



COMILLAS
UNIVERSIDAD PONTIFICIA

ICAI

ICADE

CIHS

FACULTAD DE CIENCIAS HUMANAS Y
SOCIALES

**El Trastorno Depresivo Mayor (TDM): Una Aproximación
Genética y Epigenética.**

Autor/a: Malena López Palomino

Director/a: Victoria Montes Gan

Madrid
2023/24

Resumen

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es uno de los trastornos del estado de ánimo más prevalentes e incapacitantes a nivel mundial. La necesidad de abordarlo de manera eficaz ha impulsado el estudio de su compleja etiología. En las páginas siguientes, se exponen algunas de las hipótesis más estudiadas sobre los mecanismos biológicos subyacentes a este trastorno, así como la influencia de factores ambientales como el estrés y las experiencias tempranas adversas. El objetivo principal de este trabajo, por tanto, es revisar las bases genéticas y epigenéticas del TDM con el fin de identificar potenciales factores de riesgo. Se concluye que existen una serie de alteraciones neurobiológicas que podrían predisponer a la persona a desarrollar este trastorno, y se reconoce la influencia de determinados elementos epigenéticos sobre las mismas; de modo que, la manifestación del TDM dependerá de la combinación de variables biopsicosociales.

Palabras clave: depresión, trastorno depresivo mayor, genética, epigenética, neurobiología, fisiopatología, estrés y experiencias tempranas.

Abstract

Major Depressive Disorder (MDD) is one of the most prevalent and disabling mood disorders worldwide. The need to effectively address it has prompted the study of its complex etiology. In the following pages, some of the most studied hypotheses regarding the underlying biological mechanisms of this disorder are presented, as well as the influence of environmental factors such as stress and adverse early experiences. Therefore, the main objective of this work is to review the genetic and epigenetic basis of MDD in order to identify potential risk factors. It is concluded that there are a series of neurobiological alterations that could predispose individuals to develop this disorder, and the influence of certain epigenetic elements on them is recognized; thus, the manifestation of MDD will depend on the combination of biopsychosocial variables.

Key words: depression, major depressive disorder, genetics, epigenetics, neurobiology, pathophysiology, stress and early experiences.

Índice

INTRODUCCIÓN	5
CONTEXTUALIZACIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA	5
OBJETIVOS	6
METODOLOGÍA	6
MARCO TEÓRICO	6
EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (TDM): UNA REVISIÓN DE SUS CARACTERÍSTICAS	6
CONCEPTUALIZACIÓN	6
EPIDEMIOLOGÍA	7
ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	8
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS	8
COMORBILIDADES Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	9
HIPÓTESIS GENÉTICAS Y NEUROBIOLÓGICAS DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR	10
EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR: UNA ENFERMEDAD MULTIFACTORIAL Y POLIGÉNICA	10
HIPÓTESIS MONOAMINÉRGICA	11
HIPÓTESIS GLUTAMATÉRGICA Y GABAÉRGICA	12
HIPÓTESIS NEUROENDOCRINOLÓGICA	13
HIPÓTESIS INFLAMATORIA	14
HIPÓTESIS NEUROTRÓFICA	15
ALTERACIONES ESTRUCTURALES NEUROANATÓMICAS	16
EL IMPACTO DE LA EPIGENÉTICA EN LA DEPRESIÓN	17
GENÉTICA Y AMBIENTE: INTRODUCCIÓN A LA EPIGENÉTICA	17
EL PAPEL DE LAS EXPERIENCIAS TEMPRANAS Y EL ESTRÉS COMO FACTORES DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE LA DEPRESIÓN	18
EL ESTRÉS COMO RESPUESTA PSICOFISIOLÓGICA	18
ESTRÉS CRÓNICO Y DEPRESIÓN	19
ESTRÉS TEMPRANO Y DEPRESIÓN	21
CONCLUSIONES	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
ANEXOS	29

Introducción

Contextualización y justificación del tema

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es un trastorno del estado de ánimo, caracterizado por una profunda tristeza y disminución del interés por actividades de la vida cotidiana (Asociación Americana de Psiquiatría [APA], 2014). Se trata de una enfermedad mental grave que interfiere en las diferentes áreas de la vida y funcionamiento de la persona que lo padece, pudiendo resultar sumamente incapacitante e incluso llevar al suicidio (Pérez-Padilla et al., 2017).

Según la Organización Mundial de la Salud (2023), se estima que aproximadamente 300 millones de personas - un 3,8% de la población a nivel global - se ven afectadas por este trastorno. Aunque con algunas diferencias según el país, el sexo y la edad, estas cifras han experimentado un alarmante aumento a lo largo de las últimas décadas (Piñar Sancho et al., 2020).

Respecto a su etiología, se trata de un trastorno complejo debido a su naturaleza multifactorial. Se han identificado influencias de múltiples factores genéticos, epigenéticos y ambientales. Esta complejidad también se observa en la variedad de mecanismos neurobiológicos subyacentes a la fisiopatología de la depresión (Dean y Keshavan, 2017; García Valencia, 2018; Lima Ojeda et al., 2018; Penner-Goeke y Binder, 2019; Pérez-Padilla et al., 2017). En el presente trabajo, se presentan algunas de las hipótesis más contrastadas sobre el origen de la aparición de los síntomas depresivos. Entre ellas se incluyen aquellas relacionadas con los niveles de monoaminas, el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), la inflamación y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).

Por otro lado, son evidentes los avances logrados en el campo de la epigenética, los cuales han contribuido de manera significativa en el estudio de las enfermedades mentales. Este término hace referencia a las variaciones que se producen en la expresión de determinados genes fruto de las influencias ambientales. Estos cambios modulan la activación o el silenciamiento de los genes, sin alterar la secuencia de bases del ADN (González Ramírez et al., 2008; Mardomingo Sanz, 2015). En el caso concreto de la depresión, algunos de los factores de riesgo más prevalentes que desencadenan estos procesos son el estrés y las experiencias tempranas adversas (Mardomingo Sanz, 2015).

El análisis y la comprensión de estos factores se plantea como una tarea especialmente importante de cara a desarrollar programas de prevención y tratamiento adecuados, efectivos e individualizados, adaptados a las necesidades de cada sujeto.

Objetivos

Este trabajo tiene como objetivo principal analizar las bases genéticas y epigenéticas del Trastorno Depresivo Mayor (TDM). Para ello, se plantean varios objetivos específicos: en primer lugar, describir el trastorno, abordando aspectos como los criterios diagnósticos, la prevalencia y los factores de riesgo que predisponen a la aparición de los síntomas. En segundo lugar, realizar una revisión de las hipótesis predominantes sobre los mecanismos neurobiológicos subyacentes a la depresión e identificar las influencias ambientales sobre éstos. A través de estos objetivos, se pretende contribuir a la mayor comprensión de las causas y mecanismos implicados en el TDM.

Metodología

Para la realización de este trabajo, se ha empleado una metodología basada en una exhaustiva búsqueda bibliográfica en bases de datos como PsycInfo, Psycodoc, PubMed y Dialnet, entre otras. Algunos de los términos clave utilizados han sido: depresión, trastorno depresivo mayor, genética, epigenética, neurobiología, fisiopatología, estrés, y experiencias tempranas. Tras la búsqueda, se llevó a cabo un análisis de la literatura, seleccionando y condensando la información más relevante para, posteriormente, presentar las bases genéticas y epigenéticas del trastorno analizado.

Marco Teórico

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM): Una revisión de sus características

Conceptualización

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) se encuadra dentro de los denominados trastornos afectivos, cuya característica principal es la alteración del estado de ánimo. El estado de ánimo es el estado emocional persistente en el tiempo que se puede ver reflejado en la manera de pensar, actuar y relacionarse. Afecta, por lo tanto, a todas las esferas de la persona. Éste se puede ver alterado de distintas maneras; en el caso de la depresión, encontraremos un estado de abatimiento e infelicidad (Uribe – Restrepo et al., 2018).

Aunque generalmente se habla de “depresión” en singular, la realidad es que existen subtipos con algunas características diferenciales. En la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (en adelante, DSM-V), dentro de los trastornos

depresivos, se incluye el trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo, el trastorno de depresión mayor, el trastorno depresivo persistente, el trastorno disfórico premenstrual, el trastorno depresivo inducido por una sustancia o medicamento, el trastorno depresivo debido a otra afección médica, otro trastorno depresivo especificado y otro trastorno depresivo no especificado. Se diferencian en aspectos como la etiología, la duración o la presentación temporal, pero todos ellos comparten una serie de rasgos que son definitorios del diagnóstico, como, por ejemplo, el estado de ánimo triste y cambios somáticos y cognitivos. En el presente trabajo, nos centraremos principalmente en el trastorno depresivo mayor, al ser el más representativo de este grupo (APA, 2014).

Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la depresión es una de las principales causas de discapacidad y mortalidad a nivel mundial. El impacto de este trastorno se debe a lo incapacitante que puede llegar a ser, ya que afecta de manera significativa a la capacidad funcional de quien lo padece. La prevalencia varía según el país, la edad y el sexo. La OMS apunta que, a escala global, cerca de 300 millones de personas se ven afectadas por este trastorno, lo cual corresponde a un 3,8% de la población aproximadamente. El número de casos se ha duplicado en estas dos últimas décadas, ya que en 2002 se estimó un total de 154 millones (Uribe-Restrepo et al., 2018). Se trata de un diagnóstico ampliamente extendido en todo el mundo; no obstante, la prevalencia en países desarrollados (18%) parecer ser casi el doble en comparación con aquellos en vías de desarrollo (9,2%) (Piñar Sancho et al., 2020).

Del mismo modo, también encontramos diferencias en función del sexo y la edad, viéndose, por un lado, más afectadas las mujeres que los hombres y, por otro, los adultos jóvenes. Generalmente, el trastorno depresivo mayor suele manifestarse entre los 20 y los 30 años, incrementando significativamente la tasa entre los 30 y 50 años en mujeres, y entre los 40 y 60 años en hombres (Piñar Sancho et al., 2020; Uribe – Restrepo et al., 2018).

Estos datos se pueden aplicar a la realidad concreta de nuestro país, en el que la prevalencia total ronda al 3,9%, siendo el 5,62% en mujeres y el 2,15% en hombres – acorde con el patrón anteriormente mencionado (Harto et al., 2006 citado en Cardila et al., 2015). Con respecto a la edad, también observamos que la proporción de casos se incrementa a partir de los 18 años, habiendo un pico considerable entre los 26 y los 45 años (Ayuso et al., 2001; Vázquez y Blanco, 2008 citados en Cardila et al., 2015).

Etiología y factores de riesgo

Una de las clasificaciones más frecuentes de la depresión, basada en su origen, es la distinción entre depresión exógena y endógena. La primera de ellas, también denominada “reactiva”, se manifiesta como consecuencia de determinados estresores psicosociales o ambientales. La depresión endógena, por el contrario, no tiene una causa externa identificable y, por tanto, su aparición se atribuye a alteraciones de carácter biológico, genético o neuroquímico (Guadarrama et al., 2006). Esta última es la que abordaremos a lo largo de este trabajo, tratando de identificar los posibles factores contribuyentes a esa predisposición.

Realmente, se trata de una distinción más bien teórica, ya que, en la práctica, es complejo determinar la causa específica de la depresión en cada individuo. Tal y como sostienen Guadarrama y colaboradores (2006), la etiología de la depresión es compleja y en la mayoría de los casos los factores estresantes interactúan con la vulnerabilidad biológica del individuo, dando lugar a la manifestación de los síntomas depresivos. Por lo tanto, no sería adecuado sostener que la depresión se presenta exclusivamente como endógena o exógena.

Considerando lo recién mencionado, los factores de riesgo del trastorno depresivo mayor son de naturaleza variada. Por un lado, se encuentran los factores genéticos y biológicos, relacionados con los neurotransmisores y los circuitos neuronales. Por otro lado, están los factores psicosociales, que incluyen el estrés, los traumas en la infancia y ciertos rasgos de personalidad. Por último, es esencial considerar la interacción entre ambos, dado que constituye el objeto de estudio de la epigenética (Uribe-Restrepo et al., 2018)

Criterios diagnósticos y manifestaciones clínicas

En el caso del Trastorno Depresivo Mayor, no se encuentran prácticamente diferencias entre los criterios propuestos por la Asociación Americana de Psiquiatría en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) (ver Anexo 1) y los de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) (ver Anexo 2) publicada por la OMS (Calvo-Gómez y Jaramillo-González, 2015).

Tal como se ha señalado previamente, pese al uso generalizado del término ‘depresión’, realmente se trata de un conjunto de trastornos del estado de ánimo que comparten varias características comunes, tales como el estado de ánimo deprimido o la pérdida de interés o placer (APA, 2014; Calvo-Gómez y Jaramillo-González, 2015). A fin de diagnosticar el Trastorno Depresivo Mayor se tienen en cuenta factores como la gravedad y la duración para distinguir entre episodio único o recurrente (APA, 2014).

Junto a los síntomas emocionales principales ya mencionados, suelen aparecer asociadas una serie de manifestaciones a nivel físico, comportamental y cognitivo. Es decir, además de verse alterado el afecto - ya bien en forma de tristeza y pérdida de interés o de ansiedad, irritabilidad y frustración - también se observan diversos efectos sobre el funcionamiento de la cognición, entre los que destacan la dificultad para concentrarse o tomar decisiones y los recurrentes pensamientos de culpa, inutilidad y desesperanza, pudiendo aparecer incluso pensamientos de muerte e ideación suicida. También será necesario especificar si se aprecian características psicóticas, ya que el pensamiento puede convertirse en delirante, con independencia de que éste sea congruente o no con el estado de ánimo (APA, 2014; Piñar Sancho et al., 2020; Uribe-Restrepo et al., 2018).

En el plano físico, la actividad psicomotora también se ve perjudicada. Lo habitual es que se manifieste mediante un enlentecimiento de los movimientos y una comunicación limitada. No obstante, también puede ocurrir lo contrario y caracterizarse por una agitación e inquietud constante (APA, 2014; Uribe-Restrepo et al., 2018).

Por último, las alteraciones del sueño (insomnio o hipersomnia) y del apetito (pérdida o aumento de peso), así como la fatiga o disminución de la energía, se englobarían dentro de las manifestaciones somáticas de este trastorno (Uribe-Restrepo et al., 2018).

En definitiva, basándonos en esta descripción, podemos concluir que se trata de un trastorno altamente incapacitante que provoca un significativo deterioro en las diferentes áreas de la vida de la persona y en su interacción con el entorno (APA, 2014).

Comorbilidades y diagnóstico diferencial

Los síntomas del Trastorno Depresivo Mayor no son exclusivos de éste y pueden confundirse con otros trastornos psiquiátricos o enfermedades médicas, es por ello, por lo que, en primer lugar, debe descartarse la posibilidad de que exista una patología orgánica subyacente; por ejemplo, los problemas relacionados con la glándula tiroidea pueden expresarse con síntomas similares a los de la depresión. En el ámbito psiquiátrico, algunos de los trastornos más frecuentes con los que se suele confundir el TDM son el trastorno bipolar, la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo (Piñar Sancho et al., 2020).

Existen diferentes instrumentos de tamizaje, entre ellos, el Inventario de Depresión de Beck (BDI) o la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D). Ambos se basan en autorreportes, por lo que conviene contrastarlos, a través de una entrevista clínica,

con los criterios propuestos por el DSM o la CIE, para aumentar así la precisión diagnóstica (Calvo-Gómez y Jaramillo-González, 2015).

En esta misma línea, resulta pertinente indicar que el TDM puede presentarse tanto de manera aislada, como asociado a otras afecciones. La comorbilidad conlleva una serie de implicaciones en la clínica y el tratamiento de un trastorno, por lo que, es fundamental detectarla y manejarla adecuadamente (Aragonès et al., 2009). Por un lado, respecto a las comorbilidades psiquiátricas, se ha encontrado una fuerte correlación con los trastornos de ansiedad, el trastorno de estrés postraumático (TEPT), el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y el de déficit atencional con hiperactividad (TDAH). Asimismo, el trastorno de uso y abuso de sustancias parece incrementar la probabilidad de padecer depresión y, sobre todo, aumentar la ideación suicida. En cuanto a los trastornos de personalidad, los que muestran una mayor comorbilidad con el TDM son el trastorno límite, obsesivo-compulsivo, dependiente y evitativo (Piñar Sancho et al., 2020).

Hipótesis genéticas y neurobiológicas del Trastorno Depresivo Mayor

El Trastorno Depresivo Mayor: Una enfermedad multifactorial y poligénica

El trastorno depresivo mayor se considera un trastorno psiquiátrico multifactorial, en cuyo esquema etiológico se combinan factores genéticos, epigenéticos y ambientales (García Valencia, 2018). Además, se ha constatado que es un trastorno poligénico, lo cual significa que se han identificado múltiples genes de susceptibilidad y que cada uno de ellos contribuye en pequeña proporción a su desarrollo (Marcheco Teruel, 2015; Penner-Goeke y Binder, 2019). Teniendo todo esto en cuenta, determinar sus bases se plantea como una tarea compleja, en la que es necesario contemplar los mecanismos biológicos implicados y su interacción con otros factores no genéticos.

Para localizar los genes de influencia y estimar la heredabilidad de los trastornos, han sido especialmente útiles los estudios con familias, gemelos e individuos adoptados (Marcheco Teruel, 2015). El término *heredabilidad* hace referencia a la “proporción de varianza en la vulnerabilidad para el desarrollo de un trastorno que es debida a la influencia de los genes” (González Ramírez et al., 2008, p.234). En el caso de la depresión en concreto, se calcula que ronda en torno a un 40% (Marcheco Teruel, 2015; Penner-Goeke y Binder, 2019).

A continuación, se exponen algunas de las explicaciones más estudiadas sobre los mecanismos biológicos (celulares, neuroendocrinos y neuroquímicos) involucrados en la

fisiopatología de la depresión y su implicación genética (Dean y Keshavan, 2017; Lima – Ojeda et al, 2018).

Hipótesis monoaminérgica

Una de las principales hipótesis sobre el origen de la depresión es la monoaminérgica, la cual sostiene que la depresión se explica, al menos en parte, por una alteración en los niveles de monoaminas en el cerebro y más concretamente, de la serotonina (5-HT), la norepinefrina (NE) y la dopamina (DA) (Cruzblanca Hernández et al., 2016; Dean y Keshavan, 2017).

En primer lugar, la serotonina es un neurotransmisor que regula la respuesta emocional y, según la literatura, está estrechamente vinculada con la depresión, debido a que se ha encontrado que los pacientes con depresión tienen una menor disponibilidad de serotonina (5-HT) en el cerebro. Una de las explicaciones de este déficit la encontramos en la proteína transportadora de serotonina (5-HTT), codificada por el gen SLC6A4. Esta proteína se encuentra en las neuronas presinápticas y se encarga de recaptar la serotonina del espacio sináptico. Concretamente, se ha investigado mucho acerca del polimorfismo en la región promotora 5-HTTLPR del gen SLC6A4; es decir, en la región que controla cuánta proteína transportadora de serotonina se produce. Parece que determinados polimorfismos de este gen, como por ejemplo, el rs25531, influyen en el desarrollo de síntomas depresivos. Del mismo modo, también se ha relacionado el riesgo de sufrir trastornos del estado de ánimo con determinados polimorfismos en los genes de los receptores de serotonina (HTR1A, HTR1B y HTR2A). No obstante, los resultados no son del todo concordantes, lo cual podría explicarse por la complejidad y heterogeneidad fenotípica de los pacientes (López Echeverri et al., 2023).

El papel de la dopamina y la norepinefrina en la fisiopatología del trastorno depresivo mayor ha sido menos estudiado en comparación con la serotonina. Sin embargo, existen pruebas que sugieren efectos significativos de las desregulaciones en estas vías neurotransmisoras. Comenzando con el neurotransmisor de la dopamina (DA), parece estar involucrado en la regulación de distintas funciones motoras, emocionales y cognitivas y relacionado con la capacidad para experimentar placer, los circuitos de recompensa y la motivación. Se ha asociado la aparición de algunos síntomas típicos de la depresión como la desesperanza y la anhedonia con bajos niveles de esta sustancia en el organismo (Matos y Manzano, 2021).

Respecto a la norepinefrina (NE), las funciones de este neurotransmisor están asociadas con la regulación del estado de alerta y vigila, del apetito y de la conducta sexual, entre otras. Además, se relaciona con los mecanismos de recompensa y participa en la regulación emocional

(Tellez Vargas, 2000). En los pacientes deprimidos se observan anomalías en la liberación o producción de este neurotransmisor; aunque no se han detectado asociaciones concretas con polimorfismos (Díaz Villa y González González, 2012). Más adelante, trataremos la conexión del sistema noradrenérgico con el estrés crónico y cómo éste afecta a la secreción de NE (Dean y Keshavan, 2017).

Todos estos neurotransmisores monoaminérgicos (5-HT, DA, NE) están interrelacionados y actúan de manera coordinada. Las funciones de cada uno influyen en los demás, lo cual implica que una alteración en cualquiera de estos sistemas tendrá efectos sobre los otros dos (El Mansari et al., 2010 citado en Dean y Keshavan, 2017).

Hipótesis glutamatérgica y GABAérgica

Esta teoría sostiene que en la base de la fisiopatología de la depresión se encuentra un desequilibrio neuroquímico de los neurotransmisores glutamato y GABA, que constituyen el sistema excitatorio e inhibitorio del cerebro, respectivamente (Díaz Villa y González González, 2012; Duman et al., 2019; Rodríguez-Puentes y Zarate-Guerrero, 2019).

El glutamato es el aminoácido excitatorio predominante del cerebro y está estrechamente vinculado con la neuroplasticidad; es decir, interviene en los procesos de formación y degeneración de neuronas. Además, el glutamato es el precursor del ácido gamma-aminobutírico (GABA), principal neurotransmisor inhibitorio. El equilibrio de los niveles de ambos neurotransmisores resulta esencial para el buen funcionamiento del sistema nervioso central y de la comunicación entre sus distintas regiones (Bak et al., 2006; Fouilloux et al., 2004).

Una de las hipótesis existentes sobre el exceso de glutamato hallado en pacientes deprimidos tiene que ver con la reducción de células gliales en estructuras como el hipocampo, la amígdala y el córtex prefrontal, que como más adelante veremos, tienen un rol esencial en los trastornos del estado de ánimo. Las células gliales intervienen en la transformación del glutamato en glutamina; de modo que, si se reduce su participación, tendremos un exceso de glutamato, con las consecuencias que ello conlleva sobre la comunicación entre las neuronas de la corteza y el sistema límbico (Sanacora et al., 2012 citado en Rodríguez-Puentes y Zarate-Guerrero, 2019). En líneas generales, la evidencia apunta a una disminución de las concentraciones de glutamina total (Díaz Villa y González González, 2012).

Sin embargo, estos mismos autores (Sanacora et al., 2012 citado en Rodríguez-Puentes y Zarate-Guerrero, 2019), en investigaciones posteriores, obtuvieron resultados discordantes.

Encontraron que los niveles de metabolitos de glutamato en pacientes deprimidos eran más bajos que en el grupo control únicamente en ciertas áreas (en el córtex prefrontal y la circunvolución del cíngulo, concretamente), mientras que eran elevados en regiones como el área occipital y parietooccipital.

Duman y colaboradores (2019) tratan de dar respuesta a la limitación de la hipótesis anterior, que se centraba en los niveles de metabolitos de glutamato intracelulares, y hacen un análisis a nivel sináptico. Encontraron que la transmisión de glutamato entre el sistema límbico y las zonas corticales estaba alterada y que había una reducción de este neurotransmisor – especialmente en el córtex mediofrontal y en la corteza subgenual del cíngulo anterior. Estos hallazgos han sido respaldados por otras investigaciones con pacientes con TDM en las que también se observaron concentraciones reducidas de glutamato en la corteza prefrontal dorso-medial y dorso-anterolateral y en el córtex cíngulo anterior y concentraciones elevadas en el área occipital (Díaz Villa y González González, 2012; Lener et al., 2016).

Siguiendo con las alteraciones del sistema inhibitorio, existe amplia evidencia que relaciona el trastorno depresivo mayor con una clara reducción de los niveles de GABA, tanto en el líquido cefalorraquídeo (LCR) como en las zonas corticales y límbicas del cerebro (Díaz Villa y González González, 2012; Duman et al., 2019; Lener et al., 2016).

En definitiva, en pacientes con TDM, se han detectado anomalías en los niveles de glutamato y GABA especialmente en la corteza prefrontal medial y en la corteza anterior de cíngulo, áreas que cumplen un rol fundamental en la regulación del estado de ánimo (Flores Ramos et al., 2017; Lener et al., 2016).

Hipótesis neuroendocrinológica

Otra de las grandes hipótesis relacionadas con la etiología de la depresión es la que se basa en los desequilibrios del sistema neuroendocrino. En primer lugar, es preciso profundizar en el funcionamiento del eje hipotalámico-hipofisario adrenal (en adelante, HHA) para comprender las implicaciones de sus disfunciones. El proceso de activación del eje HHA funciona en cadena, es decir, las hormonas sintetizadas en cada una de las estructuras activan a la siguiente. De modo que la secuencia comienza en el hipotálamo, con la síntesis de la hormona corticotropina (CRH). Ésta estimula a la hipófisis, que libera la hormona adrenocorticotropa (ACTH), la cual, a su vez, activa a la corteza de la glándula suprarrenal, dando como resultado la secreción de cortisol (Salvat Pujol, 2019). El cortisol se une a los receptores de glucocorticoides en distintas áreas cerebrales, como el hipocampo y el córtex prefrontal, y

“ejerce un efecto de retroalimentación negativa sobre el eje inhibiendo su propia liberación” (Salvat Pujol, 2019, p.25). En otras palabras, como resultado de dicha unión, se emite una señal al hipotálamo y la glándula adrenal para reducir la producción de cortisol.

El eje HHA parece estar involucrado en el desarrollo de la depresión de múltiples maneras. Una de las teorías predominantes en este sentido es la de la resistencia a los glucocorticoides (Cattaneo et al., 2020 y Nikkheslat et al., 2020 citado en Zajkowska et al., 2021). Esta disfunción implica una hiposensibilidad de dichos receptores, de modo que, el sistema de retroalimentación negativa, al no cumplir su propósito, da lugar a niveles elevados de cortisol en sangre (Duval et al., 2010). Este exceso de cortisol, también conocido como “hipercortisolemia”, se ha encontrado en pacientes depresivos (Salvat Pujol, 2019; Zajkowska et al., 2021).

Hipótesis inflamatoria

Una de las propuestas adicionales sobre las bases biológicas de la depresión es la hipótesis inflamatoria, que se centra en el estudio de las relaciones entre este trastorno y el sistema inmune (Erazo, 2020).

El sistema inmune desempeña un papel crucial en la protección del organismo contra agentes patógenos. Las células y mecanismos que lo componen se activan para combatirlos y mantener nuestro equilibrio (homeostasis). Cuando se producen alteraciones en este sistema, pueden aparecer enfermedades de diversa índole, entre las que se incluye la depresión (Murphy, 2012, citado en Beurel et al., 2020)

Maes y colaboradores (1991, citado en Erazo, 2020) llevaron a cabo una de las primeras investigaciones sobre esta posible relación y los resultados que obtuvieron indicaban un aumento de biomarcadores inflamatorios en los pacientes deprimidos.

El incremento se ha observado especialmente en marcadores como las citoquinas proinflamatorias (p.ej. interleuquina-6, IL-6), las proteínas de fase aguda (p.ej. proteína C-reactiva, PCR) y otros marcadores inflamatorios por tráfico de macrófagos al cerebro (Beurel et al., 2020; Erazo, 2020).

Aceptar esta hipótesis implica abandonar la idea de que el sistema inmune (SI) y el nervioso central (SNC) funcionan de manera independiente. Se creía que la barrera hematoencefálica (BHE), una membrana que regula el paso de sustancias al cerebro, impedía la llegada de células inmunitarias al SNC, limitando así las respuestas inmunes a las iniciadas en la periferia. Sin embargo, se hallaron evidencias que demostraban la existencia de vías de

comunicación entre ambos sistemas. Por ejemplo, se ha observado la presencia de células inmunitarias, como los linfocitos T, en el SNC, así como la capacidad de células del SNC para generar respuestas inflamatorias (Arostegui 2018; Erazo, 2020).

Se ha estudiado especialmente la posible correlación entre la presencia de niveles elevados de citoquinas proinflamatorias y la depresión. Las citoquinas son unas proteínas relacionadas con la modulación de leucocitos. Cuando el organismo está en reposo, los niveles de citoquinas son bajos y aumentan ante la activación de células inmunes. Pueden ser producidas y liberadas tanto en la periferia como en el propio SNC (Arostegui, 2018).

Pese a no estar claramente definida la manera en la que los niveles elevados de citoquinas y este trastorno se relacionan, se ha observado que las alteraciones en este aspecto tienen una serie de efectos en algunos procesos considerados esenciales en el desarrollo de la depresión, como son los de neurotransmisión, neuroendocrinología y neuroplasticidad (Maldonado-Rengel y Delgado-Hernández, 2022). En esta misma línea, a través de la inyección de interleuquina-1 (IL-1), se ha probado que estas citoquinas provocan una especie de “conducta de enfermedad” (*sickness behaviour*) que incluye síntomas propios de la depresión, como la anhedonia, alteraciones del sueño y reducción de la actividad locomotora (Erazo, 2020; Raison et al., 2006).

Por otro lado, ante la frecuente comorbilidad de la depresión y otras enfermedades como la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES), caracterizadas precisamente por la inflamación crónica (Erazo, 2020), se plantea el debate sobre la bidireccionalidad de esta relación. Se debe seguir investigando sobre este aspecto, pues los estudios no son del todo coincidentes. Hay quienes señalan que la inflamación puede darse como consecuencia del daño producido por la depresión y no al revés (Maldonado-Rengel y Delgado-Hernández, 2022).

Hipótesis neurotrófica

En las últimas décadas, ha aumentado el interés por el rol del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la depresión. El BDNF pertenece a la familia de las neurotrofinas, unas proteínas que se encargan de la supervivencia, crecimiento y proliferación de las neuronas; en definitiva, de la regulación de los circuitos neuronales y, por tanto, de la plasticidad neuronal (Dean y Keshavan, 2017; Lima-Ojeda et al., 2018). Esta hipótesis se basa en la idea de que el riesgo de padecer este trastorno aumenta cuando se tienen niveles bajos de BDNF, especialmente en el hipocampo y en la corteza prefrontal (Lima-Ojeda et al., 2018; Schröter et al., 2020).

En esta misma línea, el estrés afecta a la expresión de BDNF en ciertas regiones cerebrales, como el hipocampo y la corteza prefrontal, y estos bajos niveles de dicho factor contribuyen, a su vez, a la disminución del volumen de estas (Silva et al., 2015).

Otra rama de investigación relacionada con este factor tiene que ver con la búsqueda de polimorfismos del gen que lo codifica. Uno de los más importantes es el val66met. En consonancia con los resultados previamente citados, su presencia se ha asociado con anormalidades en el volumen y funcionamiento del hipocampo y de la corteza prefrontal. Además, este polimorfismo también juega un papel en la respuesta al estrés, siendo más frecuente la aparición de síntomas depresivos y ansiosos (Cadwell et al., 2013, citado en Gaviria-Manrique y Lattig-Matiz, 2014).

Alteraciones estructurales neuroanatómicas

Las técnicas de neuroimagen, como la resonancia magnética funcional (fMRI) y la tomografía por emisión de positrones (PET), han contribuido notablemente al estudio de la fisiopatología de los trastornos, permitiendo detectar las estructuras cerebrales implicadas en los mismos (Matos y Manzano, 2010).

En concreto, en el caso de la depresión, las estructuras que parecen verse más afectadas son el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal (Matos y Manzano, 2010; Pérez-Padilla et al., 2017). De manera genérica, las investigaciones apuntan a una reducción del volumen de estas regiones en pacientes deprimidos (Matos y Manzano, 2010).

En primer lugar, una de las estructuras más investigadas en el campo de la depresión ha sido el hipocampo. Además de su reconocida participación en los procesos de memoria y aprendizaje, su posición anatómica dentro del sistema límbico le permite estar fuertemente conectado con otras áreas del cerebro encargadas del control emocional (Liu et al., 2017; Videbech y Ravnkilde, 2005).

Se ha observado que, en pacientes deprimidos, el volumen del hipocampo es inferior al de sujetos sanos, lo cual, entre otras cosas, podría explicar las alteraciones mnésicas y de aprendizaje que, con frecuencia, presentan estos pacientes. Algunos estudios a este respecto han intentado dilucidar si esta pérdida es significativamente mayor en uno de los hemisferios o si está relacionada con factores como la edad de inicio, la duración o la severidad del trastorno; sin embargo, no parece haber consenso en los resultados (Ballmaier et al., 2008; Liu et al., 2017; Videbech y Ravnkilde, 2005).

En segundo lugar, la corteza prefrontal (CPF) es otra de las estructuras que parece verse afectada en los casos de depresión y, por ende, la toma de decisiones y la regulación conductual. De forma concreta, la parte ventromedial de dicha corteza está más relacionada con aspectos emocionales, mientras que la dorsolateral está implicada en funciones cognitivas. En pacientes con TDM, se han detectado cambios en la actividad funcional de ambos sectores y una notable disminución de su grosor en general (Liu et al., 2017).

El origen de las modificaciones en términos de densidad en el hipocampo y en la corteza prefrontal aún no está claro, aunque se cree que pueda deberse a un proceso de deterioro neuronal relacionado con la función glial. Tal como ya se ha expuesto, las células gliales cumplen un rol esencial en la metabolización y función sináptica de las neuronas (Díaz Villa y González González, 2012; Liu et al., 2017).

Por último, la amígdala, elemento central en cuanto a regulación emocional se refiere, también experimenta cambios durante la depresión (Liu et al., 2017). Las investigaciones sobre esta parte del cerebro muestran resultados variados. Por un lado, algunos sostienen que la amígdala de las personas con TDM está más deteriorada que la de los sujetos sanos (Hamilton et al., 2008 citado en Lima-Ojeda et al., 2018). Por otro, hay quienes han encontrado que los cambios en su volumen están proporcionalmente relacionados con la duración del trastorno; es decir, la pérdida tiende a ser mayor cuanto más avanzada esté la enfermedad (Castillo-Parra et al., 2011).

El impacto de la epigenética en la depresión

Genética y ambiente: introducción a la epigenética

El estudio de la etiología de la depresión va más allá de los factores puramente biológicos o hereditarios, siendo crucial comprender las influencias ambientales sobre estos. Se suma entonces la conocida “epigenética”, que se encarga precisamente de la relación gen-ambiente.

En el ámbito de la genética psiquiátrica, han sido especialmente útiles los estudios con gemelos. La presencia de diferencias en el desarrollo de determinadas enfermedades entre gemelos monocigóticos y dicigóticos ha generado la búsqueda de explicaciones que vayan más allá de lo genético (González Ramírez et al., 2008).

El término de *epigenética* lo introdujo Waddington, un biólogo británico, en 1939, para referirse al “proceso de desarrollo que media entre genotipo y fenotipo” (citado en Bedregal et al., 2010, p. 366). En otras palabras, la epigenética engloba aquellos mecanismos que afectan

al funcionamiento y expresión de los genes. De alguna forma, las modificaciones a nivel epigenético lo que hacen es modular la activación e inactivación de determinados genes, sin alterar la secuencia de bases del ADN (González Ramírez et al., 2008; Mardomingo Sanz, 2015).

Los cambios que se produzcan en el plano de la epigenética se van a ver reflejados en el fenotipo, comportamiento y personalidad de cada sujeto; pudiendo dar lugar a diferentes trastornos psiquiátricos, como es el caso de la depresión. Mardomingo Sanz (2015) representa esta interrelación entre gen y ambiente de una manera muy ilustrativa. Lo describe como una cascada, donde la experiencia desencadena una serie de cambios moleculares; los cuales, a su vez, modulan la expresión de los genes, provocando diferentes alteraciones a nivel neuronal, que se manifiestan a través de la cognición, emociones y conducta de las personas.

Algunos de los mecanismos epigenéticos más destacados son la metilación del ADN, la modificación de histonas y los pequeños ARNs no codificadores (microARNs) (Bedregal et al., 2010; Penner-Goeke y Binder, 2019). Estos mecanismos se caracterizan por su estabilidad y, a su vez, por su plasticidad; esto quiere decir que pueden ser reversibles o, por el contrario, duraderos y transmitirse de una generación a otra. El hecho de que la expresión de los genes se pueda modificar ofrece cierta esperanza en términos de intervención (Mardomingo Sanz, 2015; Bedregal et al., 2010).

Estas variaciones hereditarias fruto de la interacción gen – ambiente pueden ocurrir a lo largo de toda la vida, pero hay momentos de mayor vulnerabilidad, como, por ejemplo, el embarazo o los primeros años de vida. Algunos de los factores ambientales que más se han asociado con estas variaciones hereditarias son, por ejemplo, el estrés, el maltrato y otros aspectos pre y postnatales (Mardomingo Sanz, 2015).

El papel de las experiencias tempranas y el estrés como factores de riesgo en el desarrollo de la depresión

El estrés como respuesta psicofisiológica

Resulta conveniente comenzar conceptualizando el término ‘estrés’ y enmarcarlo como una respuesta psicofisiológica en la que se ven implicados múltiples elementos. En primer lugar, el estrés está íntimamente relacionado con otro concepto ya citado en este trabajo, el cual, en pocas palabras, hace referencia al equilibrio del organismo y recibe el nombre de ‘homeostasis’. Como se verá más adelante, esta relación se basa en la premisa de que la

respuesta del estrés se dispara como mecanismo para recuperar el nivel óptimo de las distintas medidas fisiológicas que controlan la activación de nuestro cuerpo (Sapolsky, 1995, p.25).

Selye, considerado el padre de la fisiología del estrés, postuló una teoría sobre el denominado ‘Síndrome General de Adaptación’, en la que describía cómo reaccionaba el organismo ante los estímulos nocivos (Bértola, 2010; Sapolsky, 1995). Ya entonces se hacía referencia a una movilización de energía y activación de respuestas físicas que tenían por objetivo “adaptarse a la nueva condición” (Bértola, 2010). Para que se dispare esta respuesta es necesaria la existencia de un agente estresor; es decir, de un estímulo, ya bien físico o psicológico, que, de alguna forma, suponga una amenaza para nuestro equilibrio homeostático (Sapolsky, 1995). El hecho de incluir factores internos como posible desencadenante, nos lleva inevitablemente a considerar un tercer elemento entre el estímulo y la respuesta: la persona. En 1986, Lazarus y Folkman propusieron un modelo en el que incluían la evaluación cognitiva, los procesos de afrontamiento y las características – biológicas y sociales – de la persona como factores determinantes en su interacción con el entorno. Según esta concepción, tras valorar un estímulo como amenazante, la persona pone en marcha una serie de estrategias dirigidas a afrontarlo y, cuando éstas resultan ineficaces, entonces se dispara la respuesta de estrés (Cuevas-Torres y García-Ramos, 2012).

En definitiva, teniendo todo esto en cuenta, podemos afirmar que el estrés es, por un lado, una respuesta fisiológica, puesto que moviliza energía y desencadena una serie de cambios fisiológicos (secreción de hormonas, activación de ciertas partes del sistema nervioso, entre otros) y, por otro, psicológica, al estar necesariamente mediada por la valoración que hace el individuo del estresor, así como por sus características y capacidades personales.

Esta concepción del estrés, como respuesta psicofisiológica, nos permite comprender algunas de las modificaciones epigenéticas que se producen en los pacientes deprimidos. Es decir, el estrés conlleva “la activación de circuitos específicos constituidos genéticamente en el individuo y modulados constantemente por el ambiente” (Pacak y Palkovits et al., 2001 citado en Rodríguez-Fernández et al., 2012).

Estrés crónico y depresión

Cuando se habla del estrés como factor de riesgo asociado a los distintos trastornos mentales, como la depresión, conviene diferenciar entre estrés temprano y estrés crónico. El primero de ellos hace referencia al experimentado durante los primeros periodos de vida; mientras que el segundo surge cuando se activa repetidamente la respuesta de estrés o cuando

no se desactiva adecuadamente ante la desaparición del agente estresor (Sapolsky, 1995). Existe amplia evidencia sobre el impacto de ambos en el desarrollo y actividad cerebral. A continuación, se exponen algunas de las alteraciones que se han observado en los pacientes deprimidos expuestos a situaciones de estrés en cualquiera de sus formas.

Uno de los principales argumentos que respalda la relación entre estrés y depresión es la hiperactividad del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) observada en pacientes con este trastorno (Martino, 2014). Este sistema, compuesto por el hipotálamo, la glándula pituitaria y la corteza de la glándula adrenal, funciona de forma encadenada y se encarga de regular la producción de cortisol, una hormona estrechamente vinculada a la respuesta al estrés (Salvat Pujol, 2019). Este aumento de la actividad del eje HHA surge como resultado de diversos mecanismos subyacentes (Rodríguez-Fernández et al., 2012). Una de las explicaciones más corroboradas es la que apunta a una disfunción en la regulación de la retroalimentación negativa del eje HHA, que provoca un aumento de los niveles de glucocorticoides. Este mecanismo de retroalimentación negativa lo que hace es, de alguna forma, detener la síntesis de la hormona liberadora de cortisol una vez los glucocorticoides se han unido a sus respectivos receptores, promoviendo así la recuperación de la homeostasis del organismo. Cuando este mecanismo no funciona correctamente, la transmisión de las señales no cesa y, por lo tanto, se mantiene con la respuesta hormonal al estrés (Fernández García, 2017). En otras palabras, esta alteración implica una exposición prolongada a glucocorticoides, lo que puede resultar en una hipercortisolemia crónica (Duval et al., 2010; Rodríguez-Fernández et al., 2012).

En esta misma línea, otro indicio que respalda esta teoría que, en definitiva, alude a los receptores de glucocorticoides, es que los genes que los codifican y controlan su funcionamiento (gen NR3C1 y gen FKBP5, respectivamente) se han encontrado afectados en los pacientes con depresión (Fernández García, 2017).

A nivel anatómico-funcional, ha quedado constatado que la hiperreactividad del eje HHA trae consigo una serie de cambios en las estructuras involucradas en la regulación de la respuesta del estrés, como son, por ejemplo, el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal (Rodríguez-Fernández et al., 2012). Los cambios varían en función de la estructura; en el caso del hipocampo y de la corteza prefrontal se observa una atrofia y una disminución de su tamaño (Duval et al., 2010; Rodríguez-Fernández et al., 2012; Hinojosa-Pérez y Flores-Díaz, 2022). Estas anomalías están relacionadas con los procesos que regulan la neuroplasticidad y el estrés influye en la medida en la que afecta a la neurogénesis, a través de la reducción de la síntesis de factores neurotróficos o del aumento del glutamato, entre otros (Duval et al., 2010; Fernández García, 2017).

Estrés temprano y depresión

Los estudios sobre el estrés experimentado en las primeras etapas de la vida han arrojado resultados similares. Las experiencias adversas prenatales y el abuso, la pérdida o el abandono en edades tempranas se han consolidado como un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos afectivos, tales como la ansiedad o la depresión, o problemas de conducta en etapas posteriores (Hinojosa-Pérez y Flores-Díaz, 2022; Tafet, 2016), ya que provocan “cambios en los sistemas neurales y neuroendocrinos involucrados en las respuestas al estrés” (Tafet, 2016, p.187).

El embarazo representa un periodo especialmente vulnerable con respecto al posible desarrollo de psicopatologías. Teniendo en cuenta que la madre y el feto mantienen un vínculo constante a través de la placenta, es razonable pensar que las condiciones en las que se encuentre la madre durante este tiempo van a afectar al desarrollo del bebé. En concreto, se ha encontrado que si la madre se ha visto expuesta a situaciones estresantes o ha estado deprimida a lo largo del embarazo, entonces la descendencia es más susceptible de padecer depresión o ansiedad. Además de estas alteraciones neuroendocrinas y del comportamiento, se ha descubierto que el estrés prenatal tiene efectos sobre la función inmunológica del bebé (Hinojosa-Pérez y Flores-Díaz, 2022).

Siguiendo con las experiencias tempranas adversas, el estrés que éstas provocan en el sujeto aumenta el riesgo de contraer enfermedades de diversa índole, entre otras, diabetes, problemas musculares, migrañas, enfermedades intestinales, autoinmunes, etc. (Sapolsky, 1995; Hinojosa-Pérez y Flores-Díaz, 2022). Del mismo modo, los niños que se ven expuestos a este tipo de situaciones tienen una mayor predisposición a padecer trastornos psiquiátricos en etapas posteriores; algunos de los más frecuentes son la depresión, la ansiedad, la personalidad antisocial y el abuso de sustancias (Hinojosa-Pérez y Flores-Díaz, 2022).

Si nos fijamos en las repercusiones que tiene el estrés sufrido durante los primeros años de vida, observamos que las alteraciones neurobiológicas subyacentes o relacionadas son consistentes con las ya mencionadas.

Concretamente, el maltrato infantil se ha identificado con variaciones en la metilación del ADN en diferentes genes, entre ellos, el NR3C1 y FKBP5, que como ya hemos visto, tienen un rol fundamental en la regulación del eje HHA (Hinojosa-Pérez y Flores-Díaz, 2022). El aumento de la metilación del gen NR3C1, encargado de codificar los receptores glucocorticoides, puede explicar la hiperreactividad del eje HHA que presentan los adultos deprimidos que sufrieron abusos (Fernández García, 2017; Tafet, 2016).

Asimismo, el estrés temprano, por medio de mecanismos epigenéticos, altera la función y anatomía del hipocampo y la amígdala, entre otras estructuras. Esta disfunción, de acuerdo con lo descrito, se explica por el efecto nocivo que tiene el cortisol sobre la neurogénesis, destruyendo conexiones y tejidos cerebrales (Hinojosa-Pérez y Flores-Díaz, 2022).

Conclusiones

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) se engloba dentro de los trastornos del estado de ánimo, ya que se caracteriza principalmente por una alteración del mismo, que se manifiesta en forma de tristeza o pérdida de interés. El creciente aumento de su prevalencia a nivel mundial resalta la importancia de estudiar los mecanismos subyacentes a su origen y desarrollo, que nos permita alcanzar una comprensión más integral de esta enfermedad tan incapacitante y, consecuentemente, diseñar programas de prevención y tratamiento eficaces.

La revisión realizada sobre algunas de las teorías predominantes que buscan explicar la etiología del TDM enfatiza la complejidad y multifactorialidad ante la que nos enfrentamos. Es decir, se trata de una enfermedad en cuyo origen encontramos que intervienen factores genéticos, biológicos y ambientales.

Algunas de las hipótesis abordadas a lo largo del trabajo señalan diferentes mecanismos neurobiológicos que podrían estar implicados en la aparición de sintomatología depresiva. La hipótesis monoaminérgica señala una desregulación en los niveles de serotonina, norepinefrina y dopamina, mientras que la hipótesis neuroquímica propone un desequilibrio en las vías de neurotransmisión de glutamato y GABA. Asimismo, la hipótesis neuroendocrinológica sugiere una alteración en el funcionamiento del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), la inflamatoria asocia la depresión a un aumento de marcadores inflamatorios y la hipótesis neurotrófica plantea un posible déficit de los procesos de neurogénesis. Por último, también se observan cambios anatómico-funcionales en áreas como el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal.

A todo este conglomerado, se suman las aportaciones epigenéticas; es decir, aquellas que abordan la relación entre factores ambientales y la expresión y funcionamiento de los genes. En el caso de la depresión, existe amplia evidencia que respalda que el estrés constituye un factor de riesgo importante para la manifestación de este trastorno. Esta afirmación se basa en la idea de que el estrés, concebido como una respuesta psicofisiológica, desencadena una serie de cambios fisiológicos que pueden influir en la modulación de determinados genes y, por tanto, en el desarrollo de la persona. A este respecto, conviene recalcar el impacto que puede tener el

estrés de la madre durante el embarazo y las experiencias adversas como el maltrato o el abandono en las primeras etapas de la vida. Del mismo modo, el estrés crónico también puede conllevar modificaciones epigenéticas, como, por ejemplo, la metilación de determinados genes involucrados en la respuesta emocional.

Para finalizar, en respuesta a los objetivos planteados, tras haber explorado el Trastorno Depresivo Mayor, podemos concluir que existe una complejidad neurobiológica subyacente que podría predisponer a los individuos a desarrollar este trastorno. No obstante, la presencia de dicha vulnerabilidad biológica no implica inexorablemente su manifestación, sino que, en ocasiones, dependerá de la exposición a determinados factores ambientales como el estrés o experiencias traumáticas; siendo la relación entre ambo componentes inversamente proporcional. En definitiva, se pretende destacar la importancia de adoptar una mirada biopsicosocial para comprender y abordar los trastornos psiquiátricos.

Referencias bibliográficas

- Aragonès, E., Lluís Piñol, J. y Labad, A. (2009). Comorbilidad de la depresión mayor con otros trastornos mentales comunes en pacientes de atención primaria. *Atención Primaria*, 41(10), 545-551.
- Arostegui Uranga, S. (2018). Marcadores inflamatorios en depresión. [Tesis doctoral]. Universidad del País Vasco.
- Asociación Americana de Psiquiatría. (2014). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (5ª ed.).
- Bak, L.K., Schousboe, A. y Waagepetersen, H.S. (2006). The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *Journal of Neurochemistry*, (98), 641-653.
- Ballmaier, M., Narr, K.L., Toga, A.W., Elderkin-Thompson, V., Thompson, P.M., Hamilton, L., Haroon, E., Pham, D., Heinz, A., Kumar, A. (2008). Morfología del hipocampo y distinción entre la depresión de inicio tardío y la depresión de inicio precoz en ancianos. *American Journal of Psychiatry (Edición española)*, (11), 303-311.
- Bedregal, P., Shand, B., Santos, M.J., Ventura-Juncá, P. (2010). Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo humano. *Revista Médica de Chile*, (138), 366-372.
- Bértola, D. (2010). Hans Selye y sus ratas estresadas. *Medicina Universitaria*, 12(47), 142-143.
- Beurel, E., Toups, M. y Nemeroff, C.B. (2020). The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*, (107), 234-256.
- Calvo-Gómez, J.M. y Jaramillo-González, L.E. (2015). Detección del trastorno depresivo mayor en atención primaria. Una revisión. *Revista de la Facultad de Medicina*, 63(3), 471-482.
- Cardila Fernández, F., Martos Martínez, A., Barragán Martín, A.B., Pérez-Fuentes, M.C., Molero Jurado, M.M. y Gázquez Linares, J.J. (2015). Prevalencia de la depresión en España: Análisis de los últimos 15 años. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, 5(2), 267-279.
- Castillo-Parra, G., Ostrosky-Solís, F. y Nicolini, H. (2011). Alteraciones neurobiológicas, cognitivas y emocionales e índices predictivos de la respuesta al tratamiento farmacológico en el trastorno depresivo mayor. *EduPsykhé. Revista de Psicología y Educación*, 10(1), 155-172.

- Cruzblanca Hernández, H., Lupercio Coronel, P., Collas Aguilar, J., Castro Rodríguez, E. (2016). Neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico. *Salud Mental*, 39(1), 47-58.
- Cuevas-Torres, M. y García-Ramos, T. (2012). Análisis crítico de tres perspectivas psicológicas de estrés en el trabajo. *Revista Trabajo y Sociedad*, (19), 87-102.
- Dean, J. y Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry*, (27), 101-111.
- Díaz Villa, B.A., y González González, C. (2012). Actualidades en neurobiología de la depresión. *Revista Latinoamericana de Psiquiatría*, 11(3), 106-115.
- Duman, R.S., Sanacora, G. y Krystal, J.H. (2019). Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron*, 102(1), 75-90.
- Duval, F., González, F. y Rabia, H. (2010). Neurobiología del estrés. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 48(4), 307-318.
- Erazo, R. (2020). Depresión e inflamación: ¿Una relación más allá del azar? *Revista Médica Clínica Las Condes*, 31(2), 188-196.
- Fernández García, S. (2017). Ambiente, Epigenética y Depresión. [Trabajo Fin de Máster]. Universidad de Almería.
- Flores-Ramos, M., Salinas, M., Carvajal-Lohr, A. y Rodríguez-Bores, L. (2017). El papel del ácido gamma-aminobutírico en la depresión de la mujer. *Gaceta Médica de México*, (153), 486-495.
- Fouillieux, C., Contreras, F., Rivera, M., Terán, A. y Velasco, M. (2004). Receptores de glutamato: Implicaciones terapéuticas. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 23(2).
- García Valencia, J. (2018). Bases genéticas de los trastornos psiquiátricos. En Gómez-Restrepo, C., Hernández Bayona, G., Jordán-Quintero, M.I., Rojas-Urrego, A., Santacruz Oleas, H., y Uribe-Restrepo, J.M. (Ed.), *Psiquiatría Clínica: Diagnóstico y tratamiento en niños, adolescentes y adultos* (4ª ed.). Editorial Médica Panamericana.
- Gaviria-Manrique, A. y Lattig-Matiz, M.C. (2014) Contribución del polimorfismo Val66met del BDNF en el desarrollo de Trastornos internalizantes en población de Colombia. [Tesis doctoral]. Universidad de los Andes.
- Gilbert Rabola, J. (2004). En Gilaberte, I. (Ed.), *Nuevas perspectivas en la depresión*. Aula Médica Ediciones.

- González Ramírez, A.E., Díaz Martínez, A., Díaz-Anzaldúa, A. (2008). La epigenética y los estudios en gemelos en el campo de la psiquiatría. *Salud Mental*, 31(3), 229-239.
- Guadarrama, L., Escobar, A., y Zhang, L. (2006). Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión. *Revista de la Facultad de Medicina*, 49(2), 66-72.
- Hinojosa-Pérez, B. Y Flores-Díaz, A. (2022). Lo invisible del maltrato infantil: ¿Puede modificar la expresión génica?. *Revista REMUS*, (7), 16-25.
- Lener, M.S., Niciu, M.J., Ballard, E.D., Park, M., Park, L.T., Nugent, A. y Zarate Jr, C.A. (2017). Glutamate and GABA Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine. *Biological Psychiatry*, 81(10), 886-897.
- Lima-Ojeda, J.M., Rupprecht, R. y Baghai, T.C. (2018). Neurobiology of depression: A neurodevelopmental approach. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 19(5), 349-359.
- Liu, W., Ge, T., Leng, Y., Pan, Z., Fan, J., Yang, W. y Cui, R. (2017). The role of neural plasticity in depression: from hippocampus to prefrontal cortex. *Neural Plasticity*, 2017.
- López-Echeverri, Y.P., Cardona-Londoño, K.J., García-Aguirre, J.F. y Orrego-Cardozo, M. (2023). Efectos de los Polimorfismos del Transportador y de los Receptores de Serotonina en la Depresión. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 52(2), 130-138.
- Maldonado-Rengel, R. y Delgado-Hernández, R.A. (2022). ¿Hay correlación entre una alteración de citoquinas inflamatorias y la depresión? *Pro Sciences: Revista de Producción, Ciencias e Investigación*, 6(44), 155-161.
- Marcheco Teruel, B. (2015). El rol de los genes en la depresión: una mirada al presente y futuro en el campo de las investigaciones genéticas. *Revista Cubana de Genética Comunitaria*, 9(5), 5-7.
- Mardomingo Sanz, M.J. (2015). Epigenética y trastornos psiquiátricos. *Pediatría Integral*, 19(8), 524-531.
- Martino, P. (2014). Un análisis de las estrechas relaciones entre el estrés y la depresión desde la perspectiva psiconeuroendocrinológica. El rol central del cortisol. *Cuadernos de Neuropsicología*, 8(1), 60-75.
- Matos, A. y Manzano, G. (2021). Bases neurológicas de la depresión. *Analogía del comportamiento*, (19), 6-21.
- Organización Mundial de la Salud. (2023).
- Penner-Goeke, S. y Binder, E.B. (2019). Epigenetics and depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(4), 397-405.

- Pérez-Padilla, E.A., Cervantes Ramírez, V.M., Hijuelos-García, N.A., Pineda-Crotés, J.C., Salgado-Burgos, H. (2017). Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión mayor. *Revista Biomédica*, 28(2), 73-98.
- Piñar Sancho, G., Suárez Brenes, G. y De la Cruz Villalobos, N. (2020). Actualización sobre el trastorno depresivo mayor. *Revista Médica Sinergia*, 5(12).
- Raison, C.L., Capuron, L. y Miller, A.H. (2006). Cytokines sing the blues: inflammation and pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, 27(1), 24-31.
- Rodríguez-Fernández, J.M. García-Acero, M. y Franco, P. (2012). Neurobiología del Estrés Agudo y Crónico: Su Efecto en el Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal y la Memoria. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 21(1-3), 78-90.
- Rodríguez-Puentes, M. y Zarate-Guerrero, S. (2019). Factores neurobiológicos asociados a la adquisición de los trastornos depresivos: una revisión. *Documentos de Trabajo Areandina*, (1).
- 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. *Informaciones Psiquiátricas [Monográfico Hermanas Hospitalarias]*, (235).
- Sapolsky, R.M. (1995). *¿Por qué las cebras no tienen úlcera? La guía del estrés*. (C. González, Trad.). Alianza Editorial. (Obra original publicada en 1994).
- Schröter, K., Brum, M., Brunkhorst-Kanaan, N., Tole, F., Ziegler, C., Domschke, K., Reif, A. y Kittel-Schneider, S. (2020). Longitudinal multi-level biomarker analysis of BDNF in major depression and bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, (270), 169-181.
- Silva, D., Vicente, B. y Valdivia, M. (2015). Factor neurotrófico derivado del cerebro como marcador de conducta suicida en pacientes con trastorno depresivo mayor. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 53(1), 44-52.
- Tafet, G.E. (2016). Psiconeuroendocrinología del estrés y la depresión: interacciones entre factores biológicos, psicológicos, genéticos y ambientales. *Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina*, 62(3), 180-194.
- Tellez Vargas, J. (2000). La noradrenalina. Su rol en la depresión. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 29(1), 59-73.
- Uribe-Restrepo, J.M., Gómez-Restrepo, C. y Alzate García, M. (2018). Trastornos afectivos: trastornos depresivos. En Gómez-Restrepo, C., Hernández Bayona, G., Jordán-Quintero, M.I., Rojas-Urrego, A., Santacruz Oleas, H., y Uribe-Restrepo, J.M. (Ed.),

Psiquiatría Clínica: Diagnóstico y tratamiento en niños, adolescentes y adultos (4ª ed.).
Editorial Médica Panamericana.

Videbech, P. y Ravnkilde, B. (2005). Volumen del hipocampo y depresión: un metaanálisis de los estudios de resonancia magnética. *American Journal of Psychiatry (Edición española)*, (8), 74-83.

Zajkowska, Z., Gullett, N., Walsh, A., Zonca, V., Pedersen, G.A., Souza, L., Kieling, C., Fisher, H.L. Kohrt, B.A., Mondelli, V. (2022). Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood – a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, (136).

Anexos

Anexo 1: Criterios diagnósticos para el Trastorno Depresivo Mayor según el DSM-V

- A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer. Nota: No incluir síntomas que se pueden atribuir claramente a otra afección médica.
1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej. se le ve lloroso). (Nota: En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable).
 2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).
 3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más de un 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (Nota: En los niños, considerar el fracaso para el aumento de peso esperado).
 4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
 5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros, no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento).
 6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
 7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
 8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).
 9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.
- B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

Nota: Los criterios A-C constituyen un episodio de depresión mayor.

Nota: Las respuestas a una pérdida significativa (p. ej., duelo, ruina económica, pérdidas debidas a una catástrofe natural, una enfermedad o discapacidad grave) pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, pérdida del apetito y pérdida de peso que figuran en el criterio A, y pueden simular un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o considerarse apropiados a la pérdida, también se debería pensar atentamente en la presencia de un episodio de depresión mayor además de la respuesta normal a una pérdida significativa. Esta decisión requiere inevitablemente el criterio clínico basado en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión del malestar en el contexto de la pérdida.

D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco.

Nota: Esta exclusión no se aplica si todos los episodios de tipo maníaco o hipomaníaco son inducidos por sustancias o se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de otra afección médica.

Fuente: Adaptación de Asociación Americana de Psiquiatría (2014). DSM-V: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. España: Editorial Médica Panamericana.

Anexo 2: Criterios diagnósticos para el Trastorno Depresivo Mayor según la CIE-10

F32. Episodio depresivo

En los episodios depresivos típicos, ya sean leves, moderados o graves, el paciente sufre un estado de ánimo bajo, reducción de la energía y disminución de la actividad. La capacidad para disfrutar, interesarse y concentrarse está reducida, y es frecuente un cansancio importante incluso tras un esfuerzo mínimo. El sueño suele estar alterado y el apetito disminuido. La autoestima y la confianza en uno mismo casi siempre están reducidas e, incluso en las formas leves, a menudo están presentes ideas de culpa o inutilidad. El estado de ánimo bajo varía poco de un día a otro, no responde a las circunstancias externas y puede acompañarse de los denominados síntomas "somáticos", como son: pérdida de interés y de la capacidad de disfrutar, despertar precoz varias horas antes de la hora habitual, empeoramiento matutino del humor depresivo, enlentecimiento psicomotor importante, agitación, pérdida de apetito, pérdida de

peso y disminución de la libido. En función del número y severidad de los síntomas, un episodio depresivo puede especificarse como leve, moderado o grave.

Incluye: Episodios aislados de:

- Reacción depresiva.
- Depresión psicógena.
- Depresión reactiva.

Excluye:

- Trastorno de adaptación (F43.2).
- Trastorno depresivo recurrente (F33.-).
- Cuando se asocia a trastorno de la conducta en F91.- (F92.0).

Criterios generales:

G1. El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas.

G2. No ha habido síntomas hipomaníacos o maníacos suficientes para cumplir los criterios de episodio hipomaníaco o maníaco (F30.-) en ningún período de la vida del individuo.

G3. *Criterio de exclusión usado con más frecuencia.* El episodio no es atribuible al consumo de sustancias psicoactivas (F10-F19) o a ningún trastorno mental orgánico (en el sentido de F00-F09).

Síndrome somático

Comúnmente se considera que algunos síntomas depresivos que aquí se denomina "somáticos" tienen un significado clínico especial (en otras clasificaciones se utilizan términos como biológicos, vitales, melancólicos o endogenomorfos). Puede utilizarse un quinto carácter (como se indica en F31.3; F32.0 y F32.1; F33.0 y F33.1) para especificar la presencia o ausencia del síndrome somático. Para poder codificar el síndrome somático deben estar presentes cuatro de los siguientes síntomas:

1. Pérdida de interés o capacidad para disfrutar importantes en actividades que normalmente eran placenteras.
2. Ausencia de reacciones emocionales ante acontecimientos o actividades que normalmente producen una respuesta emocional.
3. Despertarse por la mañana dos o más horas antes de la hora habitual.
4. Empeoramiento matutino del humor depresivo.
5. Presencia objetiva de enlentecimiento psicomotor o agitación (observada o referida por terceras personas).

6. Pérdida marcada de apetito.
7. Pérdida de peso (5% o más del peso corporal del último mes).
8. Notable disminución de la libido

Nota diagnóstica: En la Clasificación CIE-1 O de los trastornos mentales y del comportamiento: descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico, la presencia o ausencia del síndrome somático no se especifica en el episodio depresivo grave, puesto que se supone que está presente en la mayoría de los casos. Sin embargo, con fines de investigación puede ser conveniente permitir la codificación de la ausencia del síndrome somático en el episodio depresivo grave.

F32.2 Episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos

Episodio depresivo en el que varios de los síntomas descritos anteriormente son marcados y afectan al paciente; son típicas la pérdida de la autoestima y las ideas de autodesprecio o culpa. También son comunes las ideas o actos suicidas y suelen estar presentes unos cuantos síntomas "somáticos".

Episodio aislado sin síntomas psicóticos de:

- Depresión agitada.
- Depresión mayor.
- Depresión vital.

Nota diagnóstica: Si síntomas importantes, como agitación o enlentecimiento, son notables, el paciente puede no estar dispuesto o ser incapaz de describir con detalle muchos síntomas. A pesar de ello, una valoración global de episodio grave está justificada en tales casos.

Criterios diagnósticos F32.2

- A. Deben cumplir los criterios generales de episodio depresivo (F32).
- B. Presencia de los tres síntomas del criterio B de F32.0.
- C. Presencia de síntomas adicionales del criterio C de F32.0, hasta un total de al menos ocho.
- D. Ausencia de alucinaciones, ideas delirantes o estupor depresivo

Fuente: Adaptación de Organización Mundial de la Salud (2000). Guía de bolsillo de la Clasificación CIE-10. España: Editorial Médica Panamericana.