



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE PUEBLA**

FACULTAD DE MEDICINA

LICENCIATURA EN BIOMEDICINA

INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA

LABORATORIO DE NEUROPSIQUIATRÍA

TESIS:

**CAMBIOS MORFOLÓGICOS EN EL CEREBRO
DURANTE LA DEPRESIÓN**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
LICENCIADA EN BIOMEDICINA**

PRESENTA:

ARACELI CORTES ORTIZ

Gonzalo Flores Álvarez
DIRECTOR:

D.C. GONZALO FLORES ÁLVAREZ

Puebla, Junio 2022



Índice

Resumen.....	3
I. Introducción.....	4
II. Justificación.....	5
III. Desarrollo	6
Antecedentes Históricos.....	6
Clasificación de los síndromes depresivos	7
Tratamiento	9
Sistema límbico.....	11
<i>Amígdala</i>	12
<i>Hipocampo</i>	12
<i>Corteza cerebral</i>	13
<i>Corteza prefrontal</i>	15
Hipótesis neurotrófica de la depresión mayor.....	19
Neurotransmisores “asociados” a la depresión	20
Serotonina (5-HT).....	21
Noradrenalina.....	21
Dopamina.....	22
Cambios morfológicos asociados a la depresión	23
Plasticidad de las espinas dendríticas	23
Alteraciones morfológicas de las espinas dendríticas durante la depresión.	27
a) Alteraciones en el hipocampo y en las espinas dendríticas en CA1 y CA3.....	27
b) Alteraciones en la corteza prefrontal	28
c) Alteraciones en la corteza orbito- frontal.....	28
d) Alteraciones en la amígdala.....	29
Mecanismos moleculares asociados a las alteraciones morfológicas de las espinas dendríticas	29
IV. Conclusiones.....	30
V. Perspectivas	31
VI. Anexo. Infografía	32
VII. Bibliografía.....	33

Resumen

Más de 300 millones de personas a nivel mundial tienen depresión. En la actualidad los mecanismos neurobiológicos que causan este trastorno mental no son claros, lo que ha impulsado la investigación de los procesos implicados en la depresión. Sin embargo, se han descrito una serie de cambios a nivel neuronal, que podrían estar relacionados con la sintomatología y que además se ha sugerido que se corrigen con el adecuado tratamiento. Por otra parte a nivel bioquímico, ha quedado bien establecido la participación de dos neurotransmisores, la serotonina y la noradrenalina. Ambos neurotransmisores se ha demostrado que se encuentran reducidos sus niveles en los pacientes deprimidos. Además, la aceptación y rechazo a los múltiples tratamientos antidepresivos ha abierto una brecha a la investigación científica. Avances en estudios de imagen y el empleo de técnicas moleculares han permitido evidenciar diferencias en el tamaño de diversas estructuras cerebrales, entre las que se encuentran: el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal. Por su parte otro modelo intenta explicar cómo es que el estrés temprano influye de manera importante en la biogénesis de la depresión. La expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro puede coadyuvar a la atrofia de las estructuras cerebrales en respuesta al estrés.

Palabras clave: depresión, neurobiológicos, tratamientos, hipocampo, amígdala, corteza prefrontal

I. Introducción

Los trastornos mentales constituyen una prioridad en salud pública, esto se debe a la alta prevalencia y mortalidad que presentan, un ejemplo de ello es la depresión (Arrieta et al., 2014).

La depresión es una enfermedad muy frecuente, afecta a aproximadamente 3,8% de la población mundial. Se calcula que aproximadamente 5% de los adultos y un 5,7% de los adultos mayores de 60 años tiene depresión. A escala mundial, aproximadamente 280 millones de personas tienen depresión (OMS., 2021).

El diccionario de la Real Academia de la lengua española define a la depresión como un síndrome caracterizado por una tristeza profunda y por la inhibición de las funciones psíquicas, a veces con trastornos neurovegetativos (RAE., 2021). Este síndrome se distingue a las variaciones del estado de ánimo y de las respuestas emocionales en respuesta a los problemas que se presentan en la vida cotidiana. Durante un episodio depresivo, la persona afectada experimenta dificultades considerables que impiden su buen desarrollo personal en el ámbito familiar, social, educativo entre otros (OMS., 2021).

El creciente aumento de población afectada por este trastorno y la intensidad con la que se presenta ha logrado que se convierta en un problema de salud serio. En el peor de los casos, puede llevar al suicidio; cada año se suicidan más de 700 000 personas y el suicidio es la cuarta causa de muerte en el grupo etario de 15 a 29 años (OMS., 2021; Ramírez et al., 2006; Silva et al., 2015). Todo lo cual lleva a considerar a la depresión como un grave problema de salud mental, y a la búsqueda de tratamientos más eficaces. Sin embargo, aunque hay tratamientos conocidos y eficaces contra los trastornos mentales, más del 75% de las personas afectadas en los países de ingresos bajos y medianos no recibe tratamiento alguno (Evans-Lacko et al., 2018).

II. Justificación

Aproximadamente 300 millones de personas sufren de depresión en la actualidad y es considerada la segunda causa de mortalidad (OMS., 2017), por lo que son de suma importancia las investigaciones realizadas con el propósito de entender la o las causas de este problema de salud pública.

El sistema límbico es la parte del cerebro que involucra áreas de integración de información de las diversas modalidades que al ser afectada producen déficit multimodal (Palazidou., 2012). Este sistema participa en la regulación de las emociones, las cuales son disfuncionales en los pacientes deprimidos. Sin embargo a pesar de haber un gran número de investigaciones sobre esta patología, actualmente no existe una etiología clara sobre la depresión debido a que implica alteraciones complejas y relacionadas a diferentes mecanismos neurobiológicos. Por lo que las investigaciones relacionadas a la descripción del origen de la depresión y los mecanismos subyacentes son relevantes para el entendimiento de esta patología, así como sus implicaciones clínicas, por lo que este trabajo tiene como objetivo presentar los cambios morfológicos que ocurren en personas depresivas.

III. Desarrollo

Antecedentes Históricos

La historia para definir el término de la enfermedad depresiva se ha formado a partir de una evolución que involucra aspectos culturales, teóricos y neurobiológicos mismos que tienen su origen en Hipócrates, quien de manera no específica abarca un concepto amplio que incluye 3 puntos fundamentales de locura: la frenitis, la manía y la melancolía (Polaino-Lorente., 1988; Zoch., 2002). La evolución del concepto de depresión contempla varios factores incluidos los culturales y los neurobiológicos. En el siglo I, Areteo de Capadocia hace la descripción de que la melancolía, caracterizada también por la tristeza y el abatimiento, y la manía, distinguida por la ira y el regocijo como los puntos contrarios de una misma enfermedad (Benavides., 2017).

Hipócrates caracteriza a la melancolía como aversión a la comida, irritabilidad, cansancio y somnolencia, sintomatología más específicamente somática (Polaino-Lorente., 1988).

De manera posterior Galeno perfeccionaría estos conocimientos mediante la descripción del estado melancólico, resultado de un exceso de bilis negra (Benavides., 2017). Desde el punto de vista psiquiátrico, Henry Ey en el siglo XX definió a la melancolía como “desestructuración ético temporal”, por lo que sujeto es incapaz de proyectarse en el futuro y señala un trastorno de la relación del sujeto y el acto (inhibición) (Bertholet., 2012).

Adolf Meyer, psiquiatra radicado en Estados Unidos, propuso en 1905: “eliminar el término melancolía que implica un conocimiento de algo que no poseemos”, y optar por el uso del término “depresión”, argumentando que este encapsula un amplio campo que va desde las depresiones maníaco-depresivas, la psicosis de ansiedad, los episodios depresivos de la *dementia praecox*, hasta las meras “depresiones sintomáticas” (Bertholet, 2012).

Clasificación de los síndromes depresivos

Los trastornos depresivos constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por presentar diferentes grados de estado de ánimo y alteraciones tanto cognitivas como psicomotrices. Actualmente, la depresión se posiciona dentro de las cinco condiciones médicas más discapacitantes en el mundo (Belmaker y Agam., 2008; Berenzon et al., 2013).

Los síndromes depresivos se clasifican en base al Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos Mentales (DSM-V) y la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10). Para el DSM-V, la depresión se considera como un trastorno del estado de ánimo, que se sub clasifica como: trastorno depresivo mayor, trastorno distímico y trastorno depresivo no especificado (American Psychiatric Association., 2014).

De acuerdo al CIE-10 la depresión forma parte de los trastornos del humor (afectivos) y se clasifica en: episodio depresivo leve, moderado, grave sin síntomas psicóticos, grave con síntomas psicóticos y otro tipo de episodios depresivos (Organización Panamericana de la salud., 1999).

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM), es el trastorno psiquiátrico más común, se define como un periodo de por lo menos 2 semanas de estado de ánimo deprimido y/o anhedonia continuo (Dean y Keshavan., 2017). Los criterios utilizados para su diagnóstico se basan en el manual DMS-V-R y la CIE-10, los cuales coinciden con los siguientes puntos:

Síntomas presentados diariamente por un periodo de 2 semanas
Estado de ánimo depresivo o irritable (tristeza profunda)
Disminución del interés en las actividades placenteras y la capacidad de experimentar placer (anhedonia)
Significativo aumento o pérdida de peso
Insomnio o hipersomnia
Agitación o retardo psicomotor
Fatiga o perdida de energía

Sentimientos de inutilidad o de culpa excesiva
Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse
Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio

Tabla 1. Criterios de diagnóstico para la depresión (Modificado de Pérez et al., 2017)

Aproximadamente 350 millones de personas a nivel mundial, lo que corresponde a uno de cada diez adultos, tienen depresión; de los cuales alrededor del 60% no recibe atención médica necesaria (Pérez et al., 2017). La prevalencia del trastorno depresivo mayor varía en todo el mundo yendo de un 3% hasta un 16.9%, sumado a ello la resistencia al tratamiento surge una necesidad sustancial de entender mejor la fisiopatología y los correlatos neurales estructurales y funcionales de los sistemas depresivos (Kessler y Bromet., 2013).

El TDM tiene una etiología compleja, puede tener un origen tanto genético, fisiológico y hormonal o ser promovida por condiciones de estrés y factores psicológicos y sociales. Basados en el mecanismo de acción de los antidepresivos las primeras aproximaciones se basaron en la acción de las aminas biogénicas, debido (Mulinari., 2012). Consecuentemente se evidenció que la vulnerabilidad genética del ambiente aumenta el riesgo de desarrollar el trastorno depresivo, posteriormente se incluiría una teoría entorno al estrés crónico, en la que un deterioro de las neuronas impide la capacidad de realizar adaptaciones necesarias para el correcto funcionamiento del sistema nervioso central (Massart et al., 2012; Levinson., 2006). Dentro del entorno del estrés crónico, se destaca una de las más graves consecuencias de la depresión, el suicidio.

A nivel mundial, cada año se suicidan más de 700 000 personas; mientras que en nuestro país más de la mitad de los suicidios corresponden a personas que padecen depresión. Entre el 2000 y 2013 hubo un aumento en la tasa de suicidios del 1.4%; epidemiológicamente este fenómeno afecta a más del doble de hombres con respecto a las mujeres (Berton y Nestler., 2006; OMS., 2021).

Tratamiento

El uso de medicamentos antidepresivos es el tratamiento convencional. Estos suelen administrarse varias semanas antes de observar una respuesta favorable, se suele incluir la terapia cognitiva, que se ha demostrado es eficaz en aproximadamente el 60% de los pacientes, aunque el 40% de los pacientes presenta una depresión resistente al tratamiento (Cuijpers et al., 2008). Además, a lo largo de la historia los antidepresivos han sido clasificados en: inhibidores selectivos de la recaptura de 5-HT (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina (ISRN), antidepresivos tricíclicos (ATC) e inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) (Grosso., 2013). El efecto de estos fármacos recae en los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos (Tabla 2).

El primer grupo antes mencionado, ISRS, se encarga de bloquear la recaptura neuronal de la serotonina, aumentando su biodisponibilidad (Coryell., 2020). Por otra parte los ISRN se encargan de bloquear la recaptura de la noradrenalina, sus efectos adversos son menores y su administración es sencilla (Turner., 2008).

Los primeros en utilizarse fueron los antidepresivos tricíclicos (ATCs), se emplean en casos graves de depresión. Producen diversos efectos secundarios como la sedación, sequedad de boca, estreñimiento, temblores, hipotensión, entre otros, pero presentan una elevada eficacia, pero es recomendable un tratamiento con dosis bajas y su ajuste en relación a la tolerancia y efecto antidepresivo (Benedi y Romero., 2005).

Finalmente, los inhibidores de la MAO, son los fármacos que se encargan de inhibir la desaminación oxidativa de las 3 clases de aminas biogénicas (noradrenalina, dopamina, 5-HT). Estos suelen ser menos eficaces que los ATC pero presentan mayor eficacia en los casos de depresión atípica, por lo que no se consideran fármacos de primera elección (Benedi y Romero., 2005; Coryell., 2020). Algunos productos de los alimentos como la tiramina, también es metabolizada por la MAO, en consecuencia, los bloqueadores de la MAO, favorecerían incrementos de tiramina en sangre, lo cual casaría crisis hipertensivas y en muchos casos la muerte.

Tipo de tratamiento	Ejemplos	Modo de acción
ISRS	<ul style="list-style-type: none"> • Citalopram (Celexa) • Escitalopram (Lexapro) • Fluoxetina (Prozac) • Paroxetina (Paxil, Pexeva) • Sertralina (Zoloft) 	Inhibición selectiva de la recaptación de la 5-HT
ISRN	<ul style="list-style-type: none"> • Reboxetina 	Inhibición selectiva de la recaptación de la noradrenalina
ATC	<ul style="list-style-type: none"> • Imipramina • Clomipramina • Trimipramina • Desipramina, 	Inhibición de la recaptura de 5-HT, de NA, o mixta.
Inhibidores de la MAO	<ul style="list-style-type: none"> • Trancilcipromina • Fenzelzina 	Impiden que la 5-HT y la NA se metabolicen

Tabla 2. Tratamientos antidepresivos (Modificado de Pérez et al., 2017)

Sin embargo, los tratamientos no farmacológicos como la terapia cognitiva y la psicoterapia interpersonal se han reportado como eficaces, de manera individual o en combinación con el tratamiento farmacológico (Wolf y Hopko., 2008).

Para el caso del TDM resultados de investigaciones clínicas, de la terapia cognitiva conductual, indican que la terapia cognitivo conductual es un tratamiento eficaz que puede influir en la reducción de recaídas y en la recurrencia de episodios depresivos (Gloaguen et al., 1998)

En un ensayo clínico, reportado por Schram en 2008 de pacientes con depresión, las tasas de respuesta de 101 pacientes que recibieron una combinación de psicoterapia interpersonal y farmacoterapia fueron más altas que las de pacientes que recibieron solo el tratamiento de farmacoterapia (Schramm et al., 2008).

Sistema límbico

Los mecanismos moleculares y los circuitos neuronales que intervienen en este trastorno mental son indispensables para explicar su fisiopatología, estos se han explorado tanto en humanos y en modelos roedores. El sistema límbico está implicado en el control de las emociones regulando respuestas autónomas, endocrinas y del comportamiento en situaciones relacionadas en el mantenimiento de la homeostasis, la supervivencia y la reproducción de un organismo (Pérez et al., 2017).

A principios de la década de 1930 se identificó que el sistema límbico desempeñaba un papel crucial respecto a la emoción, en 1937 James Papez describió el “sistema de la emoción”, una vía principal que conecta estructuras cerebrales (amígdala, hipotálamo) el cual se encuentra rodeando el tronco encefálico, de esta manera permite el control cortical de la emoción y a su vez desempeña un rol en la consolidación de la memoria (Palaziduo., 2012).

Su funcionamiento está regulado por vías nerviosas que liberan noradrenalina (NA), dopamina (DA), serotonina (5-HT), entre otros transmisores químicos, que interactúan para generar emociones placenteras y desagradables (Chirirta et al., 2015;). Por ello es también denominado “cerebro emocional”. Está, a su vez, involucrado en procesos como la de formación de la memoria, el control de las emociones, diversos aspectos de la conducta, las motivaciones, la iniciativa, el aprendizaje y la supervivencia (Saavedra et al., 2015).

Diversos reportes de neuroimagen, utilizando resonancia magnética, permitieron observar alteraciones neurobiológicas en pacientes con depresión, entre los que destacan: la reducción total del volumen cerebral, cambios neuroendocrinos, cambios estructurales, cambios celulares y moleculares; estas modificaciones se observan en estructuras como la amígdala, hipocampo, corteza prefrontal y la corteza cingulada anterior (Lorenzetti et al., 2009; Baumann et al., 1999).

Amígdala

La amígdala es una estructura implicada en el procesamiento emocional de las diversas señales sensoriales (pasión, tristeza y miedo) debido a que recibe proyecciones de las áreas relacionadas a asociación sensorial, asociaciones entre los estímulos (Jones y Mishkin., 1972). Tiene conexiones con gran parte del encéfalo y se localiza en la parte interna del lóbulo temporal medial. La integración emocional, en respuesta a un estímulo o respuesta conductual, es su principal función, coordina a las áreas responsables de la respuesta somática de la emoción (Nieuwenhuys et al., 2009).

En el meta-análisis publicado por Hamilton en 2008 incluyó 13 estudios y considero 4 variables de interés: edad, cronicidad, género y medicación, se mostró a pesar de no encontrar diferencias en el volumen de la amígdala entre los pacientes con TDM y el grupo control, hubo una variabilidad en las características dentro de ambos estudios, demostrando que mientras mayor es la proporción de individuos medicados el volumen de la amígdala es mayor en aquellos individuos deprimidos (Hamilton et al., 2008). En el meta-análisis publicado por Hasting en 2004 se identificó que el volumen de la amígdala es menor en pacientes con TDM sin medicación en comparación con los grupos control y también que el volumen es mayor en pacientes con trastorno depresivo medicados (Hastings et al., 2004; Hamilton et al., 2008).

Dichos resultados respaldan la asociación de la depresión está vinculada con la disminución en el volumen de la amígdala así como que el tratamiento farmacológico antidepresivo puede facilitar la neurogénesis o gliogénesis en esta estructura (Hamilton et al., 2008; Díaz y González., 2012).

Hipocampo

Aunque el hipocampo desempeña un papel en la mediación de diversas formas de memoria, también es una estructura asentada en la emocionalidad. Cada vez hay más pruebas de la presencia de al menos dos dominios funcionalmente distintos en

el hipocampo, el dorsal y el ventral. El hipocampo funciona principalmente en los procesos de aprendizaje y memoria, Se ha identificado que el hipocampo ventral, a diferencia del dorsal, tiene una función adicional en el procesamiento emocional y la memoria de trabajo y está implícita a través de su conectividad neural, donde se observa que mantiene conexiones con la corteza prefrontal, la amígdala y otras estructuras subcorticales asociadas con el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) (Bannerman et al., 2004; Moser y Moser.,1993).

Estudios de meta-análisis han establecido la reducción de sustancia blanca en el área hipocampo, así como una asimetría hemisférica como una de las características neurobiológicas de algunos trastornos depresivos: en el caso de los hombres estos presentaron un menor volumen total y sustancia gris en el hipocampo izquierdo, algo no observado en individuos del sexo opuesto (Mckinnon et al., 2009).

Además, se ha observado una disminución de los volúmenes del hipocampo en humanos expuestos a niveles de estrés crónico; lo que corresponde con la hipótesis de que el estrés puede disminuir la neurogenesis conduciendo a una pérdida neuronal del hipocampo (Czeh y Lucassen., 2007).

La reducción del volumen de esta estructura también ha sido reportada en niños y en adultos jóvenes con el TDM (Vythilingam., 2002). Diversos estudios reportan también la reducción en el volumen y densidad celular en otras áreas del sistema nervioso central (tabla 3).

Corteza cerebral

La corteza cerebral es la capa externa del cerebro y es donde las neuronas están colocadas de una forma laminar, para una mejor. Está conformada por neuronas con sus interconexiones que forman una capa milimétrica que recubre la superficie de los hemisferios cerebrales (Muñoz., 2021).

En ella se realizan las funciones más finas sensitivas, motoras y psicológicas. Según su arquitectura se divide en dos hemisferios que son claramente delimitados, también se divide en cuatro lóbulos diferentes: el lóbulo frontal, lóbulo parietal,

lóbulo temporal y lóbulo occipital implicados en el procesamiento sensorial (Muñoz., 2021). El más estudiado y grande en los humanos es el lóbulo frontal, es una región de este lóbulo la corteza prefrontal que tiene participación activa en la conducta adaptativa y en el establecimiento de diversas las características de la personalidad como: la capacidad de abstracción, el juicio, la autocrítica y el cálculo matemático (Goldberg., 2009).

En el proceso evolutivo de las cortezas se debe resaltar su diferenciación en tres zonas: Paleocortex, Arquicortex y Neocortex, este último corresponde a la mayor parte de la superficie cerebral en los mamíferos, con el 90% en los humanos y está conformado por 6 capas de neuronas : la capa I o capa plexiforme externa, contiene escasas células y numerosas fibras horizontales; la capa II o capa granular externa y la capa III o capa piramidal externa, que poseen células piramidales de tamaño pequeño y mediano; la capa IV o capa granular interna que contiene células piramidales y células estrelladas pequeñas; la capa V o capa piramidal interna aloja grandes células piramidales, y por último en la capa VI o capa fusiforme de habitan variedades de células de forma irregular, fusiformes o polimorfos (Lorente de Nó., 1949). Cada uno de estos lóbulos contiene una porción con funciones límbicas, que corresponde a la región más cercana entre ambos hemisferios, de tal manera que se ha descrito un anillo interno y un anillo externo cortical dentro del sistema límbico. Igualmente, dentro de las cortezas que participan en las funciones límbicas se destaca la corteza prefrontal.

Corteza prefrontal

También conocida como corteza frontal granular o corteza frontal asociativa, es parte de la corteza cerebral del área del lóbulo frontal (Figura 1). El término prefrontal aparece por primera vez en la publicación de Ferrier en 1884 (Ferrier y Yeo., 1884; Goldberg., 2009).

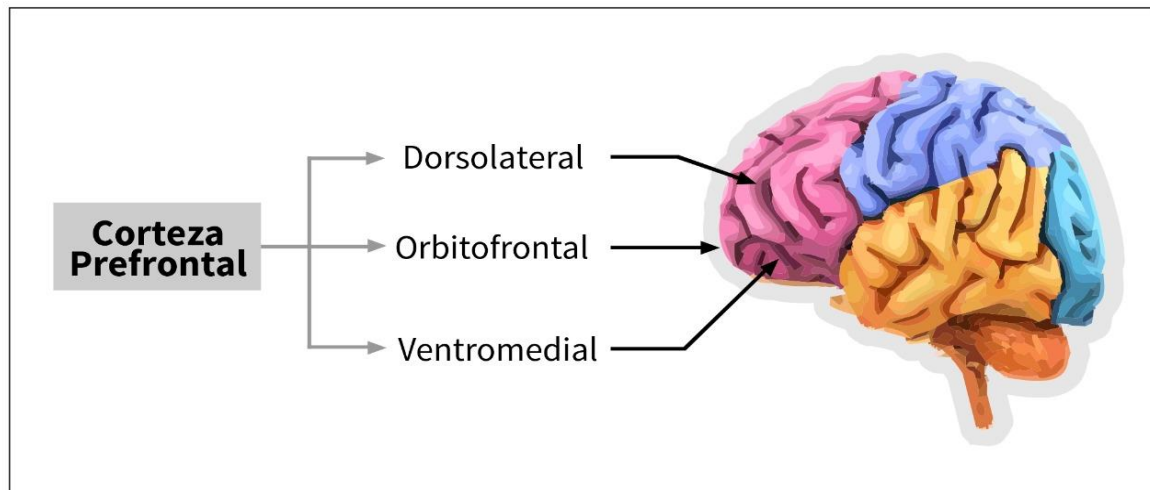


Figura 1. División de la corteza cerebral (modificado de Gratacos., 2020).

Esta región del cerebro es considerada un área de asociación multimodal ya que está encargada de la coordinación de la información que proviene de otras áreas cerebrales, tiene implicaciones en la motivación y búsqueda de satisfacciones, ambas son regiones comunes en personas sanas. Por otro lado, estos procesos desaparecen en individuos con depresión. El uso de tomografía por emisión de positrones PET (Positron Emission Tomography), ha permitido a investigadores encontrar en algunos pacientes un estado de hipo metabolismo en la corteza prefrontal (Gutiérrez y Contreras., 2008), adicionalmente se observó una disminución en la actividad de las zonas dorso medial y dorso antero lateral de la misma (Drevets., 2004). Además, la corteza prefrontal envía proyecciones glutamatérgicas excitatorias a regiones como el hipocampo, la amígdala y el hipotálamo. El envío de proyecciones al hipotálamo sugiere su papel sobre la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal.

Área cerebral implicada	Hallazgo
Capas III y IV de la corteza dorsolateral frontal	Reducción del volumen de la corteza dorsolateral frontal y reducción de la densidad neuronal.
Capas V y VI de la corteza prefrontal	Reducción de la densidad neuronal
Capa VI de la corteza cingulada	Reducción del volumen y de la densidad neuronal
Capa II de la corteza cingulada anterior y en la región CA2 del hipocampo	Reducción del número de interneuronas
Corteza prefrontal, corteza cingulada y amígdala	Reducción en el número de células gliales
Hipocampo	Reducción de su volumen

Tabla 3. Cambios estructurales en la depresión (modificado de Pérez et al, 2017).

El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y su respuesta al estrés

Una de las hipótesis más resaltantes para abordar la depresión, señala que los trastornos depresivos se caracterizan por cambios en el sistema nervioso central como respuesta a niveles crónicos de estrés (Baltazar-Gaytan et al., 2018).

Esta teoría se encuentra sustentada por evidencias epidemiológicas dentro de las cuales destacan la alteración de la función del eje Hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPS) y polimorfismos de genes relacionados con trastornos del estado de ánimo que muestran al estrés como un factor causal para los trastornos del estado de ánimo (Gilbertson et al., 2002; Hatzinger., 2000; Binder y Nemeroff., 2010).

Los eventos estresantes pueden tener un impacto importante en el cerebro, alterando su estructura y función. De esta manera, el estrés crónico, tiene consecuencias cognitivas, que como resultado pueden derivar en trastornos psiquiátricos como el estrés postraumático y la depresión mayor (Chiba y Uchimura., 2016).

En un estudio de 108 hombres y 48 mujeres se observó que a edad temprana y baja condiciones adversas como el maltrato o abuso el estrés ocasiona una disfunción del eje HPS, incrementando el riesgo de desarrollar la depresión mayor en la edad adulta (Shea et al., 2005; Kalinichev., 2002).

El eje HPS es un importante sistema endocrino que regula la respuesta al estrés del organismo, está formado por el hipotálamo, la glándula pituitaria y la glándula suprarrenal (Figura 2). El eje HPA activa y coordina la respuesta al estrés recibiendo e interpretando información de otras áreas del cerebro: la amígdala y el hipocampo (Shea et al., 2005).

Al existir un factor estresante, el núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo libera la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que se encarga de estimular la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) de la hipófisis anterior. Posteriormente la ACTH entra en el torrente sanguíneo y provoca la liberación de glucocorticoides (cortisol en humanos) desde las glándulas suprarrenales (Moore et al., 2018).

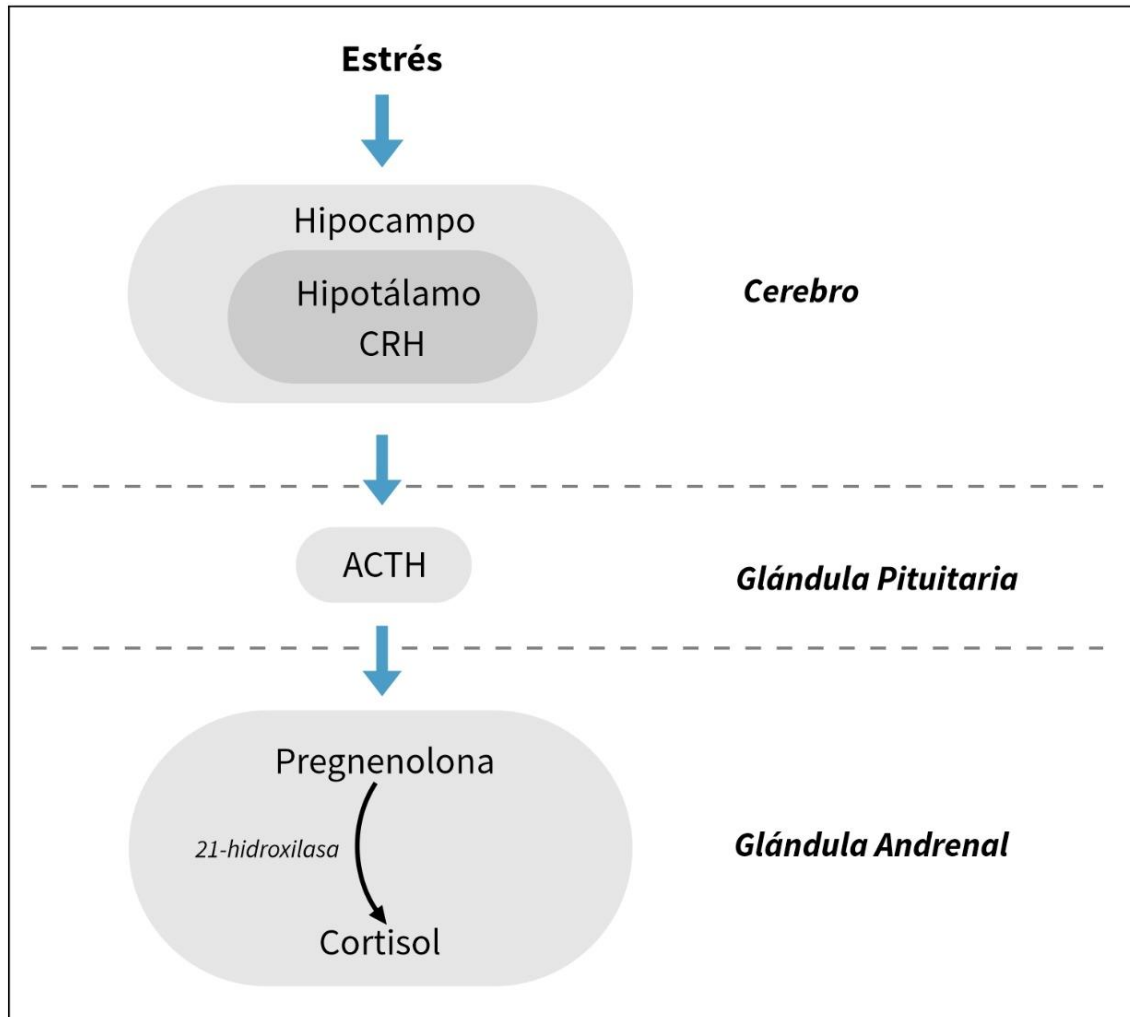


Figura 2. El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPS) (modificado de Shea et al., 2005).

La hiperactividad del eje HPS tiene un efecto negativo en el sistema nervioso central, particularmente, ya que promueve el proceso de atrofia de las proyecciones dendríticas neuronales, disminuye la neuroplasticidad y neurogénesis, generando que diversas funciones cognitivas se alteren al aumentar la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), existe en una producción en exceso de glucocorticoides (GR) y una sobre per activación de sus receptores (Holsboer., 2000; Muneer., 2016).

La falta de la señal inhibitoria sobre la hormona liberadora de corticotropina (CRH), liberada las neuronas parvocelulares en el núcleo paraventricular del hipotálamo promueve una elevación casi inmediata del cortisol en personas deprimidas (Garcia y Leza., 2008). De tal forma que Aihara y cols., reportaron que la administración de dexametasona induce una disminución de la concentración del cortisol en las regiones de la corteza prefrontal e hipocampo y un retorno a la función normal del eje HPS (Vreeburg et al., 2009). A finales del siglo pasado, se sugería que la prueba de supresión a la dexametasona podría ser una prueba de laboratorio para el diagnóstico de la depresión, sin embargo hay más factores que participan en la regulación de este eje.

En un estudio con modelos murinos que posteriormente al ser sometidos a un periodo de estrés mediante descargas eléctricas, se demostró un incremento en la concentración de la hormona corticosterona (hormona del estrés), misma que a su vez incremento los niveles de glutamato en la corteza prefrontal (CPF). A las 24 horas se evidenció que una considerable cantidad de las neuronas de la CPF sufrieron atrofia en sus dendritas y muerte celular (Musazzi et al., 2016). Todo lo cual sugiere que el estrés crónico causa incremento de esta hormona del estrés lo cual da como resultado una reducción en la conectividad a nivel de la corteza prefrontal, lo cual se ve reflejado en su metabolismo.

Hipótesis neurotrófica de la depresión mayor

Las neurotrófinas son proteínas que desempeñan un papel central en la proliferación, la migración, la diferenciación y el mantenimiento de las conexiones que se van presentando durante el desarrollo del cerebro, además influyen los procesos de neurogénesis y la plasticidad neuronal para modular la fuerza y el número de conexiones sinápticas y neurotransmisiones tanto en el sistema nervioso central como en el sistema nervioso periférico (Colucci et al., 2020; Castillo et al., 2011). Dos de ellas son el factor de crecimiento nervioso (NGF) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que es la neurotrófica con mayor

expresión en el cerebro de los mamíferos, de manera específica en la corteza cerebral y el hipocampo (Duman., 2001). En consecuencia se sugiere que la reducción en los niveles de estas neurotrófina (NGF y BDNF), afectan las funciones de las áreas cerebrales límbicas que están implicadas en el control del ánimo y en las funciones cognitivas (Korgaonkar et al., 2014). Se han reportado reducciones en los niveles de BDNF en regiones corticales de pacientes con depresión (Masi & Brovedani., 2011). Sin embargo, resulta interesante, que cuando los pacientes reciben tratamiento y salen de la depresión, los sistemas plásticos se recuperan y al parecer las conexiones se restablecen, debido al papel de estas neurotrófinas. Todo lo cual lo demuestra algunas investigaciones que encontraron una recuperación en los niveles de BDNF en los pacientes que respondieron a un tratamiento antidepresivo (Ninan et al., 2014). Además, algunas investigaciones muestran que, en modelos animales de depresión, la aplicación del BDNF mejora el funcionamiento y el crecimiento de las neuronas serotoninérgicas como consecuencia de la respuesta antidepresivas (Duman et al., 2016). Esto ha permitido de cierta manera, formular la hipótesis neurotrófica de la depresión.

Neurotransmisores “asociados” a la depresión

Dentro de los factores biológicos, hay evidencias que muestran que alteraciones a nivel de neurotransmisores inducen modificaciones estructurales y funcionales en el sistema nervioso (Pérez et al., 2017). De tal forma que la hipótesis acerca de la asociación entre la disminución de neurotransmisores tales como la noradrenalina (NA) y la serotonina (5-HT) en las regiones límbicas del cerebro y la depresión surge aproximadamente a mitad del siglo xx y es respaldada al observar que al haber administrado reserpina, un fármaco antihipertensivo, que agota las reservas de las monoaminas causó episodios depresivos en algunos pacientes (Mulinari., 2012; Nutt., 2002).

La importancia de estos sistemas monoaminérgicos radica en la inervación que tienen en el sistema límbico, los circuitos neuronales prefrontales y estriado, los cuales se encargan de proporcionar las manifestaciones conductuales de los trastornos del estado de ánimo (Nutt., 2002; Schildkraut., 1965).

Serotonina (5-HT)

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es un neurotransmisor que se aisló por primera vez en sangre periférica y es sintetizado a partir del aminoácido L-triptófano, este neurotransmisor es almacenado en vesículas presinápticas que serán liberadas en el espacio sináptico, y actúa sobre receptores pre y post sinápticos serotoninérgicos (Pérez et al., 2017).

La serotonina es fundamental para la modulación de la conducta social, las emociones, el sueño y otras diversas funciones fisiológicas que se ven afectadas en personas con depresión y que ocurre cuando hay una disminución de la misma (Trueta et al., 2012; Pérez et al., 2017; Slattery et al., 2004).

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) actúan de manera terapéutica aumentando la disponibilidad de la 5-HT en la sinapsis y con ello logrando reducir los síntomas depresivos (Chávez et al., 2008). Además, estudios post-mortem proporcionan pruebas adicionales de la reducción en la expresión del receptor 5-HT_{1A} en la corteza prefrontal ventrolateral, la corteza temporal y en el hipocampo, todas ellas implicadas en los trastornos del ánimo (Bowen et al., 1989). Sin embargo, la 5-HT ha sido identificada en el sistema nervioso fetal desempeñando un papel en la señalización del neurodesarrollo, de tal manera que un nivel alterado de serotonina en las primeras etapas puede desencadenar alteraciones morfológicas y conductuales posteriores (Whitaker y Azmitia., 1986; Lesch y Waider., 2012). En consecuencia, es clara la participación de este neurotransmisor en los estados del ánimo, incluyendo la depresión.

Noradrenalina

La noradrenalina o también llamada norepinefrina es una catecolamina que actúa a nivel del sistema nervioso central como un neurotransmisor, el cual es sintetizado a partir del aminoácido L-tirosina, y desempeña un papel importante en la motivación, el nivel de conciencia, la regulación del sueño, el apetito, el aprendizaje y la memoria, funciones que se encuentran alteradas en pacientes con depresión (Guadarrama et al., 2006;). Como sucede con otros neurotransmisores, para poder

llevar a cabo sus funciones la noradrenalina debe ser liberada de las vesículas sinápticas mediante exocitosis y es recapturada por el transportador específico localizado en la membrana presináptica (Hsiung et al., 2003). Y actuar sobre los receptores tanto pre-sinápticos como post-sinápticos para este neurotransmisor. Sin embargo, los antidepresivos con acción sobre este neurotransmisor, ejercen su acción al unirse con gran afinidad a su transportador e inhibir su efecto, logrando prolongar la permanencia de la NA en la hendidura sináptica (Tellez., 2000). Finalmente se lleva a cabo la degradación metabólica de esta catecolamina a través de la acción de la enzima monoamino oxidasa (MAO) o la catecol-O-metil transferasa (COMT), con base a ello se administran fármacos que inhiben a estas enzimas generando una acción antidepresiva que incrementan la disponibilidad de la NA en la sinapsis (Pérez et al., 2017).

Dopamina

La dopamina es otra catecolamina con un papel principalmente como neurotransmisor inhibitorio derivado de la L-tirosina que cumple un rol importante en la regulación de las funciones motoras, cognitivas y emocionales (Díaz & González., 2012). Este neurotransmisor es producido por las neuronas del área ventral tegmental, la cual se encarga de la inervación dopaminérgica especialmente a regiones límbicas. Entre las que se incluyen la corteza prefrontal, el núcleo accumbens, la amígdala e el hipocampo.

Su importancia radica en que esta catecolamina está involucrada en la función motriz mientras que la serotonina y la noradrenalina tienen su impacto en patrones de conducta y función mental (Guadarrama et al., 2006). Pero estos tres neurotransmisores han sido involucrados en la depresión, aunque por relevancia farmacológica, se destaca que la serotonina y la noradrenalina tienen una mayor participación en esta patología afectiva (Figura 3).

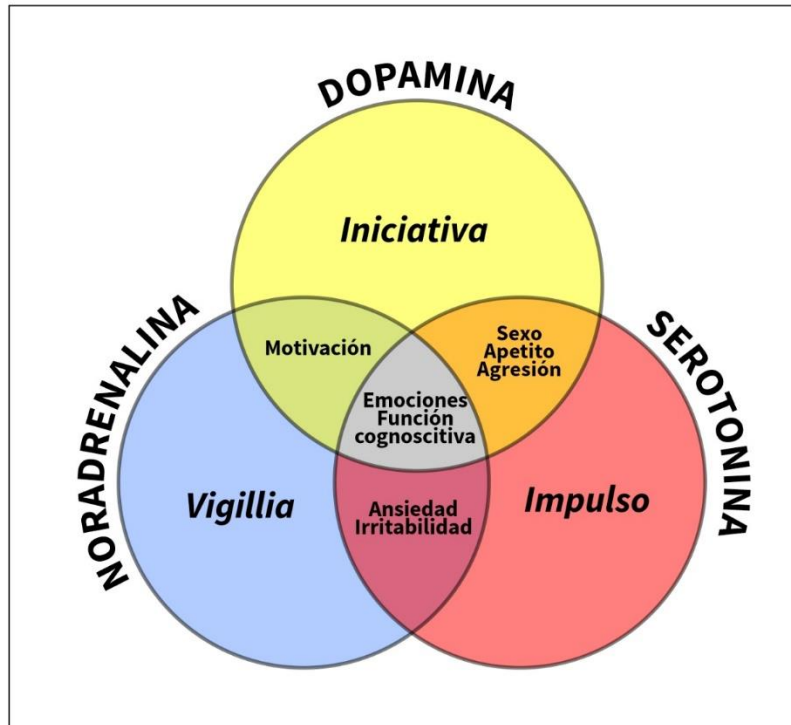


Figura 3. Interacción de los neurotransmisores en la depresión (Modificado de Guadarrama et al., 2006)

Cambios morfológicos asociados a la depresión

Plasticidad de las espinas dendríticas

Las espinas dendríticas son pequeñas protuberancias membranosas ricas en actina en las cuales se producen más del 90% de todas las sinapsis excitatorias que ocurren en el SNC (figura 1) (Valencia et al., 2018; Qiao et al., 2015).



Figura 4. Neurona piramidal de la tercera capa de la corteza prefrontal de rata, en la que se aprecia una moderada cantidad de espinas en las dendritas.

Santiago Ramón y Cajal, mediante el uso del método de impregnación de Golgi, técnica que ayuda a identificar alteraciones morfológicas asociada al SNC fue quien dio nombre a estas estructuras y las describió como “protuberancias postisinápticas” (Rocheftort y Konnert., 2012; González., 2008).

Durante los últimos años se han estudiado y analizado, a partir de la evidencia morfológica previa los diversos enfoques de la fisiología neuronal, Harris y colaboradores (1989) postularon la existencia de tres formas de espinas dendríticas, basadas en la geometría que presentaban: delgadas, gordas y en hongo, sin embargo años más tarde se reportaría el apareamiento de otras como las dobles, las anchas y las ramificadas o perforadas (Figura 2) (González., 2008).

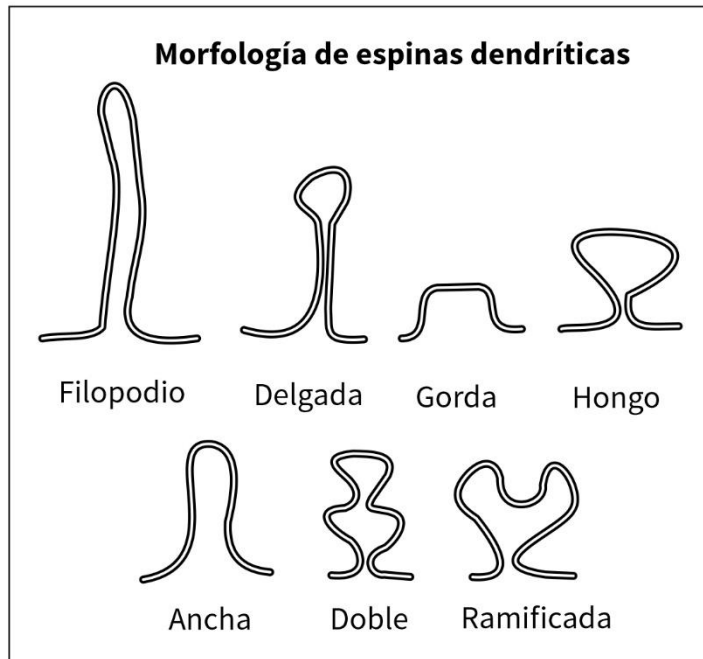


Figura 5. Morfología de espinas dendríticas

Es bien sabido que el número, tamaño y forma de las espinas dendríticas juega un papel muy importante en la plasticidad de las sinapsis, es por ello que con el fin de estandarizar su diferenciación se han aceptado tres clasificaciones: delgadas (thin), en forma de hongo (mushroom), y rechonchas (stubby), todas ellas son las más numerosas en las neuronas del sistema nervioso central. Cada clasificación cuenta con características puntuales que se describen y visualizan en los siguientes esquemas.

Clasificación	Características
Delgadas	<ul style="list-style-type: none"> • Longitud mayor que el diámetro del cuello • Diámetros de la cabeza y cuello son similares • Se consideran espinas inmaduras

	<ul style="list-style-type: none"> • Son espinas de aprendizaje
En forma de hongo	<ul style="list-style-type: none"> • El diámetro de la cabeza es más grande que el del cuello • Espinas de memoria
Rechonchas	<ul style="list-style-type: none"> • Longitud y ancho iguales • Consideradas espinas inmaduras

Tabla 4. Clasificación de espinas dendríticas y sus características.

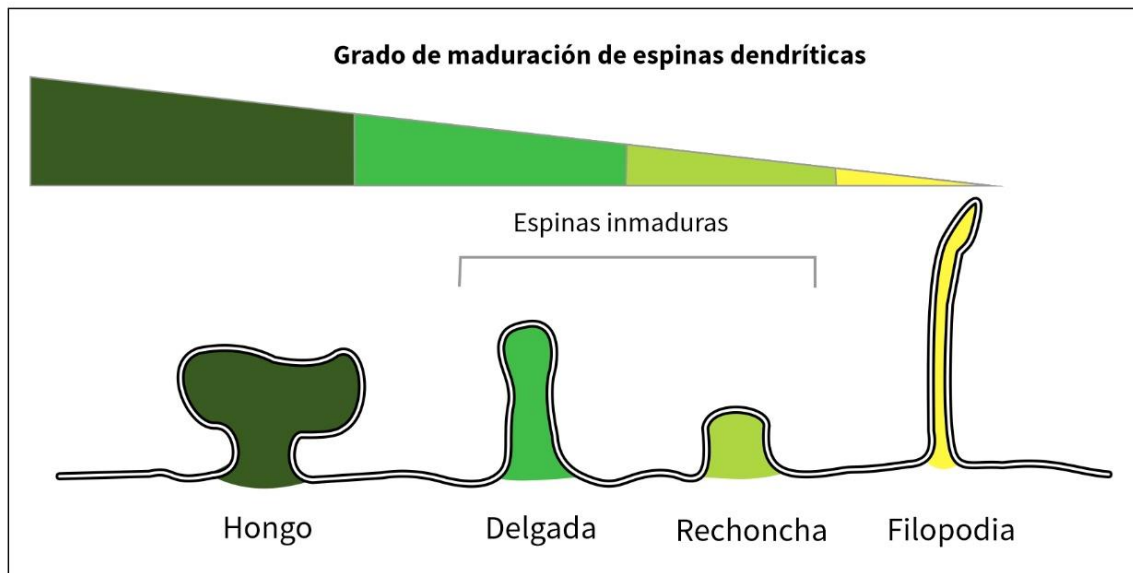


Figura 6. Diagrama de espinas dendríticas. Las espinas dendríticas son categorizadas en hongo, delgadas, y espinas rechonchas. Filopodia son las precursoras de espinas dendríticas.

La densidad espinosa (DE) varía de acuerdo a cada neurona, su estimación se realiza mediante técnicas como Golgi, fluorescencia, microscopia confocal entre

otras (Valencia et al., 2018). Se estima que la densidad normal oscila entre 0.2 y 3.5 espinas por 1 μm de dendrita dependiendo del tipo de neurona, la edad y la posición a lo largo de la dendrita al igual que el método de recuento que se utilice (Qiao et al., 2015).

Alteraciones morfológicas de las espinas dendríticas durante la depresión.

Existen 2 categorías para clasificar las alteraciones patológicas de las espinas dendríticas: aquellas que afectan su distribución, es decir, hay un incremento o disminución en la densidad, y las que afectan su morfología de manera que se presentan cambios en el tamaño, forma, hipertrofia del aparato espinoso entre otras (Fiala., 2002).

En modelos animales de depresión se han observado presentes ambas categorías:

a) Alteraciones en el hipocampo y en las espinas dendríticas en CA1 y CA3.

Estudios muestran que el hipocampo de los roedores contiene altos niveles de receptores a glucocorticoides (GRs), es por ello que una exposición crónica a glucocorticoides en ratas genera que desarrollen comportamientos análogos a la depresión y provoca que haya déficits sinápticos en el mismo. Por otro lado, se encuentran receptores similares a mineralocorticoides (MRs), y pese a que la afinidad de los MRs es más alta que la de los GRs es este último el que se activa después del estrés.

En conclusión, una exposición prolongada a glucocorticoides y a estrés crónico deterioran la función del hipocampo hecho que colabora a la alteración del eje HPA.

La disminución que ocurre en las ramificaciones dendríticas que se presentan es personas con depresión ocasiona que su hipocampo sea significativamente más pequeño comparado al de personas sanas (Lorenzetti et al., 2009). Las dendritas CA3 son más sensibles al estrés crónico que las dendritas CA1 y su diferencia radica en los niveles aferentes/ eferentes de GRs, receptores NMDA, receptores 5-HT y tonos inhibidores de GABA. Además, algunos reportes muestran que el estrés

crónico por restricción causa una disminución en la densidad de espinas dendríticas en las espinas delgadas y en forma de hongo en las neuronas piramidales en la región CA1, sin embargo no se ve afectada la densidad de espinas en el área CA3 (Qiao et al., 2015).

b) Alteraciones en la corteza prefrontal

La corteza prefrontal (PFC) se encuentra dividida en cíngulo anterior, prelimbica (PL) e infralimbico, esto en la rata, mientras que en los primates se divide en orbitofrontal, dorsolateral y ventral media. Además, reportes indican que el volumen de la PFC se encuentra disminuido en pacientes masculinos con depresión, pero no en pacientes femeninos (Carlson et al., 2015). Lo cual nos implica que el impacto de esta patología psiquiátrica también muestra diferenciación sexual, ya que es probable que los estrógenos reduzcan los cambios morfológicos por el estrés de este trastorno. Apoyando esta conclusión, se ha demostrado que el estrés crónico por restricción de movimiento en la rata causa alteraciones morfológicas en las espinas con una disminución en el volumen de las espinas en la PFC de ratas macho.

c) Alteraciones en la corteza orbito- frontal

La corteza orbito- frontal (OFC) está involucrada en funciones cognitivas, la toma de decisiones y el procesamiento emocional. Estudios de neuroimagen muestran que la OFC está involucrada en la fisiopatología de la depresión mayor, encontrándose una disminución en su volumen y en las neuronas piramidales tanto de la capa III como de la capa V (Cotter et al., 2005). Además, el estrés crónico por restricción del movimiento causa un aumento del 43% en la arborización dendrítica en neuronas de la OFC, efecto contrario al causado en la corteza prefrontal dorsolateral, en la cual provoca un 20% de retracción en la arborización dendrítica (Qiao et al., 2015).

d) Alteraciones en la amígdala

Los estudios en animales muestran que el estrés crónico generalmente resulta en un incremento de la densidad de las espinas y una mayor arborización dendrítica en la amígdala. Además, un reciente reporte muestra que el estrés crónico por restricción del movimiento causa una disminución de la densidad de espinas en las neuronas del núcleo central de la amígdala con una reducción de las espinas tipo delgadas y un incremento de las espinas tipo anchas (Moreno-Martínez et al., 2021).

Mecanismos moleculares asociados a las alteraciones morfológicas de las espinas dendríticas

Pese a que los mecanismos moleculares acerca de la pérdida y retracción de las espinas dendríticas no son bien entendidos, se conoce que la expresión de varios genes relacionados a la sinapsis se ve disminuida en la corteza prefrontal (CPF) postmortem de individuos que presentaban depresión mayor. Uno de ellos es el gen GATA 1, un represor transcripcional cuyo rol está implicado en la formación de espinas dendríticas y el mantenimiento de la arborización dendrítica, por otro lado, hay muchas proteínas sinápticas entre ellas Kalirin-7, espinofilina, Homer1, cofilina, Rac-1, cadherina, p-Akt, p-GSK-3 β , p-Erk1/2, PKC, NCAM, PSA-NCAM, SNAP-25, SNAP-29, VAMP1/2, syntaxina 1A, sinaptofisina, sinapsina 1, Vglut2, GluR1, GluR2, NR1, NR2A, NR2B, etc., la expresión de estas proteínas mismas que juegan un papel en la plasticidad sináptica se ven alteradas debido al estrés crónico, trayendo como consecuencia una pérdida de espinas dendríticas (Qiao et al., 2016; Pawlak et al., 2005).

IV. Conclusiones

Los estudios realizados y analizados con tecnología de imagen, así como avances moleculares han contribuido a entender y esclarecer los diversos mecanismos implicados en la depresión. No obstante, queda claro que hace falta realizar más investigaciones que nos permitan comprender la neurobiología, farmacología, genética, morfología y fisiología de este trastorno.

Aun cuando no se ha encontrado una prueba directa que nos lleve a encontrar la causa exacta de la depresión, existen evidencias y estudios que permiten formular las diversas hipótesis acerca de los mecanismos fisiopatológicos que involucran a este trastorno, y cuyos avances han sido plasmados en esta revisión.

Hasta ahora no hay una explicación que pueda aunar todos los descubrimientos mencionados, esto nos lleva a concluir que la depresión es un trastorno multifactorial, lo que a su vez explicaría el hecho de que no todos los pacientes respondan de la misma manera a los tratamientos sugeridos.

Pese a ello, la bibliografía respecto a este tema cada día aumenta considerablemente y surgen nuevos descubrimientos.

V. Perspectivas

- El desarrollo de terapias basadas y dirigidas es un campo nuevo de investigación por lo que requiere la validación de sus moléculas dianas y la mejora en la eficacia de los sistemas de entrega.
- La mayoría de las investigaciones consultadas para la elaboración de este proyecto están enfocadas en estudiar los efectos de múltiples fármacos en diferentes estadios del tratamiento y bajo condiciones distintas, sin embargo, esto ha generado que los resultados obtenidos sean tanto favorables como contradictorios aun tratándose del mismo medicamento, por ello se debe hacer hincapié en el análisis del mismo tratamiento bajo las mismas condiciones.
- Para limitaciones de este proyecto, solo se abordaron los neurotransmisores más relevantes, sin embargo, es importante recalcar la importancia de otros neurotransmisores conocidos hasta el momento.
- Por último, el estudio de los efectos que genera la depresión en todo el organismo y no solo en la función cerebral nos permitiría ahondar más en este padecimiento.

VI. Anexo. Infografía



VII. Bibliografía

Aihara, M., Ida, I., Yuuki, N., Oshima, A., Kumano, H., Takahashi, K., & Mikuni, M. (2007). HPA axis dysfunction in unmedicated major depressive disorder and its normalization by pharmacotherapy correlates with alteration of neural activity in prefrontal cortex and limbic/paralimbic regions. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 155(3).

American Psychiatric Association. (2014). *DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*.

Arrieta, K., Diaz, S., & Gonzalez, F. (2014). Síntomas de depresión y ansiedad en jóvenes universitarios: prevalencia y factores relacionados. *Rev Clin Med Fam*, 7(1).

Baltazar-Gaytan, E., Aguilar-Alonso, P., Brambila, E., Tendilla-Beltran, H., Vázquez-Roque, R. A., Morales-Medina, J. C., ... & Flores, G. (2019). Increased cell number with reduced nitric oxide level and augmented superoxide dismutase activity in the anterior-pituitary region of young suicide completers. *Journal of chemical neuroanatomy*, 96, 7-15.

Bannerman, D. M., Rawlins, J. N. P., McHugh, S. B., Deacon, R. M. J., Yee, B. K., Bast, T., & Feldon, J. (2004). Regional dissociations within the hippocampus—memory and anxiety. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 28(3).

Baumann, B., Danos, P., Krell, D., Diekmann, S., Leschinger, A., Stauch, R., Wurthmann, C., Bernstein, HG., & Bogerts, B. (1999). Reduced volumen of limbic system-affiliated basal ganglia in mood disorders: preliminary data from a postmortem study. *Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 11(1).

Belmaker, R. H., & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *The New England journal of medicine*, 358(1).

Benavides, P. (2017). La depresión, evolución del concepto desde la melancolía hasta la depresión como enfermedad física. *Revistapuce*, 171–188.

Berenzon, L., Robles, R., & Medina, M. (2013). Depresión: estado del conocimiento y la necesidad de políticas públicas y planes de acción en México. *Salud Publica de México*, 55(1).

Bertholet, R. (2012). La depresión, una lectura desde el psicoanálisis. *Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Rosario*, 89–91.

Berton, O., & Nestler, E. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7(2).

Binder, E., Nemeroff, C. (2010). The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry*, 15 (6).

Bowen, D. M., Najlerahim, A., Procter, A. W., Francis, P. T., & Murphy, E. (1989). Circumscribed changes of the cerebral cortex in neuropsychiatric disorders of later life. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86(23), 9504-9508.

Carlson, J. M., Depetro, E., Maxwell, J., Harmon-Jones, E., & Hajcak, G. (2015). Gender moderates the association between dorsal medial prefrontal cortex volume and depressive symptoms in a subclinical sample. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 233(2), 285-288.

Castañeda, G. A., Jares, R. E. P., & Medina, J. A. V. (2010). Factor neurotrófico derivado del cerebro en el trastorno depresivo mayor. *El residente*, 5(1), 19-21

Castillo-Padilla, D. V., & Rivas-Arancibia, S. (2011). Interacción entre los factores neurotróficos y las especies reactivas de oxígeno en los mecanismos de muerte y proliferación celular. *Archivos de Neurociencias*, 16(1), 26-32.

Chavez-Leon, E., Ontiveros Uribe, M. P., & Serrano Gómez, C. (2008). Selective serotonin reuptake inhibitors antidepressants (SSRIs). *Salud mental*, 31(4), 307-319.

Chiba, H., Oe, M., & Uchimura, N. (2016). Patients with posttraumatic stress disorder with comorbid major depressive disorder require a higher dose of psychotropic drugs. *Kurume Med J*, 62(1-2).

Chirita, AL., Gheorman, V., Bondari, D., & Rogovenau, I. (2015). Current understanding of the neurobiology of major depressive disorder. *Rom Morphol Embryol*, 56.

Colucci-D'Amato, L., Speranza, L., & Volpicelli, F. (2020). Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7777.

Coryell, W. (2020). Tratamiento farmacológico de la depresión. Manual MSD. Versión para profesionales.

Cotter, D., Hudson, L., & Landau, S. (2005). Evidence for orbitofrontal pathology in bipolar disorder and major depression, but not in schizophrenia. *Bipolar disorders*, 7(4), 358-369.

Cuijpers, P., Van Straten, A., Andersson, G., & Van Oppen, P. (2008). Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *Journal of consulting and clinical psychology*, 76(6).

Czéh, B., & Lucassen, P. J. (2007). What causes the hippocampal volume decrease in depression?. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 257(5), 250-260.

Dean, J., & Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian journal of psychiatry*, 27.

Díaz, B. A. & González, C. (2012). Actualidades en neurobiología de la depresión. *Revista Latinoamericana de Psiquiatría*, 11(3).

Drevets, WC. (2004). Neuroplasticity in mood disorders. *Dialogues Clin Neurosci*, 6(2):199-216.

Duman, R. S., Aghajanian, G. K., Sanacora, G., & Krystal, J. H. (2016). Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nature medicine*, 22(3), 238-249.

Duman, R. S., Nakagawa, S., & Malberg, J. (2001). Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology*, 25(6), 836-844.

Evans-Lacko, S., Aguilar-Gaxiola, S., & Al-Hamzawi, A. (2018). Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and

substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Psychol Med.* 48(9).

Ferrier, D., Yeo, G. F. (1884). The effects of lesions of different regions of the cerebral hemispheres. *Proceedings of the Royal Society of London* Vol. 36, pp. 222-224.

Fiala, J. C., Spacek, J., & Harris, K. M. (2002). Dendritic spine pathology: cause or consequence of neurological disorders? *Brain research reviews*, 39(1), 29-54.

Garcia, B., & Leza, J. (2008). Inflammatory/ anti-inflammatory mechanisms in the brain following exposure to stress. *Rev Neurol*, 46.

Gilbertson, M., Shenton, M., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N., Orr, S., & et al. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci*, 5.

Gloaguen, V., Cottraux, J., Cucherat, M., & Blackburn, I. M. (1998). A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *Journal of affective disorders*, 49(1).

Goldberg, E. (2009). *The new executive brain: Frontal lobes in a complex world*. Oxford University Press.

Gonzalez, I. (2008). Las espinas dendríticas y la memoria: un largo camino por recorrer. *Ciencia*.

Gratacós, Marcel. (28 de febrero de 2020). Corteza prefrontal: anatomía, funciones y lesiones. *Lifeder*. Recuperado de: <https://www.lifeder.com/corteza-prefrontal/>.

Grosso, P. (2013). Antidepresivos. *Escuela universitaria de tecnología médica. Farmacología y terapéutica*.

Guadarrama, L., Escobar, A., & Zhang, L. (2006). Bases neuroquímicas y neuroanatómicas. *Rev Fac Med*, 49(2).

Gutiérrez-García, A. G., & Contreras, C. M. (2008). El suicidio y algunos de sus correlatos neurobiológicos. Primera parte. *Salud mental*, 31(4), 321-330.

Hamilton, J.P., Siemer, M., & Gotlib, I.H. (2008) Amygdala volumen in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry*, 13(11).

Hastings, R. S., Parsey, R. V., Oquendo, M. A., Arango, V., & Mann, J. J. (2004). Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 29(5).

Hatzinger, M. (2000). Neuropeptides and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system: review of recent research strategies in depression. *World J Biol Psychiatry*, 1.

Holsboer F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23 (5).

Hsiung, S. C., Adlersberg, M., Arango, V., Mann, J. J., Tamir, H., & Liu, K. P. (2003). Attenuated 5-HT_{1A} receptor signaling in brains of suicide victims: involvement of adenylyl cyclase, phosphatidylinositol 3-kinase, Akt and mitogen-activated protein kinase. *Journal of neurochemistry*, 87(1), 182-194.

Jones, B., & Mishkin, M. (1972). Limbic lesions and the problem of stimulus—reinforcement associations. *Experimental neurology*, 36(2).

Kalinichev, M., Easterling, K., Plotsky, P., & Holtzman, S. (2002). Long-lasting changes in stress-induced corticosterone response and anxiety-like behaviors as a consequence of neonatal maternal separation in Long–Evans rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 73(1).

Kessler, R., & Bromet, E. (2013). The epidemiology of depression across cultures.

Korgaonkar, M. S., Fornito, A., Williams, L. M., & Grieve, S. M. (2014). Abnormal structural networks characterize major depressive disorder: a connectome analysis. *Biological psychiatry*, 76(7), 567-574.

Lesch, K. P., & Waider, J. (2012). Serotonin in the modulation of neural plasticity and networks: implications for neurodevelopmental disorders. *Neuron*, 76(1), 175-191.

Levinson, D. F. (2006). The genetics of depression: a review. *Biological psychiatry*, 60(2), 84-92.

Lorente de Nó R. (1949). Cerebral cortex: architecture, intracortical

Lorenzetti, V., Allen, N. B., Fornito, A., & Yücel, M. (2009). Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *Journal of affective disorders*, 117(1-2).

Masi, G., & Brovedani, P. (2011). The hippocampus, neurotrophic factors and depression. *CNS drugs*, 25(11), 913-931.

Massart, R., Mongeau, R., & Lanfumey, L. (2012). Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*.

McKinnon, M. C., Yucel, K., Nazarov, A., & MacQueen, G. M. (2009). A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 34(1), 41-54.

Moore, A., Beidler, J., & Hong, M. (2018). Resveratrol and Depression in Animal Models: A Systematic Review of the Biological Mechanisms. *Molecules*, 23(9).

Moreno-Martínez, S., Tendilla-Beltrán, H., Sandoval, V., Flores, G., & Terrón, J. A. (2022). Chronic restraint stress induces anxiety-like behavior and remodeling of dendritic spines in the central nucleus of the amygdala. *Behavioural Brain Research*, 416, 113523.

Moser, E., Moser, MB., & Andersen, P. (1993). Spatial learning impairment parallels the magnitude of dorsal hippocampal lesions, but is hardly present following ventral lesions. *J Neurosci*, 13.

Mulinari, S. (2012). Monoamine theories of depression: historical impact on biomedical research. *Journal of the History of the Neurosciences*, 21(4).

Muneer, A. (2016). The Neurobiology of Bipolar Disorder: An Integrated Approach. *Chonnam Med J*, 52(1).

Muñoz, S. (2021). La corteza cerebral: morfología, histología y localización. *Fisiología y neurociencias*. Consultado el 28 de noviembre de 2021 en: <https://www.psicoactiva.com/blog/la-corteza-cerebral-morfologia-histologia-localizacion-funcional/>.

Musazzi, L., Tornese, P., Sala, N., Popoli, M. (2016). Acute stress is not acute: sustained enhancement of glutamate release after acute stress involves readily releasable pool size and synapsin I activation. *Mol Psychiatry*.

Nieuwenhuys, Voogd & van Huijzen (2009). *El Sistema Nervioso Central Humano*. 4ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid.

Ninan, P. T., Shelton, R. C., Bao, W., & Guico-Pabia, C. J. (2014). BDNF, interleukin-6, and salivary cortisol levels in depressed patients treated with desvenlafaxine. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 48, 86-91.

Nutt, D. (2002). The neuropharmacology of serotonin and noradrenaline in depression. *International Clinical Psychopharmacology*.

Organización Mundial de la Salud. (2017). Depresión: hablemos. Recuperado de: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=13102:depression-lets-talk-says-who-as-depression-tops-list-of-causes-of-ill-health.

Organización Mundial de la Salud. (2021). Depresión. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>.

Organización Panamericana de la Salud. (1995). Clasificación estadística internacional de las enfermedades y problemas relacionados con la salud (CIE- 10).

- Palazidou, E. (2012). The neurobiology of depression. *British medical bulletin*.
- Pawlak, R., Rao, B. S., Melchor, J. P., Chattarji, S., McEwen, B., & Strickland, S. (2005). Tissue plasminogen activator and plasminogen mediate stress-induced decline of neuronal and cognitive functions in the mouse hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(50), 18201-18206.
- Pérez-Padilla, E., Cervantes-Ramírez, V., Hijuelos-García, N., Pineda-Cortes, J., & Salgado-Burgos, H. (2017). Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión mayor. *Revista biomédica*, *28*(2).
- Polaino-Lorente, A. (1988). *La depresión* [Libro electrónico]. Barcelona: Martínez Roca, D.L. (<http://opendata.dspace.ceu.es/handle/10637/1838>)
- Qiao, H., Li, M. X., Xu, C., Chen, H. B., An, S. C., & Ma, X. M. (2016). Dendritic spines in depression: what we learned from animal models. *Neural plasticity*, *2016*.
- Ramírez, J. D. J. M., García, R. R., Mejía, L. M. O., & Botello, G. A. L. (2006). Hacia la prevención de la depresión. A partir del estudio de los factores asociados a la presencia del síntoma depresión. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, *11*(2), 45-54.
- Real Academia Española: Diccionario de la lengua española. (2021). Depresión. Recuperado de: <https://dle.rae.es/depresi%C3%B3n>.
- Rocheffort, N. L., & Konnerth, A. (2012). Dendritic spines: from structure to in vivo function. *EMBO reports*, *13*(8), 699-708.
- Saavedra, J., & Diaz, W., Zuñiga, L., Navia, C., & Zamora, T. (2015). Correlacion funcional del sistema límbico con la emoción, el aprendizaje y la memoria. *Morfología*, *7*(2).
- Schildkraut, J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence.

Schramm, E., Schneider, D., Zobel, I., van Calker, D., Dykieriek, P., Kech, S., ... & Berger, M. (2008). Efficacy of interpersonal psychotherapy plus pharmacotherapy in chronically depressed inpatients. *Journal of Affective Disorders*.

Shea, A., Walsh, C., Macmillan, H., & Steiner, M. (2005). Child maltreatment and HPA axis dysregulation: relationship to major depressive disorder and post-traumatic stress disorder in females. *Psychoneuroendocrinology*, 30 (2).

Silva, D., Vicente, B., & Valdivia, M. (2015). Factor neurotrófico derivado del cerebro como marcador de conducta suicida en pacientes con trastorno depresivo mayor. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 53(1), 44-52.

Slattery, D., Hudson, A., & Nutt, D. (2004). The evolution of antidepressant mechanisms. *Fundam Clin Pharmacol*, 18(1).

System. London: Ed. Oxford University Press; p. 288-300. 188.

Tellez, J. (2000). Noradrenaline its role in depression. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 29.

Trueta, C., & Cercós, M. G. (2012). Regulación de la liberación de serotonina en distintos compartimientos neuronales. *Salud mental*, 35(5), 435-443.

Turner, E. H., & Rosenthal, R. (2008). Efficacy of antidepressants. *BMJ (Clinical research ed.)*.

Valencia, R., Colín, L., & Fortoul van der Goes, T. (2018). Las espinas dendríticas, su función y algunas alteraciones. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 61(1), 46-55.

Vol. 36, pp. 222-224.

Vreeburg, S., Hoogendijk, W., Van Pelt, J., Derijk, R., Verhagen, J., Van Dyck, R., *et al.* (2009). Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry*. 66 (6).

Vythilingam, M., Heim, C., Newport, J., Miller, A. H., Anderson, E., Bronen, R., ... & Bremner, J. D. (2002). Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *American Journal of Psychiatry*, *159*(12), 2072-2080.

Whitaker-Azmitia, P. M., & Azmitia, E. C. (1986). Autoregulation of fetal serotonergic neuronal development: role of high affinity serotonin receptors. *Neuroscience letters*, *67*(3), 307-312.

Wolf, N. J., & Hopko, D. R. (2008). Psychosocial and pharmacological interventions for depressed adults in primary care: a critical review. *Clinical psychology review*, *28*(1).

Zoch, C. (2002). Depresión. Universidad de Costa Rica. Consultado en: <https://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/textos/depresion2005.pdf>.