamato y menos glutamina a nivel extracelular, lo que podría indicar que un exceso de glutamato extrasináptico genera neurotoxicidad y neurodegeneración, estando en la base etiológica del trastorno depresivo (Sanacora *et al.*, 2012).

La hipótesis glutamatérgica ha ido acumulando tanta relevancia respecto de la etiología de la depresión, que una parte importante de la investigación se ha enfocado en el estudio de moduladores de los receptores del glutamato, tanto antagonistas como agonistas parciales del NMDA, como moduladores de sus receptores metabotrópicos, con resultados clínicos positivos (Machado-Vieira, 2017).

Dentro de la evidencia clínica farmacológica, se ha encontrado que el uso del dextometorfano (Villas Boas *et al.*, 2019) y de la ketamina, dado que generan efectos en los canales NMDA de glutamato inhibiéndolos y regulándolos (Murrugh *et al.*, 2017), actuando como antagonista de los mismos; aunque, en el caso de la ketamina, existe la limitación de que es disociativa y tiene efectos cognitivos adversos (Sanacora *et al.*, 2012) —en roedores adolescentes y en machos adultos—, además de adicción —en roedores adolescentes y hembras

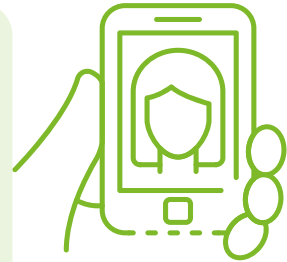
adultas— (Strong & Kabbaj, 2018); sin embargo, en dosis subanestésicas tiende a producir sus efectos antidepresivos sin los riesgos psicóticos asociados a dosis más altas (Lener *et al.*, 2017), además de que sus efectos se producen con gran rapidez, y pueden durar alrededor de una semana por dosis (Strong & Kabbaj, 2018).

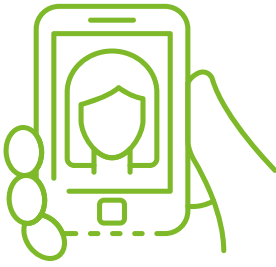
Ahora bien, aunque aparentemente la administración de antidepresivos ha mostrado efectos de reducción en la emisión presináptica de glutamato, especialmente en eventos de estrés, se encontró que los inhibidores del proceso de recaptación de monoaminas generan un aumento de glutamato al comienzo, lo cual podría explicar sus efectos ansiogénicos al inicio de los tratamientos, permitiendo comprender también su efecto antidepresivo desde el efecto que producen, no ya en las monoaminas sino en el glutamato (Sanacora *et al.*, 2012). Posteriormente, se ha corroborado que el bloqueo de los canales NMDA genera —paradójicamente— un aumento transitorio en la secreción de glutamato (Duman *et al.*, 2019).

Al parecer, este aumento de glutamato se debe a que el bloqueo de NMDA se da en las interneuronas tónicas de GABA, lo que conduce a desinhibir la transmisión de glutamato; además, se ha encontrado que la ketamina disminuye las corrientes inhibitorias postsinápticas en el hipocampo (Duman *et al.*, 2019).

GABA

Según Duman *et al.* (2019), en pacientes depresivos se ha hallado una reducción de GABA en las zonas corticales y límbicas asociadas con la depresión, así como conectividad y redes neuronales alteradas en las mismas; sin embargo, los niveles reducidos de GABA son también un elemento presente en otras enfermedades como el trastorno bipolar y la esquizofrenia, de donde parece inferirse que la disfunción de GABA es un factor de vulnerabilidad general, sin perjuicio de que también existen





divergencias en cuanto al tipo de interneuronas afectadas — de somasostatina y calbindina en depresión, de parvalbúmina en esquizofrenia—, estando las de *sst* afectadas también por falta de acoplamiento eléctrico.

La disfuncionalidad descrita afecta la regulación de la excitabilidad dendrítica, que es la puerta de conexión de los inputs de conectividad funcional, lo cual genera una pérdida de selectividad de la que se deriva una hiperconectividad fuera de control, aumentando la conectividad funcional en la corteza, y afectando en consecuencia la claridad de la señal transmitida —relación señal-ruido—.

Se ha comprobado que, en roedores, las mutaciones genéticas respecto de los receptores de *GABA* pueden generar anhedonia y neofobia, condiciones características de la depresión, además de reducir la función homeostática de *AMPA* y *NMDA*, afectando así la actividad funcional del glutamato. En roedores con una mutación que borra la codificación de somasostatina, generando comportamientos depresivos, se ha encontrado también una reducción de la expresión del *BDNF* y del *GAD67* que sintetiza el *GABA* a partir del glutamato. Ahora bien, el *BDNF* es importante para el funcionamiento de las interneuronas de *sst*, viéndose reducido por decrecimiento de la acción de los genes involucrados en su codificación en pacientes de depresión mayor, especialmente en relación con la longitud y ramificación de las dendritas, pues al reducir la expresión de somasostatina, causan retracción dendrítica, y genera ansiedad y depresión (Duman *et al.*, 2019).

Lo anterior, sitúa a la hipótesis neurotrófica en una relación directa con los hallazgos relativos al *GABA* y al glutamato como factores determinantes en el desarrollo de la depresión.

De otro lado, la administración de glucocorticoides genera atrofia dendrítica y reduce el número de sinapsis en el hipocampo y el córtex prefrontal, conllevando una reducción de la transmisión gabaérgica. Adicionalmente, el gen Val66Met que reduce la producción de *BDNF*, afecta indirectamente a las neu-

ronas de somostatina (sst), dado que aquél es fundamental para la supervivencia y mantenimiento de estas. Adicionalmente, la reducción del receptor BDNF-TrkB causa una reducción proporcional de GABA, pero no de glutamato, el cual se ve afectado después de forma indirecta por el decrecimiento de su función homeostática causada por la reducción de GABA (Duman *et al.*, 2019).

Otros factores

El calcio tiene una participación significativa en el proceso postsináptico glutamatérgico. En el potencial de reposo, el magnesio bloquea el receptor de glutamato NMDA, evitando también que el calcio entre. Eventualmente, el segundo mensajero de calcio genera una intensidad elevada de la actividad excitatoria sináptica y el potencial de membrana decrece, moviéndose el magnesio, permitiendo la entrada de calcio y la activación de los procesos de potenciación de largo plazo por el glutamato. También puede ocurrir que, ante una excesiva liberación de glutamato, se despolarice la membrana postsináptica hasta eliminar el magnesio que bloquea el NMDA y generando una sobre estimulación del mismo, así como un influjo incrementado de calcio y, consecuentemente, de niveles intracelulares más elevados del mismo desencadenando procesos metabólicos tóxicos que conducen potencialmente a muerte neuronal (Deutschenbaur *et al.*, 2016).

Adicionalmente, el calcio cumple un papel de gran importancia en los procesos de transmisión serotoninérgica generando bucles de retroalimentación positiva en relación con la secreción de la serotonina, siendo una base posible para la hipótesis monoaminérgica (Trueta, 2014).

Por su parte, la ingesta de agua parece tener también un efecto en relación con el estado de ánimo, pues se ha encontrado que su incremento tiene efectos positivos en el estado de ánimo y su relación con los ciclos circadianos en personas

Adicionalmente, el calcio cumple un papel de gran importancia en los procesos de transmisión serotoninérgica generando bucles de retroalimentación positiva...

A esta complejidad, se aúna el hallazgo de que la acupuntura manual y la electroacupuntura aumentan la efectividad de los inhibidores selectivos del proceso de recaptación de serotonina...

que habitualmente tienen bajos consumos de agua, reduciendo estados de somnolencia, fatiga y confusión. Por el contrario, una reducción de la ingesta en personas que suelen consumir altos volúmenes de agua, redujo su sensación de tranquilidad y satisfacción, así como sus emociones positivas (Pross *et al.*, 2014).

Diversos estudios, respecto del efecto antidepressivo de la estimulación cerebral profunda, han puesto de presente su efectividad, lográndose tasas de respuesta de hasta el 50 % cuando el tratamiento tiene una duración de más de 6 meses, y unas tasas de remisión de hasta el 30 % en el mismo escenario (Zhou *et al.*, 2018). Ahora bien, parece haber una ventaja en la respuesta cuando la estimulación se da sobre el córtex prefrontal ventromedial, pero hay una respuesta positiva cuando se estimulan diferentes regiones del cerebro, de donde se deriva el planteamiento de que la neurobiología de la depresión no corresponde a una única estructura cerebral, sino a todo un circuito conformado por diferentes redes neurales a gran escala, incorporándose componentes ventrales, dorsales y modulatorios (Drobisz & Damborská, 2019).

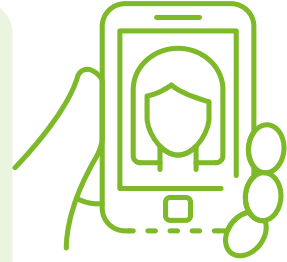
A esta complejidad, se aúna el hallazgo de que la acupuntura manual y la electroacupuntura aumentan la efectividad de los inhibidores selectivos del proceso de recaptación de serotonina (Zhao *et al.*, 2019). Respecto de este estudio podrían señalarse limitaciones como el hecho de haber sido adelantado en China, cuya sociedad tiene la expectativa de que este tipo de procedimientos desemboquen en resultados positivos para las patologías físicas y mentales. Sin embargo, vale la pena anotar que, de ser así, esto apuntaría al aspecto cognitivo, cuyo valor neurobiológico es de muy difícil evaluación, sin que por ello quede duda de la eficacia de los pensamientos, creencias y expectativas que se tienen, al punto de que también se han logrado intervenciones cognitivo conductuales exitosas a través de internet (Internet-delivered cognitive behavior therapy), en la misma condición de complemento del tratamiento farmacológico (Johansson *et al.*, 2019).

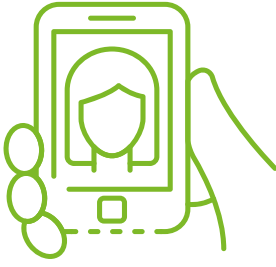
Otros estudios han permitido consolidar la hipótesis relativa a la terapia nutricional adjunta o, incluso, a la psiquiatría nutricional (Jacka, 2017), dado el efecto positivo que tienen algunos nutrientes respecto de la depresión, tales como la vitamina D, las vitaminas B12 y B9, la vitamina C, el zinc, el selenio, el omega-3, la N-acetilcisteína y el ribósido de nicotinamida. Estos nutrientes están involucrados en los procesos de regulación de los neurotransmisores, en la reducción de los procesos oxidativos del organismo, e incluso, en la modulación de la estructura neuronal; apreciación que coincide con el efecto de mejoría que generan en los pacientes, tanto a partir del control nutricional como con la ayuda de suplementos (Yeum *et al.*, 2019). En todo caso, paulatinamente se ha consolidado la idea de que la calidad de la dieta de un individuo se relaciona con su riesgo de sufrir trastornos mentales como la depresión, aunque siguen haciendo falta estudios con controles que tengan mayor homogeneidad en las características de los individuos participantes (Jacka, 2017).

También se han encontrado diferencias etiológicas en cuanto a la expresión sintomática del trastorno depresivo, estando las enfermedades crónicas que presentan comorbilidad con aquellas asociadas a síntomas somáticos como fatiga, retardo o agitación psicomotora y problemas de sueño; en cambio, los factores de riesgo sociales —pobreza, sensación de falta de soporte emocional y divorcio— están más relacionados con los síntomas cognitivos, tales como anhedonia, tristeza y apatía. Este hallazgo plantea una compleja pluralidad de causas que exige una caracterización más detallada de los estados depresivos (Jokela *et al.*, 2019).

Dimorfismo sexual

Los hallazgos de Labonté *et al.* (2017) han mostrado que, adicionalmente, existen diferencias genéticas entre sujetos masculinos y femeninos, tanto en roedores como en huma-





nos, en relación con ciertos aspectos genéticos, que generan un aumento de predisposición a la depresión en los sujetos femeninos. Específicamente, el gen *Dusp6* que codifica la enzima DUSP6, la cual se encarga de desfosforilar el pERK; de esta forma, la regulación negativa del gen reduce la capacidad de desfosforilación, causando un incremento de la frecuencia de corrientes excitadoras postsinápticas espontáneas. Sin embargo, la regulación negativa del gen *Dusp6* solo genera estos efectos negativos en sujetos femeninos, y no en masculinos. En estos, en cambio, la sobreexpresión del gen *Emx1* se asocia con efectos análogos a los del gen *Dusp6* en sujetos femeninos, aunque no con el mismo nivel de impacto.

Igualmente, Kim & Shin (2019) mostraron cómo el consumo regular de alimentos probióticos tiene una incidencia positiva respecto de la depresión, pues reduce su prevalencia y severidad, particularmente en pacientes varones.

En cualquier caso, la prevalencia de la depresión es de casi el doble en mujeres que, en varones, con una relación de 1,7:1 (Albert, 2015). Sin embargo, los casos de suicidio son significativamente más elevados en varones, alcanzando una relación inversa a la de la prevalencia de la depresión a nivel global, pero alcanzando unos niveles de suicidio masculino que triplican y cuadruplican los niveles femeninos en los países de ingresos medios y bajos africanos, americanos y europeos (WHO, 2017). En Colombia, específicamente, durante en el primer trimestre de 2019, el 77 % de los suicidios corresponde a sujetos masculinos (El Tiempo-Justicia, 2019).

Aunque aún falta profundizar en las causas de estas diferencias, es claro que existen, y que los desafíos que enfrentan los pacientes por depresión, son distintos según su sexo, probablemente requiriéndose una atención diferenciada en función de sus bases cromosómicas (Albert, 2015).

Discusión

En términos generales, según lo señalan Cruzblanca *et al.* (2016), la discusión sobre la etiología de la depresión ha estado cifrada de forma preponderante entre, de un lado, la disfunción de las monoaminas, especialmente la serotonina y la norepinefrina, y del otro lado, la falta de niveles adecuados de BDNF.

Desde hace algunos años, ha tomado fuerza una hipótesis basada en el papel del glutamato, en la medida en que es el neurotransmisor de mayor presencia en las sinapsis. En efecto, como se indicó, los estudios de Sanacora *et al.* (2012) y Duman *et al.* (2019) —vale la pena mencionar que, de este, Gerard Sanacora hizo parte también en calidad de coautor— han demostrado que las cantidades de glutamato extracelular e intracelular en pacientes de depresión son distintos de los niveles en personas sanas.

Ahora bien, en el estudio de 2012 se indicó que, se había hallado una mayor cantidad de glutamato extracelular y niveles inadecuadamente bajos de glutamina en las zonas en las que otros estudios habían encontrado reducciones volumétricas que consistían, ante todo, en pérdida de la neuroglia encargada de recaptar el glutamato y transformarlo en glutamina.

En el estudio de 2019, se señaló la reducción de glutamato intracelular en estas mismas zonas. No obstante, se comprobó también que el GABA estaba muy reducido, a partir de lo cual se planteó la hipótesis de que es el GABA y no el glutamato el centro de la etiología de la depresión, en la medida en que su disfunción afecta la capacidad homeostática de los receptores AMPA y mGluR, por lo que la funcionalidad del glutamato sería una consecuencia de la disfunción en la transmisión del GABA.

La hipótesis neurotrófica se complejiza y profundiza a partir de estos hallazgos, encontrando renovada vigencia, ya que el BDNF es importante para el funcionamiento de las interneuronas de somatostatina, cuya menor expresión tiene por efecto la retracción dendrítica. Además de esto, las mutaciones

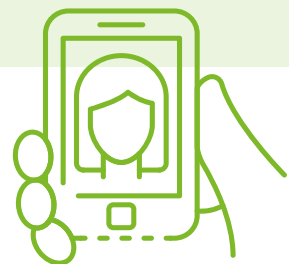
...muchos otros factores cuya naturaleza podría calificarse de homeostática, como el tipo de alimentación, los niveles de hidratación, las carencias nutricionales y la estimulación cerebral...

genéticas en roedores que afectan los receptores de gaba afectan también a la expresión de BDNF y, a partir de la baja en GABA a las interneuronas de calbindina. Una cuestión de gran importancia en torno a la relación profunda entre la disfunción del GABA y la del BDNF es que la reducción proporcional de gaba ante la reducción del receptor BDNF-TrkB, y que la reducción de glutamato solo se da como efecto posterior.

También es importante considerar los estudios en relación con la neuroplasticidad y el efecto que sobre ella tienen el glutamato, el bdnf y la somasostatina. Sin embargo, la interacción entre estos factores neurobiológicos y las expresiones de vulnerabilidad psicológica general y específica, así como la efectividad de la terapia cognitivo conductual y el impacto de la mentalidad del paciente en el manejo de la depresión (Dweck, 2007, pp. 60-62) así como de sus expectativas culturales, señalan una importante relación que ha demostrado ser de difícil entendimiento, entre los elementos neurobiológicos como forma de expresión de las ideas y los pensamientos del paciente, y viceversa.

De otro lado, muchos otros factores cuya naturaleza podría calificarse de homeostática, como el tipo de alimentación, los niveles de hidratación, las carencias nutricionales y la estimulación cerebral profunda, son factores que siguen estando presentes en la configuración de la depresión, sin que se comprenda su funcionamiento en relación con la depresión.

De esta forma, en la actualidad tenemos un conocimiento fragmentario, que como entre brumas nos señala las vías serotoninérgicas, las noradrenérgicas, las funciones glutamatérgicas y GABAérgicas del cerebro, así como las reducciones volumétricas en las áreas corticolímbicas, especialmente en el córtex prefrontal dorsolateral y en la amígdala, pero con muchas otras ubicaciones de la anatomía cerebral que están involucradas.



Conclusiones

En conclusión, se puede afirmar que no están claros los genes, hormonas, neurotransmisores, circuitos y estructuras cerebrales que están asociados el desarrollo y la permanencia de la depresión. No obstante, la evidencia clínica, los escaneos cerebrales y la investigación farmacológica han permitido desarrollar tratamientos que relativamente son eficaces, así como la posibilidad de plantear una variedad significativa de hipótesis que marcan los derroteros de la investigación actual.

Es importante, en todo caso, que no se pierdan de vista los puntos de contacto entre estas diferentes hipótesis, así como que se haga uso de las diversas herramientas terapéuticas y farmacológicas de que se disponga en cada momento para el tratamiento de estos pacientes, considerando siempre la pluralidad causal que parece haber en su etiología.

Finalmente, es mucho lo que falta por investigar al respecto, tanto en el laboratorio como en la práctica clínica. No obstante, es importante recalcar que la formación de los profesionales de la salud mental, tanto psicólogos como psiquiatras, debe permitirles tener un conocimiento profundo de las posibles terapias y de la farmacología disponible, con el fin de que brinden a sus pacientes la atención más adecuada.

Referencias

- Aghajani, M., Veer, I. M., van Tol, M. J., Aleman, A., van Buchem, M. A., Veltman, D. J., Rombouts, S. A., & Van der Wee, N. J. (2014). Neuroticism and extraversion are associated with amygdala resting-state functional connectivity. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, *14*(2), 836-848. <https://doi.org/10.3758/s13415-013-0224-0>
- Albert, P. R. (2015). Why is depression more prevalent in women? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *40*(4), 219-221. <https://doi.org/10.1503%2Fjpn.150205>
- Barlow, D. H., & Durand, V. M. (2015). *Abnormal psychology. An integrative Approach*. Cengage.
- Demenescu, L. R., Colic, L., Li, M., Safron, A., Biswal, B., Metzger, C. D., Li, S., & Walter, M. (2017). A spectroscopic approach toward depression diagnosis: local metabolism

meets functional connectivity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 267(2), 95-105. <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0726-1>

Deutschenbaur, L., Beck, J., Kiyhankhadiv, A., Mühlhauser, M., Borgwardt, S., Walter, M., Hasler, G., Sollberger, D., & Lang, U. E. (2016). Role of calcium, glutamate and NMDA in major depression and therapeutic application. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 64(4), 325-333. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.02.015>

Doidge, N. (2015). *The brain that changes itself: Stories of personal triumph from the frontiers of brain science*. Viking Press.

Drobisza, D., & Damborská, A. (2019). Deep brain stimulation targets for treating depression. *Behavioural Brain Research*, 359(1), 266-273. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.11.004>

Duman, R. S., Sanacora, G., & Krystal, J. H. (2019). Altered connectivity in depression: GABA and Glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. *Neuron*, 102(1) 75-90. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013>

Dweck, C. S. (2007). *La actitud del éxito*. Javier Vergara Editor.

El Tiempo-Justicia. (2019, 16 de abril). Suicidios han crecido este año casi un 6 %. *El Tiempo*. <https://bit.ly/3HoZ1DT>

Field-Fote, E. C. (2015). Exciting recovery: augmenting practice with stimulation to optimize outcomes after spinal cord injury. *Progress in Brain Research*, 218, 103-126. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2014.12.006>

Foland-Ross, L. C., Gilbert, B. L., Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2015). Neural markers of familial risk for depression: An investigation of cortical thickness abnormalities in healthy adolescent daughters of mothers with recurrent depression. *Journal of Psychopathology and Clinical Science*, 124(3), 476-485. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/abn0000050>

Goodale, E. P. (2007) El papel de la norepinefrina y de la dopamina en la depresión. *RET, Revista de Toxicomanías*, (50), 19-22. https://www.cat-barcelona.com/uploads/rets/Ret50_4.pdf

- Hamilton, J. P., Siemer, M., & Gotlib, I. H. (2008). Amygdala volume in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Molecular Psychiatry*, 13(11), 993-1000. <https://doi.org/10.1038%2Fmp.2008.57>
- Huang, D., Zhang, L., Yang, J., Luo, Y., Cui, T., Du, T.-t., & Jiang, X.-h. (2019). Evaluation on monoamine neurotransmitters changes in depression rats given with sertraline, meloxicam or/and caffeic acid. *Genes & Diseases*, 6(2), 167-175. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.005>
- Jacka, F. N. (2017). Nutritional psychiatry: Where to next? *eBioMedicine*, 17, 24-29. <https://doi.org/10.1016%2Fj.ebiom.2017.02.020>
- Johansson, O., Bjärehed, J., Andersson, G., Carlbring, P., & Lundh, L.-G. (2019). Effectiveness of guided internet-delivered cognitive behavior therapy for depression in routine psychiatry: A randomized controlled trial. *Internet Interventions*, 17, 100247. <https://doi.org/10.1016/j.invent.2019.100247>
- Jokela, M., García-Velázquez, R., Airaksinen, J., Gluschkoff, K., Kivimäki, M., & Rosenström, T. (2019). Chronic diseases and social risk factors in relation to specific symptoms of depression: Evidence from the U.S. national health and nutrition examination surveys. *Journal of Affective Disorders*, 251, 242-247. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.03.074>
- Kagan, J. (1997). Temperament and the reactions to unfamiliarity. *Child Development*, 68(1), 139-143. <https://www.jstor.org/stable/1131931?origin=JSTOR-pdf>
- Kim, C.-S., & Shin, D.-M. (2019). Probiotic food consumption is associated with lower severity and prevalence of depression: A nationwide cross-sectional study. *Nutrition*, 63-64, 169-174. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.02.007>
- Kronenberg, G., Kirste, I., Inta, D., Chourbaji, S., Heuser, I., Endres, M., & Gass, P. (2009). Reduced hippocampal neurogenesis in the GR+/- genetic mouse model of depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 259, 499-504. <https://doi.org/10.1007/s00406-009-0036-y>
- Labonté, B., Engmann, O., Purushothaman, I., Menard, C., Wang, J., Tan C., Scarpa, J. R., Moy, G. Loh, Y.-H. E., Cahill, M., Lorsch, Z. S., Hamilton, P. J., Calipari, E. S., Hodes, G. E., Issler, O., Kronman, H., Pfau, M., Obradovic, A. L. J., Dong, Y., Neve, R., ... Nestler, E. J. (2017). Sex specific transcriptional signatures in human depression. *Nature Medicine*, 23(9), 1102-1111. <https://doi.org/10.1038/nm.4386>

- Lener, M. S., Niciu, M. J., Ballard, E. D., Park, M., Park, L. T., Nugent, A. C., & Zarate Jr., C. A. (2017). Glutamate and Gamma-Aminobutyric acid systems in the pathophysiology of major depression and antidepressant response to ketamine. *Biological Psychiatry*, *81*(10), 886-897. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.005>
- Macías, M. A., Madariaga Orozco, C., Valle Amarís, M. y Zambrano, J. (2013). Estrategias de afrontamiento individual y familiar frente a situaciones de estrés psicológico. *Psicología desde el Caribe*, *30*(1), 123-145. <https://www.redalyc.org/pdf/213/21328600007.pdf>
- MacQueen, G., & Frodl, T (2011). The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? *Molecular Psychiatry*, *16*, 252–264. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.80>
- Mathews, D. C., Henter, I. D., & Zárate Jr., C. A. (2012). Targeting the Glutamatergic system to treat major depressive disorder. Rationale and progress to date. *Drugs*, *72*(10), 1313–1333. <https://doi.org/10.2165/11633130-000000000-00000>
- McEwen, B. S., Nasca, C., & Gray, J. D. (2016). Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, *41*, 3–23. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.171>
- Ministerio de Salud y Protección Social y Colciencias (2015). *Encuesta Nacional de Salud Mental*, Tomo I. <https://bit.ly/3xrwYiF>
- Murrough, J. W., Abdallah, C. G., & Mathew, S. J. (2017). Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects. *Nature Reviews Drug Discovery*, *16*, 472-486. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.16>
- Peterson, J. B. (2018). *12 Rules for life*. Penguin Allen Lane.
- Pross, N., Demazières, A., Girard, N., Barnouin, R., Metzger, D., Klein, A., Perrier, E., & Guelinckx, I., (2014). Effects of changes in water intake on mood of high and low drinkers. *PLoS One*, *9*(4): e94754. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094754>
- Real Academia Española. (2018). Plasticidad. *Diccionario de la lengua española* (edición del tricentenario). <https://dle.rae.es/plasticidad?m=form>
- Reyes, A. F. (2013). Herencia no genética, competencia lingüística, experiencia prenatal y manipulación de la conducta: aportes recientes

de la neurobiología conductual y la neuropsicología a la explicación del comportamiento. *Avances en Psicología Latinoamericana*, 31(1), 223-240. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=79928610018>

Ruggiero, R. N., Bueno-Júnior, L. S., de Ross, J. B., Fachim, H. A., Padovan-Neto, F. E., Merlo, S., Rohner, C. J. S., Ikeda, É. T., Brusco, J., & Moreira, J. E. (2011). Neurotransmissão glutamatérgica e plasticidade sináptica: aspectos moleculares, clínicos e filogenéticos. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 44(2), 143-156. <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/47348>

Russo, S. J., & Nestler, E. J. (2013). The brain reward circuitry in mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 14, 609-625. <https://doi.org/10.1038/nrn3381>

Sanacora, G., Treccani, G., & Popoli, M. (2012). Towards a glutamate hypothesis of depression: An emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*, 62(1), 63-77. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.036>

Serrano Sánchez, T., y Díaz Armesto, I. (1998). Factor de crecimiento derivado del cerebro: aspectos de actualidad. *Revista de Neurología*, 26(154), 1027-1032. <https://doi.org/10.33588/rn.26154.98019>

Shapero, B. G., Chai, X. J., Vangel, M., Biederman, J., Hoover, C. S., Whitfield-Gabrieli, S., Gabrieli, J. D. E., & Hirshfeld-Becker, D. R. (2019). Neural markers of depression risk predict the onset of depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 285, 31-39. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2019.01.006>

Solomon, A. (2015). *El demonio de la depresión*. Editorial Debate.

Strong, C. E., & Kabbaj, M. (2018). On the safety of repeated ketamine infusions for the treatment of depression: Effects of sex and developmental periods. *Neurobiology of Stress*, 9, 166-175. <https://doi.org/10.1016%2Fj.ynstr.2018.09.001>

Ter Laak, J. J. F. (1996). Las cinco grandes dimensiones de la personalidad. *Revista de Psicología*, 14(2), 129-181: <https://doi.org/10.18800/psico.199602.002>

Trueta, C. (2014). La liberación de calcio de los depósitos intracelulares promueve la secreción de serotonina en terminales sinápticas. *Salud Mental*, 37(2), 103-110. <http://www.scielo.org.mx/pdf/sm/v37n2/v37n2a3.pdf>

- Van Buren, A., & Cooley, E. L. (2002). Attachment styles, view of self and negative affect. *North American Journal of Psychology*, 4(3), 417-430. https://digitalcommons.sacredheart.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1084&context=psych_fac
- Villas Boas, G. R., Boerngen de Lacerdac, R., Meirelles Paes, M., Guber, P., Da Cruz Almeida, W. L., Rescia, V. C., Moreira Galdino de Carvalho, P., Valladao de Carvalho, A. A., & Aparecida Oesterreich, S. (2019). Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment. *European Journal of Pharmacology*, 851, 99-121. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.02.024>
- World Health Organization (who). (2017). *Depression and other common mental disorders. Global health estimates*. World Health Organization. <https://bit.ly/2TLOWHi>
- Yelamanchi, S. D., Jayaram, S., Thomas, J. K., Gundimeda, S., Khan, A. A., Singhal, A., Prasad, T. S., Pandey, A., Somani, B. L., & Gowda, H. (2016). A pathway map of glutamate metabolism. *Journal of Cell Communication and Signalling*, 10(1), 69-75. <https://doi.org/10.1007%2Fs12079-015-0315-5>
- Yeum, T.-S., Maggiolo, N. S., Gupta, C. T., Davis, B. J., Nierenberg, A. A., & Sylvia, L. G. (2019). Adjunctive nutrition therapy for depression. *Psychiatric Annals*, 49(1), 21-25. <https://doi.org/10.3928/00485713-20181205-02>
- Zhao, B., Li, Z., Wang, Y., Ma, X., Wang, X., Wang, X., Liu, J., Huang, Y., Zhang, J., Li, L., Hu, X., Jiang, J., Qu, S., Chai, Q., Song, M., Yang, X., Bao, T., & Fei, Y. (2019). Manual or electroacupuncture as an add-on therapy to SSRIs for depression: A randomized controlled trial. *Journal of Psychiatric Research*, 114, 24-33. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.04.005>
- Zhou, C., Zhang, H., Qin, Y., Tian, T., Xu, B., Chen, J., Zhou, X., Zeng, L., Fang, L., Qi, X., Lian, B., Wang, H., Hu, Z., & Xie, P. (2018). A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 82(2), 224-232. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.11.012>

