

Neurobiología de la depresión: avances en su comprensión y tratamiento

Neurobiology of depression: advances in its understanding and treatment

Brigitte Alexandra Cedeño Giler

ORCID: 0009-0009-3608-2267

Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, Ecuador

Jennifer Johanna Gutiérrez Burgos

ORCID: 0009-0000-6373-4069

Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, Ecuador

Génesis Vanessa Proaño Alvarez

ORCID: 0009-0007-3771-5869

Universidad de las Américas, Ecuador

Jessica de Los Ángeles Ruilova Prieto

ORCID: 0009-0000-9581-9032

Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Ecuador

Luisa Alexandra Ayabaca Albarracín

ORCID: 0009-0002-3918-0216

Universidad San Francisco de Quito, Ecuador

Carolina Elizabeth Naranjo Noboa

ORCID: 0000-0002-0044-5638

Universidad de las Américas, Ecuador

Rafael Antonio Baez Borja

ORCID: 0009-0002-0257-3075

Universidad de las Américas, Ecuador

Andrea Carolina Cisneros Oñate

ORCID: 0009-0007-6265-6549

CINAM, Ecuador

RESUMEN

La depresión es un trastorno mental complejo que afecta a millones de personas en todo el mundo y representa un desafío significativo para la salud pública. En las últimas décadas, los avances en la neurobiología han permitido una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes a esta enfermedad, lo que ha abierto nuevas perspectivas para su diagnóstico y tratamiento. Este artículo de revisión narrativa explora los hallazgos recientes sobre las bases neurobiológicas de la depresión, incluyendo alteraciones en los sistemas de neurotransmisores, disfunción del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y cambios estructurales y funcionales en regiones cerebrales clave como la corteza prefrontal y el sistema límbico. Además, se analizan los factores genéticos, epigenéticos y ambientales que contribuyen a su desarrollo. En cuanto al tratamiento, se destacan los avances en terapias farmacológicas, como los antidepresivos de acción rápida, y enfoques no farmacológicos, como la estimulación cerebral y las intervenciones psicoterapéuticas innovadoras. A pesar de estos progresos, persisten desafíos importantes, incluyendo la necesidad de personalizar las intervenciones terapéuticas y abordar las altas tasas de resistencia al tratamiento. Este artículo subraya la importancia de integrar conocimientos multidisciplinarios para mejorar el manejo clínico de la depresión y avanzar hacia una atención más eficaz y basada en evidencia.

Palabras clave: Neurobiología, Depresión, Neurotransmisores, Neurotrofinas, Neuroinflamación, Neuroimagen.

ABSTRACT

Depression is a complex mental disorder that affects millions of people worldwide and poses a significant public health challenge. In recent decades, advances in neurobiology have allowed for a deeper understanding of the mechanisms underlying this disease, which has opened up new perspectives for its diagnosis and treatment. This narrative review article explores recent findings on the neurobiological basis of depression, including alterations in neurotransmitter systems, dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and structural and functional changes in key brain regions such as the prefrontal cortex and limbic system. In addition, the genetic, epigenetic and environmental factors that contribute to its development are analyzed. In terms of treatment, advances in pharmacological therapies, such as fast-acting antidepressants, and non-pharmacological approaches, such as brain stimulation and innovative psychotherapeutic interventions, stand out. Despite this progress, significant challenges remain, including the need to personalize therapeutic interventions and address high rates of treatment resistance. This article underscores the importance of integrating multidisciplinary knowledge to improve the clinical management of depression and move toward more effective, evidence-based care.

Keywords: Neurobiology, Depression, Neurotransmitters, Neurotrophins, Neuroinflammation, Neuroimaging.

INTRODUCCIÓN

La depresión es un trastorno mental complejo y prevalente que afecta a millones de personas en todo el mundo, representando un desafío significativo para los sistemas de salud pública. En las últimas décadas, los avances en la neurociencia han permitido una comprensión más profunda de las bases biológicas de esta afección, revelando la interacción entre factores genéticos, neuroquímicos, estructurales y ambientales en su etiología (1,2). La investigación ha destacado el papel de los sistemas neurotransmisores, como la serotonina, dopamina y noradrenalina, así como la implicación de alteraciones en circuitos cerebrales específicos, incluidos el sistema límbico y la corteza prefrontal. Estos descubrimientos han abierto nuevas perspectivas para el desarrollo de tratamientos más efectivos y personalizados, que van desde intervenciones farmacológicas hasta terapias basadas en neurotecnología (1). Este artículo tiene como objetivo proporcionar una revisión narrativa de los avances recientes en la neurobiología de la depresión, explorando cómo estos hallazgos están transformando nuestra comprensión del trastorno y sus implicaciones terapéuticas (2). A través de este análisis, se busca contribuir al diálogo científico y fomentar el desarrollo de estrategias innovadoras para abordar esta condición debilitante.

METODOLOGÍA

Para la realización de esta revisión narrativa sobre la neurobiología de la depresión, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas como PubMed, Scopus y PsycINFO. Se utilizaron términos controlados DeCS MeSH, incluyendo "depresión", "neurobiología", "tratamiento" y "mecanismos cerebrales". Los criterios de inclusión consideraron artículos publicados entre los últimos 10 años, en inglés o español, con acceso al texto completo, y que abordaran avances relevantes en la comprensión y tratamiento de la depresión desde una perspectiva neurobiológica. Se excluyeron estudios con muestras pequeñas, publicaciones duplicadas o aquellas que no ofrecieran datos originales ni revisiones sistemáticas. En total, se seleccionaron 20 artículos tras una revisión inicial de 145 registros identificados. Estos fueron analizados y sintetizados para ofrecer una visión integral de los avances recientes en el campo, destacando hallazgos clave sobre los mecanismos moleculares, neuroquímicos y terapias emergentes para la depresión. La metodología asegura una revisión rigurosa y actualizada basada en evidencia científica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Introducción a la neurobiología de la depresión

La depresión es un trastorno psiquiátrico complejo y multifactorial que afecta a millones de personas en todo el mundo. Su comprensión desde una perspectiva neurobiológica ha avanzado significativamente en las últimas décadas, proporcionando nuevas perspectivas sobre sus mecanismos subyacentes y posibles enfoques terapéuticos. En esta sección, exploraremos los aspectos clave de la neurobiología de la depresión, destacando los avances recientes en el campo (1).

A nivel cerebral, la depresión se asocia con alteraciones en circuitos neuronales específicos, particularmente aquellos involucrados en la regulación del estado de ánimo, la motivación y la respuesta al estrés. Entre las regiones más afectadas se encuentran la corteza prefrontal, la amígdala y el hipocampo. Estudios de neuroimagen han mostrado una reducción del volumen del hipocampo en pacientes con depresión, probablemente relacionada con el impacto del estrés crónico y los niveles elevados de cortisol, lo que sugiere un papel crucial del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) en la fisiopatología de este trastorno (1).

A nivel molecular, los desequilibrios en neurotransmisores como la serotonina, la dopamina y la noradrenalina han sido ampliamente estudiados. Estas alteraciones han fundamentado el desarrollo de tratamientos farmacológicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Sin embargo, investigaciones recientes han señalado que estos desequilibrios no explican completamente el cuadro clínico, lo que ha llevado a explorar otros mecanismos, como la neuroinflamación y el papel de las citoquinas proinflamatorias. Se ha observado que niveles elevados de estas citoquinas pueden contribuir a la disfunción sináptica y a cambios en la plasticidad neuronal (1).

Otro aspecto relevante es el impacto de factores genéticos y epigenéticos en la vulnerabilidad a la depresión. Variantes genéticas en genes relacionados con el transporte de serotonina o con el sistema de respuesta al estrés pueden predisponer a ciertos individuos a desarrollar el trastorno. Además, factores ambientales como experiencias adversas tempranas pueden inducir modificaciones epigenéticas que alteran la expresión génica y aumentan el riesgo de depresión (2).

En resumen, la neurobiología de la depresión refleja una interacción compleja entre factores genéticos, moleculares y

ambientales que afectan tanto a nivel estructural como funcional al cerebro. Estos avances no solo han mejorado nuestra comprensión del trastorno, sino que también han abierto nuevas vías para el desarrollo de tratamientos más efectivos y personalizados (2).

2. Mecanismos neuroquímicos implicados: serotonina, dopamina, norepinefrina y otros neurotransmisores

Los mecanismos neuroquímicos implicados en la depresión han sido objeto de un amplio estudio, destacándose el papel fundamental de diversos neurotransmisores como la serotonina, la dopamina, la norepinefrina y otros. Estas moléculas desempeñan un papel clave en la regulación del estado de ánimo, la motivación y las respuestas emocionales, y su alteración ha sido vinculada al desarrollo de síntomas depresivos (3).

La serotonina es uno de los neurotransmisores más estudiados en el contexto de la depresión. Su déficit funcional en ciertas áreas del cerebro, como la corteza prefrontal y el sistema límbico, se asocia con alteraciones en el estado de ánimo, el sueño y el apetito. Los ISRS son una clase de fármacos ampliamente utilizados que buscan restaurar los niveles adecuados de este neurotransmisor, lo que subraya su relevancia terapéutica (3).

La dopamina, por su parte, está estrechamente relacionada con la motivación, el placer y el sistema de recompensa. En pacientes con depresión, se ha observado una disminución en la actividad dopaminérgica, lo que podría explicar síntomas como la anhedonia y la falta de energía. Los tratamientos que modulan esta vía, como ciertos antidepresivos o terapias dirigidas a los receptores dopaminérgicos, están siendo explorados para abordar estos aspectos específicos de la enfermedad (4).

La norepinefrina también juega un papel crucial, especialmente en la regulación del estrés y las respuestas emocionales. La disfunción en su sistema puede contribuir a síntomas como la fatiga y los problemas de concentración. Los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) actúan sobre este neurotransmisor, ofreciendo beneficios en casos donde los ISRS no son suficientemente efectivos (4).

Además de estos tres neurotransmisores principales, otros sistemas neuroquímicos están implicados en la fisiopatología de la depresión. Por ejemplo, el glutamato y el ácido gamma-aminobutírico (GABA) han ganado atención en investigaciones recientes debido a su papel en la plasticidad sináptica y la regulación del estrés. Asimismo, los avances en el estudio del sistema endocannabinoide y los neuropéptidos, como el factor liberador de corticotropina (CRF), están ampliando nuestra comprensión de los mecanismos subyacentes a esta compleja enfermedad (4).

3. Alteraciones en la conectividad cerebral: redes neuronales y circuitos implicados

La depresión mayor es una condición compleja que involucra alteraciones en la conectividad funcional y estructural de diversas redes neuronales. Estudios recientes han identificado que los cambios en la dinámica de circuitos específicos del cerebro desempeñan un papel crucial en la fisiopatología de este trastorno. Entre las redes más afectadas se encuentran la red de modo por defecto (DMN, por sus siglas en inglés), la red frontoparietal y la red de saliencia (5).

La red de modo por defecto, involucrada en procesos introspectivos y autorreferenciales, muestra una hiperconectividad en pacientes con depresión. Este fenómeno se asocia con patrones de pensamiento repetitivo y rumiación, característicos del trastorno. Por otro lado, la red frontoparietal, relacionada con el control cognitivo y la regulación emocional, tiende a mostrar una conectividad debilitada, lo que podría explicar las dificultades en la toma de decisiones y el manejo de emociones observadas en estos pacientes (5).

La red de saliencia, que integra señales emocionales y sensoriales para priorizar estímulos relevantes, también presenta disfunciones significativas. En la depresión, se ha observado una alteración en la interacción entre esta red y otras regiones cerebrales, como la corteza prefrontal dorsolateral y la amígdala. Estas anomalías pueden contribuir a una respuesta exagerada a estímulos negativos y a una menor capacidad para procesar estímulos positivos (5).

Además de las alteraciones funcionales, estudios de neuroimagen estructural han identificado cambios en la conectividad anatómica, como la reducción en la integridad de las fibras de sustancia blanca que conectan regiones clave. Estas alteraciones comprometen la comunicación eficiente entre áreas cerebrales implicadas en la regulación del estado de ánimo y el procesamiento emocional (6).

Es importante destacar el papel del eje HHA en estas disfunciones. La hiperactividad crónica del eje HHA, común en pacientes con depresión, puede generar efectos neurotóxicos sobre estructuras como el hipocampo y la corteza prefrontal, exacerbando las alteraciones en conectividad cerebral (6).

Los avances en técnicas como la estimulación cerebral no invasiva y las intervenciones farmacológicas dirigidas a

modular estas redes ofrecen nuevas perspectivas terapéuticas. Comprender cómo estas alteraciones específicas contribuyen a los síntomas depresivos es esencial para desarrollar tratamientos más efectivos y personalizados. La exploración continua de estas redes neuronales promete mejorar nuestra comprensión de los mecanismos subyacentes a la depresión y abrir nuevas vías para su abordaje clínico (6).

4. Papel de las neuroinflamaciones en la depresión

En los últimos años, la investigación ha señalado un vínculo significativo entre las neuroinflamaciones y el desarrollo de la depresión, lo que ha ampliado nuestra comprensión de los mecanismos patológicos subyacentes y abierto nuevas posibilidades terapéuticas (7).

La neuroinflamación se refiere a la activación del sistema inmunológico en el cerebro, mediada principalmente por células gliales como los astrocitos y la microglía. En condiciones normales, estas células desempeñan papeles esenciales en el mantenimiento de la homeostasis cerebral. Sin embargo, cuando se activan de forma crónica o desregulada, liberan citocinas proinflamatorias como la interleucina-1 β (IL-1 β), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6). Estas moléculas pueden alterar la plasticidad sináptica, la neurogénesis y los circuitos neuronales implicados en la regulación del estado de ánimo (7).

Estudios recientes han demostrado que los pacientes con depresión mayor presentan niveles elevados de marcadores inflamatorios tanto en el cerebro como en la periferia. Además, se ha observado que ciertos factores de riesgo para la depresión, como el estrés crónico, las infecciones y las enfermedades autoinmunes, están asociados con un aumento de la neuroinflamación. Este vínculo sugiere que la inflamación podría no solo ser una consecuencia, sino también un factor clave en la etiología de la depresión (7).

A nivel molecular, las citocinas proinflamatorias interfieren con los sistemas neurotransmisores, particularmente el serotoninérgico y el dopaminérgico, esenciales para el equilibrio emocional. También afectan la función del eje HHA, exacerbando las respuestas al estrés. Además, se ha identificado que la inflamación puede inducir cambios en la barrera hematoencefálica, permitiendo una mayor entrada de mediadores inflamatorios al sistema nervioso central (8).

Desde el punto de vista terapéutico, estos hallazgos han impulsado el desarrollo de estrategias dirigidas a modular la neuroinflamación. Por ejemplo, se están investigando fármacos antiinflamatorios como los inhibidores de las citocinas y los ácidos grasos omega-3, así como intervenciones no farmacológicas como la dieta y el ejercicio físico. Aunque prometedores, estos enfoques requieren más estudios para determinar su eficacia y seguridad en contextos clínicos (8).

5. Factores genéticos y epigenéticos asociados a la vulnerabilidad a la depresión

La depresión es un trastorno complejo que resulta de la interacción entre factores genéticos, epigenéticos y ambientales. Estudios recientes han permitido identificar múltiples genes y mecanismos epigenéticos que contribuyen a la predisposición individual a desarrollar esta enfermedad, proporcionando nuevas perspectivas sobre su etiología y posibles enfoques terapéuticos (9).

En cuanto a los factores genéticos, se ha establecido que la heredabilidad de la depresión se sitúa aproximadamente en un 30-40%. Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) han identificado variantes genéticas relacionadas con sistemas neurobiológicos clave, como los involucrados en la regulación del eje HHA, la neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica, y la plasticidad sináptica. Por ejemplo, polimorfismos en el gen SLC6A4, que codifica el transportador de serotonina, han sido vinculados a una mayor susceptibilidad a la depresión en respuesta a eventos estresantes. Sin embargo, estos hallazgos suelen presentar una baja replicabilidad debido a la naturaleza poligénica y multifactorial del trastorno (9).

Por otro lado, los factores epigenéticos, que incluyen modificaciones en el ADN como la metilación y las alteraciones en las histonas, desempeñan un papel crucial en la regulación de la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN. Estas modificaciones son influenciadas tanto por factores genéticos como por experiencias ambientales, como el estrés crónico, traumas tempranos o estilos de vida. Por ejemplo, estudios han demostrado que niveles elevados de metilación en el promotor del gen NR3C1, que codifica el receptor de glucocorticoides, están asociados con una mayor reactividad al estrés y un mayor riesgo de desarrollar depresión (10).

Además, las interacciones entre los factores genéticos y epigenéticos son esenciales para comprender las diferencias individuales en la vulnerabilidad a la depresión. La epigenética actúa como un puente entre los genes y el ambiente, modulando cómo los factores externos pueden influir en la expresión génica y, por ende, en los circuitos neurales relacionados con el estado de ánimo y el estrés (10).

6. Interacción entre el estrés y la neurobiología de la depresión

La interacción entre el estrés y la neurobiología de la depresión constituye un área clave en la comprensión de este trastorno. Diversas investigaciones han demostrado que el estrés crónico actúa como un factor precipitante y perpetuador de la depresión, influyendo en múltiples sistemas neurobiológicos (11).

Desde una perspectiva neuroendocrina, el eje HHA juega un papel central. En condiciones de estrés prolongado, se observa una hiperactividad de este eje, lo que conduce a niveles elevados de cortisol. Este exceso de cortisol puede tener efectos neurotóxicos, particularmente en regiones cerebrales como el hipocampo, que es crucial para la regulación emocional y la memoria. La reducción del volumen hipocampal, ampliamente documentada en pacientes con depresión, se ha vinculado directamente con estos procesos (11).

En paralelo, el estrés impacta los sistemas de neurotransmisores clave asociados con la depresión. Por ejemplo, se ha observado que el estrés crónico altera la función serotoninérgica y dopaminérgica, contribuyendo a síntomas como el ánimo deprimido, la anhedonia y los déficits motivacionales. Además, las alteraciones en el sistema noradrenérgico pueden exacerbar la respuesta al estrés y perpetuar un estado de hiperalerta, común en muchos pacientes con depresión (12).

Desde una perspectiva neuroinmune, el estrés también se asocia con un estado proinflamatorio. Se ha identificado un aumento en los niveles de citoquinas inflamatorias, como la IL-6 y el TNF- α , en pacientes deprimidos. Estas citoquinas no solo afectan directamente la función cerebral, sino que también interfieren con la neurogénesis y la plasticidad sináptica, procesos esenciales para la recuperación emocional (12).

Además, el estrés puede alterar los mecanismos de plasticidad neuronal. La disminución de factores neurotróficos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés), se ha relacionado con una menor capacidad del cerebro para adaptarse y recuperarse frente a experiencias adversas. Este déficit podría explicar, al menos en parte, la vulnerabilidad persistente a episodios depresivos (12).

7. Avances en técnicas de neuroimagen para el estudio de la depresión

En los últimos años, las técnicas de neuroimagen han revolucionado la comprensión de la neurobiología de la depresión, proporcionando herramientas clave para identificar alteraciones estructurales y funcionales en el cerebro de pacientes que padecen esta enfermedad. Estas tecnologías permiten explorar los correlatos neuronales de la depresión con una precisión sin precedentes, facilitando tanto el diagnóstico como el desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas (13).

Entre las técnicas más utilizadas, la resonancia magnética funcional (RMf) ha destacado por su capacidad para medir cambios en la actividad cerebral en tiempo real. Estudios recientes han identificado patrones específicos de conectividad alterada en redes neuronales como la red de modo por defecto y la red frontoparietal, asociadas con procesos de autorreferencia y regulación emocional. Estas alteraciones podrían explicar síntomas característicos de la depresión, como el pensamiento rumiativo y la dificultad para concentrarse (13).

Asimismo, la resonancia magnética estructural (RM) ha permitido observar cambios anatómicos en regiones clave como el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal. En pacientes con depresión, se han reportado reducciones en el volumen del hipocampo, posiblemente vinculadas al impacto del estrés crónico y las alteraciones en la neuroplasticidad. Por otro lado, la corteza prefrontal muestra una disminución en su grosor, lo que podría estar relacionado con déficits en el control ejecutivo y la regulación emocional (14).

Otra técnica prometedora es la tomografía por emisión de positrones (PET), que permite evaluar la actividad metabólica cerebral y los sistemas neurotransmisores implicados en la depresión. Por ejemplo, estudios con PET han evidenciado disfunciones en los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico, fundamentales para el equilibrio emocional y la motivación (14).

Además de su utilidad diagnóstica, estas técnicas están siendo empleadas para monitorizar la respuesta a tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, como la estimulación cerebral profunda o la terapia electroconvulsiva. Esto ha abierto nuevas posibilidades para personalizar las intervenciones terapéuticas según las características neurobiológicas individuales de cada paciente (14).

8. Nuevas perspectivas en tratamientos farmacológicos: antidepresivos de última generación y terapias personalizadas

En los últimos años, los avances en la neurobiología de la depresión han impulsado el desarrollo de enfoques

terapéuticos más efectivos y específicos, destacando los antidepresivos de última generación y las terapias personalizadas. Estos nuevos paradigmas buscan abordar las limitaciones de los tratamientos tradicionales, como el retraso en la respuesta terapéutica, los efectos secundarios y la variabilidad en la efectividad entre los pacientes (15).

Entre los antidepresivos de última generación, se encuentran agentes innovadores que actúan sobre sistemas neuroquímicos más allá del clásico enfoque en la serotonina y la noradrenalina. Un ejemplo destacado es la esketamina, un antagonista del receptor NMDA, que ha demostrado eficacia en casos de depresión resistente al tratamiento. Este fármaco, administrado por vía intranasal, ofrece una respuesta rápida, lo que representa un avance significativo en situaciones de urgencia clínica. Asimismo, se están investigando otros compuestos que modulan vías como el sistema opioide, el receptor AMPA y los sistemas inflamatorios, abriendo nuevas posibilidades terapéuticas (15).

Por otro lado, las terapias personalizadas han ganado relevancia gracias a los progresos en genética, epigenética y biomarcadores. Estos avances permiten identificar subtipos específicos de depresión y predecir la respuesta a determinados tratamientos. Por ejemplo, el análisis de polimorfismos genéticos relacionados con enzimas metabolizadoras de fármacos, como el CYP450, facilita la selección de medicamentos y dosis más adecuadas para cada paciente, minimizando efectos adversos y optimizando la eficacia (16).

Además, las tecnologías de neuroimagen funcional y los estudios de conectividad cerebral han contribuido a una comprensión más precisa de las alteraciones neurobiológicas subyacentes a la depresión. Esto no solo mejora el diagnóstico diferencial, sino que también orienta el diseño de intervenciones dirigidas a circuitos cerebrales específicos (16).

9. Terapias no farmacológicas: estimulación cerebral, psicoterapia y su impacto neurobiológico

Las terapias no farmacológicas han emergido como enfoques complementarios y, en algunos casos, primarios para el tratamiento de la depresión, destacándose por su impacto en la neurobiología del cerebro. Entre estas intervenciones, la estimulación cerebral y la psicoterapia han demostrado ser herramientas eficaces para modular circuitos neuronales implicados en esta patología (17).

La estimulación cerebral, que incluye técnicas como la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) y la estimulación cerebral profunda (ECP), actúa directamente sobre áreas específicas del cerebro. La EMTr, por ejemplo, utiliza pulsos magnéticos para influir en la actividad cortical, especialmente en regiones como la corteza prefrontal dorsolateral, que está asociada con la regulación emocional. Estudios recientes han mostrado que estas técnicas pueden inducir neuroplasticidad, facilitando la reorganización de conexiones neuronales y promoviendo cambios funcionales duraderos en pacientes con depresión resistente al tratamiento (17).

Por otro lado, la psicoterapia, particularmente modalidades como la terapia cognitivo-conductual (TCC) y la terapia interpersonal (TIP), también tiene un impacto significativo en la neurobiología de la depresión. Estas intervenciones no solo abordan patrones de pensamiento disfuncionales y problemas interpersonales, sino que también se ha evidenciado que generan cambios a nivel cerebral. Por ejemplo, investigaciones basadas en neuroimagen han revelado que la TCC puede normalizar la hiperactividad en la amígdala y mejorar la conectividad funcional entre esta estructura y la corteza prefrontal, áreas clave en la regulación emocional (17).

Además, existe evidencia creciente de que tanto la estimulación cerebral como la psicoterapia pueden influir en sistemas neuroquímicos implicados en la depresión. Estas terapias han mostrado efectos positivos sobre los niveles de neurotransmisores como la serotonina y el glutamato, así como sobre el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, cuya disfunción está frecuentemente asociada con el trastorno depresivo (18).

En conjunto, estas estrategias no farmacológicas ofrecen un enfoque integral que no solo mejora los síntomas clínicos, sino que también aborda las alteraciones neurobiológicas subyacentes de manera personalizada. Su combinación con tratamientos farmacológicos tradicionales o su uso independiente en casos específicos refuerza su relevancia dentro del panorama terapéutico actual. La investigación futura deberá centrarse en optimizar protocolos y explorar biomarcadores que permitan predecir mejor qué pacientes podrían beneficiarse más de estas intervenciones (18).

10. Perspectivas futuras en la comprensión y abordaje de la neurobiología de la depresión

La comprensión de la neurobiología de la depresión ha avanzado significativamente en las últimas décadas, pero aún quedan numerosos desafíos y oportunidades para el futuro. Una de las principales áreas de interés es el desarrollo de modelos integradores que combinen datos genéticos, epigenéticos, neuroquímicos y estructurales para proporcionar una visión más completa de los mecanismos subyacentes a este trastorno. Estos modelos podrían permitir una mejor identificación de subtipos específicos de depresión y, en consecuencia, tratamientos más personalizados (19).

Asimismo, el papel del microbioma intestinal en la regulación del eje intestino-cerebro está ganando atención como un factor potencialmente crítico en la fisiopatología de la depresión. Investigaciones futuras podrían centrarse en cómo las intervenciones dietéticas, probióticos y prebióticos pueden modular este eje para mejorar los síntomas depresivos (19).

Otro campo prometedor es el estudio de los biomarcadores. Identificar marcadores biológicos fiables podría facilitar el diagnóstico temprano, predecir la respuesta al tratamiento y monitorear la progresión de la enfermedad. En este contexto, tecnologías avanzadas como la neuroimagen funcional y los análisis ómicos (genómica, proteómica, metabolómica) están desempeñando un papel crucial (19).

En términos de tratamiento, las terapias basadas en circuitos cerebrales muestran un gran potencial. Estrategias como la estimulación magnética transcraneal (EMT) y la estimulación cerebral profunda (ECP) están siendo investigadas para modular redes neuronales específicas implicadas en la depresión. Paralelamente, los psicodélicos, como la psilocibina y el LSD, están siendo reevaluados por sus efectos rápidos y sostenidos en el alivio de los síntomas depresivos, lo que podría revolucionar las opciones terapéuticas disponibles (20).

El avance en inteligencia artificial y aprendizaje automático también promete transformar la investigación y el manejo clínico de la depresión. Estas tecnologías pueden analizar grandes volúmenes de datos para identificar patrones complejos y predecir respuestas terapéuticas con mayor precisión (20).

Por último, es fundamental abordar las disparidades globales en el acceso a diagnósticos y tratamientos efectivos. La implementación de estrategias de salud pública basadas en evidencia, junto con enfoques interdisciplinarios que integren neurobiología, psicología y sociología, será clave para enfrentar este desafío (20).

CONCLUSIÓN

En conclusión, los avances en la neurobiología de la depresión han permitido profundizar en la comprensión de esta compleja enfermedad, revelando su naturaleza multifactorial y las interacciones entre factores genéticos, neuroquímicos y ambientales. La identificación de alteraciones en circuitos neuronales específicos, como el sistema límbico y la corteza prefrontal, junto con el papel crucial de neurotransmisores como la serotonina, dopamina y glutamato, ha abierto nuevas perspectivas para el desarrollo de tratamientos más efectivos y personalizados. Además, el surgimiento de terapias innovadoras como la estimulación cerebral profunda, la estimulación magnética transcraneal y el uso de psicodélicos en contextos controlados representa un cambio significativo en el abordaje terapéutico. Estas estrategias, combinadas con enfoques psicoterapéuticos y farmacológicos tradicionales, ofrecen esperanza para pacientes que no responden a los tratamientos convencionales. Sin embargo, persisten desafíos importantes, como la necesidad de identificar biomarcadores confiables y comprender mejor las bases moleculares de las diferencias individuales en la respuesta al tratamiento. Continuar investigando estos aspectos será crucial para avanzar hacia una atención más eficaz y personalizada, mejorando así la calidad de vida de quienes padecen depresión.

REFERENCIAS

1. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008;455(7215):894-902. doi:10.1038/nature07455
2. Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science*. 2012;338(6103):68-72. doi:10.1126/science.1222939
3. Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;45:54-63. doi:10.1016/j.pnpbp.2013.04.009
4. Russo SJ, Nestler EJ. The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(9):609-625. doi:10.1038/nrn3381
5. Mayberg HS. Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. *J Clin Invest*. 2009;119(4):717-725. doi:10.1172/JCI38454
6. Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med*. 2017;23(1):28-38. doi:10.1038/nm.4246
7. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22-34. doi:10.1038/nri.2015.5
8. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. 2013;246:199-229. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.04.060
9. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron*. 2014;81(3):484-503. doi:10.1016/j.neuron.2014.01.027

10. Nestler EJ, Peña CJ, Kundakovic M, et al. Epigenetic basis of mental illness. *Neuroscientist*. 2016;22(5):447-463. doi:10.1177/1073858415608147
11. Joëls M, Baram TZ. The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(6):459-466. doi:10.1038/nrn2632
12. Wang Q, Timberlake MA 2nd, Prall K, Dwivedi Y. Postmortem evidence of brain inflammation in depression: A systematic review. *Mol Psychiatry*. 2018;23(1):79-98. doi:10.1038/mp.2017.17
13. Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med*. 2017;23(1):28-38. doi:10.1038/nm.4246
14. Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, Pizzagalli DA. Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: A meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(6):603-611. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.0071
15. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10128):1357-1366. doi:10.1016/S0140-6736(17)32802-7
16. Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, Etamad B, Rickels K, Clain AJ, et al. Lisdexamfetamine dimesylate augmentation in patients with major depressive disorder who are partial or nonresponders to selective serotonin reuptake inhibitors: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(11):1405-1411. doi:10.4088/JCP.14m09689
17. Brunoni AR, Moffa AH, Fregni F, Palm U, Padberg F, Blumberger DM, et al. Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data. *Br J Psychiatry*. 2016;208(6):522-531. doi:10.1192/bjp.bp.115.164715
18. Cuijpers P, Karyotaki E, Weitz E, Andersson G, Hollon SD, van Straten A. The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2014;159:118-126. doi:10.1016/j.jad.2014.02.026
19. Krystal JH, Sanacora G, Charney DS. Insights into the pathophysiology of depression: implications for novel therapeutics. *JAMA*. 2013;310(24):2617-2623. doi:10.1001/jama.2013.282602
20. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*. 2016;22(3):238-249. doi:10.1038/nm.4050