

Neurobiología del trastorno depresivo mayor

Neurobiology of major depressive disorder

Neurobiologia do transtorno depressivo maior

ARTÍCULO DE REVISIÓN



Escanea en tu dispositivo móvil
o revisa este artículo en:
<https://doi.org/10.33996/revistavive.v5i15.190>

Artículo recibido el 29 de agosto 2022 / Aceptado el 2 de noviembre 2022 / Publicado el 21 de diciembre 2022

Karen Jhuliana Robles Guerrero 

karenroblesguerrero2022@gmail.com

Rosa Elizabeth Solorzano Bernita 

rsolorzano@ucacue.edu.ec

Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador

RESUMEN

La depresión es una de las patologías más abordadas actualmente, la presencia de síntomas característicos provoca gran precaución y requiere de alto cuidado personal, además, el padecimiento de esta enfermedad se enlaza directamente a los aspectos neurobiológicos que explica los procesos dentro del sistema nervioso central. **Objetivo.** El objetivo del presente estudio es describir las siguientes teorías de la neurología de la depresión mayor: teoría de la monoaminas, teoría neurotrófica y teoría inflamatoria junto con su relación con la depresión. **Metodología.** Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica relacionados a la neurobiología de la depresión mayor, incluyendo estudios; experimentales, originales, metaanálisis y páginas oficiales. Se utilizó la base de datos PubMed, y Google scholar, cuyos documentos fueron publicados entre 2015 a 2022 en idioma español e inglés; se utilizaron los términos MESH y DeCs: "depresión" "inflamación" "neurobiología" "monoaminas biogénicas". **Conclusión:** Se concluye que, a pesar de los nuevos descubrimientos en cuanto a diferentes mecanismos de la neurobiología de la depresión, aún existen vacíos por descubrir que impiden desarrollar una teoría unificada de la etiología.

Palabras clave: Depresión; Inflamación; Neurobiología; Monoaminas biogénicas

ABSTRACT

Depression is currently one of the most frequently addressed pathologies, the presence of characteristic symptoms causes great caution and requires high personal care, in addition, the suffering of this disease is directly linked to the neurobiological aspects that explain the processes within the central nervous system. **Objective.** The aim of the present study is to describe the following theories of the neurology of major depression: monoamine theory, neurotrophic theory and inflammatory theory together with their relation to depression. **Methodology.** A bibliographic review of the scientific literature related to the neurobiology of major depression was carried out, including experimental studies, original studies, meta-analysis and official pages. The PubMed database was used, and Google scholar, whose documents were published between 2015 to 2022 in Spanish and English language; the terms MESH and DeCs were used: "depression" "inflammation" "neurobiology" "biogenic monoamines". **Conclusion:** It is concluded that, despite new discoveries regarding different mechanisms of the neurobiology of depression, there are still undiscovered gaps that prevent the development of a unified theory of etiology.

Key words: Depression; Inflammation; Neurobiology; Biogenic Monoamines

RESUMO

A depressão é uma das patologias mais freqüentemente abordadas atualmente, a presença de sintomas característicos causa grande cautela e requer um alto cuidado pessoal, além disso, o sofrimento desta doença está diretamente ligado aos aspectos neurobiológicos que explicam os processos dentro do sistema nervoso central. **Objetivo.** O objetivo do presente estudo é descrever as seguintes teorias da neurologia da depressão grave: teoria monoamina, teoria neurotrófica e teoria inflamatória, juntamente com sua relação com a depressão. **Metodologia.** Foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura científica relacionada à neurobiologia da depressão grave, incluindo estudos experimentais, estudos originais, meta-análises e páginas oficiais. Utilizamos o banco de dados PubMed e Google scholar, cujos documentos foram publicados entre 2015 e 2022 em espanhol e inglês; usamos os termos MESH e DeCs: "depressão" "inflamação" "neurobiologia" "monoaminas biogénicas". **Conclusão:** Conclui-se que, apesar das novas descobertas sobre diferentes mecanismos da neurobiologia da depressão, ainda existem lacunas ainda não descobertas que impedem o desenvolvimento de uma teoria unificada da etiologia.

Palavras-chave: Depressão; Inflamação; Neurobiologia; Monoaminas Biogénicas

INTRODUCCIÓN

El trastorno depresivo mayor se caracteriza por la disminución de la capacidad de regular las emociones, produciendo una alteración patológica del estado de ánimo del paciente. Tener síntomas de depresión es alarma de precaución y alto cuidado personal, ya que el padecimiento de esta enfermedad se enlaza directamente a los aspectos neurobiológicos relacionados a la teoría monoaminérgica, neurotrófica e inflamatoria (1).

Sin embargo, al hablar de la etiología de la depresión, se abarcan varios aspectos neurobiológicos de suma importancia, los cuales abarcan la relación de los mecanismos biológicos. La depresión se relaciona con una tasa alta de morbilidad asociada con patologías tanto físicas como mentales, y a nivel de mortalidad el gran enlace que tiene con la conducta suicida, además en la vejez produce un aumento en la exposición para adquirir deterioro cognitivo y trastornos disfuncionales del sistema inmunitario (2).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que para el año 2030 la depresión ocuparía el primer lugar en morbilidad a nivel mundial, en cuanto al diagnóstico, ningún síntoma se establece como patognomónico ya que la patología presenta múltiples síntomas que podrían

presentarse en otras afecciones, tanto médicas como psiquiátricas (3). Padecer depresión es considerada como una patología crónica que va en aumento estadísticamente afectando al menos en un 17% en población adolescente (4).

Por lo tanto, el estudio de la neurobiología es el trastorno depresivo que está ligado a teorías que estudian a la depresión desde un enfoque diferente. La función principal de la teoría monoaminérgica en la depresión es revisar el curso del sistema nervioso central (SNC) del huésped y validar si el trastorno es consecuente a la deficiencia de neurotransmisores como la serotonina (5-HT) y el transporte de noradrenalina.

El enfoque principal de la presente revisión es el análisis de la teoría monoaminérgica, neurotrófica e inflamatoria, además de cumplir con el objetivo de describir sobre cada una de las teorías ya mencionadas, para tener una visión integral de los procesos biológicos que son la base de la depresión para lograr un mejor abordaje tanto diagnóstico como terapéutico.

METODOLOGÍA

Para el desarrollo del presente documento de investigación se realizó una revisión sistemática de la literatura científica

con base a la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) relacionados a la neurobiología del trastorno depresivo mayor. Se utilizó la base de datos PubMed, y Google scholar, cuyos documentos fueron publicados entre enero del 2015 a noviembre del 2022 en idioma español e inglés; se utilizaron los términos MESH y DeCs: “depression” “inflammation” “neurobiology” “biogenic monoamines”.

Además, para la búsqueda de información en la base de datos Google scholar, se utilizó términos DeCs y operadores booleanos, con el siguiente algoritmo como estrategia de investigación: (depression) AND (inflammation) AND (neurobiology) AND (biogenic monoamines), contrario a esto para obtener información de la base de datos PubMed se amplió la búsqueda con el siguiente algoritmo: (depresión) AND (neurobiología).

En la búsqueda de referentes se consideraron para su inclusión, aquellos artículos de impacto en el área de la salud, primando la búsqueda de artículos en español e inglés publicados en un lapso de los últimos 7 años que abordaron temas relacionados a la neurobiología de la depresión, además fueron también incluidos en la selección; estudios experimentales, artículos originales, paginas oficiales. Por otro lado, se excluyeron artículos no relacionados a la neurobiología del trastorno depresivo mayor, cartas y reseñas al autor.

Se captó en la búsqueda de información 77 artículos identificados en las bases de datos electrónica: PubMed; 23 y Google scholar; 54. Se encontraron 7 artículos duplicados, 45 artículos eliminados por título y resumen, y 5 artículos eliminados por análisis del texto completo, dando un total de 20 artículos para análisis que serán incluidos en el estudio. (Ver Figura 1).

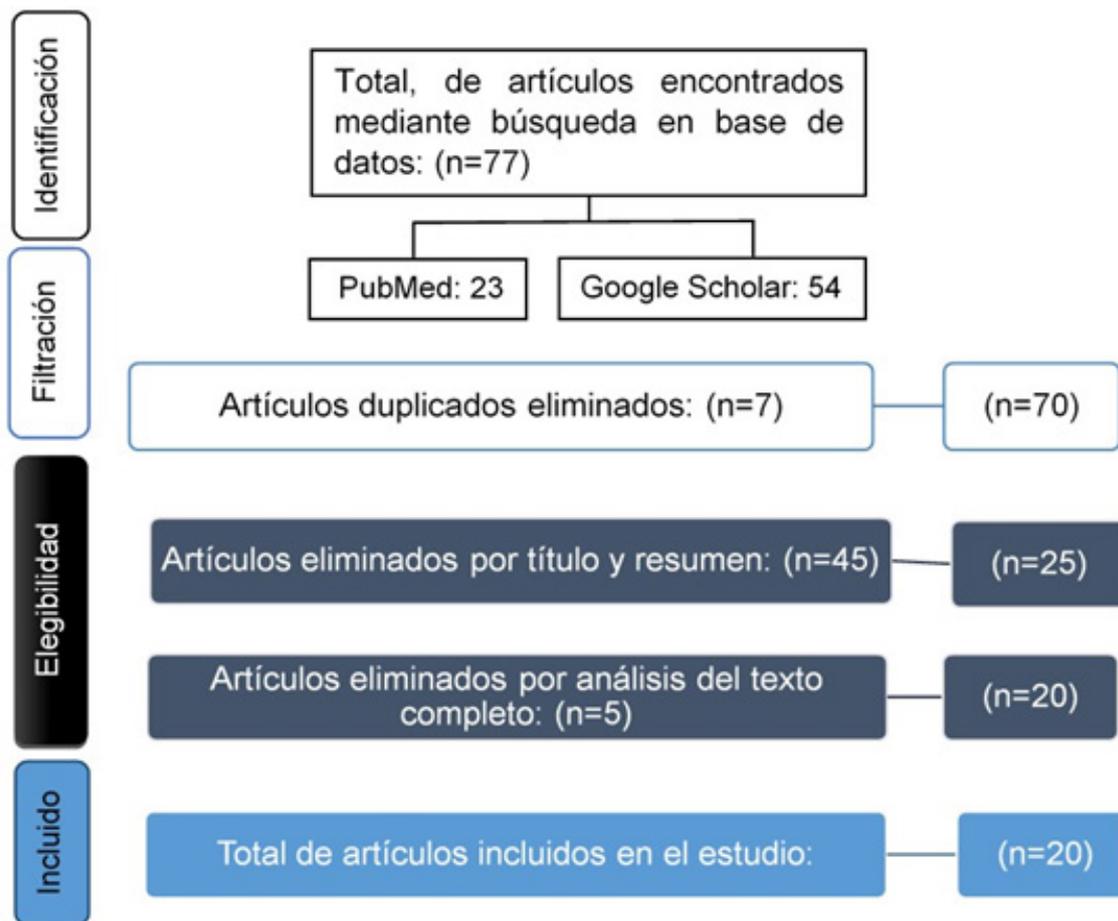


Figura 1. Diagrama de flujo que resume el proceso para la identificación de estudios elegibles.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

La depresión es considerada como un trastorno emocional, Malhi (3), en su artículo menciona que el trastorno depresivo mayor destaca un gran impacto socioeconómico por ello, la necesidad de implementar mejores técnicas que no sean limitantes al realizar el diagnóstico

y en cuanto al tratamiento, al ser diversa presenta una fisiopatología y etiopatogenia compleja, se pretende esclarecer la información para llegar a un tratamiento adecuado. Varios autores defienden su investigación afirmando que la depresión es una patología trascendental que tiene consecuencias adversas para quien la padece. (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Recopilación de estudios en la neurobiología de la depresión según la hipótesis de las monoaminas, hipótesis neurotrófica y la hipótesis por inflamación.

Autor	País	Año	Título	Principales Hallazgos
Bonilla y colaboradores. (5)	México	2022	Depresión y dolor: uso de antidepresivos.	Antidepresivos como la norepinefrina y serotonina resultan favorables para neutralizar el dolor y la depresión en el sistema serotoninérgico de la fisiopatología de la hipótesis de las monoaminas.
Tian H y colaboradores. (6)	China	2020	La fisiopatología molecular de la depresión y las nuevas terapéuticas.	La Ketamina se identificó como un fármaco potencialmente bueno para el tratamiento de la depresión, basado en la hipótesis de las monoaminas. AMPAR es uno de los hallazgos importantes, al ser un rápido modulador antidepresivo que protege neuronas del hipocampo
Cruzblanca y colaboradores. (7)	México	2016	Neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico.	La carencia en transmisiones serotoninérgicas se da principalmente por el polimorfismo (G1463A), el gen enzima (Htp2) y el gen receptor (5-HT1A)
Días y Gonzáles. (8)	México	2016	Actualidades en neurobiología de la depresión.	La depresión se considera trastorno heterogéneo, ya que pacientes que la padecen, presentan diferentes reacciones a los tratamientos empleados y no existe actualmente un tratamiento unificado para la neurobiología de la depresión.
Selph y McDonagh. (4)	España	2019	El sistema noradrenérgico en la neurobiología de la depresión.	Los receptores adrenérgicos y el uso de antidepresivos son base principal para la creación de fármacos antidepresivos con la intención de modular el sistema serotoninérgico y noradrenérgico en el sistema nervioso central.

Hipótesis de la teoría de la inflamación y depresión

Al principio la teoría clásica de la depresión implica solamente alteraciones en el sistema noradrenérgico y serotoninérgico, sin embargo, con el pasar de los años diversos mecanismos biológicos se han ido descubriendo, entre los cuales tenemos a la inflamación como etiología de la depresión.

La relación entre depresión e inflamación se encuentra mediada por citocinas en especial las interleucinas proinflamatorias, para Miller y colaboradores (9), estas interleucinas tienen acceso al cerebro e interactúan en la fisiopatología afectando a la función neuroendocrina, al metabolismo de los neurotransmisores y a la plasticidad neuronal, otro estudio (10) más actual manifiesta

que existe una activación inmunológica inflamatoria aumentada, interacción de niveles altos de las citocinas inflamatorias IL-6, IL-13, IL18, IL12 y el TNF α , además existe aumento de quimiocinas CCL2, CXCL4 Y CXCL7.

En un estudio realizado a ratones en donde se administró INF-y se analizaron la expresión de las citocinas proinflamatorias en donde se observó desesperación conductual, deterioro cognitivo y anhedonia (11). Por su parte, otro estudio realizado en pacientes con melanoma maligno tuvo administración de IFN- α la mitad expresó tener síntomas de trastorno depresivo mayor (8).

Para Serrano y colaboradores (12), el estrés dado por una infección como Covid-19 activa las citocinas inflamatorias e incrementa los niveles de IL6 dando paso a disforia y anhedonia que son síntomas delimitantes de la depresión. Por su parte Erazo y colaboradores expresa que en la depresión existe un ascenso de biomarcadores inflamatorios, elevación de las proteínas de fase aguda en la que está la proteína C reactiva y producción de citocinas proinflamatorias (13).

Hipótesis de la teoría de las monoaminas en la depresión

Esta hipótesis se establece por la disminución de las monoaminas, fundamentalmente del receptor de serotonina (5-HT) y noradrenalina, se correlaciona con el

tratamiento antidepresivo que por lo general los fármacos elevan a nivel del cerebro la noradrenalina y 5-HT a través de la inhibición de la recaptación o degradación de enzimas (7).

Un estudio realizado por Cruzblanca y colaboradores (7), ponen en manifiesto una razón clínica que da soporte a esta hipótesis, se trata de pacientes que recibieron una reducción del aminoácido triptófano que sintetiza la dopamina, por lo tanto, una predicción de la referencia es que esta disminución lleva a una decaída en pacientes en tratamiento con inhibidores selectivos de la receptación de 5-HTP.

Además, se conoce que el cuerpo estriado de la neurona envía proyecciones de dopamina directamente a la corteza prefrontal e interviene en la regulación de emociones por ello, en la anemia provocada por la disminución de hierro se afectan todos los neurotransmisores, lo que provoca modificaciones de comportamiento, tanto niños como adultos pueden presentar falta de afecto y abolición de la socialización positiva (14).

El tratamiento farmacológico del trastorno depresivo se basa en antidepresivos monoaminérgicos, sin embargo, presentan algunos obstáculos como inicio lento e inconvenientes ante la réplica antidepresiva (15). Aragonès (16), en su trabajo de investigación titulado Determinación de serotonina plasmática

y otros neurotransmisores señala que los biomarcadores para la depresión pueden ser medibles logrando dar información en cuanto a lo normal, patológico o la sensibilidad a un tratamiento, pero aún están englobados en futuras direcciones de investigación.

Hipótesis de la teoría neurotrófica de la depresión

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) se considera como un sustrato a nivel molecular derivado del estrés, los estudios han explicado que el BDNF se minimiza a consecuencia del estrés lo que lo define como factor de riesgo considerable, en víctimas de la conducta suicida el BDNF y el receptor neurotrófico tirosina kinasa B (TrkB) se encontraron minimizados por el estrés (17).

Según Colucci y colaboradores (18), el BDNF ejerce una función fundamental en el desarrollo y plasticidad conveniente en la sinapsis glutaminérgica y gabaminérgica mediante la distinción de neuronas. Además, Levy y colaboradores (19), en su artículo denominado "Factores neurotróficos y vías de neuroplasticidad en la fisiopatología y tratamiento de la depresión" describen pruebas de BDNF a nivel sérico de las personas con síntomas de melancolía donde, los niveles se presentan disminuidos especialmente en pacientes que padecen depresión.

Sin embargo, la reducción en las neurotróficas tanto, de factor de crecimiento nervioso (NGF) Y BDNF se relaciona de forma

directa de tal forma que, al alterarse dichos factores provocan disfunción en el área límbica en pacientes con tratamiento antidepresivo, además, se evidenció un restablecimiento en los niveles del factor neurotrófico. Otras investigaciones en animales demostraron que la administración directa de BDNF tiene la capacidad de desarrollar mejoría en el crecimiento y acción de las neuronas serotoninérgicas que lleva a un resultado definitivo de los síntomas de la depresión (20).

CONCLUSIÓN

Hasta la actualidad se conocen diferentes mecanismos de neurobiología de depresión, sin embargo, se encuentran diferentes hipótesis que directa o indirectamente participan en el desarrollo de la depresión, como son aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias, del sistema monoaminérgico y disminución de los valores de factor de crecimiento derivado del cerebro. Todas estas teorías juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad donde a diario surgen nuevas evidencias que se van adicionando o reemplazando a las ya existentes, sin embargo, a pesar de los nuevos descubrimientos aún existen vacíos por descubrir que impiden desarrollar una hipótesis unificada de la etiología de la depresión.

Conflicto de Intereses. Ninguno declarado por el autor.

Financiamiento. Ninguno declarado por el autor.

Agradecimiento. Ninguno declarado por el autor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- De la Peña-Arteaga V, Berruga-Sánchez M, Steward T, Martínez-Zalacaín I, Goldberg X, Wainsztein A, et al. An fMRI study of cognitive reappraisal in major depressive disorder and borderline personality disorder. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 29];64(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34465401/>
- Tobar Soto LC, Tobar Soto LC. Hipercortisolemia, citocinas, monoaminas, sistema neurotróficos y estrés. Impacto en las funciones cognitivas. *Rev Científica UISRAEL* [Internet]. 2022 Jan 10 [cited 2022 Sep 29];9(1):139–57. Available from: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-27862022000100139&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2018 Nov 24 [cited 2022 Sep 29];392(10161):2299–312. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30396512/>
- Selph SS, McDonagh MS. Depression in Children and Adolescents: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019;100(10):609-617. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/1115/p609.html>
- Bonilla-Jaime H, Sánchez-Salcedo JA, Estevez-Cabrera MM, Molina-Jiménez T, Cortes-Altamirano JL, Alfaro-Rodríguez A. Depression and Pain: Use of Antidepressants. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2022 Jun 21 [cited 2022 Sep 29];20(2):384–402. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34151765/>
- Tian H, Hu Z, Xu J, Wang C. The molecular pathophysiology of depression and the new therapeutics. *MedComm* [Internet]. 2022 Sep [cited 2022 Sep 29];3(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35875370/>
- Cruzblanca Hernández H, Lupercio Coronel P, Collas Aguilar J, Castro Rodríguez E, Cruzblanca Hernández H, Lupercio Coronel P, et al. Neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico. *Salud Ment* [Internet]. 2016 [cited 2022 Sep 29];39(1):47–58. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252016000100047&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Díaz Villa BA, González González C. Actualidades en neurobiología de la depresión. *Rev Latinoam Psiquiatría* 2012;11(3):106-115. doi: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=40547amp/>
- Miller AH, Maletic V, Raison CL. La inflamación y sus desencantos: papel de las citocinas en la fisiopatología de la depresión mayor. *Psiquiatr Biológica*. 2015 Apr 1;17(2):71–80.
- Lee CH, Giuliani F. The Role of Inflammation in Depression and Fatigue. *Front Immunol*. 2019.19;10:1696. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01696>
- Zhang J, He H, Qiao Y, Zhou T, He H, Yi S, Zhang L, Mo L, Li Y, Jiang W, You Z. Priming of microglia with IFN- γ impairs adult hippocampal neurogenesis and leads to depression-like behaviors and cognitive defects. *Glia*. 2020;68(12):2674-2692. doi: <https://doi.org/10.1002/glia.23878>
- Serrano García A, Montánchez Mateo J, Franch Pato CM, Gómez Martínez R, García Vázquez P, González Rodríguez I. Relación entre los niveles de interleucina 6 y depresión en pacientes afectados por Covid-19. *Med Clin (Barc)*. 2021 Apr 9;156(7):332–5. Doi: 10.1016/j.medcli.2020.11.010
- Erazo, R.R. Depresión e inflamación: ¿Una relación más allá del azar? *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2020;31:188-196. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2020.02.006>

- 14.** Shah HE, Bhawnani N, Ethirajulu A, Alkasabera A, Onyali CB, Anim-Koranteng C, Mostafa JA. Iron Deficiency-Induced Changes in the Hippocampus, Corpus Striatum, and Monoamines Levels That Lead to Anxiety, Depression, Sleep Disorders, and Psychotic Disorders. *Cureus*. 2021;13(9):181-38. doi:10.7759/cureus.18138
- 15.** Álamo González C, Zaragoza C, López-Muñoz F. Algo más que monoaminas en el tratamiento de la depresión: Mecanismos neurobiológicos emergentes de los antidepresivos del siglo XXI. *Rev Investig y Educ en Ciencias la Salud* [Internet]. 2020 Nov 30 [cited 2022 Sep 29];5(2):49–80. Available from: <https://ebuah.uah.es/dspace/handle/10017/45611>
- 16.** Aragonès E. Determinación de serotonina plasmática y otros neurotransmisores en el diagnóstico de la depresión: Evidencia y falsedades. *FMC - Form Médica Contin en Atención Primaria*. 2020 Mar 1;27(3):131–3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2019.07.009>
- 17.** Silva D, Vicente P, Valdivia M. Factor neurotrófico derivado del cerebro como marcador de conducta suicida en pacientes con trastorno depresivo mayor. *Rev. chil. neuro-psiquiatr*. 2015; 53(1): 44-52. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272015000100006>
- 18.** Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7777. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21207777>
- 19.** Levy MJF, Boulle F, Steinbusch HW, van den Hove DLA, Kenis G, Lanfumey L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018 ;235(8):2195-2220. doi: <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4950-4>
- 20.** Pérez-Padilla EA, Cervantes-Ramírez VM, Hijuelos-García NA, Pineda-Cortés JC, Salgado-Burgos H, Pérez-Padilla EA, et al. Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor. *Rev biomédica* [Internet]. 2017 Jun 14 [cited 2022 Sep 29];28(2):73–98. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-84472017000200073&lng=es&nrm=iso&tlng=es

ACERCA DE LOS AUTORES

Karen Jhuliana Robles Guerrero. Médico, Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

Rosa Elizabeth Solorzano Bernita. Doctora en Medicina y Cirugía en la Universidad de Guayaquil. Especialista en docencia universitaria en la Universidad Católica de Cuenca y Psiquiatría en la Universidad de Cuenca, Ecuador.