

Bases neurológicas de la depresión

Aimara Matos

Estudiante de la Escuela de Psicología UCAB

Gabriela Manzano

Estudiante de la Escuela de Psicología UCAB

Resumen

La depresión endógena representa un amplio y complejo panorama cuyo origen es parcialmente desconocido. A pesar de esto, existen variadas génesis que han protagonizado el conocimiento científico los últimos años, siendo estas, en primer lugar, las disfunciones monoaminérgicas. Estas consisten principalmente en los bajos niveles de neurotransmisión sináptica de las aminas a nivel neurológico, tal y como es expuesto en la hipótesis de las monoaminas. En segundo lugar, se encuentran las alteraciones neuroendocrinas, las cuales indican una disminución en los niveles de secreción de ciertas hormonas en el eje hipotálamico-hipofisiario-suprarrenal, en especial el cortisol. Por último, en tercer lugar, se encuentran las alteraciones neuroanatómicas, las cuales están relacionadas a disfunciones en circuitos anatómicos tales como el circuito límbico-talámico-cortical, y en estructuras puntuales tales como el hipocampo y la amígdala. A su vez, este trastorno cuenta con variados tratamientos tradicionales a nivel fisiológico, tales como los inhibidores de IMAO, los cuales se encargan de disminuir la actividad de la enzima MAO, encargada de degradar vesículas de neurotransmisores. Otros antidepresivos tradicionales son los inhibidores de recaptación de serotonina y los antidepresivos tricíclicos, los cuales se encargan de aumentar la concentración de serotonina y de noradrenalina con serotonina respectivamente en el espacio sináptico, a través de evitar que estos neurotransmisores sean recaptados por su neurona pre-sináptica. Sin embargo, en los últimos años se ha innovado al crear nuevos antidepresivos más eficaces tales como la ketamina, logrando así el desarrollo de la neuroplasticidad como un hallazgo útil para el tratamiento de la depresión. Por último, serán discutidos dos de las escalas existentes para medir la depresión, siendo estas la escala de Hamilton y el inventario de Beck, las más usadas y reconocidas a nivel psicológico.

Palabras clave: fisiopatología de la depresión, disfunción monoaminérgica, neuroanatomía, neuroendocrinología, cortisol.

Neurological bases of depression

Abstract

The endogenous depression represents a wide and complex panorama whose origin is partially unknown. In spite of this, there are several genesis that have led the scientific knowledge in the last years, being these, in the first place, the mono-aminergic dysfunctions. These consist mainly of the low levels of synaptic neurotransmission of amines at the neurological level, as it is exposed in the hypothesis of the monoamines. Secondly, there are the neuroendocrine alterations, which indicate a decrease in the levels of secretion of certain hormones in the hypothalamic-hypophyseal-suprarenal axis, especially cortisol. Finally, thirdly, there are the neuroanatomical alterations, which are related to dysfunctions in anatomical circuits such as the limbic-thalamic-cortical circuit, and in point structures such as the hippocampus and the amygdala. In turn, this disorder has various traditional treatments at the physiological level, such as MAOI inhibitors, which are responsible for reducing the activity of the MAO enzyme, which degrades neurotransmitter vesicles. Other traditional antidepressants are serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants, which are responsible for increasing the concentration of serotonin and noradrenaline with serotonin respectively in the synaptic space, by preventing these neurotransmitters from being reuptake by their pre-synaptic neuron. However, in recent years innovation has been made in creating new and more effective antidepressants such as ketamine, thus achieving the development of neuroplasticity as a useful finding for the treatment of depression. Finally, two of the existing scales to measure depression will be discussed, being these the Hamilton scale and the Beck inventory, the most used and recognized at a psychological level.

Keywords: physiopathology of depression, mono-aminergic dysfunction, neuroanatomy, neuroendocrinology, cortisol.

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud, una de las enfermedades más comunes a nivel mundial es la depresión, donde más de 300 millones de personas la padecen y se caracterizan por sufrir de síntomas como la falta de interés y alteraciones del estado de ánimo. Estas afectan la forma en que las personas afrontan su vida, tanto social como profesionalmente. Cuando se trata de casos graves, las personas con depresión llegan a sufrir complicaciones en la memoria a corto plazo, en las habilidades motoras, en la confrontación de los problemas e incluso pueden llegar a casos extremos como el suicidio. (Caligiuri & Ellwanger, 2000; Lisa & Klaus, 2009; Lam, Kennedy, McIntyre & Khullar, 2014; Organización Mundial de la Salud, 2018; Briere, Kwon, Semple, Smith & Godbout, 2019) citados por (Zhang, 2019, p. 42)

Es por ello que el objetivo del presente artículo de revisión, es exponer la actualidad científica sobre las bases que sustentan el ámbito neurológico de trastornos afectivos como la depresión.

Esto se realizará mediante la exposición teórica de las génesis más resaltantes de esta enfermedad, siendo estas las disfunciones monoaminérgicas, las alteraciones neuroendocrinas y las neuroanatómicas. Así como también se tocará el papel fundamental que juega la genética y la neuroplasticidad en este panorama.

Asimismo, se desarrollarán los distintos antidepresivos existentes, de los cuales se tratarán los tradicionales y los más innovadores hasta el momento.

Por último, no se dejará de lado los distintos métodos de medición del constructo de depresión existente, desarrollando específicamente a la escala para de depresión de Hamilton y de Beck.

Fundamentación teórica

Etiología de la depresión

Con el fin de obtener una visión panorámica de todo lo que abarca el trastorno depresivo es fundamental considerar dos ramificaciones elementales que se desprenden de los causantes de dicha enfermedad: la depresión exógena y endógena. (Guadarrama, Escobar & Zhang, 2006, p. 66). La depresión exógena o reactiva se refiere a la enfermedad causada principalmente por estresores psicosociales o eventos ambientales bien definidos. Por otro lado, la depresión endógena, la cual será la que se desarrollará a lo largo de este artículo de revisión, se refiere a la depresión que no tiene causa externa manifiesta, indicando una alteración biológica subyacente en el individuo (Guadarrama et al, 2006, p. 66).

A su vez, los desencadenantes de la depresión endógena se pueden desglosar en numerosos factores que juegan un rol fundamental en la fisiopatología de la depresión. Los autores de la literatura consultada no están completamente en sintonía con respecto a las variadas fuentes de la depresión endógena, sin embargo, sí coinciden indudablemente en el papel elemental de las monoaminas, sustancias endocrinas y disfunciones neuroanatómicas en la dinámica fisiológica de la depresión. Debido a ello, estas serán las que se van a profundizar en el presente artículo de revisión.

Tres de los autores de la literatura consultada (Pérez, 2017, p. 9; Sequeira & Fornaguera, 2009, p. 463; Zhang, 2019, p.43), utilizan modelos para representar las distintas causas de la depresión, sin embargo, estos no coinciden en uno solo. Es por ello que a continuación se presentarán los modelos disponibles.

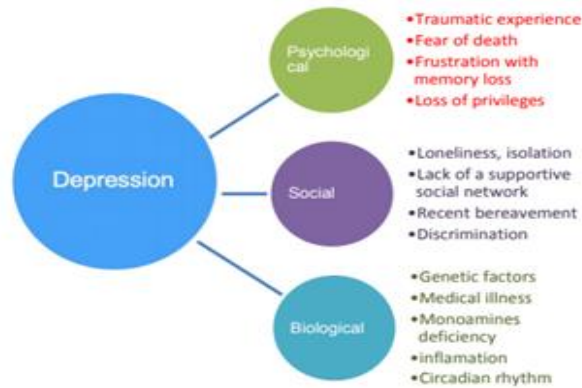


Figura 1: Fuente: Zhang, 2019, p. 43



Figura 2: Fuente: Pérez, 2017, p. 9.

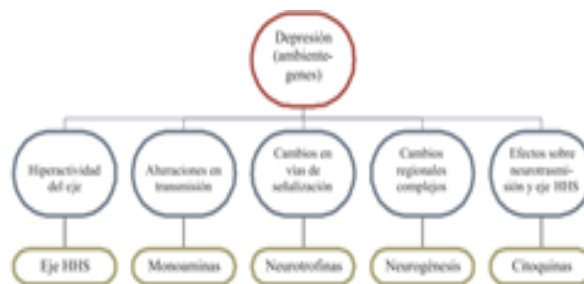


Figura 3: Fuente: Sequeira et al, 2009, p. 463

Disfunción monoaminérgica

Es inevitable hablar sobre la depresión y que el papel elemental que juegan las monoaminas en todo este panorama fisiopatológico salga a la relucir. A pesar de que, en la actualidad, la hipótesis monoaminérgica ya no sea considerada como la única fuente causal de la depresión, esta ha dominado por las últimas décadas el conocimiento

sobre esta enfermedad, según lo propuesto por (Schildkraut, 1965; Schildkraut & Kety, 1967) citados por (Brenes & Rodríguez, 2005, p. 68).

Esta hipótesis explicativa de la depresión propone una deficiencia en la neurotransmisión sináptica de la serotonina, noradrenalina y dopamina en el sistema nervioso central, provocando así una hipoactividad aminérgica que desencadenará el desarrollo de este trastorno afectivo. Se evidenció que en el espacio sináptico entre la neurona pre y post sináptica existe un déficit de monoaminas en pacientes de depresión, logrando así que este déficit se asocie con este trastorno afectivo. (Sequeira & Fornaguera, 2009, p. 467). De este modo, la concentración de monoaminas se rige por neurotransportadores dependientes de $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$, los cuales, a través de la rápida recaptura por parte de las terminales nerviosas, mantienen bajas concentraciones de estas sustancias en el espacio sináptico (Sequeira & Fornaguera, 2009, p. 467).

Cada una de las monoaminas poseen unas funciones específicas dentro del organismo, por lo cual sus déficits provocan síntomas y/o manifestaciones distintas del trastorno depresivo. Evidentemente, las monoaminas operan armónicamente, es decir, no actúan de modo completamente independiente, sino que interactúan constantemente. A continuación, se expone el funcionamiento y el papel fundamental que juega cada una de las monoaminas en el organismo y su rol dentro de la fisiopatología de la depresión, así como también se expone un modelo de las funciones que cumple cada una de las monoaminas.

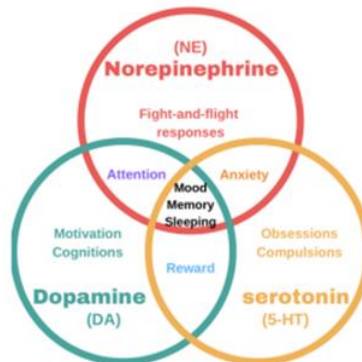


Figura 4: Fuente: Zhang, 2019, p. 45.

Serotonina

La serotonina es una indolamina producida a partir del triptófano. Este neurotransmisor ha sido considerado como el protagonista en la dinámica de la fisiopatología de la depresión. Esta amina juega un rol elemental en la manifestación de síntomas depresivos tales como el humor depresivo, culpa, disgusto, miedo, hostilidad, ansiedad, irritabilidad, soledad, temperamento delicado, entre otros. (Coppen, 1967) citado por (Liu, Zhao & Guo, 2018, p. 2). También ejerce funciones de movimiento, apetito sexual, funciones cardíacas, apetito, el ciclo vigilia-sueño, etc. (Guadarrama et al, 2006, p. 67).

Estudios respaldan que la serotonina es la base química del desarrollo de la depresión. Estos estudios demuestran que los niveles de serotonina en pacientes de depresión son significativamente menores a los del grupo control. (Bot et al, 2015; Phillips, 2017) citados por (Liu et al, 2018, p. 2).

El protagonismo que ejerce este neurotransmisor dentro de la depresión se evidencia en el hecho de que el fármaco inhibidor de monoaminoxidasa, cuya función es inhibir a la enzima MAO que degrada las vesículas de

serotonina, aumentando asimismo la concentración de este neurotransmisor en el espacio sináptico, representa un antidepresivo sumamente eficiente para tratar esta enfermedad.

Norepinefrina

La norepinefrina, cuyo precursor es la dopamina, ejerce sus funciones en el sistema nervioso central y periférico. Tiene como rol principal la regulación de la memoria y respuestas motoras (Dean & Keshavan, 2017) citados por (Zhang, 2019, p. 51). Cuando este neurotransmisor se encuentra en déficit, se asocia con la aparición de anhedonia, pérdida de energía y pasión (Bystritsky et al., 2008) citados por (Liu et al, 2018, p. 4). También se incluye una disminución en el placer, interés, felicidad, alerta, energía y confianza. (Liu et al, 2018, p.4).

Con respecto a sus acciones en el sistema nervioso periférico, la norepinefrina activa el sistema simpático, el cual regula las conductas de alerta y pelea. (Tank & Wong, 2014) citados por (Zhang, 2019, p. 51).

Ha sido sugerido que pacientes de depresión sufren una disminución en la neurotransmisión de la norepinefrina en comparación con sujetos sin esta enfermedad (Zis & Goodwin, 1979) citados por (Liu et al, 2018, p.4). Esto juega un rol importante en la fisiopatología de los trastornos afectivos ya que como fue previamente mencionado, este neurotransmisor regula funciones relacionadas con el nivel de energía y concentración.

Dopamina

La dopamina es una catecolamina cuyo precursor es la tirosina. Este neurotransmisor regula las funciones motoras, emocionales y cognitivas (Díaz-Villa & González-González, 2012, p. 109). También juega un rol importante en la concentración, la velocidad psicomotora y habilidad para experimentar placer (Coppen, 1967) citado por (Liu et al, 2018, p.4). Sus bajos niveles en el organismo de las personas están asociados a la aparición de desesperanza, ánimo bajo y anhedonia. Este último síntoma, se debe principalmente a la disfunción del circuito de recompensa, el cual está mediatizado por dopamina y posiblemente también el glutamato. (Álvarez, 2016, p. 10).

Pacientes de depresión mostraron tener un nivel inferior de dopamina en su líquido cefalorraquídeo en comparación con el grupo control. (Jokinen et al., 2007) citados por (Liu et al, 2018, p.4).

A pesar de que la hipótesis monoaminérgica fue considerada como la única y principal que podría explicar la causa de la depresión desde el punto de vista neurológico, la realidad es que en la actualidad se ha comprobado que esta explicación no responde al panorama fisiopatológico completo de esta enfermedad. Cuando se creía que esta hipótesis respondía a la causa única de la depresión, se crearon antidepresivos en base a atacar dicha deficiencia monoaminérgica únicamente. Lo que sucedía era que, al suministrar estos antidepresivos, estos tardaban alrededor de dos semanas en reducir los síntomas de los pacientes, a pesar de que estos tratamientos actuaban de manera inmediata en el aumento de la actividad aminérgica. Esto fue lo que sucedió para que se evidenciara que dentro del panorama de este trastorno existen otros orígenes neurológicos que no necesariamente giraban en torno a la transmisión monoaminérgica.

Alteración neuroendocrina

Otro factor importante dentro de la fisiopatología de la depresión mencionado por numerosos autores consultados (Brenes & Rodriguez, 2005, p. 70; de la Fuente, 1976, p. 28; Cassano & Arbigay, 2010, p. 187) es la

alteración neuroendocrina, la cual consiste fundamentalmente en la falta o exceso de sustancias endocrinas en el organismo debido a una disfunción ubicada principalmente en el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal.

Las funciones endocrinas pueden considerarse un factor que interviene en la ejecución o no ejecución de ciertas conductas o estados emocionales, por lo tanto, las manifestaciones de la depresión también están altamente relacionadas con esta alteración endocrina. Dentro de toda esta dinámica, numerosas sustancias endocrinas participan en el desarrollo de esta enfermedad. Los autores consultados (Brenes et al, 2005, p.71; de la Fuente, 1976, p. 28; Cassano et al, 2010, p. 187; Montes, 2004, p. 5) mencionan varias hormonas tales como el cortisol, hormonas de crecimiento, hormona luteinizante, las tiroides, endorfinas, arginina vasopresina, glucocorticoides, oxitocina y prolactina. Sin embargo, las más mencionadas debido a su protagonismo e influencia superior dentro de la manifestación y desarrollo de este trastorno afectivo son la arginina vasopresina y sobre todo el cortisol.

Cortisol

La depresión está altamente asociada a una alteración en el hipotálamo que se manifiesta en la estimulación de la hipófisis anterior para la secreción de corticotropina, que a su vez provoca la secreción excesiva de glucocorticoides (principalmente cortisol en humanos) por la corteza suprarrenal. De hecho, esto se puede evidenciar a través de una tomografía en el sector de la glándula suprarrenal, la cual aparece de un tamaño superior al normal en pacientes de depresión. (Montes, 2004, p. 5).

Esto también se puede respaldar en que el tratamiento que inhibe parcialmente estas sustancias (antiglucoicoides) puede ser eficiente para tratar la depresión mayor por sí mismo o como complemento de otros tratamientos para esta enfermedad. (Murphy, 1997) citado por (Brenes et al, 2005, p. 73)

Por otro lado, existe una alta correlación entre el trastorno depresivo y la enfermedad de Cushing. Esto se debe a que lo que caracteriza principalmente esta enfermedad es la hipercortisolemia, y esto trae consigo que un gran número de pacientes que la padecen, también manifiestan síntomas de depresión, los cuales desaparecen al controlar los niveles de cortisol en el organismo.

Desde hace muchos años se han llevado a cabo numerosos trabajos donde se ha estudiado la relación entre un eje HHS anormal y la depresión, donde se ha encontrado que entre 1 y 2 tercios de los pacientes deprimidos muestran una hiperactividad de dicho eje. La presencia de hipercortisolemia, ha sido ampliamente documentada en pacientes deprimidos. (Dinan, 2001) citado por (Brenes et al, 2005, p. 71).

Se ha encontrado en un estudio realizado por Nemeroff, Owens, Bissette, Andorn y Stanley (1998) en la Universidad de Emory que los eventos aversivos en etapas tempranas de la vida dejan una especie de huella bioquímica en el cerebro que causa una alteración desequilibradora en el eje HHS, provocando así una disfunción en el funcionamiento de las neuronas encargadas de controlar el factor liberador de corticotropina. Esto causa que las personas sean propensas a reaccionar de manera más exagerada al estrés en etapas posteriores de sus vidas, y con esto, más vulnerables a la depresión. (Ezzell, 2003) citado por (Brenes et al, 2005, p. 70).

Arginina vasopresina

“La AVP actúa sobre los receptores de la AVP de la adenohipófisis e induce un incremento considerable de la liberación de ACTH mediante interacción sinérgica con el CRF al nivel del segundo mensajero”. (Scott & Dinan, 1998) citado por (Brenes et al, 2005, p.71).

Esta cita evidencia la influencia indirecta que tienen hormonas tales como la arginina vasopresina en el desarrollo del trastorno depresivo, siendo el causante directo la secreción excesiva de cortisol, tal y como se expuso previamente su alto efecto sobre las manifestaciones síntomas depresivos no solo en pacientes de Cushing sino también en pacientes exclusivamente de depresión.

Por otro lado, se ha encontrado en estudios que pacientes de depresión mayor que están sometidos a estrés constante, tienen niveles de arginina vasopresina y oxitocina más elevados que el grupo control (Hindmarch, Scott & Dinan, 2001) citados en (Brenes et al, 2005, p. 73).

Alteraciones neuroanatómicas y neuroimagen.

El aspecto neuroanatómico también juega un rol elemental dentro de las causas de la depresión. En el sistema nervioso central existen numerosas estructuras que pueden estar involucradas en la fisiopatología de los trastornos afectivos; estas estructuras bien pueden verse afectadas con disfunciones individualmente, o en conjunto, como bien es el caso de los circuitos neuroanatómicos que caen en alteraciones provocando asimismo la aparición de este trastorno.

Gracias a los avances tecnológicos en técnicas para poder observar el cerebro en vivo, ha sido facilitado sustancialmente el estudio y detección de distintos sectores cerebrales que muestran diferencias y/o actividad superior o inferior en pacientes de depresión en comparación con un grupo control.

Entre los artefactos que han sido utilizados para estos propósitos, el más utilizado y con el que más se han descubierto hallazgos ha sido la resonancia magnética funcional (fMRI) y la tomografía por emisión de positrones (PET).

Gracias a la utilización de estos artefactos, se ha podido descubrir que a nivel neuroanatómico, las estructuras y circuitos que parecen estar involucradas en los trastornos afectivos son el circuito límbico-talámico-cortical y el circuito límbico-estriado-pálido-talámico-cortical. Los autores consultados (Guadarrama et al, 2004, p. 70; Zandío, Ferrín & Cuesta, 2002, p. 45; Díaz-Villa et al, 2012, p. 107), hacen mención de numerosas estructuras involucradas en la fisiopatología de la depresión, tales como los ganglios basales, el caudado y estriado, el lóbulo occipital, temporal y parietal, cerebelo, entre muchos otros. Sin embargo, las estructuras más resaltantes y con más relevancia para la comprensión del ámbito neuroanatómico en la depresión son las estructuras límbicas como el hipocampo y la amígdala, la corteza pre frontal, la ínsula y el núcleo accumbens. Estas estructuras poseen un dinamismo superior al normal en pacientes que sufren de depresión.

Por otro lado, un elemento que correlaciona positivamente con la severidad de este trastorno, es el metabolismo de la glucosa, el cual es superior al de una persona libre de depresión, específicamente en estas áreas anatómicas, incluyendo también al tálamo y áreas ventrales de los ganglios basales (Díaz-Villa et al, 2012, p. 8)

Todo esto se puede evidenciar en los resultados obtenidos en estudios sobre el daño hipocampal en pacientes de depresión. Se tenía la hipótesis que la duración de la depresión y la edad de la persona influía sobre el volumen del hipocampo. Se comprobó que las personas que han sufrido de esta enfermedad tienen un volumen del hipocampo inferior al del grupo control, lo cual llevó a que parcialmente se comprobará la hipótesis, pues las edades de las personas no jugaban un rol determinante dentro de este panorama, pero la duración de este trastorno sí (Guadarrama et al, 2006, p. 71). Por otro lado, en los estudios de Hamilton y colaboradores, se evidenció algo similar en la amígdala, pues el tamaño de la misma disminuye en pacientes de depresión en comparación con el grupo control (Díaz-Villa et al, 2012, p. 107).

Lo mismo sucedió en un estudio sobre el volumen de la corteza prefrontal comparando pacientes de depresión y sujetos del grupo control, lo cual concluyó en que el volumen de esta estructura es 32% inferior en los pacientes que sufren esta enfermedad y los sujetos que no. (Díaz-Villa et al, 2012, p. 108).

Por otro lado, se pudo evidenciar en lo encontrado en los estudios que la región cortical compuesta por la corteza medial y prefrontal anterior, la corteza temporal media, el cerebelo y el caudado, y la compuesta por la corteza medial prefrontal izquierda y el giro cingulado derecho, se activan significativamente cuando se trata de un trastorno afectivo, lo cual sugiere que se estas regiones están involucradas en la fisiopatología de la depresión. (Beauregard, 1998) citado por (Guadarrama et al, 2006, p. 71).

Según (Guadarrama et al, 2006, p.67), las anomalías en el aspecto neuroanatómico usualmente va de la mano con factores psicosociales y/o genéticos del individuo. Esto también sucede con las demás causas de este trastorno; es común que el paciente cuente con más de una fuente a nivel fisiológico que esté provocando la aparición de síntomas depresivos.

Genética

A pesar de que el ámbito genético es un factor determinante de la gravedad que el trastorno depresivo tendrá en los sujetos, y de la predisposición de los mismos para manifestar a lo largo de su vida síntomas propios de la depresión, este no ha sido profundizado por los autores de la literatura consultada. Sin embargo, ha sido mencionado por autores tales como (Guadarrama et al, 2006, p. 67; Díaz-Villa et al, 2012, p. 106 & Sequeira et al, 2009, p. 462), junto con breves explicaciones de su funcionamiento a nivel cromosómico y circunstancias en las que se manifiesta la enfermedad más comúnmente.

Según lo expuesto por (Guadarrama et al, 2006, p. 67), el factor genético se evidencia mayormente en pacientes cuya gravedad de la enfermedad sobrepasa cierto rango, y además el riesgo de morbilidad en parientes de primer grado está incrementado. También se encontraron los marcadores genéticos potenciales para los trastornos afectivos en los cromosomas X, 4, 5, 11, 18 y 21, se propuso que la manifestación de esta enfermedad es independiente de eventos psicosociales.

A pesar de esto último, un estudio mencionado en uno de los artículos consultados, cuyo autor es (Díaz-Villa et al, 2012, p. 111), trabajó la teoría de diátesis-estrés, la cual demuestra que la enfermedad mental es resultado de la interacción entre la predisposición genética del individuo y los eventos ambientales que experimenta. Tener una alta predisposición genética a la depresión, hará que sea más probable que los eventos adversos de la vida desencadenen dicha enfermedad, sin embargo, con una baja predisposición, es menos probable.

Por otro lado, se encontró que un polimorfismo funcional en la región promotora del gen del transportador de la serotonina (5-HTT) modulaba la influencia de los eventos estresantes cotidianos en la depresión. Los individuos con una o dos copias del alelo corto del 5-HTT mostraron más síntomas depresivos, depresión diagnosticable y tendencias suicidas con relación a eventos estresantes en comparación con individuos con un solo alelo. (Guadarrama et al, 2006, p. 67)

Para cerrar con este apartado, es pertinente concluir que cada una de las causas mencionadas no actúan de manera independiente y aislada en la fisiología del ser humano. De hecho, usualmente cuando un sujeto posee esta enfermedad, no se debe únicamente una de las causas mencionadas, sino varias de ellas entrelazadas, e incluso, el factor psicosocial también interviene en toda esta dinámica. Es fundamental para lograr la comprensión integral de la

fisiopatología de la depresión, considerar la interacción entre todas las génesis que dan como resultado la manifestación de síntomas depresivos, los cuales se podrán tratar con diversos psicofármacos. En el siguiente apartado se profundizará sobre los hallazgos presentes hasta la actualidad sobre todo lo que abarca el ámbito del tratamiento de la depresión.

Tratamiento

El aspecto de los psicofármacos para tratar el trastorno depresivo es muy amplio pues abarca de manera más general los tratamientos basados en terapia, y los tratamientos basados en el abordaje neurológico. Estos últimos serán lo que se abordarán en este apartado.

Antidepresivos tradicionales

En vista de que la hipótesis monoaminérgica dominó el conocimiento científico acerca del trastorno depresivo, la mayoría de los antidepresivos tradicionales están basados en combatir específicamente la deficiencia a nivel monoaminérgico. En general, cada uno de estos antidepresivos busca aumentar la concentración de monoaminas en el espacio extracelular para que una neurona post-sináptica pueda captarlas y ejercer sus funciones de manera apropiada en el organismo.

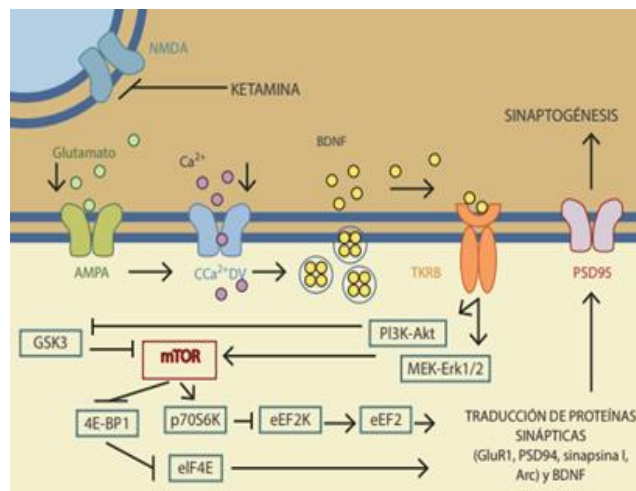


Figura 6. Fuente: Pérez, 2017, p. 14.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Este tipo de antidepresivo, ejerce su acción principalmente al inhibir a la enzima monoaminoxidasa (MAO), la cual tiene como función la degradación de vesículas de neurotransmisores cuando estas van a ser liberadas al espacio extracelular. Existen dos tipos de enzima MAO, la A y la B. La MAO-A degrada las vesículas de serotonina, dopamina, norepinefrina y tiramina, por lo cual, al inhibir su acción, aumentará la concentración de estos neurotransmisores fundamentales en el espacio sináptico, para que puedan ser captados por alguna neurona post-sináptica. Este fármaco ha sido bastante útil para tratar la depresión, sin embargo, han perdido su recurrencia al tener numerosos efectos secundarios perjudiciales. A pesar de esto, no deberían ser completamente descartados como antidepresivo, siempre y cuando se tengan en cuenta los efectos secundarios mencionados. (Pérez, 2017, pp. 12-13).

Inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS)

Este tipo de antidepresivo consiste principalmente en inhibir los transportadores de serotonina (SERT), cuya función es lograr que las vesículas de este neurotransmisor sean captadas por las neuronas, lo cual evita que sean captadas por neuronas post-sinápticas para que puedan ejercer su función en el organismo. Al inhibir a estos transportadores, se logra que exista mayor concentración de vesículas de serotonina en el espacio sináptico, lo cual se traduce a que las neuronas post-sinápticas podrán captarlas, logrando así que la actividad monoaminérgica aumente en el organismo para la posterior disminución de los síntomas de esta enfermedad. Actualmente existen seis medicamentos de este tipo, los cuales son fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram. (Pérez, 2017, p. 11)

Antidepresivos tricíclicos

Este tipo de antidepresivos ejerce la misma función que los anteriores, pero con la diferencia que este inhibe los transportadores de norepinefrina (NAT) y de serotonina (SERT), con la finalidad de aumentar la concentración de estos neurotransmisores en el espacio sináptico. Entre estos se encuentran los siguientes medicamentos: desipramina, maprotilina, nortriptilina, amitriptilina y clomipramina (Pérez, 2017, p. 13).

Existen otros inhibidores de recaptura de neurotransmisores que ejercen la misma función que estos dos últimos, pero inhibiendo los transportadores del neurotransmisor indicado. Por ejemplo, el inhibidor de recaptura de noradrenalina, inhibe al transportador del mismo (NAT).

Limitaciones de antidepresivos tradicionales

Se mencionó previamente en el apartado de disfunciones monoaminérgicas, la incoherencia existente entre la acción inmediata de estos antidepresivos en el incremento de la actividad monoaminérgica y el tiempo en el que tarda el tratamiento en hacer efecto en la reducción de los síntomas. Estos tardan entre dos y cuatro semanas, lo cual evidentemente representa una gran limitación como antidepresivo pues existen pacientes con riesgo amplio de suicidio. Otra limitación de los antidepresivos tradicionales es que no cumplen con la finalidad de disminuir los síntomas en todas las personas, pues se ha demostrado que sólo un tercio de las personas medicadas manifiestan mejoras. Además, durante las primeras dos semanas de tratamiento, los síntomas de ansiedad pueden incrementarse e incluso también los pensamientos los suicidas. Por otro lado, algunos de los efectos secundarios de estos antidepresivos son náusea, insomnio, diarrea y fatiga (Shankman et al, 2017; Nordqvist, 2018) citados en (Zhang, 2019, pp. 51-52).

Por otro lado, como se mencionó previamente, es fundamental comprender en su totalidad los procesos biológicos de la depresión que subyacen a nivel cerebral. Esto no se ha logrado hasta la actualidad, por lo que el campo psicofarmacológico se ha visto limitado (Páez, Hernández, & Baptista, 2003, p. 467).

Es precisamente por todas estas razones que en los últimos años se han desarrollado numerosos antidepresivos alternos que se han mostrado eficaces para el tratamiento de la depresión. El más relevante, reciente e innovador, pues ha sido mencionado por la mayoría de los autores consultados que tratan el tema de antidepresivos (Zhang, 2019, p. 45) & (Pérez, 2017, p. 9-15) será expuesto a continuación.

Ketamina

El antidepresivo ketamina, cuya creación fue en el año 2019, enfoca su función en el neurotransmisor glutamato. La incapacidad de este glutamato para unirse con sus receptores es uno de los causantes de la depresión. (Jaso et al, 2001) citado en (Zhang, 2019, p. 52). Por lo cual, según lo expuesto por (Pérez, 2017, p. 13) & (U.S. Food & Drug Administration, 2019) citado en (Zhang, 2019 p. 52), el mecanismo de acción de este antidepresivo consiste en inhibir el receptor NMDA, para que subsecuentemente se activen los receptores AMPA, logrando así el incremento de las señales de factores neurotróficos. De esta forma, el humor general de la persona que padece depresión será incrementado también. La ventaja principal que tiene este antidepresivo que no tienen los antidepresivos tradicionales, es que este ejerce su efecto luego de haber transcurrido de dos a cuatro horas de ingerido.

Este nuevo antidepresivo, a pesar de sus efectos secundarios, representan una innovación que le abre puertas al panorama científico para aportar continuidad a la creación de antidepresivos útiles para el tratamiento de la enfermedad.

Neuroplasticidad

Según lo expuesto por (Cassano & Arbigay, 2010, p. 186), el cerebro humano es moldeable, es decir, tiene la capacidad de reorganizar, modificar y fortalecer las conexiones neuronales que sean importantes para el funcionamiento adaptativo del individuo. Esta reorganización se debe dar luego de haber pasado por accidentes que hayan provocado daños neurológicos, haber atravesado una situación traumática o algún otro evento que represente un cambio para el sujeto.

De este modo, ha surgido como una de las variadas hipótesis explicativas de la depresión que existen en la comunidad científica, la hipótesis de la plasticidad neuronal, la cual expone principalmente como la capacidad que tiene el cerebro de adaptarse desde el punto de vista celular a cambios ambientales, enfermedades y/o daños encefálicos, puede convertirse en un método eficaz para tratar esta enfermedad. Siguiendo esta misma línea, los antidepresivos producen cambios en el sistema nervioso, lo cual provoca una reorganización del mismo, logrando así revertir los síntomas de la depresión (Cassano et al, 2010, p. 191). Es decir, los antidepresivos actúan de manera que puedan reestablecer la funcionalidad de la plasticidad en distintas zonas cerebrales afectadas por episodios de trastornos afectivos.

Asimismo, se ha sugerido por investigaciones innovadoras que la neuroplasticidad es un hallazgo que podría conducir a la invención de nuevos psicofármacos capaces de revertir los efectos de los trastornos afectivos en los sujetos que lo sufren (Cassano et al, 2010, p. 192).

Medición de la depresión

Se expondrán a continuación las distintas formas de medir el constructo de la depresión, predominando en su totalidad las escalas psicométricas.

Existen variadas escalas con el mismo propósito de medir la depresión, sin embargo, se consideraron principalmente dos debido a su predominio reciente a nivel investigativo.

Escala evaluativa de la depresión de Hamilton

Según (Ramos-Brieva, J. A. (s. f.). la escala de Hamilton para la depresión fue diseñada inicialmente en 1960 para medir el grado de depresión de un sujeto. La versión inicial consistía en la evaluación de 24 ítems, los cuales fueron reducidos a 21 en 1967. A pesar de esto, en los ensayos clínicos de evaluación terapéutica se ha usado la versión con 17 ítems, los cuales evalúan: humor depresivo, culpa, suicidio, insomnio inicial, media y avanzada, trabajo e intereses, retardo, agitación, ansiedad psíquica y somática, somática gastro-intestinal, somático general, somático genital, hipocondriasis, insight y pérdida de peso (Hamilton, 1960, p.58).

Según (Hamilton, 1960, p.56), esta escala está diseñada únicamente para ser usada en pacientes que ya han sido diagnosticados con trastornos afectivos, para subsecuentemente adquirir de manera cuantificada los resultados obtenidos en la entrevista. Una desventaja que tiene esta escala, podría ser que el valor del resultado depende meramente de la calidad del entrevistador al extraer la información necesaria para llegar a una conclusión.

Inventario de depresión de Beck

El Inventario de Depresión de Beck o BDI, es otra de las escalas encargadas de medir la severidad de la depresión. La escala presente mide específicamente las manifestaciones conductuales, además de ser uno de los más utilizados. Al planificar el diseño de un proyecto de investigación para probar ciertas formulaciones psicoanalíticas de la depresión, se reconoció la necesidad de establecer un sistema apropiado para identificar la depresión. (Beck, 1961, p. 561).

Este instrumento consta de 21 preguntas de respuesta múltiple, se califica en una escala de 0 a 3 (0 no hay identificación absoluta, no padece de los síntomas, y 3 identificación absoluta, se sufre de los síntomas). (Beck, 1961, p. 562).

Metodología

Diseño

Para la realización del siguiente estudio, se llevó a cabo una profunda y minuciosa revisión de artículos buscados en bases de datos electrónicas, tomando en cuenta información procedente de revistas, libros u otras fuentes.

Instrumentos

Las publicaciones revisadas fueron las siguientes: el artículo de investigación Estrés y depresión: hipótesis neuroendocrinas en la revista Humanitas, Bases neuroquímicas de la depresión. Un modelo médico de la enfermedad depresiva en Psiquiatría biológica, Neuroendocrinología de los estados afectivos en Salud mental, How can we use neurotransmitters in emotion and reward system to study depression? en LIFE: International Journal of Health and Life-Sciences, Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones en Revista de la Facultad de Medicina, Depresión y neuroplasticidad. Interacción de los sistemas nervioso, endocrino e inmune en Medicina, Psychobiological Processes and Therapies in Depression en Treating depression: MCT, CBT and Third Wave Therapies, Introducción a la neuroendocrinología de la depresión en Progresos en Psicofarmacología, Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders en Frontiers in psychology, Neurobiología de la depresión en Anales del Sistema Sanitario de Navarra, La depresión y su etiología: Una patología compleja en Academia Biomédica Digital, Avances en la terapéutica molecular de la depresión en Rev Neurol, Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión en Revista de la Facultad de

Medicina UNAM, Neurobiología de la depresión en Revista Mexicana de Neurociencia, Actualidades en neurobiología de la depresión en Revista latinoamericana de psiquiatría, A rating scale for depression en Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, An Inventory for Measuring Depression en Archives of General Psychiatry y Escala de Evaluación para la Depresión de Hamilton. en la página web Cibersan: Banco de Instrumentos y metodologías en Salud Mental.

Procedimiento

Inicialmente, los artículos buscados para la realización de este artículo, debían oscilar entre los años 2016 y 2020. En el caso de no encontrar gran cantidad de ellos o que estos no abordaran de manera eficaz el tema de interés, se tomaban en cuenta fechas previas a las mencionadas. Las bases de datos de donde se sacaron los artículos fueron Wiley Online Library y Google Académico, en las cuales se utilizaron los siguientes descriptores para poder acceder a información referente al tema: psicofarmacología de la depresión, serotonina, neurobiología de la depresión, transmisión monoaminérgica, dopamina, norepinefrina, fisiopatología de la depresión, tiroides, sistema nervioso central, neuroendocrinología, amígdala, ansiedad, sistema límbico, estrés, cognitivo, sinapsis, genética, cortisol, neurotransmisores y terapéutica molecular, tanto en español como en inglés.

Para poder obtener información apta para este estudio se tomaron artículos de revistas, informes de investigación, tesis o estudios psicométricos como instrumentos para poder desarrollar los aspectos de interés en esta investigación, siendo estos las distintas causas de la enfermedad, tratamiento y métodos de medición principalmente. Después leer, analizar y organizar la información, se crearon categorías según el subtema a abordar, lo cual permitió organizar la gran cantidad de información que se disponía en la literatura utilizada.

Análisis de la revisión de los textos científicos

Se verificaron en total de 15 artículos para ser utilizados en la investigación, en los cuales más del 70% no poseen DOI, por lo que se procedió a colocar las URLs para poder enlazar directamente a los artículos que se citaron. En varios de los 15 artículos usados para este estudio se encontró que el autor Eric J. Nestler, ha sido citado en repetidas ocasiones, como por ejemplo Avances en la terapéutica molecular de la depresión de Páez, X., Hernández, L. & Baptista, T., Psychobiological Processes and Therapies in Depression de Cristancho, P. & Thase, M., Neurobiología de la depresión de Sequeira, A & Fornaguera, J. y otros más. También se encontraron otros autores citados en varios de los artículos utilizados, como De Rivera, Coppen. Carroll, entre otros.

Basado en el objetivo de este trabajo, el cual es la presentación de las perspectivas actuales en el estudio de las bases neurológicas de la depresión y variables asociadas), las siguientes preguntas se han desarrollado como pautas para el análisis de los artículos: ¿Qué es la depresión y qué factores la causan? ¿Cuál es el papel que juega la disfunción monoaminérgica, endocrina y neuroanatómica en el panorama de la depresión?, ¿Qué tratamientos de la depresión mencionan los investigadores y en qué consisten? ¿Cuál es la relación entre la neurología y la depresión? ¿Qué otras variables están relacionadas con las bases neurológicas de la depresión? ¿Qué tipos de estudios acerca de la depresión se han realizado hasta la fecha? Estas preguntas ayudaron a identificar aspectos relacionados con el tema de interés.

Resultados

Estimadamente, un total de más de 30 textos fueron identificados inicialmente, tanto en español como en inglés, para la realización del estudio. Luego de una detallada revisión, finalmente se logró reducir el número de artículos a

15. Bajo el fundamento de las preguntas formuladas anteriormente para este artículo, se realizó un análisis que ayudó a la óptima organización y división del contenido del estudio, quedando de la siguiente manera: (a) etiología de la depresión, en el cual se explican las causas de la depresión, (b) disfunción monoaminérgica, donde se abordan los neurotransmisores que están implicados en la depresión, (c) alteración neuroendocrina, en este apartado se explica cuáles hormonas están involucradas en la depresión y por qué, (d) alteraciones neuroanatómicas y neuroimagen, se especifican las estructuras del sistema nervioso que intervienen en esta enfermedad y las técnicas de neuroimagen utilizadas para acceder a este conocimiento, (e) genética, en esta área se habla acerca de la posibilidad de que el factor genético influya en la predisposición de manifestar depresión, (f) tratamiento, aquí se mencionan los métodos para tratar la depresión más comunes, así como también los más innovadores, y de qué manera funcionan, y (g) medición de la depresión, en el cual se mencionan las escalas actuales que más se usan para medir la depresión.

Conclusiones y recomendaciones

Es un hecho que poco se conoce sobre la etiología de la depresión. Incluso la hipótesis de las monoaminas, la cual dominó el conocimiento científico por muchos años, representa actualmente sólo un punto dentro de todo el panorama que abarca la génesis de la depresión. Se han encontrado explicaciones parciales sobre la causalidad de esta enfermedad, entre las cuales se encuentran las disfunciones monoaminérgicas, alteraciones neuroendocrinas y neuroanatómicas, y la genética.

Estas causas, en conjunto con las causas psicosociales y el resto de las biológicas, no son independientes unas de otras, sino que interactúan entre sí para formar en su totalidad la dinámica de este complejo trastorno. Con esto último se evidencia la necesidad existente para encontrar las bases fisiológicas precisas que rigen la depresión, pues no se podrá desarrollar un antidepresivo completamente eficaz y duradero hasta que se encuentren la(s) génesis precisas de este trastorno.

En la actualidad, el ámbito no solo de los antidepresivos sino también de los psicofármacos en general ha aumentado su innovación gracias a los nuevos descubrimientos acerca los procesos biológicos que subyacen en el sistema nervioso. Esto se evidencia en la creación del psicofármaco ketamina previamente expuesto, y los descubrimientos de nuevos hallazgos sobre la neuroplasticidad y su rol fundamental en la dinámica de la depresión.

Bien se sabe que existen variadas escalas que miden el constructo de depresión, entre las cuales se mencionan las más relevantes en este artículo, sin embargo la gran mayoría de estas escalas miden la depresión desde el punto de vista meramente conductual, lo cual no es algo necesariamente malo, sin embargo se recomienda la creación de más escalas que midan este constructo desde el punto de vista neurológico, enfocándose en los niveles de concentración de monoaminas, el volumen de estructuras neuroanatómicas relevantes y/o incluso el grado de predisposición genética del sujeto a padecer este trastorno. Esto le abriría las puertas al campo de la neuropsicología a encontrar nuevos hallazgos y correlaciones entre variables que podrían ser útiles para el descubrimiento de innovaciones sobre las bases neurológicas de la depresión.

Por último, resultado incoherente la escasez sustancial de artículos empíricos que aborden el tema de las bases neurológicas de la depresión. Artículos empíricos podrían aportar valiosos conocimientos al área de la neuropsicología a través de la experimentación bien sea con humanos o no humanos, por ende, resulta incongruente que estos no se encuentren con facilidad en bases de datos recurrentes. Es por ello que se recomienda el desarrollo de artículos empíricos que aborden este tópico.

Referencias bibliográficas

- Álvarez, E. (2016). Bases neuroquímicas de la depresión. Un modelo médico de la enfermedad depresiva. *Psiquiatría biológica*, 23(1), 9-15. [https://doi.org/10.1016/S1134-5934\(17\)30048-9](https://doi.org/10.1016/S1134-5934(17)30048-9)
- Beck, A. T. (1961). An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*, 4(6), 561-571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
- Brenes, J. & Rodríguez, O. (2005). Estrés y depresión: hipótesis neuroendocrinas. *Humanitas*, 1(1), 66-78. ISSN: 1659-1852
- Cassano, P. & Arbigay, P. (2010). Depresión y neuroplasticidad. Interacción de los sistemas nervioso, endocrino e inmune. *Medicina*, 70(2), 185-193. ISSN: 0025-7680
- Cristancho, P. & Thase, M. (2015). Psychobiological Processes and Therapies in Depression. *Treating depression : MCT, CBT and Third Wave Therapies*, 81-113. <https://doi.org/10.1002/9781119114482.ch4>
- De La Fuente, J. (1978). Neuroendocrinología de los estados afectivos. *Salud mental*, 1(4), 28-34. <https://n9.cl/lmm3>
- De Rivera, J. (2003). Introducción a la neuroendocrinología de la depresión. *Progresos en Psicofarmacología*, 2, 9-14. <https://n9.cl/d85j2>
- Díaz-Villa, B. & González-González, C (2012). Actualidades en neurobiología de la depresión. *Revista latinoamericana de psiquiatría*, 11(3), 106-115. <https://n9.cl/3wzs>
- Guadarrama, L., Escobar, A. & Zhang, L. (2006). Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 49(2), 66-72. <https://n9.cl/g7qxx>
- Hamilton, M. (1960). A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 23(1), 56-62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- Liu, Y., Zhao, J. & Guo, W. (2018). Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders. *Frontiers in psychology*, 9, 2201. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02201>
- Montes, C. (2004). La depresión y su etiología: Una patología compleja. *Academia Biomédica Digital*. <https://n9.cl/35gs>
- Pérez, R. (2017). Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones. *Revista de la Facultad de Medicina*, 60(5), 7-16. ISSN: 2448-4865
- Páez, X., Hernández, L. & Baptista, T. (2003). Avances en la terapéutica molecular de la depresión. *Rev Neurol*, 37(5), 459-470. <https://n9.cl/fuzz>

Ramos-Brieva, J. A. (s. f.). *Escala de Evaluación para la Depresión de Hamilton*. Cibersan: Banco de Instrumentos y metodologías en Salud Mental. <https://bi.cibersam.es/busqueda-de-instrumentos/ficha?Id=57>

Sequeira, A. & Fornaguera, J. (2009). Neurobiología de la depresión. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 10(6), 462-478. <https://n9.cl/2z316>

Zandio, M., Ferrín, M. & Cuesta, M. (2002). Neurobiología de la depresión. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 25(3), 43-62. <https://n9.cl/uo14>

Zhang, P. (2019). How can we use neurotransmitters in emotion and reward system to study depression?. *LIFE: International Journal of Health and Life-Sciences*, 5(3), 41-62. <https://doi.org/10.20319/lijhls.2019.53.4162>