



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY



Facultad de  
Psicología

Universidad de la República  
Facultad de Psicología

***Depresión y Actividad Física: Un Análisis desde la  
Psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE).***

Manuela Martínez Sander

C.I. 4.866.111-7.

Montevideo, septiembre 2024.

Tutor: Prof. Adj. Dr. Lisandro Vales Motta

Revisor: Prof. Adj. Dr. Ismael Apud

# Índice

|  |    |
|--|----|
| Índice.....  | 2  |
| Lista de abreviaturas.....   | 3  |
| 1. Resumen.....  | 4  |
| 2. Introducción.....   | 5  |
| 3. Depresión.....  | 6  |
| 3.1 Definición.....  | 6  |
| 3.2 Contexto histórico.....  | 8  |
| 3.3 Epidemiología.....   | 10 |
| 3.4 Etiopatogenia.....   | 11 |
| 3.5 Hipótesis de las Monoaminas.....   | 12 |
| 3.6 Hipótesis de la Angustia por Separación.....                             | 15 |
| 3.7 Hipótesis del Eje HPA (Hipotálamo- Hipófisis (Pituitario)- Adrenal)..... | 17 |
| 3.8 Hipótesis de la Neuroplasticidad:.....                                   | 19 |
| 3.9 Hipótesis de la Neuroinflamación.....                                    | 20 |
| 4. El ejercicio físico como tratamiento para la depresión:.....              | 22 |
| 4.1 Una perspectiva desde la neuroplasticidad.....                           | 24 |
| 4.2 El Rol Antiinflamatorio del Ejercicio.....                               | 25 |
| 4.3 Regulación del Eje HPA Mediante el Ejercicio Físico.....                 | 27 |
| 5. Reflexiones finales.....  | 28 |
| Referencias bibliográficas.....  | 31 |

# Lista de abreviaturas

- PNIE: Psiconeuroinmunoendocrinología
- APA: American Psychiatric Association (Asociación Americana de Psiquiatría)
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- TDM: Trastorno Depresivo Mayor
- FE: Funciones Ejecutivas
- ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
- IRSN: Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina
- EMT: Estimulación Magnética Transcraneal
- ROS: Especies Reactivas de Oxígeno
- 5-HT: Serotonina
- NE: Norepinefrina
- DA: Dopamina
- MAO: Monoamino Oxidasa
- HPA: Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal
- CRF: Factor Liberador de Corticotrofina
- ACTH: Hormona Adrenocorticotrofina
- PVN: Núcleo Paraventricular
- BDNF: Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro
- SNC: Sistema Nervioso Central
- NICE: National Institute for Health and Care Excellence
- TCC: Terapia Cognitivo-Conductual
- VO<sub>2</sub> máximo: Volumen de oxígeno máximo

# 1. Resumen

Esta monografía explora la relación entre el ejercicio físico y la depresión desde una perspectiva PNIE. Se analizan las principales hipótesis sobre la etiología de la depresión, incluyendo la hipótesis de las monoaminas, la hipótesis de la angustia por separación, la hipótesis del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), la hipótesis de la neuroplasticidad y la hipótesis de la neuroinflamación. Se examina cómo el ejercicio físico interactúa con estos mecanismos para aliviar los síntomas depresivos. La evidencia sugiere que el ejercicio regular puede modular la actividad del eje HPA, promover la neuroplasticidad, reducir la neuroinflamación y regular los niveles de neurotransmisores. Además, se discuten las recomendaciones actuales sobre la prescripción de ejercicio para el tratamiento de la depresión y se consideran las implicaciones para la práctica clínica. Esta revisión destaca el potencial del ejercicio físico como una intervención terapéutica eficaz y accesible para el manejo de la depresión, complementando los tratamientos convencionales.

**Palabras clave:** Depresión, ejercicio físico, neuroplasticidad, neuroinflamación, eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), psico neuro inmuno endocrinología, monoaminas.

## 2. Introducción

La depresión es un trastorno mental complejo y prevalente que afecta a millones de personas en todo el mundo. Según el DSM-5 TR, el Trastorno Depresivo Mayor, clasificado dentro de los trastornos depresivos, se caracteriza por un período de al menos dos semanas de estado de ánimo deprimido o pérdida de interés o placer en casi todas las actividades, acompañado de una constelación de síntomas que incluyen cambios en el peso, alteraciones del sueño, fatiga, sentimientos de inutilidad y pensamientos suicidas (American Psychiatric Association [APA], 2022, pp. 183). La depresión no solo tiene un impacto profundo en el funcionamiento social, laboral y personal de los individuos, sino que también se asocia con una elevada mortalidad, en gran parte debido al suicidio y a comorbilidades médicas (APA, 2022, pp.187).

Históricamente, la comprensión de la depresión ha evolucionado desde las teorías humoral y moralista de la antigüedad y la Edad Media, hasta las perspectivas biológicas y psicológicas modernas. En el siglo XIX, Emil Kraepelin estableció las bases para la clasificación moderna de los trastornos afectivos, diferenciando la melancolía de otros trastornos del estado de ánimo (Zarragoitia et al., 2018). Durante el siglo XX, la teoría de la depresión como un desequilibrio químico en el cerebro ganó popularidad, influenciada por los efectos observados de ciertos medicamentos en los neurotransmisores (Hirschfeld, 2000).

En la actualidad, la depresión es entendida como un trastorno multifactorial con influencias biológicas, psicológicas y sociales (Organización Panamericana de la Salud, 2021). Diversas hipótesis han sido propuestas para explicar su etiología, incluyendo la hipótesis de las monoaminas, la neuroinflamación, el eje HPA, la neuroplasticidad y la angustia por separación (Hirschfeld, 2000; Berk et al., 2013; Panksepp & Watt, 2011).

En este contexto, el ejercicio físico ha emergido como una intervención prometedora para el tratamiento de la depresión. La evidencia sugiere que el ejercicio puede mejorar la neuroplasticidad, reducir la inflamación, regular el eje HPA y modular la actividad del sistema PANIC/GRIEF, contribuyendo así a la reducción de los síntomas depresivos (Cotman & Berchtold, 2002; Panksepp & Watt, 2011). Esta monografía tiene como objetivo revisar y analizar la literatura existente sobre los efectos del ejercicio físico en la depresión desde una

perspectiva psico neuro inmuno endocrinológica, destacando su potencial como una estrategia complementaria o alternativa a las terapias convencionales.

## 3. Depresión

### 3.1 Definición

El DSM 5 TR (APA, 2022, pp.183), clasifica la depresión dentro del espectro de Trastornos Depresivos. La característica esencial del trastorno depresivo mayor (TDM) es un período de al menos dos semanas de duración durante el cual existe o bien estado de ánimo deprimido o la pérdida de interés o placer en todas o casi todas las actividades durante la mayor parte del día casi todos los días.

Además de estos síntomas centrales, la depresión debe manifestarse con una constelación de otros signos y síntomas que pueden incluir cambios significativos en el peso o el apetito, alteraciones del sueño (insomnio o hipersomnia), agitación o enlentecimiento psicomotor observable por otros, fatiga o pérdida de energía, sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada, disminución de la capacidad para pensar, concentrarse o tomar decisiones, y pensamientos recurrentes de muerte o ideación suicida (APA, 2022, pp.183).

Es importante destacar que la gravedad y presentación de estos síntomas puede variar considerablemente entre individuos. La depresión no es simplemente un estado de tristeza pasajera, sino una condición médica seria que puede tener un impacto profundo en múltiples aspectos de la vida de una persona, incluyendo su funcionamiento social, laboral y personal (APA, 2022, pp.187).

La depresión se asocia a una elevada mortalidad, gran parte de la cual se explica por el suicidio; sin embargo, no es la única causa. Por ejemplo, las personas deprimidas ingresadas en residencias de ancianos tienen una probabilidad notablemente mayor de morir en el primer año (APA, 2022, pp. 187).

Es frecuentemente una condición de larga duración, caracterizada por recaídas, recurrencias y tendencia a la cronificación. Estudios neuropsicológicos revelan que los pacientes con depresión presentan deterioro en funciones ejecutivas (FE) como la memoria de trabajo, y en la atención y velocidad psicomotora, entre otros dominios cognitivos. Estas alteraciones persisten incluso después de la remisión clínica, afectando la rehabilitación funcional de los pacientes (Roca et al., 2015).

El tratamiento generalmente implica un enfoque multimodal que puede incluir psicoterapia, farmacoterapia, o una combinación de ambas. En cuanto al tratamiento farmacológico, según la revisión realizada por Cipriani y colaboradores (2018) los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son generalmente considerados como la primera línea de tratamiento debido a su perfil de efectos secundarios relativamente favorable y su eficacia comprobada. Sin embargo, es importante tener en cuenta que existen otras clases de antidepresivos, como los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) y los antidepresivos atípicos, que pueden ser útiles en casos donde los ISRS no son efectivos o bien tolerados (Cipriani et al., 2018).

Además de los tratamientos convencionales, la investigación reciente ha revelado varios enfoques no convencionales prometedores para el tratamiento de la depresión resistente. Uno de los avances más notables es el uso de la estimulación magnética transcraneal (EMT) acelerada. Cole et al. (2020) demostraron que un protocolo intensivo de EMT, que administra 50 tratamientos en solo 5 días, logró tasas de remisión del 90% en pacientes con depresión resistente al tratamiento. Esta técnica no solo es más rápida que los protocolos tradicionales de EMT, sino que también parece ser más eficaz.

Otra perspectiva novedosa implica el uso de sustancias psicodélicas. Carhart-Harris et al. (2021) encontraron que la psilocibina, cuando se combina con psicoterapia, puede ser tan efectiva como el escitalopram, un antidepresivo ISRS, pero con un inicio de acción más rápido. Además, los efectos antidepresivos de la psilocibina parecen durar más tiempo que los de los antidepresivos tradicionales. La ketamina y sus derivados también han surgido como tratamientos revolucionarios para la depresión resistente, induciendo a la sinaptogénesis (Duman & Aghajanian, 2012).

Recientemente Su et al. (2024) revisaron la evidencia que sugiere que las citocinas inflamatorias contribuyen a los síntomas del TDM al alterar la neurotransmisión, la neuroplasticidad y los procesos neuroendocrinos. Dado que los antidepresivos monoaminérgicos tienen una respuesta y remisión insatisfactorias, se propone la terapia antiinflamatoria como una forma viable de aumentar el efecto antidepresivo. Este enfoque podría ser particularmente beneficioso para un subgrupo de pacientes con depresión que muestran marcadores elevados de inflamación.

## 3.2 Contexto histórico

La historia de la depresión se remonta a la antigüedad, con Hipócrates en el siglo IV a.C. describiendo la melancolía como un estado de tristeza profunda causado por un exceso de bilis negra, uno de los cuatro humores del cuerpo (Zarragoitia, I. et al, 2018). Esta concepción humoral prevaleció durante siglos, influenciando tanto la medicina romana como la medieval. Durante la Edad Media, la depresión, conocida como "acedia", se consideraba un pecado asociado con la pereza y la falta de fe. (Zarragoitia, I. et al, 2018).

La transición hacia el Renacimiento y la Ilustración trajo consigo una visión más científica y menos moralista de la melancolía. Un hito importante fue la obra de Robert Burton "The Anatomy of Melancholy" (1621, citado por Zarragoitia, I. et al, 2018, pp. 4), que exploró las causas sociales y psicológicas de la melancolía, sentando las bases para una comprensión más holística de la depresión.

El siglo XIX marcó un punto de inflexión en la comprensión de la depresión con la obra de Emil Kraepelin, quien diferenció la melancolía de otros trastornos del estado de ánimo y estableció las bases para la clasificación moderna de los trastornos afectivos. Introduciendo el término "depresión" y destacando la importancia de factores biológicos y psicológicos en su etiología (Zarragoitia, I. et al, 2018, pp.6).

Durante el siglo XX, la depresión se consolidó como un diagnóstico clínico con la publicación del DSM-I en 1952, que incluía la "reacción depresiva" (APA, 1952). La teoría de la depresión como un desequilibrio químico en el cerebro ganó popularidad en las décadas de 1950 y 1960, influenciada por los efectos observados de ciertos medicamentos en los neurotransmisores (Hirschfeld, 2000).



La introducción del DSM-III en 1980 marcó un hito al definir criterios diagnósticos específicos para los trastornos depresivos, unificando la terminología y mejorando la consistencia en el diagnóstico y tratamiento de la depresión (Zarragoitia, I. et al, 2018).

En cuanto a la medicación, los antidepresivos existen desde hace cientos de años. En la historia se han utilizado inciensos y hierbas como la hierba de san Juan para el tratamiento de la depresión leve a moderada. Asimismo se han utilizado algunas sustancias psicoactivas como tratamiento para la anhedonia, por ejemplo, la benzedrina (anfetamina) y los opiáceos se comercializaron en la década del 1930 con el objetivo de tratar los trastornos depresivos. (Su et al., 2024).

Durante las décadas de 1950 y 1960, se realizaron descubrimientos fundamentales que establecieron las bases para el desarrollo de los primeros antidepresivos modernos. En primer lugar se observó que el Iproniazid, derivado de la isoniazida (un medicamento para la tuberculosis), mejoraba el estado de ánimo y el apetito. Su mecanismo de acción era inhibir la enzima monoamino oxidasa (MAO), lo que aumentaba los niveles de monoaminas (como serotonina y norepinefrina) en el cerebro. Por otra parte, el psiquiatra suizo Roland Kuhn investigó la Imipramina, un derivado de la clorpromazina (un antipsicótico). Kuhn descubrió que la imipramina tiene efectos antidepresivos significativos, lo que llevó al desarrollo de los antidepresivos tricíclicos que actúan bloqueando la recaptación de las monoaminas en el espacio sináptico. Estos dos compuestos (Iproniazid e Imipramina) fueron los primeros medicamentos aprobados específicamente para tratar el TDM en Estados Unidos. (Su et al., 2024).

En la actualidad, la depresión es entendida como un trastorno multifactorial, con influencias biológicas, psicológicas y sociales (Organización Panamericana de la Salud, 2021). Bustelo, et al (2001) enfatizan la importancia de considerar la depresión como una enfermedad que requiere atención profesional, evitando su estigmatización. Asimismo, resaltan la necesidad de implementar estrategias de prevención y detección temprana, especialmente en grupos vulnerables como niños y adolescentes. Además dentro de las formas naturales para complementar el uso de su antidepresivo que recomiendan se encuentra, entre otros, el ejercicio físico.

### 3.3 Epidemiología

Según la OMS (2023), se estima que el 3,8% de la población experimenta depresión, incluido el 5% de los adultos (4% entre los hombres y el 6% entre las mujeres) y el 5,7% de los adultos mayores de 60 años. A escala mundial, aproximadamente 280 millones de personas sufren depresión. Cada año se suicidan más de 700.000 personas, siendo el suicidio la cuarta causa de muerte en el grupo etario de 15 a 29 años a nivel global. Aproximadamente el 20% de las personas con depresión experimentan una forma grave de la enfermedad, afectando considerablemente su vida diaria y es considerada una de las principales causas de discapacidad a nivel global. (The National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2022). Si bien puede aparecer a cualquier edad, la evidencia indica una mayor incidencia en la década entre los 20 y 30 años (APA, 2022, pp. 188).

Las personas que padecen depresión tienen un riesgo entre un 40-60% mayor de morir prematuramente en comparación con la población general, principalmente debido a problemas de salud física que a menudo se desatienden, por ejemplo diabetes y, en gran medida, al riesgo de suicidio (OMS, 2003). Además, la depresión tiende a presentarse en comorbilidad con otros trastornos, especialmente trastornos de ansiedad, con alrededor del 85% de las personas con depresión experimentando síntomas notables de ansiedad (Tiller, 2012).

La comorbilidad de la depresión con otras enfermedades crónicas es otro aspecto crítico de su epidemiología. Las personas con enfermedades cardiovasculares, diabetes, y trastornos endocrinos como el hipotiroidismo, tienen un mayor riesgo de desarrollar depresión. Esta relación bidireccional implica que la depresión no solo es una consecuencia de estas enfermedades, sino que también puede agravar su curso y complicar el tratamiento (OMS, 2023).

La prevalencia de la depresión varía significativamente entre diferentes regiones y grupos demográficos. En Europa, por ejemplo, se estima que la prevalencia de síntomas depresivos clínicamente relevantes es del 6.38% según datos representativos de la segunda y tercera ola de la Encuesta Europea de Salud entre 2013 y 2015. Esta prevalencia varía notablemente entre países, con Islandia presentando una de las tasas más altas con un 10.3% de la población afectada, mientras que la República Checa y Eslovaquia tienen tasas mucho más bajas, alrededor del 2.6% (Arias-de la Torre et al., 2021).

En América Latina, 5 de cada 100 personas sufren depresión, con un aumento significativo durante la pandemia de COVID-19. Un metaanálisis reveló que la prevalencia de síntomas depresivos clínicamente significativos en América Latina aumentó a 35% durante la pandemia. Factores como la inseguridad laboral, el acceso limitado a servicios de salud mental y el impacto socioeconómico de la pandemia contribuyeron a este incremento. (Zhang, S. et al., 2021). En cuanto a los adolescentes en este continente, alrededor del 15% de las personas entre 10 y 19 años sufren algún trastorno mental diagnosticado, siendo la depresión y la ansiedad los más comunes (Unicef, 2021). La depresión en adolescentes también se asocia con un mayor riesgo de suicidio, siendo la tercera causa de muerte en el grupo etario de 15 a 19 años en la región (Unicef, 2021).

En Uruguay la depresión representa un importante problema de salud pública, siendo uno de los países con mayores tasas de suicidio de la región, situándose en 2018 en 20,3/100.000, es decir 2 por cada 10.000 personas se suicidan en el país (Ministerio de Salud Pública, 2020). Según el Plan Nacional de Salud Mental 2020-2027 de Uruguay, la depresión es uno de los problemas de salud mental que ocupan los mayores porcentajes de años perdidos por discapacidad (APD), indicador que mide en promedio el tiempo vivido con una condición de salud que causa discapacidad o limitación funcional, con un 7,6%. El plan también señala que en Uruguay, cada año se producen aproximadamente 12.500 internaciones por diagnósticos de salud mental. Los episodios depresivos ocupan el 18,5% del total de egresos por problemas de salud mental, siendo la principal causa. (Ministerio de Salud Pública, 2020).

La prevalencia en mujeres es notablemente mayor debido a diferencias hormonales y neuroquímicas (Bustelo, et. al, 2001). Por ejemplo, las mujeres tienen niveles más bajos de serotonina en comparación con los hombres, lo que las hace más susceptibles a la depresión, especialmente durante el climaterio y los periodos premenstruales (Bustelo et al., 2001).

### **3.4 Etiopatogenia**

Como se mencionó anteriormente hoy en día se entiende la etiología de la depresión como multifactorial, involucrando factores genéticos, biológicos, ambientales y psicológicos (Organización Panamericana de la Salud, 2021). Entre los factores biológicos, las alteraciones

hormonales juegan un papel crucial. Por ejemplo, niveles elevados de cortisol se han relacionado con la aparición de trastornos depresivos (Panksepp, 2012).

Además, los factores psicológicos y socioculturales también desempeñan un papel significativo en la etiopatogenia de la depresión. La adolescencia por ejemplo, es un período crítico para el desarrollo de trastornos depresivos, con una prevalencia que aumenta considerablemente debido a múltiples factores biológicos, sociales y psicológicos (Unicef, 2021).

Hasta el día de hoy la comprensión de su fisiopatología es limitada en comparación con otras enfermedades crónicas. Por ejemplo, ciertos cambios neuroplásticos inducidos por el estrés en circuitos neuronales específicos son fundamentales para entender la depresión. Así como la función de los neurotransmisores monoaminérgicos (como la serotonina y la noradrenalina) tienen que ver en la patogénesis de la depresión. Y aunque se han realizado avances en la comprensión de los mecanismos moleculares y neuronales de la depresión, se requiere más investigación para desarrollar tratamientos más efectivos. La comprensión de los mecanismos de resiliencia al estrés también se considera crucial para el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos (Krishnan & Nestler, 2008).

### **3.5 Hipótesis de las Monoaminas**

La depresión ha sido objeto de investigación durante décadas, dando lugar a diversas teorías que intentan explicar su etiología y mecanismos subyacentes. Una de las hipótesis más influyentes es la de las monoaminas, desarrollada en la década de 1960, que propone que la depresión está asociada con un desequilibrio o deficiencia de ciertos neurotransmisores monoaminérgicos (monoaminas que actúan específicamente como neurotransmisores en el sistema nervioso) en el cerebro, específicamente la serotonina (5-HT), la norepinefrina (NE) y la dopamina (DA) (Hirschfeld, 2000).

Las monoaminas son un grupo importante de neurotransmisores en el cerebro que incluyen la dopamina, norepinefrina, epinefrina y serotonina. Estas moléculas se dividen en dos subclases principales: las catecolaminas (dopamina, norepinefrina y epinefrina) y las indolaminas (como la serotonina). Aunque son producidas por un número relativamente pequeño de neuronas llamadas monoaminérgicas, sus axones se ramifican extensamente, generando una gran cantidad de terminales distribuidos por diversas regiones cerebrales. La función principal de

estas neuronas es modular la actividad de amplias áreas del cerebro, influyendo en funciones como el movimiento, la atención, el aprendizaje, el estado de ánimo y la regulación del sueño (Carlson & Birkett, 2021, pp. 92).

Estas moléculas comparten características clave en sus procesos intracelulares. Se sintetizan a partir de aminoácidos precursores específicos (por ejemplo, la tirosina es el precursor de las catecolaminas, mientras que el triptófano es el precursor de la serotonina). Una vez sintetizadas, las monoaminas se almacenan en vesículas sinápticas. Cuando se liberan en la sinapsis, actúan sobre receptores específicos en las neuronas postsinápticas. Finalmente, su acción se termina principalmente mediante la recaptación por transportadores específicos y la desactivación por la enzima monoamino oxidasa (MAO). Este proceso de síntesis, almacenamiento, liberación y desactivación es crucial para la función normal del cerebro y es el objetivo de muchos medicamentos utilizados en el tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurológicos (Carlson & Birkett, 2021, pp. 94).

Según esta hipótesis, la deficiencia o el mal funcionamiento de estos neurotransmisores en las sinapsis neuronales puede conducir a síntomas depresivos. La serotonina está relacionada con la regulación del estado de ánimo, el sueño y el apetito; la norepinefrina con la respuesta al estrés y la energía; y la dopamina con el placer y la motivación. Un desequilibrio en cualquiera de estos sistemas puede contribuir a la aparición de la depresión (Carlson & Birkett, 2021 pp. 94-95).

La hipótesis de las monoaminas surgió a partir de observaciones clínicas y experimentales. Por ejemplo, se descubrió que medicamentos que aumentaban los niveles de monoaminas en el cerebro, como los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), mejoraban los síntomas depresivos. Además, se observó que fármacos que disminuían los niveles de monoaminas, como la reserpina, podían inducir síntomas depresivos en algunos pacientes (Schildkraut, 1965).

Esta teoría ha sido fundamental para el desarrollo de tratamientos antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), que buscan corregir estos desequilibrios químicos en el cerebro (Stahl, 1998). Los ISRS, como la fluoxetina y la sertralina, actúan bloqueando la recaptación de serotonina, aumentando así su disponibilidad en la sinapsis. Los IRSN, como la

venlafaxina y la duloxetina, actúan sobre la serotonina y la norepinefrina de manera similar (Stahl, 2013).

Aunque esta teoría ha sido ampliamente aceptada y ha guiado la investigación y el tratamiento de la depresión durante décadas, también ha sido objeto de críticas y revisiones. Una de las principales críticas es que no explica completamente todos los aspectos de la depresión y su complejidad. Por ejemplo, no explica por qué los antidepresivos tardan varias semanas en producir efectos terapéuticos, a pesar de que aumentan los niveles de monoaminas casi inmediatamente (Krishnan & Nestler, 2008).

Además, Moncrieff y colaboradores (2022) cuestionan la relación causal directa entre los niveles de monoaminas y la depresión basándose en la revisión sistemática realizada recientemente, la cual concluyó en que no hay evidencia clara de que la depresión está asociada con niveles bajos de serotonina. Además plantean que algunos resultados sugieren que el uso prolongado de antidepresivos podría reducir la concentración de serotonina en el organismo (Moncrieff et al., 2022).

A medida que la investigación ha avanzado, se han desarrollado nuevas hipótesis neurobiológicas que buscan explicar la complejidad de la depresión desde diversas perspectivas. Entre las más destacadas se encuentran la hipótesis de la neuroinflamación, que sugiere que la inflamación crónica en el cerebro puede contribuir a la depresión (Berk et al., 2013); la hipótesis del eje HPA (hipotálamo-hipófisis-adrenal), que se centra en el papel del estrés crónico y la desregulación del sistema de respuesta al estrés en la depresión; la hipótesis de la plasticidad sináptica, que propone que la depresión está asociada con una disminución de la plasticidad neuronal y la neurogénesis (Duman & Aghajanian, 2012); y la hipótesis de la angustia por separación, que sugiere que la depresión puede ser una respuesta evolutiva conservada a la separación social y la pérdida (Watt & Panksepp, 2009).

Estas nuevas hipótesis no necesariamente contradicen la hipótesis de las monoaminas, sino que la complementan y amplían la comprensión de la complejidad de la depresión. De hecho, hoy en día se considera que la depresión es el resultado de la interacción de múltiples factores biológicos, psicológicos y ambientales (Organización Panamericana de la Salud, 2021). Aunque la hipótesis de la monoamina ha sido fundamental en la comprensión y tratamiento de la depresión, la investigación continúa revelando la complejidad de este trastorno. Es probable

que una comprensión completa de la depresión requiera la integración de múltiples perspectivas y enfoques de investigación.

### **3.6 Hipótesis de la Angustia por Separación**

En 1998 Panksepp desarrolló una teoría integral sobre los sistemas emocionales primarios en el cerebro de los mamíferos. Propone que existen siete sistemas afectivos: SEEKING (BÚSQUEDA), RAGE (IRA), FEAR (TEMOR), LUST (DESEO SEXUAL), CARE (CUIDADO DEL OTRO), PANIC/GRIEF (PÁNICO/AFLICCIÓN) y PLAY (JUEGO). Entre estos sistemas, el denominado PANIC/ GRIEF en inglés, o PÁNICO/ AFLICCIÓN en español juega un papel fundamental en la comprensión de los trastornos depresivos (Panksepp, 1998, pp. 189-210). Esta teoría fue posteriormente ampliada junto con Douglas F. Watt en 2009, dando lugar a la Hipótesis de la angustia por separación, que ofrece una perspectiva desde la neurociencia afectiva sobre la depresión.

El sistema PANIC/ GRIEF es un circuito neural evolutivamente antiguo del cerebro mamífero que se activa en respuesta a experiencias de separación social y pérdida. Este sistema tiene sus raíces en los mecanismos cerebrales que regulan el apego entre las crías y sus cuidadores en los mamíferos, y se ha conservado a lo largo de la evolución debido a su importancia para la supervivencia (Panksepp y Watt, 2011).

Anatómicamente, el sistema PANIC/ GRIEF involucra varias estructuras subcorticales, incluyendo el área gris periacueductal (PAG) y las regiones circundantes del mesencéfalo, el tálamo dorsomedial, el área septal ventral, el área preóptica dorsal y sitios en el núcleo de la estría terminal (BST). En especies más evolucionadas, como los primates y los humanos, también se ha observado activación en la corteza cingulada anterior y en regiones dispersas de la amígdala y el hipotálamo (Panksepp, 1998 pp. 196).

A nivel neuroquímico, Panksepp y sus colegas han identificado varios neurotransmisores y neuropéptidos, que son mensajeros químicos que permiten la comunicación entre neuronas. Los neuropéptidos están compuestos por cadenas cortas de aminoácidos y pueden actuar como neurotransmisores o como hormonas, modulando la actividad del sistema PANIC/GRIEF. Los opioides endógenos, que son neuropéptidos producidos naturalmente por el cuerpo, se unen a los receptores opioides y actúan reduciendo las vocalizaciones de angustia en modelos

animales (Panksepp et al., 1988). La oxitocina, una hormona y neuropéptido involucrada en el apego y los vínculos sociales, también parece tener un efecto modulador sobre el sistema GRIEF (Panksepp, 2012). Otro neuropéptido, la prolactina, junto con la oxitocina, ayuda a regular las respuestas emocionales asociadas con el apego y la separación (Panksepp, 2012). Por último, el factor liberador de corticotrofina (CRF), una hormona relacionada con la respuesta al estrés, cuyo aumento se asocia con una mayor activación del sistema PANIC/GRIEF (Panksepp & Watt, 2011).

La Hipótesis de la angustia por separación propone que la depresión puede surgir como resultado de una hiperactivación crónica del sistema PANIC/ GRIEF, posiblemente debido a experiencias tempranas de pérdida o separación, o a una vulnerabilidad genética (Panksepp y Watt, 2011). Esta hiperactivación se asocia con una disminución en la actividad de los sistemas de recompensa del cerebro, particularmente el sistema SEEKING (BÚSQUEDA), lo que contribuye a los síntomas de anhedonia y falta de motivación característicos de la depresión (Panksepp, 1998, pp. 197).

Esta hipótesis además señala que la depresión no tiene una única causa biológica, sino que es un proceso complejo que involucra una interacción compleja de múltiples sistemas neurobiológicos. Estos sistemas incluyen el eje del estrés (HPA), los sistemas monoaminérgicos y colinérgicos, el sistema inflamatorio y de respuesta inmune, los sistemas GABA y glutamato, y los sistemas de neuropéptidos pro-sociales (Watt & Panksepp, 2009).

La investigación de Panksepp ha demostrado que la estimulación farmacológica o eléctrica de estas vías puede modular las respuestas emocionales asociadas con el sistema PANIC/ GRIEF. Por ejemplo, la administración de opioides o de oxitocina puede reducir las vocalizaciones de angustia (Panksepp, 2010). Estudios de neuroimagen en humanos han corroborado muchos de los hallazgos de Panksepp en modelos animales, como la reducción en la actividad de los opioides cerebrales en regiones asociadas con el sistema PANIC/ GRIEF durante experiencias de separación social (Zubieta et al., 2003).

La hipótesis de Panksepp y Watt sobre el sistema PANIC/ GRIEF y su relación con la depresión tiene implicaciones importantes para el tratamiento de los trastornos depresivos. Sugiere que las intervenciones terapéuticas dirigidas a modular la actividad de este sistema podrían ser efectivas. Por ejemplo, la estimulación de la corteza cingulada anterior se ha utilizado como



método para tratar a personas con depresión resistente a los medicamentos (Mayberg et al., 2005). Además, se propone que los tratamientos que aborden múltiples sistemas biológicos y que promuevan la conexión social y la reducción del estrés podrían ser más efectivos (Panksepp, 1998).

En una revisión sistemática reciente, Watt (2023) refuerza estas ideas y proporciona evidencia actualizada sobre la participación de varios neurotransmisores y neuropéptidos en la modulación del sistema PANIC/ GRIEF. Estos hallazgos respaldan la complejidad de los mecanismos neurobiológicos subyacentes a la depresión y subrayan la importancia de considerar este sistema como un componente central en la comprensión y el tratamiento de los trastornos depresivos.

En suma, la teoría de Panksepp y Watt sobre el sistema PANIC/ GRIEF proporciona un marco neurobiológico para entender cómo las experiencias de pérdida y separación pueden contribuir al desarrollo de la depresión. Esta perspectiva integra aspectos evolutivos, neuroanatómicos y neuroquímicos, ofreciendo una visión compleja y multifacética de los trastornos afectivos que puede informar tanto la investigación futura como el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

### **3.7 Hipótesis del Eje HPA (Hipotálamo- Hipófisis (Pituitario)- Adrenal).**

Como se menciona en el apartado anterior, Panksepp (2012, pp. 189-211) identificó que la activación del sistema PANIC/ GRIEF en el cerebro desencadena una serie de procesos químicos que influyen en la respuesta emocional al estrés. En uno de los núcleos del hipotálamo (núcleo paraventricular o PVN) existen ciertas neuronas involucradas en la respuesta del estrés, las cuales son responsables de la regulación neuroendocrina, autonómica y conductual (Cardinali, 2005 como se citó en Vales, 2011). Dichas neuronas se encargan entre otras cosas, de liberar la neurohormona corticotrofina o factor liberador de adrenocorticotrofina (CRF) desde el hipotálamo hacia la hipófisis; estimulando allí la liberación de la hormona adrenocorticotrofina (ACTH) al torrente sanguíneo y finalmente la liberación de glucocorticoides desde las glándulas suprarrenales, por ejemplo el cortisol. Los glucocorticoides retroalimentan

negativamente a la hipófisis y al hipotálamo a fin de regular la concentración de ACTH y CRF respectivamente (Vales, 2011).

El cortisol es una hormona esteroidea que interviene en el metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y grasas. Estimula la síntesis de glucosa y también causa la reducción moderada del consumo de la misma en las células, elevando la glucemia (Vales, 2011). De esta forma, ayuda al cuerpo a utilizar la energía de manera eficiente para enfrentar situaciones estresantes. Sin embargo, niveles elevados y prolongados de cortisol en la circulación pueden sobrecargar el hipocampo hasta el punto de dañarlo permanentemente. Su exceso puede incluso dañar o matar neuronas del hipocampo (Panksepp, 2012, pp. 203).

Además, los desequilibrios en el sistema HPA también se asocian con un agotamiento de las sustancias químicas conocidas como monoaminas, especialmente la norepinefrina, la serotonina y la dopamina. Como se explicó anteriormente en este trabajo, cuando se agotan estas monoaminas en el cerebro, las personas son propensas a la depresión, que puede seguir a la liberación excesiva y sostenida de CRF. Esta liberación prolongada de CRF junto con el agotamiento de las monoaminas promueven enérgicamente respuestas depresivas, mientras que la administración de bloqueadores de los receptores de CRF contrarresta la depresión en humanos (Holsboer & Ising, 2008 en Panksepp, 2012).

La relación entre la disfunción del eje HPA y la depresión ha sido respaldada por numerosos estudios que muestran que los pacientes con depresión a menudo presentan niveles elevados de cortisol y una respuesta exagerada del eje al estrés (Pariante & Lightman, 2008). Incluso afirman que la hiperactividad de este eje es uno de los hallazgos biológicos más consistentes en la depresión mayor. Además, se ha observado que la disfunción del eje HPA puede estar influenciada por factores genéticos y ambientales. Asimismo, experiencias tempranas de vida estresantes tales como la separación de la madre, el abuso o la negligencia infantil, prolongadas en el tiempo, pueden resultar en la liberación exagerada de CRF como respuesta al estrés en la vida adulta, aumentando la vulnerabilidad a la depresión y trastornos de ansiedad (Panksepp, 1998).

Entonces la disfunción del eje HPA, caracterizada por niveles elevados de cortisol y la incapacidad del eje HPA para autorregularse es un marcador de la depresión (Watt, 2023). Esta perspectiva destaca la importancia de abordar tanto los factores biológicos como los

ambientales en el tratamiento de la depresión y sugiere que las intervenciones que modulan la actividad del eje HPA, como los tratamientos farmacológicos y las terapias basadas en la reducción del estrés, podrían ser efectivas para aliviar los síntomas depresivos.

### **3.8 Hipótesis de la Neuroplasticidad:**

La neuroplasticidad se define como la capacidad del cerebro para reorganizarse y formar nuevas conexiones neuronales a lo largo de la vida. Este proceso permite que las neuronas reparen daños, se adapten a enfermedades y ajusten sus actividades en respuesta a nuevas situaciones o cambios ambientales. La hipótesis de Duman plantea que la depresión está asociada con una disminución de la neuroplasticidad en áreas clave del cerebro, como el hipocampo y la corteza prefrontal (Duman, 2004).

Uno de los mecanismos propuestos por Duman es la reducción de los niveles de factores neurotróficos (es decir, que sostienen el crecimiento), especialmente el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). El BDNF es esencial para la supervivencia y el crecimiento de las neuronas y las sinapsis. Estudios han demostrado que los niveles de BDNF están disminuidos en pacientes con depresión, lo que sugiere una relación directa entre la neuroplasticidad y la enfermedad (Duman & Monteggia, 2006).

El estrés crónico, un factor de riesgo conocido para la depresión, también afecta negativamente la neuroplasticidad ya que como se menciona anteriormente en este trabajo, activa el eje HPA, lo que resulta en niveles elevados de glucocorticoides. Este aumento de glucocorticoides puede ser tóxico para las neuronas y reducir la liberación de BDNF, contribuyendo así a la disminución de la neuroplasticidad y al desarrollo de la depresión (Duman & Aghajanian, 2012).

Los antidepresivos, según la hipótesis de Duman (2004), ejercen sus efectos terapéuticos no sólo al aumentar la neurotransmisión monoaminérgica, sino también al promover la neuroplasticidad. Estos medicamentos incrementan los niveles de BDNF y otros factores neurotróficos, lo que facilita la formación de nuevas conexiones neuronales y la recuperación de las estructuras cerebrales afectadas por la depresión. Este proceso puede explicar el desfase temporal entre el inicio del tratamiento con antidepresivos y la mejora de los síntomas, ya que la neuroplasticidad requiere tiempo para producir cambios significativos en el cerebro (Duman et al., 1997).

Esta hipótesis también explica que la terapia para la depresión debe ir más allá de los medicamentos. Intervenciones como la TCC, el ejercicio físico y la estimulación cerebral no invasiva también pueden promover la neuroplasticidad y, por ende, ser efectivas en el tratamiento de la depresión. Estas intervenciones pueden aumentar los niveles de BDNF y mejorar la conectividad neuronal, proporcionando un enfoque más holístico y eficaz para combatir la depresión (Cotman & Berchtold, 2002).

### **3.9 Hipótesis de la Neuroinflamación**

La hipótesis de la neuroinflamación en la depresión ha emergido como una teoría prominente, que busca explicar la etiología de este trastorno desde una perspectiva que conecta la biología del sistema inmunitario con la patogénesis de los trastornos del estado de ánimo. Sugiere que la inflamación crónica en el sistema nervioso central (SNC) desempeña un papel crucial en el desarrollo y mantenimiento de la depresión. La neuroinflamación es definida como la respuesta del cerebro a una lesión, infección o enfermedad, y está mediada principalmente por células gliales y células inmunitarias como linfocitos, monocitos y macrófagos (Kohler et al., 2017).

Uno de los primeros estudios que estableció una conexión entre inflamación y depresión fue realizado por Maes et al. (1995), quienes encontraron niveles elevados de citocinas proinflamatorias en pacientes con TDM. Las citocinas son proteínas solubles que desempeñan un papel crucial en la comunicación intercelular y la regulación del sistema inmunológico. Secretadas por diversas células, tanto inmunes como no inmunes, estas moléculas tienen una amplia gama de funciones biológicas, incluyendo la modulación de las respuestas inmunes innatas y adaptativas, así como la regulación de procesos inflamatorios y de reparación tisular (Su et al., 2024).

Las citocinas se clasifican principalmente en dos categorías: proinflamatorias y antiinflamatorias. Las citocinas proinflamatorias, promueven la inflamación y se han asociado con estados depresivos. Por otro lado, las citocinas antiinflamatorias, actúan para contrarrestar estos efectos inflamatorios. El equilibrio entre estos dos tipos de citocinas es fundamental para mantener la homeostasis del organismo, y su desregulación se ha implicado en la patogénesis de trastornos del estado de ánimo como la depresión mayor (Su et al., 2024). Estudios posteriores han demostrado que los pacientes con depresión presentan alteraciones en los

marcadores inmunológicos, incluyendo un aumento en la actividad de citocinas proinflamatorias. (Kohler et al., 2017; Miller & Raison, 2016).

La inflamación crónica de bajo grado puede inducir cambios en la estructura cerebral y en la plasticidad sináptica, lo que contribuye a la patogénesis de la depresión. Hurley y Tizabi (2013) señalaron que la neuroinflamación puede llevar a la pérdida neuronal en áreas críticas del cerebro, como el hipocampo, que es esencial para la regulación del estado de ánimo y la memoria. Estudios de neuroimagen han mostrado una reducción del volumen del hipocampo en pacientes con depresión, lo que sugiere una disminución de la neurogénesis en esta región (Sheline et al., 1999).

El estrés crónico es un factor que exagera la liberación de citocinas proinflamatorias, lo que a su vez puede desencadenar o agravar la depresión. Slavich y Irwin (2014) propusieron que el estrés social y psicológico activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) y el sistema nervioso simpático, lo que conduce a la liberación de citocinas proinflamatorias. Este proceso crea un ciclo de retroalimentación positiva donde la inflamación perpetúa el estrés y viceversa, exacerbando los síntomas depresivos.

La relación entre neuroinflamación y depresión también se ha explorado en el contexto de enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, estudios han mostrado que la inflamación crónica en el cerebro puede contribuir al desarrollo de enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson, las cuales a menudo coexisten con síntomas depresivos (Heneka et al., 2015). La neuroinflamación en estas enfermedades puede exagerar el daño neuronal y la disfunción sináptica, lo que a su vez puede agravar los síntomas depresivos.

Dado que los antidepresivos monoaminérgicos convencionales a veces no logran una respuesta y remisión satisfactorias, se ha propuesto la terapia antiinflamatoria como una estrategia viable para aumentar el efecto antidepresivo (Su, et al., 2024). Esta limitación de los tratamientos actuales se evidencia en estudios que demuestran que solo alrededor de un tercio de los pacientes alcanzan la remisión clínica tras la primera ronda de tratamiento antidepresivo. Incluso después de la administración secuencial de diferentes antidepresivos durante 12 semanas cada uno en el plazo de un año, únicamente dos tercios de los pacientes logran la remisión clínica. Esto deja a un grupo significativo de pacientes con una respuesta insuficiente o nula a las intervenciones terapéuticas actualmente recomendadas (Su, et al., 2024).

Frente a esta problemática, la revisión realizada por Su, Hu y Jiang destaca que estudios clínicos recientes han investigado la eficiencia y eficacia de los agentes antiinflamatorios en el tratamiento del TDM y los síntomas depresivos comórbidos con enfermedades somáticas, mostrando resultados prometedores en la mejora de los síntomas depresivos, tanto como terapia principal o como terapia complementaria (Su, et al., 2024). Esta revisión también sugiere que los biomarcadores inflamatorios sean evaluados en la primera admisión de pacientes con TDM, y que la terapia antiinflamatoria se incluya en las guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento de la depresión, especialmente en aquellos pacientes con altos niveles de inflamación basal (Su, et al., 2024).

## **4. El ejercicio físico como tratamiento para la depresión:**

Para comprender el impacto de la actividad física en personas con depresión y considerarla como un posible tratamiento, es esencial distinguir entre los conceptos de entrenamiento, ejercicio y actividad física. Estos términos, aunque a menudo se usan de manera equivalente, tienen diferencias sutiles pero significativas.

El concepto actividad física es el más abarcativo y se refiere a todas aquellas actividades que una persona realiza en su vida diaria que implican movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos y que conlleva a un gasto de energía. Esto abarca una gran variedad de acciones, como jugar, moverse, realizar tareas del hogar, el transporte activo, el trabajo, o cualquier movimiento corporal (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2022).

Por otra parte, el ejercicio físico se describe como una actividad física que es planificada, estructurada, repetitiva y llevada a cabo con el propósito de mejorar o mantener uno o más componentes de la aptitud física (OMS, 2022). Por ejemplo, salir a correr regularmente o asistir a clases de yoga.

El entrenamiento, por su parte, implica un programa de preparación física, técnica y psicológica que sigue una estructura y progresión definidas, con el propósito de mejorar el rendimiento en

una actividad específica (Weineck, 2005). Un ejemplo sería seguir un plan de entrenamiento para preparar una maratón.

La principal diferencia radica en que la actividad física es un concepto amplio que engloba todo movimiento, mientras que el ejercicio es más estructurado y el entrenamiento es aún más específico y orientado a objetivos concretos de rendimiento. Comprender estas distinciones es crucial para diseñar programas efectivos de acondicionamiento físico y salud.

La actividad física se considera un factor clave y una estrategia secundaria de salud. Tanto la APA (2008) como el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2009) recomiendan la actividad física para tratar la depresión leve. Esta práctica promueve la reducción del consumo de fármacos, disminuye las hospitalizaciones y mejora la salud física de los pacientes, además de ser eficaz y beneficiosa a corto plazo. Según la OMS (2022), la actividad física reduce los síntomas de la depresión.

Actualmente, vivimos en una sociedad que promueve el sedentarismo, lo cual favorece la aparición de diversas patologías como la depresión, la diabetes, el colesterol alto y las enfermedades musculoesqueléticas. La inactividad física es uno de los principales factores de riesgo de mortalidad por enfermedades no transmisibles. Las personas con niveles insuficientes de actividad física tienen un riesgo de muerte entre un 20% y un 30% mayor en comparación con quienes alcanzan niveles suficientes. La actividad física ofrece importantes beneficios para la salud del corazón, el cuerpo y la mente, mejorando el bienestar general. Puede ayudar a reducir el estrés, prevenir la hipertensión, mantener un peso corporal saludable y mejorar la salud mental, la calidad de vida y el bienestar (OMS, 2022).

Hosker et al. (2019) señalan que realizar ejercicio aeróbico moderado a vigoroso durante 45 a 60 minutos, de 3 a 5 días a la semana, proporciona beneficios tanto para el bienestar físico como mental. Además, se observan beneficios adicionales en deportes que implican la interacción con otros.

La OMS (2022) y la guía NICE (2009) recomiendan programas de actividad física como tratamiento para la depresión clínica. Hay evidencia que demuestra que la actividad física regular ayuda a prevenir y controlar los síntomas de la depresión, siendo una estrategia eficaz para su prevención. Hosker et al. (2019) también mencionan que numerosos estudios indican

que la actividad física ofrece beneficios significativos para todos, independientemente de la edad, sexo, raza, origen étnico o nivel de condición física.

La investigación de Hosker et al. (2019) subraya el impacto positivo de la actividad física en la salud mental y el bienestar general. Si bien aún no se han establecido pautas definitivas sobre la modalidad, duración y frecuencia óptimas del ejercicio, el estudio revela que incrementar la actividad física puede ser particularmente beneficioso para jóvenes en riesgo de depresión, así como para individuos de diversas edades, géneros y ubicaciones geográficas. Proponen que para lograr efectos positivos, la actividad física debería incluir al menos 45 a 60 minutos diarios de ejercicio aeróbico de intensidad moderada a vigorosa, realizado de 3 a 5 días por semana.

Los autores señalan que, si bien los tratamientos convencionales como la TCC y la psicofarmacología pueden ser moderadamente eficaces, a menudo no logran aliviar todos los síntomas, y los medicamentos pueden conllevar efectos secundarios significativos. En este contexto, la incorporación de intervenciones alternativas o complementarias, como la actividad física, permite a los profesionales de la salud desarrollar un enfoque más holístico para abordar la salud mental de los jóvenes (Hosker et al., 2019).

La actividad física se asocia con una disminución en la probabilidad de experimentar tristeza, ideación e intentos suicidas, así como sentimientos de desesperanza. Hosker et al. (2019) identificaron una relación bidireccional inversa entre los síntomas depresivos y la actividad física: un aumento en la actividad física se correlaciona con una reducción en los síntomas depresivos, mientras que un incremento en los síntomas depresivos tiende a disminuir la actividad física. Considerando la creciente evidencia sobre el impacto negativo del sedentarismo en la salud, los investigadores sugieren que los profesionales médicos deberían considerar la prescripción de actividad física como una estrategia para promover tanto la salud física como mental en la población joven.

## **4.1 Una perspectiva desde la neuroplasticidad**

En los últimos años, el ejercicio físico ha emergido como una intervención a tener en cuenta para el tratamiento de la depresión, respaldado por evidencia creciente que sugiere su eficacia a través de mecanismos relacionados entre otros con la plasticidad sináptica. La plasticidad sináptica tal como se mencionó anteriormente es definida como la capacidad del cerebro para



modificar las conexiones neuronales en respuesta a la experiencia, juega un papel crucial en el aprendizaje, la memoria y la regulación del estado de ánimo (Cotman & Berchtold, 2002).

Estudios han demostrado que el ejercicio físico puede inducir cambios significativos en la plasticidad sináptica, particularmente en regiones cerebrales asociadas con la depresión, como el hipocampo. Erickson et al. (2011) encontraron que el entrenamiento aeróbico aumenta el volumen del hipocampo y mejora la memoria en adultos mayores, sugiriendo un efecto neuroprotector. La hipótesis de que la plasticidad sináptica podría ser el mecanismo subyacente detrás de los efectos antidepresivos del ejercicio se respalda en investigaciones que muestran alteraciones a nivel molecular y celular. Por ejemplo, el ejercicio aumenta la producción de factores neurotróficos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que es crucial para la plasticidad sináptica y la neurogénesis (Cotman & Berchtold, 2002).

Vaynman y Gomez-Pinilla (2005) proponen que el ejercicio impacta la plasticidad funcional en el sistema nervioso central intacto y lesionado a través de la regulación de neurotrofinas. Este mecanismo podría explicar cómo el ejercicio mejora la resistencia a la depresión y promueve la recuperación en individuos afectados. Por otro lado, un meta análisis reciente realizado por Noetel, M. et al. (2024) examinó la eficacia de diferentes modalidades de ejercicio en el tratamiento de la depresión. Los resultados mostraron efectos particularmente notables en caminar o trotar, yoga y entrenamiento de fuerza.

Zhao et al. (2020) proporcionan una revisión exhaustiva de los efectos del ejercicio en la plasticidad cerebral de pacientes con depresión. Los autores señalan que el ejercicio puede reconstruir la estructura cerebral, activar regiones cerebrales relacionadas y promover cambios adaptativos en el comportamiento. Además, tiene un efecto positivo en el mantenimiento del volumen del hipocampo y la integridad del volumen de la materia blanca, mejorando así la eficiencia del procesamiento nervioso cerebral y retrasando la degradación de la función cognitiva.

## **4.2 El Rol Antiinflamatorio del Ejercicio**

La hipótesis de la neuroinflamación sugiere que la inflamación crónica en el sistema nervioso central puede contribuir al desarrollo y mantenimiento de trastornos depresivos. En este

contexto, el ejercicio físico se presenta como una intervención prometedora para modular la neuroinflamación y, por ende, mejorar los síntomas depresivos.

La neuroinflamación se caracteriza por la activación de células inmunes en el cerebro, principalmente la microglía, que puede conducir a la producción excesiva de citocinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno (ROS) (Zaychik, Y. et al., 2021). Este estado inflamatorio crónico se ha asociado con diversas enfermedades neurológicas y psiquiátricas, incluyendo la depresión. El ejercicio físico, por su parte, ha demostrado tener efectos antiinflamatorios tanto a nivel sistémico como en el sistema nervioso central, lo que sugiere un mecanismo potencial para su eficacia en el tratamiento de la depresión.

Un estudio de Zaychik, Y. et al. (2021) encontró que el entrenamiento de alta intensidad puede proteger el cerebro contra la neuroinflamación autoinmune. Los investigadores observaron que este tipo de ejercicio reduce la formación de ROS derivada de la microglía y atenúa las respuestas proinflamatorias. Estos hallazgos sugieren que el ejercicio intenso podría tener un efecto neuroprotector, lo cual podría ser particularmente relevante en el contexto de la depresión, donde la neuroinflamación juega un papel importante.

Es importante señalar que el ejercicio puede tener efectos antiinflamatorios significativos en el sistema nervioso central. Seo et al. (2019) revisaron cómo el ejercicio físico puede inhibir la inflamación y la activación microglial en el cerebro. Los autores encontraron que el ejercicio modula la activación de la microglía, promoviendo un fenotipo más antiinflamatorio. Esta observación es respaldada por Svensson et al. (2019), quienes destacan que el ejercicio puede influir en la neuroinflamación a través de múltiples mecanismos, incluyendo la modulación de citocinas y la actividad microglial.

El ejercicio puede mejorar la función cognitiva y la salud cerebral al activar sistemas endógenos de protección y recuperación, alterando la expresión génica y produciendo factores con efectos tróficos, metabólicos, antioxidantes y antiinflamatorios (Seo et al., 2019). Svensson et al. (2019) añaden que el ejercicio puede aumentar los niveles de factores neurotróficos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que juega un papel crucial en la neuroplasticidad y la neuroprotección. Además, el ejercicio puede modular la señalización adrenérgica, lo que a su vez influye en el sistema inmunológico y la inflamación.

La evidencia sugiere que la actividad física regular podría ser beneficiosa para reducir la neuroinflamación y, potencialmente, prevenir o mitigar enfermedades neurodegenerativas (Seo et al., 2019; Svensson et al., 2019). Sin embargo, Svensson et al. (2019) señalan que la intensidad del ejercicio es un factor importante a considerar, ya que el ejercicio de alta intensidad puede tener efectos proinflamatorios en algunos casos. Por lo tanto, se necesita más investigación para determinar los protocolos de ejercicio óptimos para diferentes condiciones de salud y enfermedad.

La hipótesis de la neuroinflamación en la depresión propone que la inflamación crónica de bajo grado en el cerebro puede contribuir a la patogénesis de la depresión. El ejercicio físico, al modular la actividad de la microglía y reducir la producción de citocinas proinflamatorias, podría ayudar a restablecer el equilibrio inflamatorio en el cerebro. Esto, a su vez, podría conducir a una mejora en los síntomas depresivos y en la función cognitiva.

### **4.3 Regulación del Eje HPA Mediante el Ejercicio Físico**

El ejercicio físico ha demostrado tener efectos beneficiosos en el tratamiento y prevención de la depresión, en parte debido a su capacidad para modular el eje HPA. Como se menciona anteriormente en este trabajo, este eje, fundamental en la respuesta al estrés, se encuentra alterado en pacientes con depresión, mostrando una activación crónica que lleva a una hipersecreción de cortisol (Duclos & Tabarin, 2016).

El ejercicio agudo actúa como un estresor que estimula el eje HPA, aumentando los niveles de cortisol cuando la intensidad supera el 60% del VO<sub>2</sub> máximo. El VO<sub>2</sub> máximo es una manera de medir la capacidad aeróbica máxima de una persona, es decir, la máxima cantidad de oxígeno que el cuerpo puede utilizar durante un minuto de ejercicio intenso. Es decir que por debajo de este umbral de intensidad (menos del 60% del VO<sub>2</sub> máximo), el ejercicio no provocará un aumento significativo en los niveles de cortisol en el plasma. Sin embargo, el entrenamiento regular induce adaptaciones que optimizan su funcionamiento. Los sujetos entrenados muestran una mejor capacidad de respuesta ante nuevos estresores y una menor sensibilidad a la retroalimentación negativa de los glucocorticoides, lo que podría explicar su mayor resiliencia al estrés (Duclos & Tabarin, 2016).

A nivel periférico, el entrenamiento regular parece inducir una disminución en la sensibilidad tisular a los glucocorticoides. Duclos et al. (2003) encontraron que en sujetos entrenados existe una adaptación a las alteraciones de glucocorticoides que podría proteger al organismo de los efectos negativos de una exposición prolongada a niveles elevados de cortisol.

Cooney et al. (2013) proporcionan una revisión sistemática de los efectos del ejercicio sobre la depresión, destacando varios mecanismos potenciales. Afirma que el ejercicio tiene un efecto anti depresivo moderado en comparación con no hacer ejercicio o con intervenciones placebo. Este efecto se observó en diversos tipos de ejercicio, incluyendo aeróbico, de resistencia y combinaciones de ambos. Los autores proponen varios mecanismos potenciales para explicar estos beneficios, como cambios en los niveles de endorfinas y monoaminas, reducción del cortisol, neurogénesis y mejora de la autoeficacia y autoestima. A nivel neurobiológico, el ejercicio puede estimular el crecimiento de nuevas células nerviosas y la liberación de factores neurotróficos como el BDNF, mejorando la salud y supervivencia neuronal (Cooney et al., 2013).

En cuanto a la prescripción de ejercicio, un estudio en centros de atención primaria en España encontró que el 58.8% de los pacientes con ansiedad y depresión realizaban ejercicio físico, siendo caminar la actividad más frecuente (Iglesias Martínez et al., 2015). Los autores destacan la importancia de que los profesionales de la salud recomienden el ejercicio a estos pacientes. En conclusión, el ejercicio físico regular modula el funcionamiento del eje HPA, induciendo adaptaciones que podrían contribuir a sus efectos antidepresivos. Estos cambios favorecen una mayor resiliencia al estrés y una mejor regulación del estado de ánimo, subrayando el potencial del ejercicio como intervención terapéutica en la depresión.

En conclusión, la evidencia sugiere que el ejercicio físico regular modula el funcionamiento del eje HPA, lo cual podría contribuir a sus efectos antidepresivos. Las adaptaciones inducidas por el entrenamiento incluyen una menor sensibilidad a la retroalimentación negativa de los glucocorticoides, una mejor capacidad de respuesta ante estresores y una disminución en la sensibilidad tisular a los glucocorticoides. Estos cambios podrían favorecer una mayor resiliencia al estrés y una mejor regulación del estado de ánimo.

## 5. Reflexiones finales

A lo largo de esta monografía, se ha explorado la depresión desde diversas perspectivas teóricas y científicas, abarcando distintas hipótesis. La depresión, como se ha demostrado, es un trastorno multifacético que implica una compleja interacción de factores genéticos, biológicos, ambientales y psicológicos.

La hipótesis de las monoaminas, la angustia por separación, la neuroinflamación, el eje HPA y la neuroplasticidad proporcionan marcos comprensivos para entender los mecanismos subyacentes de la depresión. Cada una de estas teorías ofrece perspectivas sobre cómo se desarrollan y mantienen los síntomas depresivos. La hipótesis de las monoaminas sugiere que un desequilibrio en neurotransmisores puede contribuir a la depresión. La teoría de la neuroinflamación propone que la inflamación crónica en el cerebro juega un papel crucial en la patogénesis de la depresión. Asimismo, la disfunción del eje HPA y la disminución de la neuroplasticidad son factores críticos que también se han asociado con este trastorno. Por último, la hipótesis de la angustia por separación, propuesta por Panksepp y Watt, sugiere que la depresión puede surgir como resultado de una hiperactivación crónica del sistema PANIC/GRIEF.

En este contexto, el ejercicio físico emerge como una intervención prometedora y respaldada por la evidencia para el tratamiento de la depresión. A través de múltiples estudios, se ha demostrado que el ejercicio puede mejorar la neuroplasticidad, reducir la inflamación y regular el eje HPA, contribuyendo así a la reducción de los síntomas depresivos. El ejercicio no solo mejora el bienestar físico, sino que también tiene efectos profundos en la salud mental, promoviendo la resiliencia al estrés y mejorando la calidad de vida de los individuos.

La integración de la actividad física en los tratamientos para la depresión ofrece una alternativa o complemento a las terapias convencionales, como la farmacoterapia y la psicoterapia. La evidencia sugiere que el ejercicio puede ser particularmente eficaz en la prevención y tratamiento de la depresión en diversas poblaciones, incluyendo adolescentes, adultos y personas mayores.

En resumen, esta monografía demuestra que la depresión es un trastorno complejo que requiere un enfoque interdisciplinario para su comprensión y tratamiento. El ejercicio físico, respaldado por una sólida base de investigación, se presenta como una estrategia eficaz y accesible para abordar la depresión desde múltiples frentes, ofreciendo una mejoría a quienes padecen este trastorno.

Es importante destacar que las diferentes hipótesis presentadas en este trabajo se relacionan entre sí de manera intrincada, y la hipótesis de la angustia por separación parece englobar muchos aspectos de las otras teorías. Esta interconexión plantea preguntas interesantes para futuras investigaciones. Por ejemplo, ¿por qué, a pesar de la evidencia que respalda los beneficios del ejercicio físico, aún no se implementa ampliamente como parte del tratamiento estándar para la depresión? Esta pregunta podría ser el punto de partida para una investigación que explore las barreras para la implementación de intervenciones basadas en el ejercicio en el tratamiento de la depresión. Además, ahora que sabemos que el ejercicio es beneficioso, surge la pregunta crucial: ¿cómo podemos implementar eficazmente programas de ejercicio como parte del tratamiento de la depresión en diversos contextos clínicos y comunitarios? Estas reflexiones abren nuevas vías para la investigación y la práctica clínica, subrayando la necesidad de un enfoque holístico y multidisciplinario en el abordaje de la depresión.

## Referencias bibliográficas

- American Psychiatric Association. (1952). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. American Psychiatric Publishing.
- American Psychological Association (2008). *Los atenuadores de estrés del cerebro*. <https://www.apa.org/topics/exercise-fitness/ejercicio>
- American Psychiatric Association (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., TR.)*. American Psychiatric Publishing <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- Arias-de la Torre, J., Vilagut, G., Ronaldson, A., Serrano-Blanco, A., Martín, V., Peters, M., Dregan, A., Valderas, J. & Alonso, J. (2021). Prevalence and variability of current depressive disorder in 27 European countries: A population-based study. *The Lancet Public Health*, 6(11), 729-738. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00047-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00047-5)
- Berk, M., Williams, L. J., Jacka, F. N., O'Neil, A., Pasco, J. A., Moylan, S., Allen, N. B., Stuart, A. L., Hayley, A. C., Byrne, M. L., & Maes, M. (2013). So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine*, 11(1), 200. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-200>
- Bustelo, P., Antiga, C., Smerdiner, E., & Mango, P. (2001). La depresión: una enfermedad de alta frecuencia muy difícil de diagnosticar. *Prisma*, 18, 1-13.
- Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D., & Nutt, D. J. (2021). Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *The New England Journal of Medicine*, 384(15), 1402-1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994>
- Carlson, N. R., & Birkett, M. A. (2021). *Foundations of behavioral neuroscience (10ª ed.)*. Pearson.
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J. P. T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J. P. A., & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Focus* 2018; 16:420–429. Doi: 10.1176/appi.focus.16407
- Cole, E. J., Stimpson, K. H., Bentzley, B. S., Gulser, M., Cherian, K., Tischler, C., Nejad, R., Pankow, H., Choi, E., Aaron, H., Espil, F. M., Pannu, J., Xiao, X., Duvio, D., Solvason, H. B., Hawkins, J., Guerra, A., Jo, B., Raj, K. S., ... Williams, N. R. (2020). Stanford accelerated intelligent neuromodulation therapy for treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*, 177(8), 716-726.

- Cooney, G. M., Dwan, K., Greig, C. A., Lawlor, D. A., Rimer, J., Waugh, F. R., & Mead, G. E. (2013). Exercise for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9). DOI: 10.1002/14651858.CD004366.pub6
- Cotman, C. W., & Berchtold, N. C. (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in neurosciences*, 25(6), 295–301. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(02\)02143-4](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(02)02143-4)
- Duclos, M., & Tabarin, A. (2016). Exercise and the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis. *Frontiers of hormone research*, 47, 12–26. <https://doi.org/10.1159/000445149>
- Duclos, M., Gouarne, C., & Bonnemaïson, D. (2003). Acute and chronic effects of exercise on tissue sensitivity to glucocorticoids. *Journal of Applied Physiology*, 94(2), 869-875.
- Duman, R. S. (2004). Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Medicine*, 5(1), 11-25.
- Duman, R. S., & Monteggia, L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological Psychiatry*, 59(12), 1116-1127.
- Duman, R. S., & Aghajanian, G. K. (2012). Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science*, 338(6103), 68-72. <https://doi.org/10.1126/science.1222939>
- Duman, R. S., Malberg, J., Nakagawa, S., & D'Sa, C. (1997). Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48(8), 732-739.
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J. S., Heo, S., Alves, H., White, S. M., Wojcicki, T. R., Mailey, E., Vieira, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Woods, J. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(7), 3017–3022. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>
- Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia, El Estado Mundial de la Infancia 2021: En mi mente – Promoviendo, protegiendo y cuidando la salud mental de los niños, UNICEF, Nueva York, octubre de 2021. ISBN: 978-92-806-5285-7
- Heneka, M. T., Golenbock, D. T., & Latz, E. (2015). Innate immunity in Alzheimer's disease. *Nature Immunology*, 16(3), 229–236. doi:10.1038/ni.3102
- Hirschfeld R. M. (2000). History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 61 Suppl 6, 4–6.
- Hosker, D. K., Elkins, R. M., & Potter, M. P. (2019). Promoting Mental Health and Wellness in Youth Through Physical Activity, Nutrition, and Sleep. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 28(2), 171–193. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2018.11.010>



- Hurley, L. L., & Tizabi, Y. (2013). Neuroinflammation, neurodegeneration, and depression. *Neurotoxicity research*, 23(2), 131–144. <https://doi.org/10.1007/s12640-012-9348-1>
- Iglesias Martínez, B., Olaya Velázquez, I., & Gómez Castro, M. J. (2015). Prevalencia de realización y prescripción de ejercicio físico en pacientes diagnosticados de ansiedad y depresión. *Atención Primaria*, 47(7), 428-437.
- Köhler, C. A., Freitas, T. H., Maes, M., de Andrade, N. Q., Liu, C. S., Fernandes, B. S., Stubbs, B., Solmi, M., Veronese, N., Herrmann, N., Raison, C. L., Miller, B. J., Lanctôt, K. L., & Carvalho, A. F. (2017). Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(5), 373-387. <https://doi.org/10.1111/acps.12698>
- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455(7215), 894-902. <https://doi.org/10.1038/nature07455>
- Maes, M., Smith, R., & Scharpe, S. (1995). The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 20(2), 111–116. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(94\)00066-j](https://doi.org/10.1016/0306-4530(94)00066-j)
- Mayberg, H. S., Lozano, A. M., Voon, V., McNeely, H. E., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwab, J. M., & Kennedy, S. H. (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 45(5), 651–660. DOI: [10.1016/j.neuron.2005.02.014](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.014)
- Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature reviews. Immunology*, 16(1), 22–34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
- Ministerio de Salud Pública. (2020). *Plan Nacional de Salud Mental 2020-2027. República Oriental del Uruguay*.
- Moncrieff, J., Cooper, R. E., Stockmann, T., Amendola, S., Hengartner, M. P., & Horowitz, M. A. (2022). The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Molecular Psychiatry*, 27(4), 1-14. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>
- National Collaborating Centre for Mental Health [NICE]. (2009). *Depression. The treatment and management of depression in adults*. The British Psychological Society.
- Noetel, M., Sanders, T., Gallardo-Gómez, D., Taylor, P., Del Pozo Cruz, B., van den Hoek, D., Smith, J. J., Mahoney, J., Spathis, J., Moresi, M., Pagano, R., Pagano, L., Vasconcellos, R., Arnott, H., Varley, B., Parker, P., Biddle, S., & Lonsdale, C. (2024). Effect of exercise for depression: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 384, e075847. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-075847>

- Organización Mundial de la Salud. (2023). *Depresión*.  
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Organización Mundial de la Salud. (2003). *Salud mundial: retos actuales*.  
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42822/9243562436.pdf?sequence=1>
- Organización Mundial de la Salud (2022). *Actividad física*.  
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
- Organización Panamericana de la Salud. (2021). *Depresión*.  
<https://www.paho.org/es/temas/depresion>
- Panksepp, J. (1998). *Affective neurosciences: The foundations of human and animal emotions*. Oxford University Press.
- Panksepp, J. (2010). Affective neuroscience of the emotional BrainMind: Evolutionary perspectives and implications for understanding depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(4), 533-545.
- Panksepp, J. (2012). *Archaeology of the mind: Neuroevolutionary origins of human emotions*. W.W. Norton & Company.
- Panksepp, J., & Watt, D. (2011). Why does depression hurt? Ancestral primary-process separation-distress (PANIC/GRIEF) and diminished brain reward (SEEKING) processes in the genesis of depressive affect. *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes*, 74(1), 5-13.
- Panksepp, J., Normansell, L., Herman, B., Bishop, P., & Crepeau, L. (1988). Neural and neurochemical control of the separation distress call. In J. D. Newman (Ed.), *The physiological control of mammalian vocalization* (pp. 263–299). Plenum Press.  
[https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1051-8\\_15](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1051-8_15)
- Pariante, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: Classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences*, 31(9), 464-468.  
doi:10.1016/j.tins.2008.06.006
- Roca, M., Vives, M., López-Navarro, E., García-Campayo, J., & Gili, M. (2015). Cognitive impairments and depression: a critical review. *Actas espanolas de psiquiatria*, 43(5), 187–193.
- Schildkraut, J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry*, 122(5), 509-522.  
<https://doi.org/10.1176/ajp.122.5.509>
- Seo, D. Y., Heo, J. W., Ko, J. R., & Kwak, H. B. (2019). Exercise and Neuroinflammation in Health and Disease. *International neurourology journal*, 23(Suppl 2), S82–S92.  
<https://doi.org/10.5213/inj.1938214.107>

- Sheline, Y. I., Sanghavi, M., Mintun, M. A., & Gado, M. H. (1999). Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 19(12), 5034–5043. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-12-05034.1999>
- Slavich, G. M., & Irwin, M. R. (2014). From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychological bulletin*, 140(3), 774–815. <https://doi.org/10.1037/a0035302>
- Stahl, S. M. (1998). Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors: Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *Journal of Affective Disorders*, 51(3), 215-235.
- Stahl, S. M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* (4th ed.). Cambridge University Press.
- Svensson, M., Lexell, J., & Deierborg, T. (2015). Effects of Physical Exercise on Neuroinflammation, Neuroplasticity, Neurodegeneration, and Behavior: What We Can Learn From Animal Models in Clinical Settings. *Neurorehabilitation and neural repair* 29(6), 577–589. <https://doi.org/10.1177/1545968314562108>
- The National Institute for Health and Care Excellence (2022, 20 de junio). Depression in Adults: Treatment and Management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>
- Tiller J. W. (2013). Depression and anxiety. *The Medical journal of Australia*, 199(S6), S28–S31. <https://doi.org/10.5694/mja12.10628>
- Vales, L. (2011). Psicobiología del estrés. En M. S. Leira Permuy (Coord.), *Manual de bases biológicas del comportamiento humano* (pp. 179-184). Universidad de la República. <https://tavapy.gov.py/biblioteca/wp-content/uploads/2022/04/Leira-PermuyM-Manual-de-bases-biolo%CC%81gicas...pdf#page=177>
- Vaynman, S., & Gomez-Pinilla, F. (2005). License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins. *Neurorehabilitation and neural repair*, 19(4), 283–295. <https://doi.org/10.1177/1545968305280753>
- Watt, D. F. (2023). The separation distress hypothesis of depression – an update and systematic review. *Neuropsychanalysis*, 25(2), 103–159. <https://doi.org/10.1080/15294145.2023.2240340>
- Watt, D. F., & Panksepp, J. (2009). Depression: An evolutionarily conserved mechanism to terminate separation distress? A review of aminergic, peptidergic, and neural network perspectives. *Neuropsychanalysis*, 11(1), 7-51. <https://doi.org/10.1080/15294145.2009.10773593>

- Weineck, J. (2005). *Entrenamiento total*. Editorial Paidotribo.
- Su, W. J., Cao, Z. Y., & Jiang, C. L. (2024). Cool the inflamed brain: A novel anti-inflammatory strategy for the treatment of major depressive disorder. *Current Neuropharmacology*, 22(5), 810-836. <https://doi.org/10.2174/1570159X21666230530095117>
- Zarragoitia, I., de la Osa O' Reilly, M. Agudín, S., Marot, M. (2018). La Depresión: Retos y conflictos en el siglo XXI. *XIX Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría* <https://psiquiatria.com/congresos/pdf/1-1-2018-13-pon4%5B1%5D.pdf>
- Zaychik, Y., Fainstein, N., Touloumi, O., Goldberg, Y., Hamdi, L., Segal, S., Nabat, H., Zoidou, S., Grigoriadis, N., Katz, A., Ben-Hur, T., & Einstein, O. (2021). High-Intensity Exercise Training Protects the Brain Against Autoimmune Neuroinflammation: Regulation of Microglial Redox and Pro-inflammatory Functions. *Frontiers in cellular neuroscience*, 15, 640724. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.640724>
- Zhang, S. X., Batra, K., Xu, W., Liu, T., Dong, R. K., Yin, A., Delios, A. Y., Chen, B. Z., Chen, R. Z., Miller, S., Wan, X., Ye, W., & Chen, J. (2022). Mental disorder symptoms during the COVID-19 pandemic in Latin America - a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 31, e23. <https://doi.org/10.1017/S2045796021000767>
- Zhao, J. L., Jiang, W. T., Wang, X., Cai, Z. D., Liu, Z. H., & Liu, G. R. (2020). Exercise, brain plasticity, and depression. *CNS neuroscience & therapeutics*, 26(9), 885–895. <https://doi.org/10.1111/cns.13385>
- Zubieta, J. K., Ketter, T. A., Bueller, J. A., Xu, Y., Kilbourn, M. R., Young, E. A., & Koeppe, R. A. (2003). Regulation of human affective responses by anterior cingulate and limbic mu-opioid neurotransmission. *Archives of general psychiatry*, 60(11), 1145–1153. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.11.1145>

