

Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor

Elsy Arlene Pérez-Padilla ¹, Víctor Manuel Cervantes-Ramírez ², Nayeli Alejandra Hijuelos-García ¹, Juan Carlos Pineda-Cortés ², Humberto Salgado-Burgos ².

¹ Licenciatura en Rehabilitación, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán ² Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán

RESUMEN

La depresión mayor representa un problema de salud pública debido a su alta prevalencia. La etiología de la depresión es compleja ya que en ella intervienen factores psicosociales, genéticos, y biológicos. Entre los factores psicosociales, se ha observado que los primeros episodios depresivos aparecen después de algún evento estresante, y el estrés que acompaña al primer episodio produce cambios a largo plazo en la fisiología cerebral que pueden producir variaciones a nivel estructural y en el funcionamiento de diferentes áreas cerebrales. Entre los factores genéticos que intervienen en el trastorno depresivo, se ha reportado que alrededor de 200 genes están relacionados con el trastorno depresivo mayor. Dentro de los factores biológicos, existen evidencias de alteraciones a nivel de neurotransmisores, citosinas y hormonas, cuyas acciones inducen modificaciones estructurales y funcionales en el sistema nervioso central, en el sistema inmunológico y en el sistema endocrino, que incrementan el riesgo

de padecer la depresión mayor. A pesar de años de estudio, las bases biológicas del trastorno depresivo mayor y el mecanismo preciso de la eficacia antidepressiva siguen siendo poco claras. El objetivo de la presente revisión es resumir las principales conclusiones de la literatura clínica y experimental en relación con la etiología del trastorno depresivo mayor.

Palabras clave: Depresión mayor, neurotransmisores, neuroplasticidad, serotonina, norepinefrina, sistema inmune.

ABSTRACT

Prevalence, Causes, and Treatment of Major Depression

Major depression represents a public health problem due to its high prevalence. The etiology of major depression is complex because involves psychosocial, genetic, and biological factors. Among psychosocial factors, different studies report that the first depressive episode appear

Autor para correspondencia: Elsy Arlene Pérez Padilla, Licenciatura en Rehabilitación, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán Avenida Itzáes. **E-mail:** ppadilla@correo.uady.mx
Financiado por: CONACYT CB-2011-168943 a HS.

Recibido: el 14 de diciembre de 2016 **Aceptado para publicación:** el 06 de junio de 2017

Copyright © 2017 por autores (s) y Revista Biomédica.

Este trabajo esta licenciado bajo las atribuciones de la Creative Commons (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Fecha de publicación: 14 de junio de 2017

Este documento está disponible en <http://www.revistabiomedica.mx>

after some stressful event and produces long-term changes in brain physiology. These long-lasting changes produce variations at the structural level and in the functioning of different brain areas. Among the genetic factors involved in depressive illness, it has been reported that about 200 genes are related to major depressive disorder. Within the biological factors, there is an evidence of alterations in the level of neurotransmitters, cytosine's and hormones, whose actions induces structural and functional modifications in the central nervous system, the immune system and the endocrine system, which increases the risk of suffering major depression. Despite years of study, the biological basis of major depression and precise mechanisms of antidepressant efficacy remain unclear. The objective of the present review is to summarize the main conclusions of the clinical and experimental literature regarding to the etiology of major depressive disorder.

Key words: Major depression, neurotransmitters, neuroplasticity, serotonin, norepinephrine, immune system.

INTRODUCCIÓN

La depresión mayor es un trastorno mental que se caracteriza por una tristeza profunda y una pérdida del interés; además de una amplia gama de síntomas emocionales, cognitivos, físicos y del comportamiento (1). Estos síntomas incluyen el llanto, la irritabilidad, el retraimiento social, la falta de libido, la fatiga y la disminución de la actividad, la pérdida del interés y el disfrute de las actividades en la vida cotidiana, además, de los sentimientos de culpa e inutilidad. (2). También, se encuentran a la baja los sentimientos de autoestima, existe una pérdida de la confianza, sentimientos de impotencia, y en una gran parte de la población que padece la depresión mayor se presenta una ideación suicida, intentos de autolesión o suicidio (1).

A nivel mundial, aproximadamente 350 millones de personas, uno de cada diez adultos, sufre de depresión, y aproximadamente 60% de estos individuos no reciben la ayuda necesaria, a pesar de que el tratamiento disminuye los síntomas en más de 50% de los casos (3). Según las estimaciones, la prevalencia del trastorno depresivo mayor varía en todo el mundo, desde 3% en Japón hasta 16.9% en los Estados Unidos de América. Para los demás países, el trastorno depresivo tiene una prevalencia que va desde 8 a 12% (4).

Este trastorno afecta, aproximadamente, al doble de mujeres con respecto a los hombres (3,5,6). En México, el panorama es similar y los resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica del año 2005 (7), muestran que, 8.8% de los mexicanos ha presentado, por lo menos, un cuadro depresivo en algún momento de su vida y, 4.8%, lo presentó en el transcurso del año previo a la encuesta, lo que da como resultado una elevada utilización de los servicios de salud y un descenso de la productividad laboral (8). Para Yucatán, se observa que alrededor de 5% de las mujeres y 2% de los hombres presentan cuadros depresivos (9).

Notablemente, la depresión puede llevar al suicidio, una muerte trágica asociada a la pérdida de alrededor de 850.000 vidas cada año. Para México, más de la mitad de los suicidios son consumados por personas con trastornos depresivos (10). Entre los años 2000 y 2013, la tasa de suicidios presentó un incremento, ya que se elevó de 3.5 a 4.9 suicidios por cada 100 mil habitantes. Las diferencias por sexo son perceptibles, siendo la tasa de mortalidad por esta causa de 8.1 por cada 100 mil hombres y de 1.7 suicidios por cada 100 mil mujeres. En este estudio se reportó que, en el año 2013, Yucatán obtuvo una tasa de suicidios de 7.3 casos por cada 100 mil habitantes, que lo coloca, según las estadísticas, en los primeros lugares del país, muy por arriba de la media nacional (11).

La etiología de la depresión mayor es compleja, puede tener un origen genético, fisiológico u

Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor

hormonal o ser provocada por condiciones de estrés y / o factores psicológicos y sociales. Las primeras investigaciones se centraron en las aminas biogénicas (serotonina, norepinefrina y dopamina), en gran parte por el mecanismo de acción de los antidepresivos (12,13). Posteriormente, se reportó un mayor riesgo para las personas de desarrollar el trastorno depresivo por la interacción de la vulnerabilidad genética con el ambiente (14,15). Adicionalmente, existe evidencia que relaciona el estrés crónico con el trastorno depresivo, lo que ocasiona un deterioro de las neuronas que les impide hacer las adaptaciones apropiadas para el funcionamiento normal del sistema nervioso central (16).

En cuanto al tratamiento de la depresión mayor, se reporta que, el tratamiento convencional es por medio de medicamentos antidepresivos y de la terapia cognitiva, que demostró ser eficaz en cerca de 60% de los pacientes. Por otra parte, la depresión resistente al tratamiento se produce hasta en 40% de los pacientes (17,18).

En esta revisión se abordará, primeramente, la evidencia de que la depresión mayor es una enfermedad crónica y recurrente. Además, se describirá, a nivel estructural y funcional, el impacto que tiene la depresión mayor en los sitios neuro-anatómicos asociados con la regulación del humor y del ánimo. Posteriormente, se describirán los procesos moleculares que han sido implicados en el trastorno depresivo mayor. Así como el papel de los múltiples sistemas de neurotransmisores y su participación en la restauración y la recuperación de la depresión mayor, y en la última sección, se discutirán las estrategias del tratamiento antidepresivo.

Clasificación de los síndromes depresivos.

Las múltiples clasificaciones de los síndromes depresivos, las cuales obedecen a perspectivas muy diferentes, se encuentran plasmadas en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V) (19), y la Clasificación Internacional de las Enfermedades

(CIE-10) (20), ambas basadas en la clasificación de síntomas que buscan un consenso en aras de una aplicación práctica y de un lenguaje común que permita el trabajo científico entre investigadores y clínicos. En el manual DSM-V, la depresión es considerada como un trastorno del estado de ánimo y se subdivide en las siguientes categorías: trastorno depresivo mayor, trastorno distímico y trastorno depresivo no especificado. En la CIE-10 la depresión se incluye entre los trastornos del humor (afectivos) y se clasifica en: episodio depresivo leve, moderado, grave sin síntomas psicóticos, grave con síntomas psicóticos y otros tipos de episodios depresivos (estados depresivos sin especificación o atípicos), mismos que suelen acompañarse de un cambio en la actividad general asociada con otros síntomas, la mayoría de las veces secundarios.

El trastorno de depresión mayor suele ser recurrente y, a menudo, el inicio de un episodio depresivo se relaciona con la presencia de acontecimientos o situaciones estresantes (20).

Los criterios de diagnóstico para la depresión mayor del manual DMS-V, así como de la CIE-10, suelen concordar en diversos puntos, los cuales se muestran en el **cuadro 1**.

estudios en seres humanos que fueron expuestos a estrés crónico, y que conduce a la hipótesis de que este último puede inhibir la neurogénesis y retraer los procesos dendríticos que conducen a la pérdida neuronal en el hipocampo. La mayoría de los hallazgos reportados están de acuerdo con la reducción de los volúmenes del hipocampo en los sujetos depresivos (28-33).

Los pacientes con depresión mayor y que presentan una reducción en el volumen del hipocampo son, según los reportes, los menos propensos a remitir después de un tratamiento farmacológico de un año (34). Resulta interesante que después de un seguimiento de tres años, el mismo grupo de personas con depresión mayor mostró una mayor reducción en el volumen del hipocampo (35).

Cuadro 1
Los criterios de diagnóstico para la depresión Tomado de la Asociación Americana de
Psiquiatría, 2005 (21)

Pr Presencia de 5 o más de los siguientes síntomas, diariamente durante un periodo de 2 semanas, de los cuales uno de ellos debe ser el 1 o el 2:

Estado de ánimo depresivo o irritable (tristeza profunda).
 Disminución del interés en las actividades placenteras y la capacidad de experimentar placer (anhedonia).
 Significativo aumento o pérdida de peso (cambio de > 5% en un mes).
 Insomnio o hipersomnía.
 Agitación o retardo psicomotor.
 Fatiga o pérdida de energía.
 Sentimientos de inutilidad o de culpa excesiva.
 Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse.
 Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio.

Un episodio de depresión mayor se caracteriza por manifestar cinco de los síntomas diariamente o casi todos los días durante al menos 2 semanas. La severidad se considera como leve, moderada o grave, en función del grado de deterioro laboral y social, y no debe estar relacionada con el abuso de sustancias psicoactivas o un trastorno mental orgánico (21).

Anatomía de los circuitos nerviosos que participan en las emociones. La identificación de los circuitos neuronales y sus mecanismos moleculares son fundamentales para comprender la fisiopatología del trastorno depresivo. En este sentido, se han realizado estudios genéticos en humanos y en modelos de roedores con el fin de identificar los circuitos cerebrales involucrados en este trastorno mental. En el ser humano, el control de las emociones está regulado por el sistema límbico, el cual desencadena respuestas autónomas, endocrinas y del comportamiento ante los retos que comprometen la homeostasis, la supervivencia y la reproducción de un organismo, garantizando que éstos sean almacenados en la memoria para ser recordados durante eventos futuros (22). El funcionamiento del sistema límbico está regulado por diversas vías nerviosas que liberan transmisores químicos como la noradrenalina (NA), dopamina (DA), la serotonina (5-HT) y la acetilcolina (ACh), entre otros, los cuales interaccionan de una manera

compleja para dar origen tanto a las emociones placenteras como a las desagradables (23). Debido a esto ha sido denominado el “cerebro emocional”.

El sistema límbico juega un papel preponderante en las alteraciones de la homeostasia emocional (23). Diversos estudios mostraron fisiológicamente que los pacientes con depresión mayor presentan un mayor flujo sanguíneo y un mayor metabolismo en zonas de la amígdala, la corteza orbital y el tálamo medial, así como una disminución de la actividad en las zonas dorso-medial y dorso-antero lateral de la corteza prefrontal y de la zona ventral anterior de la corteza cingulada (24). Estas alteraciones comprometen regiones talámicas, y diversos circuitos hipotalámicos, con la participación de la amígdala, la corteza orbital medial, y diversas regiones del estriado (25).

Las últimas investigaciones han permitido observar alteraciones neurobiológicas en pacientes deprimidos, entre los que destacan: cambios estructurales, cambios neuroendocrinos, además de cambios celulares y moleculares. Las áreas cerebrales que se cree están implicadas con la depresión mayor son la amígdala, la corteza cingulada, la corteza prefrontal y el hipocampo, donde se observa una reducción en el volumen y el grosor de estas áreas (26, 27).

La disminución de los volúmenes del hipocampo se ha encontrado en una serie de

Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor

Por otro lado, la reducción del volumen del hipocampo ha sido reportada en niños (36) y en adultos jóvenes con el trastorno depresivo mayor (37, 38). Notablemente, otros estudios reportan reducciones en el volumen y densidad celular en diversas áreas del sistema nervioso central (**Cuadro 2**).

Todos estos cambios estructurales y funcionales que ocurren en el trastorno depresivo mayor, se cree son mediados por múltiples procesos moleculares que ocurren durante los episodios depresivos. Sin embargo, para entender un poco del cómo se originan, es necesario dar una mirada a la etiología del trastorno depresivo.

Etiología del trastorno depresivo mayor.

Hipótesis de las monoaminas en la depresión mayor: Desde hace 5 décadas, el enfoque biológico de la depresión ha sido dominado por la hipótesis de las monoaminas. La hipótesis propone que la depresión es causada por un déficit funcional de los neurotransmisores noradrenalina (NA) y la serotonina (5-HT), en las regiones límbicas (emocionales) del cerebro. Esta hipótesis se apoyó por el hallazgo de que el tratamiento con reserpina (un fármaco

antihipertensivo, que agota las reservas de las monoaminas), causó episodios depresivos en algunos pacientes. La versión básica de esta hipótesis, con respecto al trastorno depresivo, especuló que la depresión se debe a una reducción en la disponibilidad de los neurotransmisores 5-HT y NA, resaltando que los fármacos antidepressivos ejercen su acción terapéutica mediante el aumento de la disponibilidad extracelular de estos neurotransmisores (12, 13, 45, 46, 47). Estos sistemas monoaminérgicos se distribuyen ampliamente en toda la red de neuronas del sistema límbico, el estriado y los circuitos neuronales corticales prefrontales, quienes proporcionan las manifestaciones conductuales y viscerales de los trastornos del estado de ánimo. (12, 13, 45, 46, 47).

Importancia de la Serotonina en la depresión mayor. La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es un neurotransmisor sintetizado a partir del aminoácido esencial L-triptófano, que se obtiene de la dieta (48) y que por la acción de la enzima triptófano hidroxilasa (TOH) se transforma primero en 5-hidroxitriptófano (5-HTP) y luego éste, por acción de la 5-HTP descarboxilasa, se

Cuadro 2
Cambios estructurales que ocurren en la depresión mayor

| Hallazgo | Área cerebral implicada | Referencias |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Reducción del volumen de la corteza dorsolateral frontal y reducción de la densidad neuronal. | Capas III y IV de la corteza dorsolateral frontal. | 33 |
| Reducción de la densidad neuronal. | Capas V y VI de la corteza prefrontal. | 34 |
| Reducción del volumen y de la densidad neuronal. | Capa VI de la corteza cingulada. | 35 |
| Reducción del número de interneuronas inmunoreactivas a calbindina. | Capa II de la corteza cingulada anterior y en la región CA2 del hipocampo. | 36 |
| reducción en el número de células gliales. | Corteza prefrontal, corteza cingulada y amígdala. | 34, 35, 37 y 38 |
| Reducción de su volumen. | Hipocampo. | 29-33 |

transforma en la 5-HT, la cual es almacenada en vesículas presinápticas que se liberan posteriormente al espacio sináptico. Una vez que se encuentra en la hendidura sináptica, la serotonina actúa sobre receptores pre y post sinápticos, siendo retirada de este espacio por medio de su recaptura mediante transportadores específicos localizados en la membrana pre sináptica, evitando de esta forma que la neurotransmisión se prolongue indefinidamente (56). Un gran número de fármacos antidepresivos usados en la actualidad se unen con gran afinidad a este transportador y lo inhiben (inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina, ISRS), prolongando la permanencia de la 5-HT en la hendidura sináptica y por tanto prolongan su efecto en las neuronas blanco (48, 49). La acción de la 5-HT termina cuando es convertida en el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) por acción de la monoaminooxidasa (MAO) mitocondrial (50). Las acciones de la 5-HT en el cerebro están mediadas por 14 receptores de membrana, agrupados en 7 familias: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇.

Diversas funciones cerebrales se ven influenciadas por la 5-HT y sus receptores, incluyendo el sueño, la actividad motora, percepción sensorial, el apetito, el comportamiento sexual, regulación de la temperatura, la nocicepción y la secreción de las hormonas. Notablemente, se ha mostrado que la disminución de los niveles de 5-HT en el cerebro, mediante una dieta pobre en L-triptófano, induce síntomas depresivos tanto en pacientes en remisión durante el tratamiento con ISRS, como en sujetos con predisposición a desarrollar depresión (48, 51). Estos resultados han representado una evidencia sólida de que los ISRS ejercen su efecto terapéutico aumentando la disponibilidad de la 5-HT en las sinapsis y reduciendo los síntomas depresivos (48). Es por ello que se ha hipotetizado que un aumento en la expresión del transportador de la recaptura de

la 5-HT, podría ser un indicativo de una mayor capacidad de reabsorción de la 5-HT en respuesta al estrés o la depresión mayor (52).

Además, diversos estudios han relacionado al receptor 5-HT_{1A} serotoninérgico con el trastorno depresivo mayor. Los resultados por la técnica de tomografía de emisión de positrones (PET) sugieren una reducción del receptor 5-HT_{1A} en personas con depresión mayor (53-55). Estudios post-mortem proporcionan pruebas adicionales de la reducción en la expresión del receptor 5-HT_{1A} en la corteza prefrontal ventrolateral, la corteza temporal (56) y en el hipocampo (57), áreas implicadas en los trastornos del ánimo.

Papel de la noradrenalina en la depresión mayor. A lo largo de los años, se ha sugerido una disminución en la liberación de la noradrenalina (NA) en personas deprimidas, que indica una alteración en el sistema noradrenérgico en la fisiología de los trastornos afectivos. La NA es un neurotransmisor sintetizado a partir del aminoácido esencial L-tirosina; la primera reacción es catalizada por la enzima tirosina-hidroxilasa (TH), la cual da origen a la L-hidroxifenilalanina (L-DOPA); esta última experimenta una descarboxilación catalizada por la descarboxilasa de la L-DOPA que utiliza como cofactor el fosfato de piridoxal (vitamina B₆), dando lugar a la dopamina (DA). Finalmente, la DA es convertida en la NA por la acción de la enzima dopamina- β -hidroxilasa. Posteriormente es almacenada en vesículas sinápticas a través del transportador monoaminérgico vesicular (TMAV). Para llevar a cabo sus funciones, la NA debe ser liberada de las vesículas sinápticas mediante exocitosis y sus reacciones terminan cuando es recapturada por el transportador específico localizado en la membrana pre sináptica (58).

Muchos fármacos antidepresivos se unen con gran afinidad a este transportador y lo inhiben, prolongando la permanencia de la NA en la hendidura sináptica y su efecto en sus neuronas

Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor

blanco (59). El destino final de la NA es la degradación metabólica catalizada por la MAO o la catecol-O-metil transferasa (COMT). Los fármacos que inhiben a estas enzimas también tienen una acción antidepresiva ya que aumentan la disponibilidad de la NA en las sinapsis (60).

Las neuronas noradrenérgicas que inervan el cerebro se encuentran localizadas en el *locus coeruleus*, situado en el piso del cuarto ventrículo y en el área tegmental lateral, desde donde proyectan sus axones al tálamo, la amígdala, el hipocampo, el hipotálamo, y la corteza cerebral (61). La NA es un neurotransmisor que se ha relacionado con la motivación, el estado de alerta-vigilia, el nivel de conciencia, la percepción de los impulsos sensitivos, la regulación del sueño, el apetito, la conducta sexual, la neuromodulación de los mecanismos de recompensa, el aprendizaje y la memoria (61), funciones que con frecuencia se encuentran alteradas en el paciente deprimido (58).

Estudios con antidepresivos tricíclicos, que inhiben la recaptación de monoaminas en la membrana presináptica, y los fármacos inhibidores de la enzima monoaminooxidasa (MAO) que degrada e inactiva a la 5-HT y a la NA, contribuyeron a reforzar la hipótesis de que la depresión se produce como resultado de una deficiencia en la transmisión de la 5-HT y la NA (5,25,60,62,63). Sin embargo, existe un consenso creciente de investigaciones, que sugieren que las alteraciones en la transmisión serotoninérgica y adrenérgica son insuficientes para explicar la etiología de los trastornos depresivos (64,65), y que posiblemente los antidepresivos actualmente utilizados en la clínica, modulan otros sistemas neuroquímicos que tienen un papel fundamental en el entendimiento de la depresión mayor (64 65).

En años y décadas posteriores, la hipótesis de las monoaminas, registró varias modificaciones en el intento de resolver sus contradicciones inherentes. La principal es la discrepancia temporal entre los efectos inmediatos de los fármacos antidepresivos (minutos, horas) y sus

efectos terapéuticos (varias semanas) (65-67). A pesar de sus inconvenientes, la hipótesis de la monoaminas ha seguido proporcionando el marco teórico predominante para la comprensión de la depresión y ha proporcionado múltiples evidencias para el desarrollo de nuevos tipos de antidepresivos.

Hipótesis del estrés crónico en la depresión.

Una hipótesis más reciente, sugiere que los trastornos depresivos representan modificaciones en el sistema nervioso central en respuesta a niveles crónicos de estrés. Esta teoría se encuentra respaldada por una gran cantidad de evidencias epidemiológicas que demuestran que el estrés es un importante factor de vulnerabilidad para los trastornos del estado de ánimo (68-70). Esta evidencia incluye la alteración de la función del eje HPA en los pacientes con depresión mayor (71,72), polimorfismos en diferentes genes que están asociados con trastornos del estado de ánimo (73), así como datos obtenidos en experimentos con roedores, que muestran que la administración de hormonas relacionadas con el estrés, pueden producir conductas similares a los síntomas observados en la depresión mayor, y que se invierten por el tratamiento con fármacos antidepresivos (74, 75).

La hipótesis del estrés pone de manifiesto que los trastornos depresivos son causados por alteraciones de las funciones tróficas que impiden la función adecuada de las neuronas y producen una alteración de la plasticidad neuronal (25, 76,77). Cada evento estresante que experimentamos puede tener impactos importantes y duraderos en nuestro cerebro, alterando su estructura y función. En este sentido, el estrés sostenido (crónico), se ha asumido como desencadenador de graves consecuencias cognitivas, lo cual puede propiciar en una serie de trastornos psiquiátricos como el estrés postraumático y la depresión mayor (78). A lo largo de los años, se ha estudiado el impacto del estrés agudo y crónico en la estructura y

función del sistema nervioso central. En un estudio se encontró que el estrés en la edad temprana bajo condiciones de maltrato o abuso, ocasionó una disfunción del eje HPA durante la niñez y la adolescencia, incrementando el riesgo de desarrollar la depresión mayor en edades adultas (16).

Es interesante que, en algunos individuos, la exposición a ciertas formas de estrés excesivo induce una interacción patológica entre el sistema nervioso central, el sistema inmune innato y el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) que desencadenan el proceso depresivo. En apoyo de esta teoría, se ha observado que muchos pacientes con cáncer o con hepatitis C y que reciben inmunoterapia, desarrollan síntomas de depresión (79,80).

También se ha reportado consistentemente que el nivel de cortisol se encuentra elevado en las personas deprimidas (81). De hecho, la falta de inhibición sobre la hormona liberadora de corticotropina (CRH), provenientes de las neuronas parvocelulares en el núcleo paraventricular del hipotálamo, es la causa inmediata de las elevaciones de cortisol (82). Además, se ha observado en pacientes con depresión mayor que la administración de dexametasona produce una disminución de la concentración del cortisol en las regiones de la corteza prefrontal e hipocampo (83). Otros estudios encontraron que el tratamiento antidepressivo dio como resultado una disminución de los niveles de cortisol y un retorno a la función normal del eje HPA (84,85).

Recientemente, en un estudio realizado en ratones, se observó que después de someterlos a un periodo de estrés de 40 minutos (donde recibían descargas eléctricas), se incrementó la concentración extracelular de la hormona del estrés (corticosterona), la cual incrementó los niveles del neurotransmisor glutamato en la corteza prefrontal (PFC). Debido a que el glutamato es un neurotransmisor excitador, esto causó un incremento en la excitabilidad de las

neuronas de la PFC. Interesantemente, después de 24 horas los investigadores notaron que una gran cantidad de las neuronas de la PFC experimentaron daños. Específicamente, las dendritas de estas neuronas sufrieron atrofia (una reducción en tamaño y con pérdida de espinas dendríticas donde se realizan las sinapsis con otras neuronas) y muerte celular (86). En otros estudios se han reportado los mismos efectos del estrés crónico en el hipocampo, corteza cingulada, entre otras áreas (87-89).

La hiperactividad del eje HPA se ha asociado con diversos trastornos neuropsiquiátricos debido a sus efectos negativos sobre el sistema nervioso central, en especial, promueve la atrofia de las proyecciones dendríticas neuronales, disminuye la neurogénesis y la neuroplasticidad, así como incrementa la muerte neuronal (71,90,91). En consecuencia, una amplia gama de funciones cognitivas puede ser alterada por la disfunción del eje HPA, al incrementarse la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), produciendo un exceso de glucocorticoides (GR) y una hiper-activación de sus receptores. Notablemente, los estudios epidemiológicos y clínicos muestran que las alteraciones en la función del eje HPA se han asociado con cambios biológicos que ocurren en la depresión mayor (92,93).

Un estudio de meta-análisis mostró una asociación significativa entre la hiperactividad del eje HPA y la presencia de depresión melancólica, acción mediada por elevados niveles del cortisol (94). Por otro lado, Owens y cols. (2014, 95), mediante un estudio longitudinal en adolescentes con síntomas depresivos encontraron niveles altos de cortisol en saliva. Además, Waters y cols (2015, 96) mencionan que la hormona liberadora de corticotropinas (CRH) se asoció con el aumento de los síntomas depresivos de anhedonia y la regulación del apetito.

Como se mencionó anteriormente, la activación del eje HPA, producto del estrés, produce

cambios estructurales en el hipocampo y otras regiones cerebrales por acción del cortisol y los glucocorticoides, los cuales favorecen la atrofia neuronal y reducen la neurogénesis en las diferentes regiones del sistema nervioso central en respuesta al estrés. El estrés a su vez afecta la expresión y la liberación de neurotrofinas como el BDNF y NGF, que juegan un papel clave en la plasticidad neuronal, la neurogénesis, la formación de espinas dendríticas y en el nacimiento de nuevas sinapsis (97-99). Tanto el estrés agudo como el crónico desencadenan la disminución en la liberación del BDNF en el hipocampo, lo que se traduce en una reducción de la neurogénesis y en la atrofia neuronal (100).

Hipótesis Neurotrófica de la depresión mayor.

Las neurotrofinas como el factor de crecimiento nervioso (NGF) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), son proteínas que influyen los procesos de neurogénesis y la plasticidad neuronal tanto en el sistema nervioso central como en el sistema nervioso periférico (101). Diversos estudios reportan la formación anormal de las sinapsis y una interrupción de la neurogénesis en pacientes deprimidos. Por lo que se cree que la reducción en los niveles de estas neurotrofinas (NGF y BDNF), afectan las funciones de las áreas cerebrales límbicas que participan en el control del ánimo y en las funciones cognitivas (102-104). Notablemente, se han reportado reducciones en los niveles de BDNF en regiones corticales de pacientes con depresión y en personas que llevaron a cabo el suicidio (105). Algunas investigaciones encontraron una recuperación en los niveles de BDNF en los pacientes que respondieron a un tratamiento antidepresivo (106-109). En adición, algunas investigaciones muestran que, en modelos animales de depresión, la aplicación del BDNF mejora el funcionamiento y el crecimiento de las neuronas serotoninérgicas produciendo respuestas antidepresivas (97, 110, 111). Esto ha

permitido de cierta manera, formular la hipótesis neurotrófica de la depresión.

Hipótesis pro-inflamatoria de la depresión.

Durante las dos últimas décadas se han publicado numerosas observaciones con la relación entre las citosinas pro-inflamatorias y los estados del ánimo (112-114). Esta hipótesis se basa en los efectos depresivos que producen las terapias inmunológicas (interferón alfa e interleucina-2) en pacientes que padecen hepatitis B o C, VIH-SIDA y cáncer (115). Además, de las investigaciones que analizan los niveles de citosinas en el plasma sanguíneo de pacientes deprimidos y de estudios que muestran una reducción en los niveles de las citosinas pro-inflamatorias en respuesta a los diferentes tratamientos antidepresivos (79,113-117).

Estos hallazgos se encuentran respaldados por estudios con técnicas de neuroimagen y modelos experimentales en animales, que muestran que las citosinas pre-inflamatorias producen alteraciones en la neuroplasticidad, causando la atrofia y la muerte neuronal, y que, en última instancia, favorecen las manifestaciones depresivas incluyendo, la anhedonia, la fatiga, el apetito y el retraso psicomotor (118,119). Las citosinas pro-inflamatorias ejercen su efecto depresivo al incrementar la activación del factor liberador de corticotropinas (CRF), acción que causa la hiperactividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), con un aumento en los niveles de glucocorticoides (120,121). Los glucocorticoides poseen receptores en las células serotoninérgicas que incrementan la recaptura de la 5-HT y alteran la función de este sistema (121,122). Por otro lado, la interleucina-6 (IL-6) se ha asociado con trastornos del sueño en pacientes deprimidos (123), o mediante una asociación entre el aumento de las citosinas IL-6 y el TNF- α con la depresión atípica (124). Además, de niveles altos de IL-6 en personas que padecen depresión mayor (125).

Por otro lado, se ha reportado que los efectos de los tratamientos antidepresivos se asocian con una

disminución de las citosinas pro-inflamatorias (126), y con una reducción en los niveles de TNF- α después del tratamiento antidepresivo (127, 128). Del mismo modo, Hannestad y cols. (129) reportaron una disminución en los niveles de IL-1b después del tratamiento antidepresivo.

Hipótesis del déficit de GABA en la depresión mayor.

La evidencia más fuerte que implica al sistema GABAérgico en los trastornos depresivos se basa en la reducción de los niveles de GABA en el plasma sanguíneo (130-132) y en el fluido cerebroespinal (133) o en el tejido cortical de los pacientes deprimidos (134). Aunque los resultados iniciales fueron controversiales (135) o carecían de significación estadística (136), las evaluaciones más recientes de los déficits de GABA en el cerebro, utilizando la técnica de espectroscopia de resonancia magnética muestran reducciones dramáticas del neurotransmisor GABA en la corteza occipital (137,138), pero aún más, existen reducciones significativas en la concentración de GABA en la corteza cingulada anterior y dorsomedial / dorsolateral de la corteza prefrontal (139,140) de los pacientes con el trastorno de depresión mayor. Este fenotipo neuroquímico es consistente con una pérdida selectiva de las interneuronas GABAérgicas positivas a la calbindina observados en la corteza prefrontal dorsal de los pacientes deprimidos (141). Curiosamente, los déficits de GABA son más pronunciados en los subtipos de personas melancólicas y resistentes al tratamiento de la depresión (-50%) (134,137), mientras que las reducciones en los pacientes deprimidos que no cumplen con los criterios de la melancolía (137,142) son menos graves (-20%).

Hipótesis del glutamato en la depresión. Un gran número de estudios clínicos sugieren que la fisiopatología de la depresión se asocia con una exacerbación del sistema glutamatérgico (143-145). Además, de cambios morfológicos

y citoarquitecturales en un gran número de áreas del cerebro que median comportamientos cognitivos y emocionales. Al mismo tiempo, una gran cantidad de datos obtenidos en modelos animales muestran que los diferentes tipos de estrés ambiental mejoran la liberación del neurotransmisor glutamato en las áreas límbicas y corticales. Además, de ejercer sus efectos en la remodelación de las espinas y los trocos dendríticos de las neuronas, causando la reducción de las sinapsis y posiblemente reducciones volumétricas que se asemejan a las observadas en los pacientes deprimidos (146, 147). Debido a que una gran mayoría de las neuronas y de sus sinapsis en estas áreas cerebrales usan el glutamato como su neurotransmisor, se debe reconocer que este sistema (glutamatérgico) es un mediador primario de la patología depresiva y, potencialmente, también una vía final común para la acción terapéutica de los agentes antidepresivos (148). La evidencia convincente de estos estudios clínicos sugiere que la transmisión de glutamato es anormalmente regulada en las áreas límbicas y corticales en el cerebro de los individuos deprimidos (149).

Por otra parte, el aumento de la evidencia sugiere que cambios en la señalización glutamatérgica se asocian con cambios de una mala adaptación en la estructura y función de los circuitos excitadores, por ejemplo, existen reportes de cambios volumétricos medidos por histopatología post mortem y por la resonancia magnética (RM) (143, 150, 151). Al mismo tiempo, una gran cantidad de datos en modelos animales sometidos al estrés, han mostrado que los diferentes tipos de estrés ambiental mejoran la liberación de glutamato, inducen una reducción en el número de células gliales, y alteran la transmisión sináptica en áreas límbicas y corticales (152).

El estrés también induce efectos poderosos sobre la estructura y morfología en el cerebro de roedores, estos cambios incluyen una remodelación dendrítica, reducciones de las

Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor

sinapsis, la pérdida de la glía, y posiblemente reducciones volumétricas que se asemejan a las observadas en los pacientes deprimidos (146,147,152-154). Como un corolario adicional, y como lo demuestran varios estudios, es que la mala adaptación de la plasticidad cerebral por el incremento del glutamato en modelos animales, al menos en parte, puede ser revertida por los tratamientos terapéuticos, incluyendo los tratamientos antidepressivos (155,156).

Las raíces de la “hipótesis de glutamato” se remontan a la década de 1990, cuando los primeros resultados mostraron que antagonistas de los receptores de NMDA poseen una acción antidepressiva (143). Uno de estos fármacos, la ketamina, se ha demostrado que reduce rápida y radicalmente los síntomas de la depresión. No obstante, posee efectos adversos, incluyendo síntomas psicóticos y adicción (133,148). Debido a que la ketamina actúa bloqueando un tipo de receptor glutamatérgico conocido como NMDA, los científicos centraron sus esfuerzos para dilucidar las propiedades antidepressivas de este fármaco. Al hacerlo, esperaban desarrollar nuevos tratamientos que pudieran aliviar la depresión sin producir las distorsiones mentales por las cuales es famosa la ketamina. Interesantemente, este equipo de científicos aisló un solo compuesto que se produce cuando el organismo metaboliza la ketamina, el 2R-6R-HNK, que, al parecer, es responsable de tener el efecto antidepressivo y que no produce ningún efecto secundario indeseable. Sorprendentemente, este metabolito no bloquea a los receptores NMDA sino que activa a los receptores de glutamato de tipo AMPA y a diferencia de la ketamina, no es una sustancia adictiva (148).

Factores genéticos en el trastorno de depresión mayor. En fechas más recientes se ha propuesto que la depresión tiene su origen en la interacción de factores genéticos y ambientales que desencadenan alteraciones en la liberación de

las monoaminas (157). Estudios de meta-análisis reportan que las investigaciones realizadas en familiares de pacientes que padecen depresión mayor produjo una *odds ratio* estimada en 2.84, sugiriendo un mayor riesgo de depresión mayor en parientes de primer grado (158). Notablemente, en dos estudios se reportó que la depresión mayor hereditaria, afecta más a mujeres que a hombres, 40% en mujeres versus 30% en hombres (159), y un 42% en mujeres versus 29% en hombres (160). En adición a estos resultados, los mismos autores reportan asociaciones entre la depresión mayor y aspectos genéticos relacionados al sexo, arrojando correlaciones de +0.63 y +0.55, respectivamente (159,160).

Por otro lado, hasta la fecha se han reportado casi 200 genes involucrados con el trastorno depresivo mayor (161-163). De todos los genes asociados, siete se reportan con mayor significancia: 5HTT / SLC6A4, APOE, DRD4, GNB3, HTR1A, MTHFR, y SLC6A3.

La identificación de cada uno de estos genes asociados a la depresión mayor ha sido complicada debido a una influencia poligénica, con interacciones entre variantes genéticas y las exposiciones ambientales (163,164). Sin embargo, existen reportes de algunos genes relacionados con la afectación del volumen de áreas cerebrales como el hipocampo y en pacientes con depresión mayor y que incluyen: el gen de la COMT (165), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (166) y el receptor de glucocorticoides (NR3C1) (167). Por otro lado, las mutaciones en las regiones genéticas implicadas en la función anómala del eje HPA (como el alelo FKBP5) también se han asociado con un mayor riesgo de depresión y se asocian de forma similar, con concentraciones anormales de cortisol y de la hormona ACTH en el plasma (168,169).

Adicionalmente, se ha reportado que los patrones de metilación en el ADN que codifica para el BDNF, se han asociado con la severidad

de la depresión y la presencia de ideación suicida (170-172). También se ha reportado que un polimorfismo promotor de inserción/delección (5-HTTLPR) del gen que codifica para el transportador de la recaptura de la serotonina (SLC6A4), se encuentra relacionado con la ansiedad (173) y con la resiliencia a la adversidad (174).

Tratamiento del trastorno depresivo mayor.

Los trastornos del estado de ánimo afectan a una gran proporción de la población y una pregunta importante es la de ¿cómo tratar con eficacia estos trastornos? Medicamentos estabilizadores del estado de ánimo son los tratamientos farmacológicos más recetados para el trastorno depresivo en el mundo. Los antidepresivos suelen tomar varias semanas antes de que sus beneficios terapéuticos tengan efecto, y estudios recientes han dado esperanza a la posibilidad de una nueva generación de agentes antidepresivos de acción rápida y más eficaz que puede resultar beneficiosa para el tratamiento de los trastornos del ánimo. En esta sección se revisa lo que se conoce actualmente sobre su mecanismo de acción.

Desde principios de la década de los 60's, los antidepresivos tricíclicos representaron el tratamiento farmacológico para la depresión mayor. Estos antidepresivos, en general han sido considerados como un grupo homogéneo de fármacos, que difieren principalmente en su potencia para inhibir la recaptura de la 5-HT y de la NA. Su eficacia en el tratamiento de la depresión mayor está bien establecida. Sin embargo, estos antidepresivos presentan efectos adversos, los cuales pueden aparecer al inicio del tratamiento o tras aumentar la dosis de su administración. Muchos de estos efectos aparecen antes de alcanzar el efecto antidepresivo.

Estos medicamentos se pueden dividir en dos clases principales, por un lado, la imipramina y la amitriptilina, que son fármacos duales inhibidores

de la recaptura de la 5-HT y la NA, y que tienen una alta carga de efectos secundarios anticolinérgicos. Por otro lado, la nortriptilina y la desipramina, son más selectivos en el bloqueo de la recaptura de la NA. Los antidepresivos tricíclicos inducen efectos anticolinérgicos, efectos secundarios cardíacos que están relacionados con su acción sobre los receptores muscarínicos (M1), y efectos anti-histaminérgicos a través de los receptores de la histamina (H1) (175) (**Cuadro 3**).

Otro tipo de fármacos son los inhibidores de la MAO han sido efectivos en producir una mejoría de los pacientes con depresión mayor. Su efecto consiste en aumentar la función de los sistemas monoaminérgicos (5-HT y NA). Sin embargo, su efecto es lento y puede observarse después de varias semanas de administración (176). Para las décadas de los 80's y 90's se produjo el desarrollo de nuevos fármacos que producían un menor número de efectos adversos y que se basaron en inhibir la recaptura de la 5-HT y de la NA, con la finalidad de obtener una respuesta terapéutica más rápida, los inhibidores selectivos de la recaptura de la 5-HT (ISRS) y la NA (ISRN), respectivamente (**cuadro 3**) (146, 177). Entre los ISRS, se encuentran el citalopram, la sertralina y la fluoxetina, los cuales han reemplazado a los fármacos antidepresivos tricíclicos porque tienen menos efectos adversos. Por otro lado, la reboxetina, fue el primer fármaco de los ISRN utilizado en el tratamiento de la depresión (178). Actúa principalmente uniéndose al transportador de la NA bloqueando su recaptación (179). Diversos estudios muestran que la reboxetina tiene una eficacia superior al uso de placebo y una similar eficacia a la de otros antidepresivos (178-180). Sin embargo, la relevancia clínica de este fármaco ha sido cuestionada por sus efectos colaterales y porque es el fármaco con más altas tasas de abandono (181).

En adición, existen fármacos inhibidores selectivos de la recaptación dual de la 5-HT y de la NA. Uno de ellos es la venlafaxina, que

Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor

posee menos efectos indeseables durante su administración y con efectos más rápidos en su acción terapéutica. Además, de una mayor tasa de remisión en comparación de los ISRS (182,183). Al contrario de los ISRS y ISRN, otro grupo de fármacos han sido empleados para el trastorno de depresión mayor, los antipsicóticos atípicos, los cuales aumentan la recaptura selectiva de la 5-HT y de la NA (184). Entre ellos se encuentran la quetiapina, olanzapina, risperidona, tianeptina y la ziprasidona, que han demostrado ser eficaces en pacientes deprimidos (185,186). Un caso especial es el de la tianeptina, fármaco que incrementa la recaptura de la 5-HT pero que también afecta a la transmisión sináptica glutamatergica, y que ha mostrado la debilidad de la hipótesis monoaminérgica de la depresión mayor.

En general, todos estos fármacos son usados para el tratamiento de la depresión mayor y afectan a los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos. Sin embargo, todos ellos tienen efectos adversos.

Más aún, tardan un mínimo de dos a tres semanas para iniciar su efecto antidepresivo. No obstante, son los fármacos de primera elección para el tratamiento y solo son efectivos en un 50 o 60% de las personas con depresión. Las nuevas hipótesis de la depresión mayor y la búsqueda de nuevos fármacos para su tratamiento, han involucrado a otros sistemas neuroquímicos, incluyendo, al eje HPA, el sistema GABAérgico y glutamatergico y hasta al sistema inmune en las áreas cerebrales relacionadas con las funciones afectivas, con la finalidad de identificar el retraso que ocurre en la acción de los tratamientos antidepresivos (187-189). De tal forma, que se han evidenciado diferentes mecanismos que van más allá de la explicación original de que el incremento en los sistemas monoaminérgicos y que involucran diversos mecanismos de señalización intracelular y de procesos de adaptación en la expresión genética, los cuales propician cambios en la expresión de receptores,

Cuadro 3
Tratamientos antidepresivos disponibles en la actualidad.

| Tipo de tratamiento | Modo de acción | Referencias |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Tricíclicos | Inhibición de la recaptura de 5-HT, de NA, o mixta. | 175 |
| ISRS | Inhibición selectiva de la recaptación de la 5-HT. | 146, 177 |
| ISRN | Inhibición selectiva de la recaptación de la NA. | 146, 177 |
| Inhibidores de la recaptura de la noradrenalina y serotonina | Inhibidores mixtos de los transportadores de la recaptura de la NA y 5-HT. | 187-189 |
| Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) | Inhibición de la monoaminoxidasa. Impiden que la 5-HT y la NA se metabolicen. | 176 |
| Antidepresivos atípicos | Aunque estos fármacos han supuesto mecanismos basados en la monoaminas estas acciones no son necesariamente los mecanismos que subyacen los beneficios de la droga | 184-186 |

un incremento de la neurogénesis y cambios estructurales y fisiológicos de las neuronas de las áreas que procesan la información afectiva. En este sentido y como se mencionó anteriormente, los tratamientos antidepresivos reducen los niveles del cortisol y de las hormonas ACTH y CRH, restableciendo la función “normal” del eje HPA (84,85). Así como, una recuperación en los niveles de BDNF en los pacientes que respondieron a un tratamiento antidepresivo (106-108). No está demás mencionar que el sistema inmune tiene una participación importante en la etiología de la depresión mayor, por lo que los efectos de los tratamientos antidepresivos farmacológicos deberían compensar sus efectos. Interesantemente, los tratamientos antidepresivos se asocian con una disminución de las citosinas pro-inflamatorias (50). En resumen, los tratamientos antidepresivos estimulan cambios plásticos y adaptativos apropiados en el sistema nervioso central, que explican parcialmente el retraso de los efectos terapéuticos. Todo esto parece indicar, que la depresión mayor es causada por múltiples factores que propician una plasticidad cerebral aberrante.

Por otro lado, aparte de los tratamientos de farmacoterapia, existen tratamientos como la terapia cognitiva y la psicoterapia interpersonal para la depresión mayor, y que han sido reportados como tratamientos eficaces, ya sea aplicados en forma separada o en combinación con el tratamiento farmacológico (190-194). Una de las teorías y tratamientos con mayor eficacia es la teoría cognitiva y la terapia cognitiva conductual de la depresión de Beck (195-197). A la fecha múltiples investigaciones clínicas han evaluado la eficacia de la terapia cognitiva conductual para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Los resultados de estos estudios indican que la terapia cognitivo conductual es un tratamiento eficaz (198, 199), y que, además, puede tener un efecto profiláctico en la reducción de las recaídas y en la recurrencia de episodios depresivos

(198). Estos estudios sugieren que la terapia cognitiva conductual sola, o en combinación con la farmacoterapia, es eficaz para el tratamiento agudo de la depresión. De hecho, en un estudio realizado por DeRubeis y cols. (2005, 200), comparó el uso de la terapia cognitivo conductual con la farmacoterapia en sujetos con depresión moderada o grave. El estudio se realizó en las clínicas de investigación de la universidad de Pensilvania y en la universidad de Vanderbilt, con 240 pacientes (120 en cada grupo), los cuales fueron asignados al azar. Los resultados mostraron que las tasas de terminación del tratamiento fueron comparables entre la terapia cognitiva y los grupos de medicación (**Cuadro 4**).

Después de 16 semanas de terapia, el 85% del grupo de terapia cognitiva y el 84% del grupo de farmacoterapia permanecieron en tratamiento. Las tasas de mejoría determinadas por la escala de Hamilton fueron 46% para los medicamentos y 40% para la terapia cognitiva. En otro estudio Hollon y cols. (1992,201) realizaron una comparación entre el tratamiento con terapia cognitiva y la farmacoterapia con imipramina, individualmente y en combinación en 107 pacientes los cuales se asignaron al azar para el tratamiento. De los 107 pacientes asignados a los diferentes tratamientos, el 40% (43 pacientes) abandonaron el estudio antes de completar la fase de tratamiento (12 semanas). Los resultados no encontraron diferencias en las mediciones de los síntomas depresivos entre los grupos de tratamiento (terapia cognitiva vs fármacos). Más aun, muestran que en los tres grupos estudiados (terapia cognitiva, tratamiento farmacológico y grupo combinado), los pacientes mejoraron sustancialmente.

Las intervenciones típicas del comportamiento, reestructuración cognitiva y las hipótesis utilizadas en la terapia cognitiva se han asociado con resultados clínicos eficaces como los de cualquier otro tratamiento para la depresión mayor y con efectos potenciales a largo plazo

Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor

Cuadro 4
Estudios comparando farmacoterapia y terapia cognitiva para la depresión.

| Estudio | Principal hallazgo | Número de pacientes en el tratamiento | Duración del tratamiento | % de pacientes con recuperación |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Derubeis <i>et al.</i> , 2005 (200) | La terapia cognitiva fue igual de efectiva que el tratamiento farmacológico | 240 | 16 semanas | Terapia cognitiva (40%). Terapia farmacológica (45.8%). |
| Hollon <i>et al.</i> , 1992 (201) | La terapia cognitiva fue igual de efectiva que el tratamiento farmacológico y el tratamiento combinado. | 107 | 12 semanas | Terapia cognitiva (50%). Terapia farmacológica (53%). Tratamiento combinado (78%). |
| Beck <i>et al.</i> , 1985 (202) | La terapia cognitiva y el tratamiento combinado son efectivos para el tratamiento de la depresión | 33 | 12 semanas | Terapia cognitiva (58%). Tratamiento combinado (82%) |
| Murphy <i>et al.</i> , 1984 (203) | La terapia cognitiva fue igual de efectiva que el tratamiento farmacológico y el tratamiento combinado. | 87 | 12 semanas | Terapia cognitiva (53%). Terapia farmacológica (56%). Tratamiento combinado (78%). |
| Blackburn <i>et al.</i> , 1981 (204) | El tratamiento combinado (fármacos y terapia cognitiva) fue más efectivo que los tratamientos por separado. | 88 | 12-15 semanas | Terapia cognitiva (77%). Terapia farmacológica (60%). Tratamiento combinado (86%). |

más fuertes que la farmacoterapia (205). Además, dada la preocupación acerca de los efectos secundarios de algunos medicamentos antidepressivos, se recomienda el uso de la terapia cognitiva para el tratamiento de la depresión. Sin embargo, a pesar de su eficacia general, no todos los pacientes deprimidos (30%) responden a la terapia cognitiva (206-208). Por lo que el tratamiento con la terapia cognitiva sugiere que hay mucho que aprender sobre el fracaso

del tratamiento y las recaídas en episodios depresivos. Por otro lado, en un ensayo clínico de pacientes hospitalizados con depresión, las tasas de respuesta de 101 pacientes que recibieron una combinación de psicoterapia interpersonal (modificada para pacientes hospitalizados) y farmacoterapia fueron más altas que las de pacientes que recibieron farmacoterapia sola (209). Finalmente, el psicoanálisis es una terapia bien conocida que se orienta más hacia

la reconstrucción global de la personalidad y se centra en la resolución de los procesos de neurosis infantil (210). Sin embargo, el tiempo teórico para la mejora de un paciente deprimido en este tipo de terapia requiere de cuatro a cinco sesiones por semana durante un periodo de tres a seis años en promedio. Debido a esto, existen problemas evidentes en la realización de estudios clínicos con estos enfoques terapéuticos prolongados. (210)

CONCLUSIONES

Las nuevas teorías de las causas de la depresión mayor van más allá de la primera hipótesis desarrollada a finales de los años 50's (hipótesis del déficit de las monoaminas). A lo largo de los años y con ayuda de nuevas tecnologías y técnicas de investigación (estudios genéticos, moleculares y de neuroimagen), han permitido avanzar en la comprensión de las bases y mecanismos neurobiológicos del trastorno depresivo mayor. Estos mecanismos involucran a las monoaminas, sus receptores y múltiples sistemas de señalización en el sistema nervioso central que incluyen al sistema endocrino, sistema inmune, así como diferentes vías de señalización intracelular que comprometen la expresión genética, ocasionando cambios estructurales y funcionales en gran parte del sistema nervioso central.

Lo anteriormente expuesto ha contribuido, entre otras cosas, a acumular evidencias bioquímicas, moleculares, farmacológicas y terapéuticas que indican una relación directa entre los múltiples factores en los trastornos del ánimo. En este sentido, la nueva teoría de la depresión incorpora a los factores propuestos en las hipótesis desarrolladas previamente y que incluyen: a las monoaminas (la 5-HT y la NA) y, su interacción con el sistema inmune y la actividad del eje HPA. Cuando esta relación se ve alterada durante el exceso de estrés en individuos genéticamente susceptibles se produce un desbalance que produce un incremento en la actividad del eje

HPA y del sistema inmune los cuales alteran los niveles de la 5-HT y la NA y, en última instancia, producen los cambios conductuales característicos del trastorno depresivo.

Esto último se apoya en evidencias que sugieren, que, en los pacientes deprimidos ocurren alteraciones en el funcionamiento del eje HPA, así como polimorfismos en diferentes genes que se encuentran asociados a la depresión mayor. Otras evidencias sugieren un papel importante de la inflamación en la etiología de la depresión. Estos hallazgos incluyen elevadas concentraciones de marcadores pro-inflamatorios a nivel central y periférico en individuos que padecen depresión. Estos biomarcadores inmunológicos como las elevadas concentraciones de la IL-6 o TNF α podrían conducir a encontrar marcadores específicos que puedan ser utilizados para el diagnóstico y el tratamiento de la depresión mayor. En adición, en esta revisión se describieron estudios que indican un importante papel de diversos genes y de influencias ambientales como el estrés temprano, que tienen una importante contribución en el desarrollo del trastorno depresivo. Estas evidencias sugieren una posible relación entre los efectos adversos de largo plazo inducidos por un estrés temprano y los cambios en la expresión génica que se observan en el trastorno depresivo. De tal forma que se ha hipotetizado que algunas modificaciones epigenéticas, también pueden ser utilizadas en futuras investigaciones como potenciales biomarcadores para el diagnóstico de la depresión mayor.

Por otro lado, aun cuando los enfoques tradicionales para el descubrimiento de fármacos antidepresivos han dado como resultado en la generación de agentes terapéuticos útiles, está claro que todavía se requieren nuevos y mejores antidepresivos. En este sentido, los avances revolucionarios en biología celular y molecular deberían permitir una caracterización más completa de los cambios en la expresión génica,

Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor

lo cual puede explicar el retardo temporal de las respuestas antidepressivas y que subyacen el último mecanismo de acción de estos agentes farmacológicos. Esto a su vez, puede revelar nuevos blancos moleculares para el desarrollo de nuevos tratamientos terapéuticos. Dada la importante contribución de los factores genéticos en la etiología de la depresión mayor, se propone que la identificación de genes con susceptibilidad, probablemente proporcionarán a corto plazo nuevos enfoques terapéuticos para un manejo más efectivo e incluso para la prevención de este trastorno. En resumen, las investigaciones en modelos animales y los estudios clínicos en el campo del trastorno depresivo mayor, han establecido para cada uno de los tratamientos, su eficacia general. Sin embargo, este campo de investigación requiere de futuros estudios basados en la evidencia, que examinen los predictores de cada uno de los tratamientos.

Otras líneas de investigación indican que las intervenciones psicológicas pueden mejorar directa o indirectamente el desempeño cognitivo de los individuos con depresión mayor. Por lo que se hace posible que un enfoque integrado y que incluya tratamientos farmacológicos y no farmacológicos podría conducir a mejores efectos en el tratamiento y remisión de las personas que padecen el trastorno depresivo mayor.

Por último, ninguna de las hipótesis actuales, ha identificado un marco molecular unificado y que sea ampliamente aceptado en la etiología del trastorno depresivo mayor, por lo que todavía es incierto hasta qué punto las conclusiones de los estudios neurobiológicos pueden ayudar a mejorar los resultados clínicos y funcionales de las personas con el trastorno depresivo mayor. Así como tampoco es posible dar una respuesta a todas las interrogantes y contradicciones sobre la etiología de la depresión mayor. No obstante, la integración de cada una de las respuestas proporcionadas por las diferentes teorías e hipótesis, permitirán en un futuro cercano, la

generación de biomarcadores para el trastorno depresivo; así como establecer nuevos blancos de acción terapéuticos, con acciones más electivas y rápidas que puedan prevenir las consecuencias de del trastorno depresivo mayor.

REFERENCIAS

1. Lang UE, Borgwardt S. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies. *Cell Physiol Biochem*. 2013; 31(6):761-77.
2. Gerber PD, Barrett JE, Barrett JA, Oxman TE, Manheimer E, Smith R, Whiting RD. The relationship of presenting physical complaints to depressive symptoms in primary care patients. *J Gen Intern Med*. 1992; 7(2):170-3.
3. Schulz PE, Arora G. Depression. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. Behavioral Neurology and Neuropsychiatry. 2015; 21(3):756-71.
4. Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K.R., Rush, A.J., Walters, E.E., and Wang, P.S.; National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 2003; 289, 3095–3105.
5. Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7(2):137-51.
6. Sadek N, Nemeroff. Actualización en neurobiología de la depresión *Revista de Psiquiatría del Uruguay*. 2000; 64 (3): 462-485.
7. Medina-Mora, ME, Borges G, Lara, C., Benjet, C. La salud mental en México y los retos para su atención. Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica. Asociación Psiquiátrica Mexicana: Manual de los Trastornos Mentales Edición 2005. México, 2005, pp. 13-24.
8. Secretaría de Salud, Secretariado Técnico del Consejo Nacional de Salud Mental. Declaración de México para la Reestructuración de la atención psiquiátrica, 2006.
9. Belló M., Puentes-Rosas E., Medina-Mora M. E. Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en México. *Salud Pública de México*. 2005; suplemento 1(47): S4-S11
10. Gutiérrez García, A. G., Contreras, C. M. & Orozco Rodríguez, R. C. El suicidio, conceptos actuales. *Salud Mental*, 2006; 29(5): 66-74.
11. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Estadísticas de mortalidad, 2013. Base de

- datos. CONAPO. Proyecciones de la población de México 2010 a 2050. INEGI, 2013.
12. Bunney WE Jr, Davis JM. Norepinephrine in depressive reactions. A review. *Arch Gen Psychiatry*. 1965; 13:483–494.
 13. Schildkraut J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Amer J Psychiat*. 1965; 122:509–522.
 14. Bosker, F.J., Hartman, C.A., Nolte, I.M., Prins, B.P., Terpstra, P., Posthuma, D., van Veen, T., Willemsen, G., DeRijk, R.H., de Geus, E.J. Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data. *Mol. Psychiatry*. 2011; 16, 516–532.
 15. López-León, S., Janssens, A.C., Gonza' lez-Zuloeta Ladd, A.M., Del-Favero, J., Claes, S.J., Oostra, B.A., and van Duijn, C.M. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol. Psychiatry*. 2008; 13, 772–785.
 16. Shea A, Walsh C, Macmillan H, Steiner M. Child maltreatment and HPA axis dysregulation: relationship to major depressive disorder and post-traumatic stress disorder in females. *Psychoneuroendocrinology*. 2005; 30(2):162–78.
 17. Bortolotti B, Menchetti M, Bellini F, Montaguti MB, Berardi D. Psychological interventions for major depression in primary care: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008; 30:293–302.
 18. Cuijpers P, van Straten A, van Oppen P, Andersson G. Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69:1675–1685.
 19. American Psychiatric Association. DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. DSM-5®. Edición: 5ª. Editorial Médica Panamericana. 2014. 492 pp.
 20. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación estadística internacional de las enfermedades y problemas relacionados con la salud (CIE-10). Washington, D.C: OPS; 1995.
 21. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR). Barcelona, España: Ed. Masson. 2005; p.387-476.
 22. Anderson G, Maes M. How Immune-inflammatory processes link CNS and psychiatric disorders: Classification and Treatment Implications. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016. In press.
 23. Chiriță AL, Gheorman V, Bondari D, Rogoveanu I. Current understanding of the neurobiology of major depressive disorder. *Rom J Morphol Embryol*. 2015; 56(2 Suppl):651-8.
 24. Drevets WC. Neuroplasticity in mood disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2004; 6(2):199-216.
 25. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med*. 2001; 7(5):541-7.
 26. Bouras C, Kövari E, Hof PR, Riederer BM, Giannakopoulos P. Anterior cingulate cortex pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Neuropathol*. 2001;102(4):373-9.
 27. Baumann B, Danos P, Krell D, Diekmann S, Leschinger A, Stauch R, Wurthmann C, Bernstein HG, Bogerts B. Reduced volume of limbic system-affiliated basal ganglia in mood disorders: preliminary data from a postmortem study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11(1):71-8.
 28. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, Overholser JC, Roth BL, Stockmeier CA. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*. 1999; 45(9):1085-98.
 29. Janssen J, Hulshoff Pol HE, Lampe IK, Schnack HG, de Leeuw FE, Kahn RS, Heeren TJ. Hippocampal changes and white matter lesions in early-onset depression. *Biol Psychiatry*. 2004; 56(11):825-31.
 30. O'Brien JT, Lloyd A, McKeith I, Gholkar A, Ferrier N. A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(11):2081-90.
 31. Neumeister A, Wood S, Bonne O, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Young T, Bain EE, Charney DS, Drevets WC. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biol Psychiatry*. 2005; 57(8):935-7.
 32. Czéh B, Lucassen PJ. What causes the hippocampal volume decrease in depression? Are neurogenesis, glial changes and apoptosis implicated? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007; 257(5):250-60.
 33. Janssen J, Hulshoff Pol HE, de Leeuw FE, Schnack HS, Lampe IK, Kok RM, Kahn RS, Heeren TJ. Hippocampal volume and subcortical white matter lesions in late-life depression: comparison of early- and late-onset depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78(6):638-40.
 34. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Hohne T, Banac S, Schorr C, Jager M, Leinsinger G, Bottlender R, Reiser M, Moller HJ. Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:492–499.

Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor

35. Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, Born C, Jager M, Scupin I, Reiser M, Moller HJ, Meisenzahl EM. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:1156–1165.
36. MacMaster FP, Kusumakar V. Hippocampal volume in early onset depression. *BMC Med* 2004; 2:2.
37. Lange C, Irle E. Enlarged amygdala volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression. *Psychol Med* 2004; 34:1059–1064.
38. Vythilingam M, Heim C, Newport J, Miller AH, Anderson E, Bronen R, Brummer M, Staib L, Vermetten E, Charney DS, Nemeroff CB, Bremner JD. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2072–2080.
39. Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry*. 2000; 48(8):766-77.
40. Cotter D, Landau S, Beasley C, Stevenson R, Chana G, MacMillan L, Everall I. The density and spatial distribution of GABAergic neurons, labelled using calcium binding proteins, in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2002; 51(5):377-86.
41. Cotter D, Mackay D, Landau S, Kerwin R, Everall I. Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58(6):545-53.
42. Benes FM, Todtenkopf MS, Kostoulakos P. GluR5,6,7 subunit immunoreactivity on apical pyramidal cell dendrites in hippocampus of schizophrenics and manic depressives. *Hippocampus*. 2001; 11(5):482-91.
43. Miguel-Hidalgo JJ, Rajkowska G. Morphological brain changes in depression: can antidepressants reverse them? *CNS Drugs*. 2002; 16(6):361-72.
44. Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP. Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cereb Cortex*. 2002; 12(4):386-94.
45. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry*. 1967; 113:1237–1264.
46. Matussek, N. Die Catecholamin- und Serotonin hypothese der Depression. In: Hippus, H.; Seebach, H., editors. *Das Depressive Syndrom*. Urban & Schwarzenberg, München; Berlin, Wien: 1969
47. Nutt DJ. The neuropharmacology of serotonin and noradrenaline in depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17 Suppl 1:S1-12.
48. Nutt DJ, Forshall S, Bell C, Rich A, Sandford J, Nash J, Argyropoulos S. Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999; 9 Suppl 3:S81-6.
49. Richelson E. The clinical relevance of antidepressant interaction with neurotransmitter transporters and receptors. *Psychopharmacol Bull*. 2002; 36(4):133-50.
50. Miller DB, O'Callaghan JP. Depression, cytokines, and glial function. *Metabolism*. 2005; 54(5 Suppl 1):33-8.
51. Slattery DA, Hudson AL, Nutt DJ. Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004; 18(1):1-21.
52. Cannon DM, Ichise M, Rollis D, Klaver JM, Gandhi SK, Charney DS, Manji HK, Drevets WC. Elevated serotonin transporter binding in major depressive disorder assessed using positron emission tomography and [¹¹C]DASB; comparison with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2007 Oct 15; 62(8):870-7.
53. Savitz J, Lucki I, Drevets WC. 5-HT1A receptor function in major depressive disorder. *Progress in Neurobiology*. 2009; 88(1):17-31.
54. Chalmers DT, Kwak SP, Mansour A, Akil H, Watson SJ. Corticosteroids regulate brain hippocampal 5-HT1A receptor mRNA expression. *J Neurosci*. 1993; 13:914–923.
55. Lopez JF, Chalmers DT, Little KY, Watson SJ. A.E. Bennett Research Award. Regulation of serotonin1A glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry* 1998;43:547–573.
56. Bowen DM, Najlerahim A, Procter AW, Francis PT, Murphy E. Circumscribed changes of the cerebral cortex in neuropsychiatric disorders of later life. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989; 86(23):9504-8.
57. Bowen DM, Najlerahim A, Procter AW, Francis PT, Murphy E. Circumscribed changes of the cerebral cortex in neuropsychiatric disorders of later life. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989; 86(23):9504-8.
58. Hsiung SC, Adlersberg M, Arango V, Mann JJ, Tamir H, Liu KP. Attenuated 5-HT1A receptor signaling in brains of suicide victims: involvement of adenylyl cyclase, phosphatidylinositol 3-kinase, Akt and mitogen-activated protein kinase. *J Neurochem*. 2003t ;87(1):182-94.
59. J Tellez Vargas Noradrenaline its role in depression. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2000; 29: 59-73.
60. Richelson E. The clinical relevance of antidepressant interaction with neurotransmitter transporters and

- receptors. *Psychopharmacol Bull.* 2002; 36(4):133-50.
61. Slattery DA, Hudson AL, Nutt DJ. Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004; 18(1):1-21
 62. Carvalho AF, Mackie K, Van Bockstaele EJ. Cannabinoid modulation of limbic forebrain noradrenergic circuitry. *Eur J Neurosci.* 2010; 31(2):286-301.
 63. White KJ, Walline CC, Barker EL. Serotonin transporters: implications for antidepressant drug development. *AAPS J.* 2005; 7(2):E421-33.
 64. Helton SG, Lohoff FW. Serotonin pathway polymorphisms and the treatment of major depressive disorder and anxiety disorders. *Pharmacogenomics.* 2015; 16 (5):541-53.
 65. Hirschfeld RM. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry.* 2000; 61 (Suppl 6):4-6.
 66. Heninger GR, Delgado PL, Charney DS. The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry.* 1996; 29:2-11.
 67. Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci.* 2010; 13(10):1161-9.
 68. Racagni G, Popoli M. Cellular and molecular mechanisms in the long-term action of antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008; 10(4):385-400.
 69. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry.* 1999; 156:837-841.
 70. Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, *et al.* Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci.* 2002; 5:1242-1247.
 71. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology.* 2000; 23 (5):477-501.
 72. Hatzinger M. Neuropeptides and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system: review of recent research strategies in depression. *World J Biol Psychiatry.* 2000; 1:105-111.
 73. Binder EB, Nemeroff CB. The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry.* 2010; 15(6):574-88.
 74. Warner-Schmidt JL, Duman RS. Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus.* 2006; 16:239-249.
 75. Dranovsky A, Hen R. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. *Biol Psychiatry.* 2006; 59:1136-1143.
 76. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology.* 2008; 33:88-109.
 77. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature.* 2008; 455:894-902.
 78. Chiba H, Oe M, Uchimura N. Patients with Posttraumatic Stress Disorder with Comorbid Major Depressive Disorder Require a Higher Dose of Psychotropic Drugs. *Kurume Med J.* 2016; 62(1-2):23-8.
 79. Maes M, Smith R, and Scharpe S. The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrinology.* 1995. 20: 111-6.
 80. Garcia-Bueno B and Leza J C. Inflammatory/anti-inflammatory mechanisms in the brain following exposure to stress. *Rev Neurol.* 2008. 46: 675-83.
 81. Pace TW and Miller AH. Cytokines and glucocorticoid receptor signaling. Relevance to major depression. *Ann N Y Acad Sci.* 2009. 1179: 86-105.
 82. Zunszain P A, Anacker C, Cattaneo A, Carvalho L A, and Pariante C M. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011; 35: 722-9.
 83. Aihara M, Ida I, Yuuki N, Oshima A, Kumano H, Takahashi K, *et al.* HPA axis dysfunction in unmedicated major depressive disorder and its normalization by pharmacotherapy correlates with alteration of neural activity in prefrontal cortex and limbic/paralimbic regions. *Psychiatry Res.* 2007: 155(3):245-56.
 84. Kunugi H, Ida I, Owashi T, Kimura M, Inoue Y, Nakagawa S, *et al.* Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: a multicenter study. *Neuropsychopharmacology.* 2006; 31(1):212-20.
 85. Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JC, van Dyck R, *et al.* Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry.* 2009; 66 (6): 617-26.
 86. Musazzi L, Tornese P, Sala N, Popoli M. Acute stress is not acute: sustained enhancement of glutamate release after acute stress involves readily releasable pool size and synapsin I activation. *Mol Psychiatry.* 2016; In press.

Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor

87. García-Rojo G, Fresno C, Vilches N, Díaz-Véliz G, Mora S, Aguayo F, Pacheco A, Parra-Fiedler N, Parra CS, Rojas PS, Tejos M, Aliaga E, Fiedler JL. The ROCK inhibitor Fasudil prevents chronic restraint stress-induced depressive-like behaviors and dendritic spine loss in rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016; In press.
88. Conrad CD, Ortiz JB, Judd JM. Chronic stress and hippocampal dendritic complexity: Methodological and functional considerations. *Physiol Behav*. 2016; 22. pii: S0031-9384(16)30600.
89. Saleh A, Potter GG, McQuoid DR, Boyd B, Turner R, MacFall JR, Taylor WD. Effects of early life stress on depression, cognitive performance and brain morphology. *Psychol Med*. 2016; 29:1-11
90. Muneer A. The Neurobiology of Bipolar Disorder: An Integrated Approach. *Chonnam Med J*. 2016; 52(1):18-37.
91. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57(10):925–35
92. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci*. 2008; 31(9):464–8.
93. Varghese FP, Brown ES. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in major depressive disorder: a brief primer for primary care physicians. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001; 3(4):151–5.
94. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med* (2011) 73(2):114–26. doi:10.1097/PSY.0b013e31820ad12b
95. Owens M, Herbert J, Jones PB, Sahakian BJ, Wilkinson PO, Dunn VJ, *et al*. Elevated morning cortisol is a stratified population-level biomarker for major depression in boys only with high depressive symptoms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111(9):3638–43.
96. Waters RP, Rivalan M, Bangasser DA, Deussing JM, Ising M, Wood SK, *et al*. Evidence for the role of corticotropin-releasing factor in major depressive disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015; 58:63–78.
97. Alleva E, Santucci D. Psychosocial vs. "physical" stress situations in rodents and humans: role of neurotrophins. *Physiol Behav*. 2001; 73(3):313-20.
98. Morrison FG, Ressler KJ. From the neurobiology of extinction to improved clinical treatments. *Depress Anxiety*. 2014; 31(4):279-90.
99. Rutherford LC, Nelson SB, Turrigiano GG. BDNF has opposite effects on the quantal amplitude of pyramidal neuron and interneuron excitatory synapses. *Neuron*. 1998; 21(3):521-30.
100. Duman R. Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromol Med* 2004; 5:11-26.
101. Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010; 64(4):341–57.
102. Boldrini M, Hen R, Underwood MD, Rosoklija GB, Dwork AJ, Mann JJ, *et al*. Hippocampal angiogenesis and progenitor cell proliferation are increased with antidepressant use in major depression. *Biol Psychiatry*. 2012; 72(7):562–71.
103. Long Z, Duan X, Wang Y, Liu F, Zeng L, Zhao JP, *et al*. Disrupted structural connectivity network in treatment-naïve depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015; 56:18–26.
104. Korgaonkar MS, Fornito A, Williams LM, Grieve SM. Abnormal structural networks characterize major depressive disorder: a connectome analysis. *Biol Psychiatry*. 2014; 76(7):567–74.
105. Masi G, Brovedani P. The hippocampus, neurotrophic factors and depression: possible implications for the pharmacotherapy of depression. *CNS Drugs*. 2011; 25(11):913–31.
106. Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60(8):804-15.
107. Birkenhäger TK, Geldermans S, Van den Broek WW, van Beveren N, Fekkes D. Serum brain-derived neurotrophic factor level in relation to illness severity and episode duration in patients with major depression. *J Psychiatr Res*. 2012; 46 (3): 285–9.
108. Dell’Osso L, Del Debbio A, Veltri A, Bianchi C, Roncaglia I, Carlini M, *et al*. Associations between brain-derived neurotrophic factor plasma levels and severity of the illness, recurrence and symptoms in depressed patients. *Neuropsychobiology*. 2010; 62(4):207–12.
109. Ninan PT, Shelton RC, Bao W, Guico-Pabia CJ. BDNF, interleukin-6, and salivary cortisol levels in depressed patients treated with desvenlafaxine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014; 48:86–91.
110. Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Nakagami T, Fujii A, Sato Y, Tomita T, *et al*. Association between plasma paroxetine concentration and changes in plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2011; 26 (3):194–200.

111. 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):238-49.
112. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay R. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56:131-7.
113. Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci*. 1998; 62(7):583-606.
114. Raison CL, Borisov AS, Majer M, Drake DF, Pagnoni G, Woolwine BJ, *et al*. Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon- α : relationship to monoamines and depression. *Biol Psychiatry*. 2009; 65 (4):296–303.
115. Maes M. The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008; 29(3):287–91.
116. Gleason OC, Yates WR. Five cases of interferon- α -induced depression treated with antidepressant therapy. *Psychosomatics*. 1999; 40(6):510-2
117. Maes M. The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008; 29(3):287-91.
118. Lasoń W, Budziszewska B, Basta-Kaim A, Kubera M, Maes M. New trends in the neurobiology and pharmacology of affective disorders. *Pharmacol Rep*. 2013; 65 (6):1441-50.
119. Eisenberger NI, Berkman ET, Inagaki TK, Rameson LT, Mashal NM, Irwin MR. Inflammation-induced anhedonia: endotoxin reduces ventral striatum responses to reward. *Biol Psychiatry*. 2010; 68 (8):748–54.
120. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety*. 2013; 30 (4):297–306.
121. Sánchez, P.T., Sirera, R., Peiró, G. y Palmero, F. Estrés, depresión, inflamación y dolor. *REME*. 2008; XI (28): 1-15.
122. Páez X, Hernández L, Baptista T. [Advances in the molecular treatment of depression]. *Rev Neurol*. 2003; 37(5):459-70.
123. Leonard BE. The immune system, depression and the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat*. 2001; 25: 76780.
124. Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L, Irwin MR. Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. *Psychosom Med*. 2005; 67(2):187–94.
125. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, de Jonge P, Beekman AT, Penninx BW. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry*. 2013; 18(6):692–9.
126. Rudolf S, Greggersen W, Kahl KG, Hüppe M, Schweiger U. Elevated IL-6 levels in patients with atypical depression but not in patients with typical depression. *Psychiatry Res*. 2014; 217(1–2):34–8.
127. Myint AM, Leonard BE, Steinbusch HW, Kim YK. Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression. *J Affect Disord*. 2005; 88 (2):167–73.
128. Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 22 (4):370–9.
129. Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E. Increased serum tumor necrosis factor- α levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003; 170 (4):429–33.
130. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2011; 36(12):2452–9.
131. Petty F, Schiesser MA. Plasma GABA in affective illness. A preliminary investigation. *J Affect Disord*. 1981; 3:339–343.
132. Petty F, Sherman AD. Plasma GABA levels in psychiatric illness. *J Affect Disord*. 1984; 6:131–138.
133. Luscher B, Shen Q, Sahir N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2011; 16 (4):383-406.
134. Gerner RH, Hare TA. GABA in normal subjects and patients with depression, schizophrenia, mania, and anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*. 1981; 138:1098–1101.
135. Honig A, Bartlett JR, Bouras N, Bridges PK. Amino acid levels in depression: a preliminary investigation. *J Psychiatr Res*. 1988; 22:159–164.
136. Francis PT, Poynton A, Lowe SL, Najlerahim A, Bridges PK, Bartlett JR, *et al*. Brain amino acid concentrations and Ca²⁺-dependent release in intractable depression assessed antemortem. *BrainRes*. 1989; 494:315–324.
137. Petty F. Plasma concentrations of gamma-aminobutyric acid (GABA) and mood disorders: a blood test for manic depressive disease? *Clin Chem*. 1994; 40:296–302.

Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor

138. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Behar KL, Hyder F, Petroff OA, *et al.* Reduced cortical gamma-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry.* 1999; 56:1043–1047.
139. Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN, Wu YT, Appel M, Rothman DL, *et al.* Subtypespecific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2004; 61:705–713
140. Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T, Meyers N, Shen J, Drevets WC. Reduced prefrontal glutamate/ glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64:193–200.
141. Bhagwagar Z, Wylezinska M, Jezzard P, Evans J, Boorman E, Matthews PM, *et al.* Low GABA concentrations in occipital cortex and anterior cingulate cortex in medication-free, recovered depressed patients. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008; 11:255–260.
142. Rajkowska G, O'Dwyer G, Teleki Z, Stockmeier CA, Miguel-Hidalgo JJ. GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology.* 2007; 32:471–482.
143. Petty F, Kramer GL, Fulton M, Moeller FG, Rush AJ. Low plasma GABA is a trait-like marker for bipolar illness. *Neuropsychopharmacology.* 1993; 9:125–132.
144. Trullas R, Skolnick P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur J Pharmacol.* 1990; 185 (1):1-1
145. Konarski JZ, McIntyre RS, Kennedy SH, Rafi-Tari S, Soczynska JK, Ketter TA. Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord.* 2008; 10(1):1-37.
146. Tamminga CA, Nemeroff CB, Blakely RD, Brady L, Carter CS, Davis KL, *et al.* Developing novel treatments for mood disorders: accelerating discovery. *Biol Psychiatry.* 2002; 52: 589609.
147. McEwen BS. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res.* 2000; 886: 17289.
148. Holmes A, Wellman CL. Stress-induced prefrontal reorganization and executive dysfunction in rodents. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009; 33(6):773-83..
149. Gould TD, Zanos P, Zarate CA Jr. Ketamine Mechanism of Action: Separating the Wheat from the Chaff. *Neuropsychopharmacology.* 2017; 42(1):368-369.
150. Moghaddam B, Boliano ML, SteinBehrens B, Sapolsky R. Glucocorticoids mediate the stress induced extracellular accumulation of glutamate. *Brain Res.* 1994; 655: 2514.
151. Koolschijn PC, van Haren NE, Lensvelt-Mulders GJ, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp.* 2009; 30 (11):3719-35.
152. Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, Yücel M. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *J Affect Disord.* 2009;117(1-2):1-17.
153. Christopher Pittenger I and Ronald S Duman Stress, Depression, and Neuroplasticity: A Convergence of Mechanisms. *Neuropsychopharmacology.* 2008; 33: 88–109
154. Jack M. Gorman , M.D. John P. Docherty , M.D. A Hypothesized Role for Dendritic Remodeling in the Etiology of Mood and Anxiety Disorders. 2010; 22 (3): 256-264.
155. Bruce S. McEwen. Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain. 2005; 54 (5): 20–23.
156. Norrholm SD, Ouimet CC. Altered dendritic spine density in animal models of depression and in response to antidepressant treatment. *Synapse.* 2001; 42 (3):151-63.
157. Bessa JM, Ferreira D, Melo I, Marques F, Cerqueira JJ, Palha JA, Almeida OF, Sousa N. The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Mol Psychiatry.* 2009; 14(8):764-73, 739.
158. Ising M, Horstmann S, Kloiber S. Combined Dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression a potential biomarker? *Biol Psychiatry.* 2007; 62:47–54.
159. Sullivan, P.F., Neale, M.C., and Kendler, K.S.. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am. J. Psychiatry.* 2000; 157, 1552–1562.
160. Kendler, K.S., Gardner, C.O., Neale, M.C., and Prescott, C.A. Genetic risk factors for major depression in men and women: similar or different heritabilities and same or partly distinct genes? *Psychol. Med.* 2001; 31, 605–616.

161. Kendler, K.S., Gatz, M., Gardner, C.O., and Pedersen, N.L. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am. J. Psychiatry.* 2006; 163: 109–114.
162. López-León, S., Janssens, A.C., Gonza' lez-Zuloeta Ladd, A.M., Del-Favero, J., Claes, S.J., Oostra, B.A., and van Duijn, C.M. . Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol. Psychiatry.* 2008; 13 772–785.
163. Bosker, F.J., Hartman, C.A., Nolte, I.M., Prins, B.P., Terpstra, P., Posthuma, D., van Veen, T., Willemsen, G., DeRijk, R.H., de Geus, E.J. Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data. *Mol. Psychiatry.* 2011; 16: 516–532.
164. Troxel WM, Kupfer DJ, Reynolds CF 3rd, Frank E, Thase ME, Miewald JM, Buysse DJ. Insomnia and objectively measured sleep disturbances predict treatment outcome in depressed patients treated with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *J Clin Psychiatry.* 2012; 73(4):478-85.
165. Uher R, McGuffin P. The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression: 2009 update. *Mol Psychiatry.* 2010; 15(1):18-22.
166. Cerasa A, Gioia MC, Labate A, Liguori M, Lanza P, Quattrone A. Impact of catechol-O-methyltransferase Val(108/158) Met genotype on hippocampal and prefrontal gray matter volume. *Neuroreport.* 2008; 19(4):405-8.
167. Blumberg HP, Wang F, Chepenik LG, Kalmar JH, Edmiston E, Duman RS, Gelernter J. Influence of vascular endothelial growth factor variation on human hippocampus morphology. *Biol Psychiatry.* 2008; 64(10):901-3.
168. Zobel A, Jessen F, von Widdern O, Schuhmacher A, Höfels S, Metten M, Rietschel M, Scheef L, Block W, Becker T, Schild HH, Maier W, Schwab SG. Unipolar depression and hippocampal volume: impact of DNA sequence variants of the glucocorticoid receptor gene. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008; 147 (6):836-43.
169. Lekman M, Laje G, Charney D, Rush AJ, Wilson AF, Sorant AJ, Lipsky R, Wisniewski SR, Manji H, McMahon FJ, Paddock S. FKBP5-gene in depression and treatment response--an association study in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Cohort. *Biol Psychiatry.* 2008; 63 (12):1103-10.
170. Menke A, Klengel T, Rubel J, Brückl T, Pfister H, Lucae S, Uhr M, Holsboer F, Binder EB. Genetic variation in FKBP5 associated with the extent of stress hormone dysregulation in major depression. *Genes Brain Behav.* 2013; 12 (3):289-96.
171. Fuchikami M, Morinobu S, Segawa M, Okamoto Y, Yamawaki S, Ozaki N, Inoue T, Kusumi I, Koyama T, Tsuchiyama K, Terao T. DNA methylation profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene as a potent diagnostic biomarker in major depression. *PLoS One.* 2011; 6 (8):e23881.
172. Kang HJ, Kim JM, Lee JY, Kim SY, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Kim HR, Shin MG, Yoon JS. BDNF promoter methylation and suicidal behavior in depressive patients. *J Affect Disord.* 2013; 151(2):679-85.
173. Song Y, Miyaki K, Suzuki T, Sasaki Y, Tsutsumi A, Kawakami N, Shimazu A, Takahashi M, Inoue A, Kan C, Kurioka S, Shimbo T. Altered DNA methylation status of human brain derived neurotrophis factor gene could be useful as biomarker of depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2014; 165 (4):357-64.
174. Stöber G, Heils A, Lesch KP. Serotonin transporter gene polymorphism and affective disorder. *Lancet.* 1996; 347 (9011):1340-1.
175. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003; 301 (5631):386-9.
176. Holsboer F. Antidepressant drug discovery in the postgenomic era. *World J Biol Psychiatry.* 2001; 2(4):165-77.
177. Artigas F, Nutt DJ, Shelton R. Mechanism of action of antidepressants. *Psychopharmacol Bull.* 2002; 36 Suppl 2:123-32.
178. Nestler EJ. Antidepressant treatments in the 21st century. *Biol Psychiatry.* 1998; 44(7):526-33.
179. Hajós M, Fleishaker JC, Filipiak-Reisner JK, Brown MT, Wong EH. The selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant reboxetine: pharmacological and clinical profile. *CNS Drug Rev.* 2004; 10(1):23-44
180. Page ME. The promises and pitfalls of reboxetine. *CNS Drug Rev.* 2003; 9(4):327-42.
181. Ferguson JM, Mendels J, Schwart GE. Effects of reboxetine on Hamilton Depression Rating Scale factors from randomized, placebo-controlled trials in

Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor

- major depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002; 17(2):45-51.
182. Preskorn SH. Tianeptine: a facilitator of the reuptake of serotonin and norepinephrine as an antidepressant? *J Psychiatr Pract.* 2004; 10(5):323-30.
 183. Cipriani A, Barbui C, Butler R, Hatcher S, Geddes J. Depression in adults: drug and physical treatments. *BMJ Clin Evid.* 2011; 2011: pii: 1003.
 184. Andrews JM, Ninan PT, Nemeroff CB. Venlafaxine: a novel antidepressant that has a dual mechanism of action. *Depression.* 1996; 4 (2): 48-56
 185. Hardy J, Argyropoulos S, Nutt DJ. Venlafaxine: a new class of antidepressant. *Hosp Med.* 2002; 63(9):549-52.
 186. Pacher P, Kohegyi E, Kecskemeti V, Furst S. Current trends in the development of new antidepressants. *Curr Med Chem.* 2001; 8(2): 89-100.
 187. Nemeroff CB. Introduction. Norepinephrine: neurotransmitter for the millennium. *J Clin Psychiatry.* 2000; 61 Suppl 10:3-4.
 188. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron.* 2002 Mar 28; 34(1):13-25.
 189. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, Baumann P, Davidson M, de Hert M, Falkai P, Kapur S, Leucht S, Licht R, Naber D, O'Keane V, Papakostas G, Vieta E, Zohar J. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009; 19 (7): 520-32
 190. Stahl SM, Fava M, Trivedi MH, Caputo A, Shah A, Post A. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2010; 71(5):616-26.
 191. Turner EH, Rosenthal R. Efficacy of antidepressants. *BMJ.* 2008; 336 (7643):516-7.
 192. Cuijpers P, Dekker J, Hollon SD, Andersson G. Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2009; 70 (9):1219-29.
 193. Cuijpers P, van Straten A, Hollon SD, Andersson G. The contribution of active medication to combined treatments of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2010; 21 (6):415-23.
 194. Wolf NJ, Hopko DR. Psychosocial and pharmacological interventions for depressed adults in primary care: a critical review. *Clin Psychol Rev.* 2008; 28(1):131-61.
 195. Beck AT. Cognitive therapy: nature and relation to behavior therapy. *Behav. Ther.* 1970; 1:184-200.
 196. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. *Cognitive Therapy of Depression.* New York, Guilford; 1979.
 197. Beck AT. "Cognitive Therapy of Depression: New Perspectives," in *Treatment of Depression: Old Controversies and New Approaches*, ed. Clayton PJ, Barrett JE. New York, Raven Press; 1982:265-290.
 198. Gloaguen V, Cottraux J, Cucherat M, Blackburn IM. A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J Affect Disord.* 1998 Apr;49(1):59-72.
 199. Hollon SD, Muñoz RF, Barlow DH, Beardslee WR, Bell CC, Bernal G, Clarke GN, Franciosi LP, Kazdin AE, Kohn L, Linehan MM, Markowitz JC, Miklowitz DJ, Persons JB, Niederehe G, Sommers D. Psychosocial intervention development for the prevention and treatment of depression: promoting innovation and increasing access. *Biol Psychiatry.* 2002 Sep 15;52(6):610-30.
 200. DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, Shelton RC, Young PR, Salomon RM, *et al.* Cognitive therapy vs. medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch. Gen. Psychiatr.* 2005; 62:409-436.
 201. Hollon SD, DeRubeis RJ, Evans MD, Weimer MJ, Garvey MJ, Grove WM, Tuason VB. Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression: singly and in combination. *Arch. Gen. Psychiatr.* 1992; 49:774-781.
 202. Beck AT, Hollon SD, Young JE, Bedrosian RC, Budenz D. Treatment of depression with cognitive therapy and amitriptyline. *Arch. Gen. Psychiatr.* 1985; 42:142-148.
 203. Murphy GE, Simons AD, Wetzel RD, Lustman PJ. Cognitive therapy and pharmacotherapy: singly and together in the treatment of depression. *Arch. Gen. Psychiatr.* 1984; 41:33-41.
 204. Blackburn IM, Bishop S, Glen AIM, Whalley LJ, Christie JE. The efficacy of cognitive therapy in depression: A treatment trial using cognitive therapy and pharmacotherapy, each alone and in combination. *Brit. J. Psychiatr.* 1981; 139:181-189.
 205. Hollon SD, Shelton RC, Wisniewski S, Warden D, Biggs MM, Friedman ES, Husain M, Kupfer DJ, Nierenberg AA, Petersen TJ, Shores-Wilson K, Rush AJ. Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: preliminary findings from the STAR*D clinical trial. *J Psychiatr Res.* 2006 Feb;40(1):59-69. Epub 2005 Oct 21.
 206. Chambless DL, Ollendick TH. Empirically supported psychological interventions: controversies and evidence. *Ann. Rev. Psych.* 2001; 52:685-716.

207. Hamilton KE, Dobson KS. Cognitive therapy of depression: pretreatment patient predictors of outcome. *Clin Psychol Rev.* 2002 Jul;22(6):875-93.
208. Whisman MA. Mediators and moderators of change in cognitive therapy of depression. *Psychol Bull.* 1993 Sep;114(2):248-65
209. Schramm E, Schneider D, Zobel I, van Calker D, Dykieriek P, Kech S, Härter M, Berger M. Efficacy of Interpersonal Psychotherapy plus pharmacotherapy in chronically depressed inpatients. *J Affect Disord.* 2008; 109(1-2):65-73.
210. UrsanoRJ, Silberman EK. "Psychoanalysis, psychoanalytic psychotherapy, and supportive psychotherapy." In *Textbook of Psychiatric*, Ed. Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA. Washington, DC, American psychiatric press; 1999. 479-565.