

BASES NEUROBIOLÓGICAS Y PSICOFARMACOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN: REVISIÓN ORIENTADA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

NEUROBIOLOGICAL BASIS AND PSYCHOPHARMACOLOGY OF DEPRESSION: A REVIEW ORIENTED TO CLINICAL PRACTICE

Michael Ángel Chabla Espinales^{1*}

¹ Estudiante de la escuela de Medicina de la Universidad Técnica de Manabí. Departamento de Ciencias Médicas. Facultad de Ciencias de la Salud. UTM. Portoviejo, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2145-4231>. Correo: mchabla1166@utm.edu.ec

Jhon Alexander Ponce Alencastro²

² Docente Investigador de la Universidad Técnica de Manabí. Departamento Ciencias Médicas. Facultad Ciencias de la Salud. UTM. Portoviejo, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3666-7865>. Correo: jhon.ponce@utm.edu.ec

* Autor para correspondencia: mchabla1166@utm.edu.ec

Resumen

Los trastornos depresivos destacan debido a la incapacidad funcional por influencia del desenvolvimiento cognitivo, conductual y del hipocampo por lo que la mayoría requieren tratamiento y cuidados a largo plazo. Objetivo: realizar una revisión sistemática sobre la neurobiología y psicofarmacología de la depresión revisión orientada a la práctica clínica ya que es necesario contar con evidencia de calidad que sea accesible a todos los profesionales de la salud, que les permita identificar el grado de depresión y las tendencias psicofarmacológicas actuales. Método: El estudio se realizó a través de la revisión de las literaturas correspondientes al periodo 2017-2022 en el contexto latinoamericano. La búsqueda de información se ejecutó en la base de datos como Scielo, Latindex, Pubmed, Scopus, BioMed, Science y Dialnet.; además, se utilizaron descriptores de búsqueda: Depresión – Psicofarmacología – Neurobiología – Práctica. Resultados: Tras ejecutar el proceso de selección según los criterios de exclusión e inclusión se contó con 40 artículos que fueron analizados a profundidad. Conclusiones: En las investigaciones durante estos últimos años, las distintas patologías pueden desencadenar alteraciones en la función del eje HHA, hipotálamo, células gliales representando la disfunción neurobiológica que aparecen en la depresión y han permitido la expansión de blancos terapéuticos, como sucede con los fármacos antidepresivos que normalizan los neurotransmisores y mejoran los síntomas depresivos.

Palabras clave: Depresión; Psicofarmacología; Neurobiología; Práctica clínica.

Abstract

Depressive disorders stand out due to functional disability due to the influence of cognitive, behavioral and hippocampal development, so most require long-term treatment and care. Objective: to carry out a systematic review on the neurobiology and psychopharmacology of depression, a review oriented to clinical practice, since it is necessary to have quality evidence that is accessible to all health professionals, which allows them to identify the degree of depression and the current psychopharmacological trends. Method: The study was carried out through a review of the literature corresponding to the period 2017-2022 in the Latin American context. The search for information was carried out in databases such as Scielo, Latindex, Pubmed, Scopus, BioMed, Science and Dialnet.; In addition, search descriptors were used: Depression - Psychopharmacology - Neurobiology - Practice. Results: After executing the selection process according to the exclusion and inclusion criteria, 40 articles were analyzed in depth. Conclusions: In the investigations during these last years, the different pathologies can trigger alterations in the function of the HPA axis, hypothalamus, glial cells representing the neurobiological dysfunction that appear in depression and have allowed the expansion of therapeutic targets, as happens with drugs. antidepressants that normalize neurotransmitters and improve depressive symptoms.

Keywords: Depression; Psychopharmacology; Neurobiology ; Clinical Practice.

Fecha de recibido: 04/07/2022

Fecha de aceptado: 15/07/2022

Fecha de publicado: 18/08/2022

Introducción

Dentro de los problemas de salud mental destacan los trastornos depresivos debido al impacto que causan en el bienestar y la calidad de vida de las personas, estimándose que estos trastornos podrían estar presentes en una gran cantidad de la población mundial predominando con mayor posibilidad en el sexo femenino.

De acuerdo con (Martinez et al., 2018) los problemas de salud mental surgen de la calidad de vida por diferentes vías de influencia de acuerdo al sexo, destacando en el sexo femenino la depresión y la sintomatología global.

En este contexto se visualiza a la depresión como una de las causas relacionadas a incapacidad funcional por su influencia en el desenvolvimiento cognitivo y conductual de quien la padece, sobrecargando los sistemas asistenciales de salud, al requerir del abordaje interdisciplinario para disminuir las secuelas físicas y psicosociales que son evidentes en muchos trabajos que se han realizado sobre esta temática.

De manera que la mayoría de estos pacientes van a requerir tratamiento y cuidados a largo plazo, que en mayor o menor medida van a interferir en el bienestar y productividad cotidiana. Siendo esto un gran reto para la atención primaria en su rol de detectar oportunamente esta patología y su posterior intervención no farmacológica enfocada en la psicoeducación, consolidando la alianza terapéutica con mayor adherencia a los tratamientos farmacológicos que han ido avanzando gracias a los aportes de las neurociencias.

En relación con estos aportes, (Eric Kandel, 2019) en sus investigaciones llevadas a cabo sobre la sinapsis en un caracol marino llamado *Aplysia*, demostró que los mecanismos de memoria son semejantes en los seres vivos y que obedecen a un completo sistema de aprendizaje que va evolucionando hasta los organismos superiores. Este enfoque ha contribuido a comprender la importancia de la biología molecular en la consolidación de sistemas avanzados en los mecanismos moleculares de la transmisión sináptica como componente esencial en el desarrollo de tratamientos mejor dirigidos en trastornos cognitivos y conductuales (Asok et al., 2019).

Es por ello que los mecanismos epigenéticos en la transcripción a largo plazo, la regulación y la formación de la memoria resaltan la representación y manipulación de la información proveniente del entorno, lo que hace evidente como los factores de transcripción influyen en la plasticidad sináptica proporcionando mecanismos epigenéticos esenciales para el desarrollo normal del fenotipo celular correcto en la mitosis (Sanders et al., 2017).

De manera que con el paso del tiempo se van produciendo cambios estructurales sobre todo postsinápticos como el crecimiento, ensanchamiento y división de las espinas dendríticas. Pero también van a presentarse fenómenos plásticos como la disminución de la eficacia sináptica en respuesta a un tipo particular de estimulación, a lo que se le ha denominado “depresión sináptica a largo plazo”, homosináptica y heterosináptica; destacando como principal estructura diana el hipocampo seguido de otras estructuras como el cerebelo, el cuerpo estriado, corteza visual, corteza prefrontal y corteza perirrenal (Muñiz Alvarez, 2021).

Lo cual resulta evidente en los casos de estrés crónico, que de acuerdo a las observaciones de Charney, et.al (2009) sobre el aumento de los niveles de derivados corticotropicos debido a un aumento de la carga alostática van a disminuir progresivamente la expresión de los receptores del factor de liberación de corticotropina y los receptores del glucocorticoide, de forma similar ocurre en los trastornos depresivos; ante los cambios que causan estos derivados antes mencionados, a nivel del hipocampo, contribuyendo a la desinhibición crónica en el eje hipotálamo pituitaria adrenal como objetivo prioritario en la génesis de la depresión (Añasco Llor & Morán Espinel, 2017).

Teniendo en cuenta lo anterior, el objetivo de este trabajo es realizar una revisión sistemática sobre la neurobiología y psicofarmacología de la depresión orientada a la práctica clínica, siendo necesario contar con evidencia de calidad que sea accesible a todos los profesionales de la salud, que les permita identificar el grado de depresión y las tendencias psicofarmacológicas actuales.

Materiales y métodos

El presente estudio de tipo cuantitativo se llevó a cabo en un periodo de diez semanas, empezando con la deconstrucción del título de la presente investigación utilizando los Descriptores en Ciencias de la Salud (DECs) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para obtener palabras claves como: Depresión, Psicofarmacología, Neurobiología, Práctica clínica; que facilitaron a través del buscador Google académico el acceso a artículos científicos relevantes y actualizados en el contexto latinoamericano existentes en las bases de datos Pubmed, Scopus, Scielo, Latindex y BioMed mediante la combinación de términos en base a operadores booleanos: Depresión y neurobiología, Depresión y psicofarmacología, Depresión y práctica clínica, Psicofarmacología o neurobiología, Neurobiología no práctica clínica.

En un primer momento se partió de la estrategia de búsqueda obteniéndose 400 artículos científicos de acuerdo a la combinación de términos a partir de las palabras claves (Tabla 1).

Tabla 1. Fase 1 búsqueda de la información					
Base de datos	N. Artículos	Periodo de publicación			Factor de impacto h ₀₋₂
		2017-2018	2018-2019	2020-2022	
Scielo	59	29	16	11	59
Latindex	54	19	23	12	54
Pubmed	23	11	8	4	23
Scopus	22	14	6	2	22
Biomed	18	13	4	1	18
Science	32	13	10	9	32
Dialnet	41	23	12	6	41
Index	9	5	3	1	9
Redalyc	17	9	3	5	17
Lilacs	21	13	7	1	21
Idus	5	3	2		5
Doaj	5	1	4		5
Conacyt	8	2	4	2	8
Medigraphic	12	3	4	2	12
Cumed	9	7	1	1	9
Rebid	11	5	3	3	11
Proquest	3	2	1		3
Psicodoc	6	1	4	1	6
Hinari	12	9	2	1	12
Bvs	16	13	1	2	16
Lipecs	7	3	3	1	7
Miar	10	6	4		10
Total:	400	Autor: Ángelo Chabla Espinales			

Posteriormente de estos 400 artículos científicos en un segundo momento se procedió al análisis de aquellos trabajos que cumplieron con los criterios de inclusión (Cuadro 1): Obteniéndose 180 artículos científicos con información detallada y relevante (Tabla 2).

Criterios de inclusión: artículos de revistas indexadas, con factor de impacto; en idioma inglés y español, publicados en los últimos cinco años (2017-2022); completos, originales, con diseño analítico, prospectivo, transversal, aleatorizados y revisiones sistemáticas con metaanálisis.

Tabla 2. Selección de artículos de la investigación							
Base de datos	N. Artículos	Periodo de publicación			Factor de impacto		
		2017-2018	2018-2019	2020-2022	0.5-1	1.1-1.5	1.6-2
Scielo	43	22	11	7	39	4	
Latindex	36	9	16	11	35	1	
Pubmed	13	7	4	2	10	2	1
Scopus	10	5	3	2	7	1	2
Biomed	10	7	3		10		
Science	19	5	8	6	16	2	1
Dialnet	26	13	7	6	20	6	
Index	3	2	1		3		
Redalyc	7	4	1	2	7		
LILACS	13	9	3	1	13		
Total:	180	Autor: Ángelo Chabla Espinales					

Una vez que se organizaron estos artículos científicos se procedió al análisis y discusión de la metodología y la información actualizada, dando como resultado final 40 trabajos académicos de acuerdo al factor de impacto de sus publicaciones (Tabla 3). Para evitar el riesgo de sesgo se realizó una búsqueda sistemática empleando la metodología PRISMA (Diagrama 1)(Ciapponi, 2021)para descartar sesgos de selección, de realización, de detección, de desgaste o de notificación.

Tabla 3. Selección de artículos con mayor impacto en la investigación							
Base de datos	N. Artículos	Periodo de publicación			Factor de impacto		
		2017-2018	2018-2019	2020-2022	0.5-1	1.1-1.5	1.6-2
Scielo	15	6	7	2	15		
Latindex	6	2	2	2	6		
Pubmed	2	2			1		1
Scopus	3	2	1			1	2
Biomed	1	1			1		
Science	4	1	1	2	3		1
Dialnet	9	4	4	1	6	3	
Total:	40	Autor: Ángelo Chabla Espinales					

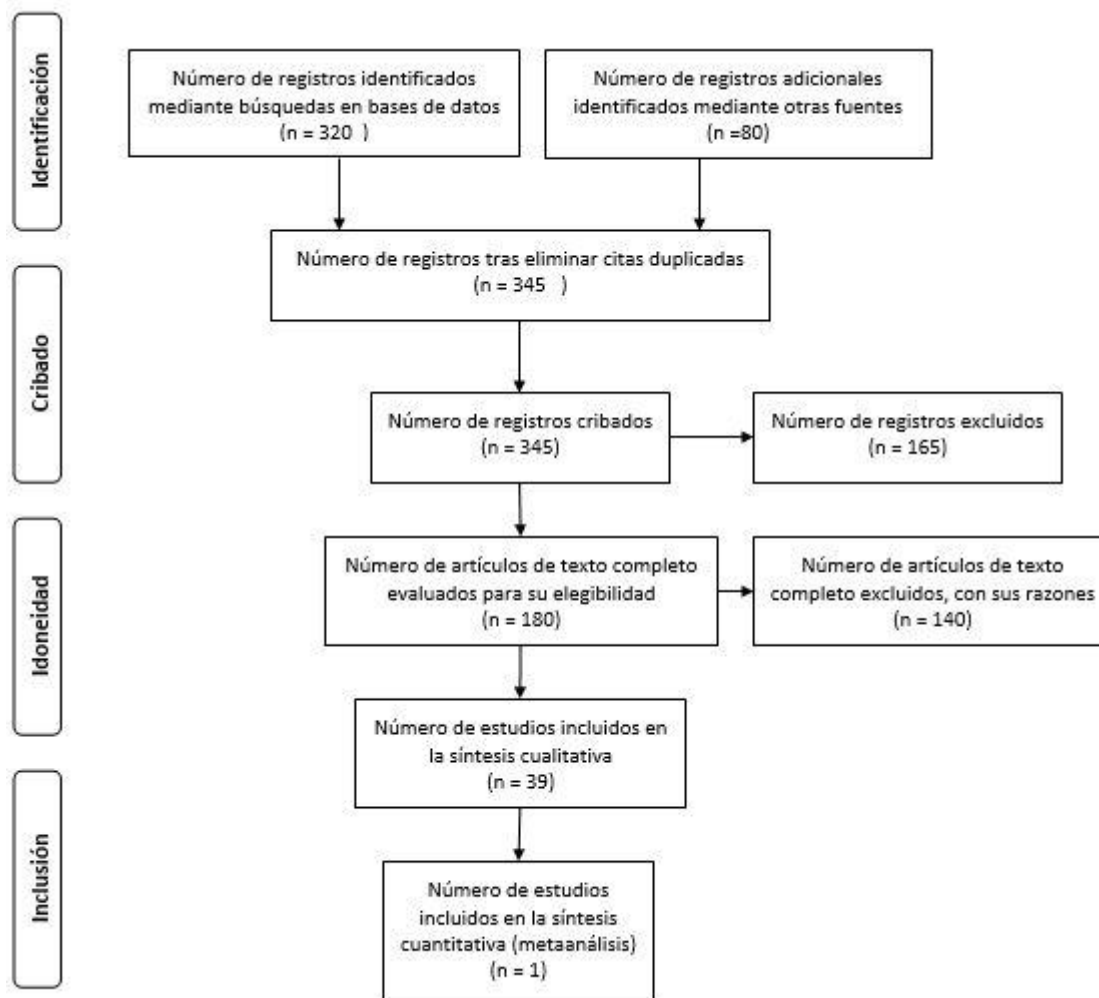


Figura 1: Representación del mapeo de la literatura realizado.

Resultados y discusión

La depresión y su tratamiento se constituyen en uno de los mayores retos que enfrenta la época actual según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la depresión es una enfermedad frecuente en todo el mundo (Vega y Ricardo, 2020) y se calcula que 300 millones de personas en el mundo tienen problemas de depresión (Espinoza et al., 2022).

El incremento de la depresión en la práctica asistencial y su impacto negativo en la calidad de vida de las personas hace que su estudio ocupe uno de los principales objetivos en las investigaciones psiquiátricas, psicológicas, epidemiológicas, entre otras disciplinas, a lo que se suma el hecho de que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la OMS (Guerra et al., 2018).

Según (González et al., 2017) Se ha encontrado que la prevalencia de los trastornos depresivos es el doble en la mujer que en el hombre al menos en las edades medias de la vida. Además, el riesgo de que la depresión evolucione a la cronicidad es mayor en las mujeres.

En un estudio realizado en España en el 2020 en el cual se trabajó con una muestra 976 personas para valorar el nivel de depresión a la llegada del virus y los resultados demuestran que, aunque los niveles de sintomatología han sido bajos en general al principio de la alarma, la población más joven y con enfermedades crónicas ha referido sintomatología más alta que el resto de población (Ozamiz et al., 2020).

La depresión se puede clasificar en tres niveles diferentes: el primer nivel es el sintomatológico por la presencia de tristeza, pérdida de interés, sentimientos de culpa o falta de autoestima. El segundo nivel es el sindrómico con síntomas como problemas de sueño o apetito, sensación de cansancio y falta de concentración, irritabilidad, sensación subjetiva de malestar e impotencia frente a las exigencias de la vida; asimismo y el tercer nivel es el nosológico que no es consecuencia de otro trastorno o condición, al cual se denomina trastorno depresivo (Osorio et al., 2017).

Neurobiología

En la depresión se han descrito los substratos neurobiológicos involucrados, como el hipocampo, la amígdala y a una disfunción del eje hipotálamo hipofiso adrenal (HHA), traducido en un déficit de memoria y deterioro cognitivo, (Benavides, 2017) junto con cambios a nivel de la plasticidad neuronal y la neuroinflamación (Rodríguez et al., 2019).

La evidencia neurobiológica sugiere varios puntos en común en la neurobiología de la sintomatología de la depresión y la farmacodependencia. La depresión se encuentran concentraciones corticales menores de GABA y mayores de glutamato, tejido cerebral menos denso y una proporción significativamente menor de sustancia blanca (Rojas Bernal y Pérez, 2017).

Vargas et al. (2020) afirma que en estudios de neuroimagen se ha detectado mayor actividad microglial, neuroinflamación, daño oxidativo al ácido ribonucleico y la disminución de la expresión de proteínas que se asocian con el crecimiento del hipocampo.

Se ha observado que los primeros episodios depresivos aparecen después de algunos eventos estresantes en los que la mitad de los pacientes presentan hipercortisolemia (Ruiz et al., 2018) acompañado con el aumento de la función del eje HHA y también con la sobreproducción de la hormona liberadora de corticotropina CRH (Rueda, 2018).

En algunos estudios, se ha demostrado que la señalización de los TLR4 es capaz de estimular el eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal y que en su activación es suficiente para causar la liberación de glucocorticoides de las células suprarrenales. Las células gliales están implicadas tanto en la fisiopatología de la depresión mayor como en la acción de los antidepresivos. En diversos estudios, se han abordado las alteraciones en la morfología y el número de astrocitos, microglías y oligodendrocitos durante el proceso depresivo en humanos y en modelos animales de la depresión (Ramírez et al., 2018).

Un grupo de investigadores alemanes contaron una muestra de 40 pacientes con depresión mayor (20 medicados y 20 no medicados), 21 pacientes con trastorno bipolar y 23 en control. Mediante imágenes de resonancia magnética de 7 T, en secuencias T1, se observó la volumetría del hipocampo y se descubrió que las personas con trastorno afectivo, el hipocampo izquierdo era promedio un 5% más grande que el de sus

homólogos sanos. Esta región cerebral se hallaba agrandada tanto en personas con depresión como en aquellas con trastorno bipolar (Schindler et al., 2019).

El sistema límbico cumple funciones importantes en las alteraciones de la homeostasia emocional. Algunos estudios mostraron que los pacientes con depresión mayor presentan aumento del flujo sanguíneo y un mayor metabolismo en zonas de la amígdala, corteza orbital y el tálamo medial, así como una disminución de la actividad en las zonas dorso medial y dorso antero lateral de la corteza prefrontal (Pérez et al., 2017).

Por otra parte, el estrés crónico en personas mayores se ha asociado con el desarrollo de la depresión, que se caracteriza por una hiperactividad del eje HHA y por alteraciones cognitivas que afectan a la calidad de vida y al funcionamiento psicosocial del individuo. Dichas alteraciones cognitivas pueden persistir tras la remisión de los síntomas afectivos. Se ha propuesto que una hiperactividad sutil del eje HHA podría estar relacionada con la disfunción cognitiva relacionada con la depresión, apuntando a la posibilidad que estas alteraciones del eje HHA representen un rasgo de disfunción neurobiológica subyacente ligada a la persistencia de déficits cognitivos en la depresión (Salvat, 2019).

Práctica clínica

Estos pacientes en su mayoría acuden a consulta con médicos no psiquiátricos y sus quejas somáticas se relacionan con alteración del sistema nervioso central, aparato digestivo, cardiovascular o del sistema musculoesquelético y conduciendo a tener mayores niveles de deterioro funcional, mayor reducción en su calidad de vida y peores resultados terapéuticos (Cid, 2020).

En un estudio realizado en Santiago de Chile con una muestra de 256 personas que acudieron en centros de salud, las mayorías fueron mujeres y casi tres cuartos de las personas evaluadas referían haber tenido un cuadro depresivo previo, con una mediana de 2 episodios depresivos en el pasado (Martínez et al., 2017).

Según Guzzo et al. (2017) en la evidencia propone que la medición de los síntomas depresivos en la práctica clínica puede facilitar las decisiones y optimizar los resultados terapéuticos.

Un estudio realizado en Chile, en el cual se evaluó las acciones de detección, diagnóstico y tratamiento del episodio depresivo realizadas en pacientes consultantes y se ingresaron 307 usuarios con diagnóstico positivo de depresión, como resultado se obtuvo que las variables que permiten predecir el diagnóstico a los seis meses son: estado civil, el sexo, y el nivel de educación. Con relación a los centros no hay característica que permitan predecir el diagnóstico a los seis meses. Las intervenciones realizadas no evidenciaron un efecto predictor en la presencia o ausencia del diagnóstico. La literatura internacional avala la eficacia de la asociación de intervenciones (psicológicas y farmacológicas) para el tratamiento de la depresión (Navarrete et al., 2017). En otro estudio de la concepción de Chile el uso de un cuestionario sencillo El *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) que identifica la gravedad de los síntomas y su sensibilidad al cambio para monitorear la respuesta al tratamiento. Con una muestra de 1.738 participantes se obtuvo los siguientes niveles de depresión: mínimo 0-4 (59,8%), leve 5-9 (24.1%), moderado 10-14 (8.7%), moderado grave 15-19 (4.5%), grave 20-27 (2.9%) (Saldivia et al., 2019).

Según Pagano et al. (2021) en concordancia con la OMS indica que en la región de las Américas 7 de cada 10 habitantes con depresión no acceden a los tratamientos que requieren.

Hasta el momento, la gran mayoría de los fármacos utilizados tienen un común denominador: su acción sobre el sistema monoaminérgico. Independientemente de su mecanismo de acción, el resultado final es la regulación de alguno de los siguientes neurotransmisores: serotonina (5-HT), dopamina (DA), noradrenalina

(NA). El incremento de la disponibilidad de neurotransmisores en la hendidura sináptica permite la regulación a la baja de los receptores postsinápticos, así como su desensibilización, y estos cambios adaptativos en los receptores resultan en alteraciones en la expresión de determinados genes, incluidos factores neurotróficos como el BDNF y por ende permiten la sinaptogénesis (Pérez, 2017).

En la elección del primer fármaco a utilizar, la seguridad y un bajo perfil de efectos colaterales es fundamental para evitar abandonos de tratamientos y, por lo tanto, futuras recaídas (Pulido et al., 2019). Aunque el tratamiento psicológico de la depresión podría alargarse en función de las características del caso (con una comorbilidad y un deterioro funcional muy importante), habitualmente es un tratamiento corto y, por tanto, la idea de que el tratamiento de la depresión es largo es falsa en parte, al menos en lo tocante a la psicoterapia (Sanz, 2017).

Giacomantone, (2019) afirma que los fármacos antidepresivos que normalizan la neurotransmisión, son eficaces para mejorar los síntomas depresivos sobre todo graves, acortan el tiempo de recuperación y disminuyen la morbilidad.

En un estudio para conocer la influencia de la depresión en el diagnóstico inicial y evolutivo del deterioro cognitivo con una muestra de 602 pacientes, tenían depresión en la visita inicial 136. El 20,6% de los pacientes recibían tratamiento antidepresivos y el 31,2% tomaban ansiolíticos/hipnóticos y este último se asoció a una peor situación cognitiva y funcional inicial, mientras que la depresión en el pasado y la presencia de distimia en la visita inicial se asociaron a una evolución favorable (Aparicio et al., 2017).

Una revisión sistemática con metaanálisis de estudios reporto resultados sobre el beneficio del uso de medicamentos antidepresivos en pacientes con depresión muy severa, el tamaño del efecto de la intervención tuvo valoración en función de la severidad de los síntomas. Todos los estudios utilizaron escala de Hamilton (HDRS) para medir la severidad de los síntomas. Este metaanálisis sustento el uso de antidepresivos cuando las depresiones son muy severas. Por otro lado, los pacientes con síntomas leves o moderados no evidenciaron cambios significativos con la intervención, la evidencia fue de baja calidad (Vargas et al., 2019).

En Madrid se realizó un estudio en el cual se acudió a revisar las historias clínicas de los 100 últimos pacientes que han realizado un tratamiento de mantenimiento con tianeptina durante al menos 3 meses, se obtuvo que el 70% de los pacientes obtuvieron una remisión clínica, siendo un tratamiento de utilidad para pacientes con depresión dual de forma conjunta con otras medidas terapéuticas que traten de forma integrada en estos pacientes (Bolotner et al., 2021).

En otras revisiones se menciona que el alelo corto del polimorfismo de 5-HTTLPR es el factor de riesgo más reportado en relación con el desarrollo de depresión y su gravedad (López et al., 2021).

La hipótesis glutamatérgica de la depresión ha sido trabajada durante más de 3 décadas y por fin parece que le ha dado resultados, la esketamina un isómero de la ketamina ha demostrado, gracias a un programa de desarrollo clínico robustos, que es un antidepresivo de acción rápida, eficaz en la depresión resistente, con una tolerabilidad aceptable, lo que ha motivado su autorización en depresión resistente en asociación con antidepresivos convencionales (González y Zaragoza, 2020).

La intervención farmacológica se ha reportado eficacia con los antidepresivos tricíclicos (ATC) desipramina y nortriptilina, los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) como venlafaxina y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) citalopram, sertralina y paroxetina en algunos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (Rodríguez et al., 2019). Es importante

señalar que el uso prolongado de antidepresivos, sobre la posibilidad de comportamientos agresivos con irritabilidad, excitación y ataques de pánico (Quintana y Velazco, 2018).

En un estudio de metaanálisis se revisaron los datos de 522 ensayos doble ciego, que se incluían 116.477 pacientes asignados al azar 21 fármacos antidepresivos o placebos. Se incluyeron los antidepresivos de segunda generación aprobados y se concluye que, si diez pacientes con depresión de moderada a severa toman antidepresivos durante ocho semanas, cinco de ellos (50%) informaran sentirse mejor, pero en cuatro de ellos no lo hacen gracias al antidepresivo y lo importante de empezar con dosis bajas debido a sus efectos adversos como es la disfunción sexual, agitación, comportamientos agresivos y suicidas (Cipriani et al., 2018).

Conclusiones

El objetivo de esta revisión sistemática fue describir los resultados de estudios sobre la neurobiología y psicofarmacología de la depresión revisión orientada a la práctica clínica, que permita identificar el grado de depresión y las tendencias psicofarmacológicas actuales. En la presente investigación que se analizó información de muchas fuentes y finalmente 40 artículos fueron categorizados tras cumplir con los criterios de inclusión.

La literatura existente sobre el tema expone que la prevalencia del trastorno depresivo es el doble en la mujer en comparación que el hombre. En las investigaciones aportadas durante estos últimos años, las distintas patologías pueden desencadenar alteraciones en la función del eje HHA, hipotálamo, células gliales representando la disfunción neurobiológica que aparecen en la depresión y han permitido la expansión de blancos terapéuticos, como sucede con los fármacos antidepresivos que normalizan los neurotransmisores y mejoran los síntomas depresivos.

Referencias

- Álamo González, C., & Zaragoza Arnáez, C. (2020). Algo más que monoaminas en el tratamiento de la depresión: Mecanismos neurobiológicos emergentes de los antidepresivos del siglo XXI. 2020, 05(02), 32. <https://doi.org/10.37536/RIECS.2020.5.2.214>
- Alfonseca Guerra, M., Fernández Olazábal, P., Vázquez Montes de Oca, R., Alfonseca Guerra, M., Fernández Olazábal, P., & Vázquez Montes de Oca, R. (2018). Variables diferenciadoras del nivel de gravedad de la depresión mediante el Sistema Comprehensivo Rorschach. Humanidades Médicas, 18(3), 598-612.
- Añasco Loor, S. Y., & Morán Espinel, L. K. (2017). “Prevalencia y factores de riesgo de depresión en estudiantes de medicina de primero a octavo semestre de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador en los meses de agosto y septiembre del 2017” [Pontificia Universidad Católica Del Ecuador]. <http://repositorio.puce.edu.ec:80/xmlui/handle/22000/13909>
- Aparicio, C. C., Quelle, N. B., Acuña, J. M., Buzo, E. L., Tejedor, J. A. H., & Rodríguez, J. O. (2017). Influencia de la depresión en el diagnóstico inicial y evolutivo del deterioro cognitivo. Revista de neurología, 65(2), 63-69.
- Asok, A., Leroy, F., Rayman, J. B., & Kandel, E. R. (2019). Molecular Mechanisms of the Memory Trace. Trends in Neurosciences, 42(1), 14-22. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.10.005>

- Benavides, P. (2017). La depresión, evolución del concepto desde la melancolía hasta la depresión como enfermedad física. *revistapuce*, 105, 18. <https://doi.org/10.26807/revpuce.v0i0.119>
- Bolotner, N. S., Arias, F., Pineda, J. A., Villamor, I. B., Astudillo, P. V., Roncero, C., Raga, J. M., & López, L. G. (2021). Efectividad de tianeptina en pacientes con depresión mayor y trastorno por uso de sustancias. *Actas españolas de psiquiatría*, 49(4), 135-144.
- Ciapponi, A. (2021). La declaración PRISMA 2020: Una guía actualizada para reportar revisiones sistemáticas. *Evidencia, actualización en la práctica ambulatoria*, 24(3), e002139-e002139. <https://doi.org/10.51987/evidencia.v24i4.6960>
- Cid, L. B. G. del. (2020). Terapia Constructivista Integradora y Enfoque Transdiagnóstico en Ansiedad y Depresión: Investigación en la Práctica Clínica. *Revista de psicoterapia*, 31(116), 105-113. <https://doi.org/10.33898/rdp.v31i116.397>
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J. P. T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J. P. A., & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 391(10128), 1357-1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- Espinoza Moreno, T. M., Quispe Pacheco, C. S., Vivas Durand, T. D. J., Soto Hilario, J. D., Abarca Arias, Y. M., Espinoza Moreno, T. M., Quispe Pacheco, C. S., Vivas Durand, T. D. J., Soto Hilario, J. D., & Abarca Arias, Y. M. (2022). Prevalencia de depresión y condiciones de riesgo personales, familiares, académicos y sociales en futuras enfermeras. *Revista Universidad y Sociedad*, 14(1), 258-266.
- Giacomantone, E. G. (2019). La depresión: Un desafío en la práctica médica general. *Rev. Hosp. Ital. B. Aires* (2004), 39(4), 128-134.
- González, R. B., Medina, J. L. V., Segura, I. V., Fuentes, N. I. G. A. L., & Aragón, S. R. (2017). Satisfacción marital y estado civil como factores protectores de la depresión y ansiedad. *Revista argentina de clínica psicológica*, 26(1 (Abril de 2017)), 95-102.
- Guzzo, E., Taragano, F., Krupitzki, H., Pahissa, J., & Heisecke, S. (2017). Use of scales in depression patients in clinical practice in Argentina. *Vertex* (Buenos Aires, Argentina), XXVIII, 416-423.
- López-Echeverri, Y. P., Cardona-Londoño, K. J., García-Aguirre, J. F., & Orrego-Cardozo, M. (2021). Efectos de los Polimorfismos del Transportador y de los Receptores de Serotonina en la Depresión. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2021.07.006>
- Martínez, A. O. R., Fuentes, N. I. G. A. L., Sergio, G.-E., Oca, Y. P. A. M. de, & Muñoz, M. A. T. (2018). Relationship between psychopathological symptoms and quality of life in women and men/Relación entre síntomas psicopatológicos y calidad de vida en mujeres y hombres. *Liberabit-Revista Peruana de Psicología*, 24(1), 97-114.
- Martínez, P., Rojas, G., Fritsch, R., Martínez, V., Vöhringer, P. A., & Castro, A. (2017). Comorbilidad en personas con depresión que consultan en centros de la atención primaria de salud en Santiago, Chile. *Revista médica de Chile*, 145(1), 25-32. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872017000100004>
- Muñiz Alvarez, A. (2021). Plasticidad cerebral, mecanismos celulares y moleculares. *SITUA Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco*, 24(1), 200-228. <https://doi.org/10.51343/si.v24i1.797>

- Navarrete R., G., Saldivia B., S., Vicente P., B., Bustos N., C., Navarrete R., G., Saldivia B., S., Vicente P., B., & Bustos N., C. (2017). Evaluación del resultado de las acciones de detección, diagnóstico y tratamiento del Episodio Depresivo realizada en pacientes consultantes en el primer nivel de atención de la Provincia de Concepción, Chile. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 55(3), 160-169. <https://doi.org/10.4067/s0717-92272017000300160>
- Osorio-Guzmán, M., Gutiérrez-González, G., Bazán-Riverón, G. E., Núñez-Villegas, N. N., & Fernández-Castillo, G. J. (2017). Percepción de la calidad de vida relacionada con la salud y la depresión en pacientes con hemofilia. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 55(4), 416-422.
- Ozamiz-Etxebarria, N., Dosil-Santamaria, M., Picaza-Gorrochategui, M., & Idoiaga-Mondragon, N. (2020). Niveles de estrés, ansiedad y depresión en la primera fase del brote del COVID-19 en una muestra recogida en el norte de España. *Cadernos de Saúde Pública*, 36. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00054020>
- Pagano, E., Domínguez, V., Speranza, N., Barboza, L., Tamosiunas, G., Pagano, E., Domínguez, V., Speranza, N., Barboza, L., & Tamosiunas, G. (2021). Evaluación del consumo en antidepresivos en la población uruguaya entre 2010 y 2014. *Revista Médica del Uruguay*, 37(3). <https://doi.org/10.29193/rmu.37.3.3>
- Pérez Esparza, R. (2017). Tratamiento farmacológico de la depresión: Actualidades y futuras direcciones. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 60(5), 7-16.
- Pérez-Padilla, E. A., Cervantes-Ramírez, V. M., Hijuelos-García, N. A., Pineda-Cortés, J. C., Salgado-Burgos, H., Pérez-Padilla, E. A., Cervantes-Ramírez, V. M., Hijuelos-García, N. A., Pineda-Cortés, J. C., & Salgado-Burgos, H. (2017). Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor. *Revista biomédica*, 28(2), 73-98. <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v28i2.557>
- Pulido, R. C., Malatesta, R. P., Pulido, R. C., & Malatesta, R. P. (2019). Optimización versus “Switch” temprano en depresión monopolar: Revisión comprensiva acerca de una controversia clínica. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 57(3), 306-313. <https://doi.org/10.4067/S0717-92272019000300306>
- Ramírez, L. A., Pérez-Padilla, E. A., García-Oscos, F., Salgado, H., Atzori, M., Pineda, J. C., Ramírez, L. A., Pérez-Padilla, E. A., García-Oscos, F., Salgado, H., Atzori, M., & Pineda, J. C. (2018). Nueva teoría sobre la depresión: Un equilibrio del ánimo entre el sistema nervioso y el inmunológico, con regulación de la serotonina-quinurenina y el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. *Biomédica*, 38(3), 437-450. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i3.3688>
- Rodríguez, R. M., Santos, A. E. M., & Rodríguez-González, R. (2019). Depresión como factor de riesgo para la Enfermedad de Alzheimer: Evidencias y papel de enfermería. *Enfermería Global*, 18(3), 612-642. <https://doi.org/10.6018/eglobal.18.3.346711>
- Rodríguez-Carrillo, J. C., Ibarra, M., Rodríguez-Carrillo, J. C., & Ibarra, M. (2019). Depresión y otros trastornos afectivos en la enfermedad de Parkinson. *Acta Neurológica Colombiana*, 35, 53-62. <https://doi.org/10.22379/24224022250>
- Rojas Bernal, L. A., & Pérez, G. A. C. (2017). Neurobiología de la Patología Dual. *Health and Addictions/Salud y Drogas*, 17(2), 101-114. <https://doi.org/10.21134/haaj.v17i2.310>
- Rueda, M. A. (2018). Depresión en la mujer. *Revista Colombiana de Cardiología*, 25, 59-65. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.12.007>

- Ruiz, N. A. L., del Ángel, D. S., Olguín, H. J., & Silva, M. L. (2018). Neuroprogression: The hidden mechanism of depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, 2837-2845. <https://doi.org/10.2147/NDT.S177973>
- Saldivia, S., Aslan, J., Cova, F., Vicente, B., Inostroza, C., Rincón, P., Saldivia, S., Aslan, J., Cova, F., Vicente, B., Inostroza, C., & Rincón, P. (2019). Propiedades psicométricas del PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) en centros de atención primaria de Chile. *Revista médica de Chile*, 147(1), 53-60. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872019000100053>
- Salvat-Pujol, N. (2019). Actividad del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y rendimiento cognitivo en el anciano. El papel del estado de remisión de la depresión mayor. *Inf. psiquiátr*, 235, 23-30.
- Sanders, L., Yelizarov, D., & Dzib-Goodin, A. (2017). Sistemas neuromoleculares necesarios para el proceso de memoria. *cuadernos de Neuropsicología*, 11(1), 82-102. <https://doi.org/10.7714/CNPS/11.1.204>
- Sanz, J., & García-Vera, M. P. (2017). Ideas equivocadas sobre la depresión y su tratamiento (II). *Pap. psicol*, 38(3), 177-184.
- Schindler, S., Schmidt, L., Stroske, M., Storch, M., Anwander, A., Trampel, R., Strauß, M., Hegerl, U., Geyer, S., & Schönknecht, P. (2019). Hypothalamus enlargement in mood disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 139(1), 56-67. <https://doi.org/10.1111/acps.12958>
- Upreti, C., Konstantinov, E., Kassabov, S. R., Bailey, C. H., & Kandel, E. R. (2019). Serotonin Induces Structural Plasticity of Both Extrinsic Modulating and Intrinsic Mediating Circuits In Vitro in Aplysia Californica. *Cell Reports*, 28(11), 2955-2965.e3. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.08.016>
- Vargas Cajahuanca, G., Gallegos Cazorla, C., Salgado Valenzuela, C., Salazar de la Cruz, M., Huamán Sánchez, K., Bonilla Untiveros, C., Reyes Puma, N., & Caballero Ñopo, P. (2019). Guía de práctica clínica basada en evidencias para el tratamiento de depresión en adultos en un hospital especializado en salud mental. Lima, Perú. *Anales de la Facultad de Medicina*, 80(1), 123-130. <https://doi.org/10.15381/anales.v80i1.15882>
- Vargas, X. R., Leal, M. A., & Zamora, S. M. (2020). Actualización del trastorno afectivo bipolar. *Revista Medica Sinergia*, 5(9), e572-e572. <https://doi.org/10.31434/rms.v5i9.572>
- Vega, L. de la, & Ricardo, M. (2020). Musicoterapia grupal activa y depresión en pacientes del Hospital de Psiquiatría—CNS. *Revista de Investigacion Psicologica*, 24, 11-36.