

## **Teorías etiopatogénicas y modelos en la depresión [Jiménez, Botto y Fonagy, 2021]. Parte 2: Teorías etiopatogénicas y modelos**

**Etiopathogenic theories and models in depression [Jiménez, Botto, & Fonagy, 2021]. Part 2: Etiopathogenic theories and models**

Daniel Pallás Serrano

Sociedad Forum de Psicoterapia Psicoanalítica

Reseña de los capítulos 5 a 12 del libro de Juan Pablo Jiménez, Alberto Botto y Peter Fonagy (Eds.) (2021). *Etiopathogenic theories and models in depression*. Springer. 348 pp.

### **Capítulo 5. Teorías psicodinámicas contemporáneas sobre la depresión. Marianne Leuzinger-Bohleber**

#### **Depresión crónica y trauma: ¿inherentes a nuestro tiempo? Algunas consideraciones societales, conceptuales y metodológicas**

Hay estudios que demuestran que los pacientes con depresión tienen una alta probabilidad de experimentar recaídas, y además responden mal a la medicación. Para estos pacientes las terapias psicoanalíticas y el psicoanálisis podría ser una alternativa.

Pese a que la depresión es uno de los trastornos más investigados desde el psicoanálisis, afirma la autora, queda la asignatura pendiente de entender y diferenciar sus variadas formas.

Desde la perspectiva de Ehrenberg, si la neurosis era la enfermedad de un individuo hecho pedazos por el conflicto entre lo que se debe y no se debe hacer, la depresión es la enfermedad del individuo cansado por la tensión entre lo que es posible y lo que no, una tragedia del ser inadecuado. La depresión, la enfermedad del self exhausto, es la enfermedad de nuestro tiempo.

Estudios del grupo Tavistock (Fonagy et al., 2015a, b) y el estudio LAC (Leuzinger-Bohleber et al., 2019) muestran resultados positivos de la terapia psicoanalítica a largo plazo en pacientes deprimidos. La mayoría de estudios se basan en terapias cortas, lo que supone un problema para la eficacia del psicoanálisis. Por ello, se ha formado el MODE (Estudio de resultados multi-nivel del psicoanálisis en pacientes clínicamente deprimidos con trauma temprano). Mostró que tanto la psicoterapia

psicoanalítica (PAT) como la terapia cognitivoconductual (TCC) eran eficaces en tratar pacientes crónicamente deprimidos (reducción de síntomas, mayor remisión...). Se encontraron cambios estructurales solo en los pacientes que fueron tratados con PAT a los 3 años del tratamiento. El 80% de pacientes que sufrieron trauma temprano respondían particularmente bien al psicoanálisis de alta frecuencia (varias veces a la semana).

### **Algunas pinceladas sobre el entendimiento psicoanalítico de la depresión**

#### ***La depresión como una reacción a la pérdida, la culpa y la reparación***

La depresión se sigue considerando una reacción a la pérdida desde el psicoanálisis contemporáneo, tanto de un objeto real del paciente como de un objeto interno. Actualmente la investigación se centra, no en la pérdida del objeto en sí, sino del procesamiento mental de dicha pérdida. Freud diferenció el duelo de la melancolía. El duelo es un estado de ánimo doloroso que facilita llorar al objeto perdido y busca eliminar la catexis libidinal del objeto para aceptar la pérdida.

La melancolía puede ocurrir al complicarse el duelo por la existencia de una profunda ambivalencia hacia el objeto que se intensifica por insultos narcisistas, contratiempos y decepciones de parte del objeto. Al contrario que en el duelo, el objeto no puede abandonarse; queda preservado en el yo a través de una identificación narcisista.

Uno de los descubrimientos más importantes de Freud fue el desarrollo del sujeto individual. El reemplazo de la catexia del objeto por identificación se convierte su condición constituyente. El carácter del yo se forma por *trazas permanentes de antiguas relaciones objetales*.

Abraham identificó el odio como causa de la depresión, y más tarde Freud reconoció como fundamental el mecanismo de la identificación. Así pues lo decisivo en el comienzo de la depresión no es la pérdida del objeto real en sí mismo sino el incremento de la ambivalencia o la agresión que intensifica esa pérdida. Radó, Klein y Jacobson exploraron la agresividad sádica del superyó como un factor de peso en la depresión.

Klein propuso que la severidad del superyó venía de la escisión del objeto y las representaciones del *self* en un *objeto ideal* y un *objeto malo*. En la integración posterior de ambos el niño se da cuenta de su agresión hacia el objeto idealizado y cae en depresión. Si los impulsos agresivos dominan a los libidinales no pueden lograrse la integración ni la reparación y aparece la depresión.

Jacobson describe un conflicto básico en todos los estados deprimidos: el yo no puede satisfacer sus deseos ni usar la agresión para lograrlo, por lo que la vuelve contra la representación de sí mismo. Esto supone una pérdida de autoestima y la entrada en un estado de ánimo deprimido. Frustraciones tempranas llevan a una idealización de los objetos de amor, y los ideales del yo y la imagen de uno mismo deseada se exageran, inalcanzables. Estas fantasías exponen al yo a grandes críticas y hostilidad, al mismo tiempo que se daña la autoregulación narcisista del yo.

#### ***Depresión narcisista y psicótica***

La depresión es una expresión emocional de un estado de indefensión del *self*, especialmente cuando tiene que enfrentar dificultades que lo sobrepasan. Algunos autores

hablan de *depresión narcisista* en el sentido de que existen tensiones entre el yo y el yo ideal. Los sentimientos principales no serían la culpa y el odio a uno mismo, sino la vergüenza, la humillación, el abandono y la desesperanza. Sandler y Joffe describen la pérdida de integridad narcisista como la causa central de la depresión. Loch (1967) también asume que existe un desequilibrio entre los ideales y la representación de sí mismo en personas deprimidas, y es la percepción de esta discrepancia lo que los deprime. En la *depresión psicótica* el ideal del *self* está perdido, forzando la catexia del superyó como sustituto. El superyó persecutorio arcaico toma la función consciente del yo y no es posible que haya autoestima. Los sentimientos de vacío e inhibición vienen más tarde, puesto que la catexia del objeto ideal ya ha sido corrompida en la niñez.

### ***Modelos integrativos de la depresión***

Estos modelos no se centran en un conflicto central básico sino que desarrollan un modelo integrativo de varios estados depresivos.

Mentzos (1995) postula una autorregulación narcisista llevada a cabo por un ideal maduro del *self*, un objeto ideal y un superyó. Un bloqueo o desarrollo patológico en cualquiera de estos factores lleva a diferentes cuadros relacionados con la depresión (manía, depresión anaclítica, depresión culposa). Will (1994) ordena los tipos de depresión en base a las emociones que la desencadenan: la depresión del superyó o culposa con culpa y auto acusación, la depresión dependiente de la oralidad con anhelo ansioso y decepción, la depresión yoica con indefensión y desesperanza, y la depresión narcisista con vergüenza y auto denigración.

Blatt (2004) diferenció el tipo anaclítico de la depresión (centrado en factores interpersonales) y el tipo introyectivo (superyó estricto y castigador).

Bleichmar (1996) atribuye mayor importancia al inicio de la depresión al sentimiento de indefensión y desesperanza. El individuo pre-depresivo tiene una fijación en un deseo que ocupa una posición nuclear en su economía libidinal y no puede ser sustituido. Se presenta como inalcanzable, llevando a una sensación de indefensión e impotencia, y además estos sentimientos se extienden hacia el futuro. A su vez esto conlleva una desactivación cada vez mayor de los intentos del sujeto de conseguir lo que desea resultando en el afecto depresivo, apatía e inhibición psicomotriz. Hay muchas vías que causan la depresión y la determinan, ninguna es obligatoria y cada una está determinada por diferentes factores. Bleichmar cita algunos factores posibles: culpa, frustración de aspiraciones narcisistas, trastornos narcisistas de la personalidad, miedos persecutorios, déficits yoicos y experiencias traumáticas.

### **Depresión y trauma: algunos hallazgos interdisciplinarios**

#### ***Depresión y las memorias encarnadas del trauma***

Tanto la depresión como el trauma comparten los sentimientos extremos de indefensión y desesperanza.

El psicoanálisis ha entendido el trauma desde el modelo psicoeconómico (una activación y ansiedad excesivas que no puede contener la psique) y el modelo basado en las relaciones objetales (basado en la ruptura de la comunicación interna que produce una experiencia de abandono absoluto excluyendo la posible integración narrativa del

trauma). La experiencia traumática quiebra la confianza básica en un objeto que ayude y la confianza básica en la propia agencia sobre los demás.

La autora explica que se logró mucho conocimiento psicoanalítico con los supervivientes del Shoa y sus descendientes, y aún casi a día de hoy se siguen tratando pacientes en Europa (especialmente Alemania) traumatizados por las sombras, a veces inconscientes, de la guerra.

La propia autora (Bohleber y Leuzinger-Bohleber, 2016) argumenta que muchas veces la experiencia traumática solo puede recogerse de manera fragmentaria porque está disociada por completo de la conciencia. En terapia podrían hallarse actuaciones (*enactments*) y otras manifestaciones transferenciales.

Muchos teóricos del psicoanálisis se han preguntado cómo la repetición en la transferencia puede dar paso al proceso sanador de recordar. Este implica memorias simbólicamente representadas y reprimidas o patrones relacionales. Unos autores se han centrado en buscar el significado de lo que no está representado. Green (2007) con el concepto de *madre muerta* describe la identificación temprana con la ausencia de la madre, lo que conlleva la representación de una ausencia de representación. Eso puede sentirse por el analista como un vacío, un espejo vacío.

Otros, como Scarfone (2013) se han centrado en el material psíquico del paciente que ha pasado insuficientemente (o nada) por el proceso de simbolización.

La autora, con fuentes de la ciencia de la cognición corporeizada y la neurociencia, buscó explicaciones para fenómenos clínicos como la inspiración espontánea del analista y sus asociaciones con lo no representado, que puede ser un paso importante para entender material hasta ahora no representado y que puede hacer posible el procesamiento psicoanalítico. Desde aquí se podrían explicar los *momentos ahora* (Grupo de Boston), el *cracking up* (Bollas) o el escuchar con la tercera oreja (Reik). También se investigan la actuación y la comprensión de la transferencia alrededor de sensaciones corporales del analista.

La ciencia de la cognición corporizada entiende la memoria como una fusión de todo el organismo, producto de complejas y dinámicas recategorizaciones y procesos interactivos corporizados (Leuzinger-Bohleber, 2015). Las memorias de situaciones tempranas inconscientes determinan los pensamientos actuales, los sentimientos y la acción, mas no en el sentido de una acumulación de conocimiento, sino como en una construcción del aquí y el ahora. En un sentido corporizado, la coordinación sensoriomotora funciona igual que hizo en situaciones anteriores, aunque no se perciba cognitivamente. A través de la coordinación sensoriomotriz, las memorias y categorías se construyen automáticamente mediante un proceso autorregulado de aprendizaje experiencial. Las memorias resultantes de una coordinación sensoriomotora proveen orientación en situaciones nuevas.

Para ejemplificar esto, nos explica la autora una situación en la que un niño pequeño tiene en la mano una barra de chocolate y otra de madera, aparentemente iguales. Tras varios intentos de metérselas en la boca, a través de la coordinación sensoriomotora desarrollará las categorías de chocolate y madera, sin mediación de una explicación, solo *haciendo*.

Estudios recientes respecto al sistema de neuronas espejo son relevantes para entender la interacción social y en particular la transferencia. Estas neuronas permiten identificar el comportamiento observado y el estado mental de otros (Saphiro, 2009). Durante el tratamiento, esas coordinaciones psicomotoras ofrecen comprensión conectada con el inconsciente del analizado. En casos de trauma reflejan memorias de experiencias de impotencia extrema que han sobrepasado al sujeto. El analista, identificándose con lo que ocurre de manera motora y con la construcción de memorias traumáticas en su contratransferencia, comprende inmediata e inconscientemente la realidad psíquica traumática del paciente. Y a la vez, esto moviliza sus defensas, permaneciendo apenas consciente de lo que inconscientemente se ha percibido en esa interacción.

### ***Trauma, depresión y consolidación de la memoria***

Lane et al. (2015, p.3) afirman que un buen número de estudios neurobiológicos sobre el trauma confirman la concepción de un inconsciente dinámico del psicoanálisis desde un nuevo punto de vista. Los eventos traumáticos quedan preservados inconscientemente por su emocionalidad abrumadora y además determinan pensamientos patológicos, sentimientos y acciones. Los autores concuerdan con que la experiencia traumática debe ser revivida en terapia si esto lleva a cambios reales y permanentes. El grupo de Lane lo justifica con el concepto de consolidación de la memoria.

La autora y sus compañeros proponen que el cambio del que hablamos se produce mediante la activación de memorias antiguas y sus emociones asociadas, e introduciendo nuevas experiencias emocionales en esa memoria mediante la reconsolidación en terapia. Proponen un modelo de memoria integrada con tres componentes asociativos: memorias de eventos autobiográficos, estructuras semánticas y respuestas emocionales. Están inextricablemente enlazados entre ellos y combinados llevan a comportamientos desadaptativos.

Con la activación patológica de las memorias antiguas y las reacciones emocionales asociadas, se crean nuevas huellas de memoria que modifican las antiguas. La experiencia relacional correctiva se da en el contexto del encuadre terapéutico, que se asocia con la memoria antigua por procesos de reactivación, recodificación y reconsolidación (Ryan et al., 2008). En terapia aparecen nuevas estructuras semánticas, normas y esquemas que pueden llevar a maneras más sanas de interpretar los eventos y asociarlos a respuestas emocionales más apropiadas. Todos estos cambios permanecerán si llevan a procesos de reconsolidación en contextos distintos, llevando a la generalización de la nueva estructura memorística a nuevas situaciones y ambientes (Lane et al., 2015, p.3).

Lane expone dos tipos de teorías de la consolidación de la memoria:

1. El modelo estándar (Squire y Alvarez, 1995). Enfatiza la que las estructuras cambian desde el lóbulo temporal medial (incluido hipocampo) hacia estructuras corticales incluyendo el cortex prefrontal. El contenido de la memoria no cambia durante este proceso. Asume que las memorias no se pueden cambiar.
2. El modelo de huella de memoria múltiple (HMM) (Nadel y Moscovitch, 1997). Se centra en cómo recuerdos repetidos de eventos anteriores llevan al refuerzo de la representación de la memoria del recuerdo original. La consolidación a memoria a

corto plazo requiere la interacción entre el hipocampo y el lóbulo temporal medial. Desde este modelo en el hipocampo permanece una huella de la memoria y está envuelto en el proceso de recuerdo siempre que los recuerdos episódicos se recuperan de la memoria a largo plazo, sin importar cuán antiguas son. La memoria es algo dinámico.

Respecto al segundo modelo, se relaciona con el concepto freudiano de temporalidad retroactiva o *après coup* (*Nachträglichkeit*). Los recuerdos antiguos se activan con cada nuevo recuerdo, y cambian cada vez, por lo que adquieren un nuevo significado, el cual puede atribuir una cualidad traumática a experiencias pasadas, como Freud explica en el caso de Emma. Los investigadores utilizan el debate de los falsos recuerdos para razonar lo siguiente: la memoria se adapta de una manera flexible al contexto narrativo en el que se cuenta, por lo que experiencias relacionales terapéuticas pueden llevar a cambiar emociones intolerables, que no han sido integradas psicológicamente, a emociones adecuadas en el presente.

A continuación se reseña el rol de las emociones implícitas en diferentes tipos de terapia.

La terapia conductual clásica es eficaz para tratar pacientes en situaciones específicas e identificables y emociones inadecuadas, como en pacientes con fobias.

En la terapia cognitivo-conductual se tratan las creencias patológicas asociadas a emociones traumáticas para corregirlas, es decir, trata la memoria semántica.

La terapia centrada en las emociones, busca cambiar las emociones mediante las emociones. Se intenta activar las emociones insoportables en la relación terapéutica para asociarlas a emociones correctivas. Tanto este tipo de terapia como la TCC, según Lane, son útiles para la depresión, un trastorno que no es específico a ninguna situación, pero interfiere temporalmente en el comportamiento emocional explícito.

Lo que diferencia al psicoanálisis es que examina experiencias de relaciones objetales patológicas tempranas, alojadas en la memoria procedimental, a través de la relación de transferencia. Si no se consideraran ni el tiempo ni el coste, dice la autora, tener sesiones tres, cuatro o cinco veces a la semana durante años crearía una oportunidad especial de activar memorias antiguas y observar su influencia en el presente.

### **Algunas notas para concluir**

En palabras de la autora, las terapias estandarizadas, exclusivamente basadas e la evidencia sobre ciertos grupos de pacientes, suponen una pérdida de la competencia profesional. No cree que los pacientes sean todos un grupo uniforme al que tratar de la misma forma. Para ella la siguiente generación de psicoterapeutas enfrenta un mundo cada vez más diferenciado y complejo, pacientes con nuevos y difíciles trastornos que no pueden comprenderse esquemáticamente sino que requieren un enfoque innovador, creativo y basado en la ciencia. Homogeneizar la psicoterapia lleva a perder una fructífera cultura del conflicto entre las escuelas de terapia que garantiza desarrollos innovadores, acaba la autora citando a Christian Meier.

## **Capítulo 6. Teoría e intervenciones desde la terapia cognitivo-conductual (TCC) para la depresión. Andrés Beltrán-Gabrie, Daniela Lira, Vanetza E. Quezada-Scholz y Tomas Arriaza**

Los autores dedican las siguientes páginas a esbozar una descripción general de la depresión, desde modelos experimentales a teorías cognitivo conductuales que son las que más apoyo empírico tienen actualmente, así como posibles nuevos desarrollos.

### **Depresión: un diagnóstico complejo y pleomorfo**

Ya se ha dejado patente la complejidad de la depresión y la multiplicidad de formas en la que puede manifestarse. Los autores de este capítulo reiteran esta idea. Se ha intentado identificar procesos cognitivos y comportamentales comunes en la depresión, tratando de comprender su desarrollo y mantenimiento y finalmente desarrollar tratamientos que se puedan aplicar de manera efectiva y eficaz (Andersen et al., 2016).

### **Etiopatogénesis de la depresión**

A nivel general se han examinado (Bruikniks et al., 2019) déficits importantes presentes en pacientes deprimidos en comparación a los sujetos sanos: déficit en funcionamiento ejecutivo, memoria autobiográfica demasiado general, gran rumiación de pensamientos negativos, muestras de sesgos en la memoria hacia la información negativa y déficits para procesar las recompensas. A continuación se exponen las contribuciones más importantes que tratan de explicar el desarrollo y mantenimiento de la depresión.

### ***Modelos experimentales***

Al usar situaciones controladas, los modelos experimentales permiten hacer inferencias causales del comportamiento. Los humanos tienen similitudes con los animales en algunos procesos, por lo que los modelos animales son una herramienta efectiva de entender el comportamiento humano. Laborda et al., (2012) afirman que los tratamientos psicoterapéuticos más efectivos precisamente provienen de principios básicos encontrados en animales de laboratorio.

Los modelos se evalúan con cuatro criterios (Boddez et al., 2013):

1. La similitud sintomatológica del modelo de laboratorio con la afección investigada, es decir, cuán representativa es una investigación aparentemente (validez aparente).
2. El potencial de la prueba de laboratorio para detectar tratamientos clínicamente efectivos (validez diagnóstica).
3. La sensibilidad de la prueba para detectar tratamientos efectivos (validez predictiva).
4. La relación de los procesos subyacentes a la prueba de laboratorio con lo que estamos midiendo, o lo que es lo mismo, que el test mida lo que pretendemos medir (validez de constructo).

Uno de los modelos animales más estudiados es la indefensión aprendida (IA) (Seligman, 1975). Se ha confirmado en numerosas especies (roedores, carnívoros, primates y humanos) y ha mostrado paralelismos con la depresión en lo referente a causas, síntomas, prevención y tratamiento. Se basa en que la *impredictibilidad* es una causa probable de angustia y psicopatología. En los primeros experimentos, un grupo de perros sometidos a descargas eléctricas incontrolables tuvieron dificultades para aprender tareas de escape-evitación respecto a otros perros control que habían sido expuestos a descargas eléctricas controlables (Overmier y Seligman, 1967). Estudios posteriores (Wang et al., 2017) llevaron a postular la hipótesis de que experiencias con situaciones adversas repetidas llevaban al sujeto experimental a tener la sensación de no controlar los resultados de sus acciones, ansiedad y desesperanza. Estas experiencias provocaban tres déficits: 1) reducción de la motivación, 2) dificultades de aprendizaje y en la identificación de las asociaciones entre las acciones y resultados, 3) déficits emocionales, depresión y apatía (Abramson et al., 1976). En humanos, lleva a atribuir eventos negativos a causas internas, permanentes y globales (estilo atribucional pesimista). Por ende, estas personas evitarán participar en actividades que activen este estilo atribucional evitando actividades importantes y aumentando la probabilidad de sufrir depresión (Abramson et al., 1978). En estudios posteriores (Trindade et al., 2020) se halló que la flexibilidad psicológica aparentemente ejercía un efecto protector contra síntomas depresivos.

Otros modelos animales han sido de utilidad para probar y predecir la eficacia de antidepresivos (Porsolt et al., 1977). Los más utilizados con el test de nado forzado (o TNF, en el que se empleaban ratas) y el test de suspensión de cola (o TSC, con ratones). En el primero una rata trata de escapar de una zona con agua. Si la rata ha desarrollado previamente un comportamiento depresivo, hará menos intentos de salvarse y esperará flotando hasta que la salven. En el TSC un ratón cuelga de una barra, y durante 6 minutos se mide el tiempo que permanece inmóvil (normalmente mayor en ratones deprimidos). No está claro cómo estos modelos imitan características de la depresión, pese a que tienen cierta validez aparente. Otras pruebas para investigar los antidepresivos, son: el test de campo abierto (mide ansiedad y actividad motora), el test de la anhedonia (evaluado por la preferencia de sacarosa), la prueba del laberinto elevado (evalúa ansiedad) y la prueba de estrés intermitente crónico (organismos expuestos en un ambiente natural a estresores fuertes e impredecibles).

Los autores reiteran que junto a la evidencia que se encuentra en la investigación básica con animales, estos modelos son de gran utilidad para entender mejor la etiopatogénesis del comportamiento depresivo.

### **Modelos clínicos**

**Conceptualizaciones comportamentales.** Déficit de reforzamiento (Ferster, 1965, 1973). Basada en el condicionamiento operante, la idea principal es que la depresión es un déficit de comportamiento provocado por la disminución o ausencia de reforzadores o estímulos discriminativos (pérdida de un ser querido), que podrían haber reforzado comportamientos no depresivos. Las personas deprimidas solo estarían en un contexto depresivo si no tienen suficiente repertorio de comportamientos para adaptarse a circunstancias nuevas, impidiendo obtener nuevas fuentes reforzantes y extinguir comportamientos ya conocidos. Las habilidades sociales (conductas positivamente reforzadas por otros) también podrían ser relevantes. La intervención tendría que ir

dirigida a monitorizar actividades y estados de ánimo diarios, para hacer planes que aumenten las actividades e interacciones agradables (Kanter et al., 2010).

Auto-regulación (Kanfer, 1970). Es el proceso por el cual un sujeto altera sus posibilidades de respuesta en ausencia de estímulos externos que lo apoyen, en tres fases: auto monitorización, auto evaluación y auto reforzamiento. Rehm (1977) basándose en esta idea propuso el modelo de autocontrol de la depresión. La depresión para este autor sería la consecuencia de uno o más déficits en el auto control del comportamiento, y el episodio depresivo consistiría en la combinación del estrés experimentado y las habilidades de autocontrol disponibles para enfrentarse a ese estrés. Aquí el tratamiento pasaría por intervenir sobre los déficits que pudieran darse en las fases de la autorregulación mediante discusiones de grupo, reforzamiento, tareas, modelado y automonitorización (Dobson y Dozois, 2010).

**Conceptualizaciones cognitivas.** La teoría cognitiva de la depresión de Aaron Beck (1967). La tesis principal es que la depresión se sostiene por distorsiones en el procesamiento de la información y creencias disfuncionales. La exposición temprana a experiencias adversas genera una predisposición cognitiva debido a la formación de esquemas disfuncionales de procesamiento de la información. Estos esquemas se encargan de guiar la atención, percepción e interpretación de lo que ocurre. Normalmente permanecen inactivos hasta que un estresor particular los activa, teniendo como resultado una visión negativa de uno mismo, del mundo y del futuro (triada cognitiva negativa). Estos procesos de pensamiento a menudo están acompañados de distorsiones cognitivas (como la abstracción selectiva o la sobre-generalización). La TC tiene como objetivo que el paciente evalúe de manera sistemática sus creencias y que tome conciencia de su predisposición a interpretar la información de determinada manera. En el proceso de comprobación empírica de las creencias, el paciente ha de tomarlas como hipótesis y tendrá que realizar experimentos conductuales para comprobarlas. Algunas intervenciones son: registros diarios, diálogo socrático, descubrimiento guiado y agendar actividades.

Terapia racional emotiva de Albert Ellis (1974). Para este autor, las claves del malestar emocional son los *debería* y los *no debería* que actúan dogmáticamente sobre lo que las personas piensan de sus errores, rechazos, trato interpersonal y sus frustraciones y pérdidas. Los problemas psicológicos vendrían derivados de creencias irracionales que llevan a las personas a realizar evaluaciones absolutistas sobre lo que les ocurre. Se consideran irracionales porque obstaculizan sus objetivos. Postula Ellis que la base de esto es biológica, pero reconoce variables ambientales. El modelo terapéutico de Ellis se conoce como ABC. Permite conceptualizar los problemas de los clientes (utilizan esta palabra y no *paciente*). A se refiere a el evento activador, B son las creencias de la persona y C las respuestas emocionales y conductuales. Los objetivos son ayudar al cliente a desechar creencias irracionales y ayudarlo a conseguir sus metas a través de la aceptación a uno mismo y tratando de tolerar condiciones de vida que no sean alterables. Se usan estrategias cognitivas (detención del pensamiento, debate), conductuales (exposición, entrenamiento en habilidades) y emocionales (uso del humor, aceptación incondicional).

**Conceptualizaciones contextuales.** Las terapias de tercera generación, en especial la terapia de aceptación y compromiso (ACT, por sus siglas en inglés) y la psicoterapia analítica funcional (PAF)

(Hayes et al., 2012b), han despertado el interés en los procesos psicológicos básicos y el rol del lenguaje y la cognición en el comportamiento. Su filosofía de base es el conductismo radical (Skinner, 1966, 1984).

La ACT sostiene que el problema fundamental de la depresión es la *evitación experiencial*, evitando comportamientos cuyo objetivo es alejarse de experiencias privadas (imágenes mentales, sentimientos, pensamientos...) que puedan causar infelicidad (Kanter et al., 2006). Lo problemático no es la presencia de eventos privados aversivos, como el recuerdo de alguien que nos falta, sino la manera inflexible de evitar experimentarlos para no sentirse mal momentáneamente. Este proceso se refuerza negativamente a corto plazo (pues no pensar en algo malo alivia momentáneamente el sufrimiento) pero genera problemas a largo plazo debido a que los patrones evitativos harán que la persona no viva momentos de su vida (Hayes et al., 1996). El objetivo es aceptar, elegir y emprender acciones para aceptar las dificultades y avanzar hacia los valores del cliente. Se utilizan las metáforas y paradojas, los ejercicios experienciales y la asignación de tareas.

La activación conductual (AC), de Jacobson et al. (2001), considera que la manera que una persona tiene de sentir cambia cuando cambiar las cosas que hace (contrariamente a tesis cognitivas). Desde este modelo de intervención se busca alentar actividades programadas para identificar déficits ambientales en el reforzamiento positivo, y promover la adquisición de habilidades sociales para obtener y mantener reforzamiento (Martell et al., 2010). El tratamiento breve de activación conductual fue propuesto para la depresión por Lejuez, Hopko, LePage, et al., (2001b). Su objetivo es incrementar los comportamientos *no-depresivos*, basándose en los principios de la ley de igualación o ley correspondiente (Herrnstein, 1961), según la cual debería reducirse el comportamiento depresivo si se eliminan los reforzadores que lo mantienen.

### ***Terapia cognitivo conductual y depresión***

En este apartado los autores afirman que debido a la cantidad de terapias disponibles, es relevante que se utilicen las que más evidencia empírica disponible acumulan a sus espaldas. El esfuerzo realizado para evidenciar la eficacia de la TCC la ha convertido en el tratamiento de elección. Recalcan que es importante guiar la práctica clínica basándose en las condiciones específicas del paciente y no solo aplicar las diferentes herramientas que otorga la TCC, utilizando siempre un acercamiento con actitud científica.

**Estatus empírico de la TCC.** Este tipo de intervención se ha establecido como el tratamiento de elección estándar en el campo de la psicoterapia. La TCC tiene el mayor nivel de apoyo empírico y poderosa evidencia de su efectividad y una consolidada ase teórica. La División 12 de la APA la considera del máximo nivel de eficacia y además es la terapia más estudiada para la depresión y sus efectos en adultos se han comparado con grupos control, listas de espera, farmacoterapia y otras psicoterapias. Metaanálisis que estudian el tamaño del efecto en comparación con un grupo control encontraron un estadístico *g* de Hedges de 0.71, por lo que los pacientes mejoraron 0.71 desviaciones típicas respecto al grupo de control. Aparte de la administración individual, la modalidad de terapia de grupo es no solo efectiva, sino que supone un modo económico de administrar la terapia (Whitfield, 2010). La aplicación online también se ha asociado con mejoría en personas con sintomatología depresiva (Andersson y Cuijpers, 2009). Los autores piensan que este método de aplicación será el futuro de la atención primaria.

Respecto a las aplicaciones móviles, de 117 estudiadas sólo 12 estaban basadas en componentes de la TCC o de AC.

**Mecanismos y moderadores del cambio terapéutico.** Pese a los efectos positivos de la TCC, se estima que el 47% de pacientes diagnosticados con TDM no respondieron al tratamiento. Entender los mecanismos que subyacen al cambio es relevante para optimizar y personalizar cada vez más las intervenciones (Kazdin, 2009). Con este propósito se ha evaluado el rol de los mediadores y los moderadores, que son terceras variables (no controladas por el investigador y que dañan la validez interna). Los mediadores son variables intermedias que dan cuenta de la relación entre una intervención y sus resultados (Kazdin, 2007). Los moderadores son variables que nos dan información de a quién o en qué condiciones se da un cambio.

Las investigaciones han encontrado dos ingredientes de las diferentes TCC que podrían ser clave en el tratamiento de la depresión:

Un mecanismo propuesto ha sido el de la reestructuración cognitiva. Una posible definición es toda técnica cuyo objetivo es ser capaz de identificar y cambiar cogniciones indeseables (Clarck, 2013). En muchos casos un cambio cognitivo precedía y a veces precedía una reducción de los síntomas (Garratt et al., 2007). Otros estudios como el de Lemmens et al., (2016) no ha mostrado resultados tan concluyentes.

Las terapias contextuales plantean que no tendría por qué ser necesario modificar el contenido de los pensamientos para que afecten al ánimo. Hay intervenciones como la *desliteralización* (Masuda et al., 2010) del lenguaje (separar la unión entre significante y significado de modo que quede claro que los pensamientos no son la realidad) y la *defusión cognitiva* (que modifica la función que un pensamiento tiene en el contexto verbal en vez de su contenido) (Hayes et al., 2001). La función de ambas es que un pensamiento aversivo adopte un valor neutro.

También se ha propuesto que la mejora de los síntomas se debe a la activación, es decir, al incremento de actividades reforzantes. Algunos estudios afirman que explica tan bien el cambio como a intervención cognitiva, pero en general la evidencia es contradictoria.

Continúa el debate sobre si los pensamientos generan comportamientos depresivos o viceversa. Además, hay evidencia hacia ambas direcciones. Los autores afirman que posiblemente no exista una relación lineal entre el tipo de intervención y el cambio terapéutico, por lo que hay que investigar las terceras variables con rigor.

## Discusión

Muchos conductistas han preferido rechazar un enfoque descriptivo y han optado por analizar casos desde una perspectiva funcional, lo que supone una mayor complejidad y la necesidad de distinguir entre la función del comportamiento y su topografía. Lo que es lo mismo: hay personas que experimentan síntomas depresivos de la misma forma/topografía, pero que cumplen una función diferente.

La investigación de la etiopatogenia de la depresión debería volver al proceso de aprendizaje que permite la adquisición y mantenimiento del comportamiento, tanto manifiesto (como quedarse en casa) como privado o interno (pensar en algo), para

entender la diferencia entre ellos. Nuevos desarrollos contextuales explican que las personas pueden asociar eventos arbitrariamente sin necesidad de tener contacto directo. La capacidad que tenemos de aprender aumenta cuando se introducen elementos verbales, lo que McAuliffe et al. (2014) llamaron *el lado oscuro del lenguaje*. Es decir, el lenguaje tiene la capacidad de transferir funciones y generar respuestas emocionales dolorosas en situaciones que han tenido relación (pero no relación directa) con eventos doloroso. Esto ha sido desarrollado en la teoría del marco relacional (Hayes et al., 2001).

Los autores se preguntan si es posible eliminar ciertos tipos de comportamiento. La literatura apunta a que no se borra ni elimina, sino que se reduce su probabilidad de aparece. La vuelta de una respuesta extinta es posible en algunas circunstancias, lo que se ha llamado *recuperación de respuesta*, con mecanismos como la readquisición, renovación, o recuperación espontánea (Bouton, 2004). Lo mismo debería esperarse en el contexto terapéutico: procurar que un paciente olvide o suprima (con técnicas de control del pensamiento) un recuerdo puede ser inútil e incluso contraproducente, incrementando paradójicamente la frecuencia de intrusión y el malestar (Páez et al., 2008).

La alternativa a olvidar, pues, es generar nuevos repertorios y añadir contenido a lo que no existe, hacer el comportamiento más flexible. Y siempre teniendo en cuenta que es posible que el paciente vuelva a tener pensamientos negativos sobre sí mismo en algunas circunstancias, pero que en otras logrará pensar de manera más positiva y flexible. La historia de aprendizaje podría dar luz sobre cómo se adquirieron comportamientos inflexibles. La esperanza de los autores es que se debe abordar las forma de generar historiales de aprendizaje alternativos.

## Conclusiones

Los autores concluyen que la TCC es el modelo de referencia el tratamiento de la depresión, mostrando buenos resultados de efectividad comparados con otras modalidades de intervención. A pesar de eso queda la misión de identificar qué mecanismos de las intervenciones hacen que funcione. Pese no estar resuelta la incógnita, se plantean dos hipótesis: el cambio cognitivo y la activación. Lo que queda claro es que la TCC promueve historias de aprendizaje alternativas, flexibilizando el comportamiento depresivo.

## Capítulo 7. Determinantes genéticos y epigenéticos de la depresión: desde la investigación básica a la medicina traslacional. Luis A. Salazar y Tomás Zambrano

### Genética del trastorno depresivo mayor

La depresión mayor es un trastorno complejo, resultado de una contribución heterogénea de interacción de genes y ambiente. El estudio genético de la depresión cuenta con larga trayectoria. Se estima que el riesgo de desarrollar depresión en parientes de primer grado es tres veces mayor, y además su heredabilidad está entre un 31%-42% (Sullivan et al., 2000). Hasta hace poco, la investigación ha obtenido resultados limitados debido a la falta de variantes genéticas comunes consistentemente asociadas al TDM (Major Depressive Disorder working Group of the Psychiatric et al., 2013) y por la escasa replicación de genes candidatos en estudios de asociación de genoma completo (GWASs por sus siglas en inglés) (Bosket et al., 2011). Lee et al. (2012) encontraron un conjunto

de genes de sinapsis glutamatérgicas que estaba significativamente asociado con el TDM. Mediaría la respuesta de estrés mediante la regulación el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), suponiendo un impacto directo en la patofisiología de la depresión. El estudio fue incapaz de determinar cómo estos genes conferían el riesgo de desarrollar TDM.

Pese a los años de hallazgos negativos de los GWAS, desde 2015 varios estudios han señalado diferentes loci asociados al TDM superando los niveles de significancia del genoma completo. Los autores recogen algunos ejemplos en el apartado, como el estudio llevado a cabo por CONVERGE consortium (2015) con una muestra de mujeres de China con TDM. Se halló que dos áreas del cromosoma 10 tenían relación con el trastorno. Una de las regiones relacionadas está cerca del gen sirtuina 1 (SIRT1) y la otra es un intrón del gen LHPP. Direk et al. (2017) encontraron un locus de susceptibilidad a la depresión asociado al genoma completo. Localizaban un intrón en el cromosoma 3 dentro del gen FHIT, que codifica una proteína supresora de tumores implicada en diferentes tipos de cáncer. La novedad de este último estudio es que evaluaba la depresión entendida como un continuo, incluyendo casos diagnosticados de TDM y de población general con síntomas depresivos. El acceso a una muestra mayor permitió solucionar la desventaja de la heterogeneidad de la muestra y propiciar la identificación de un nuevo locus asociado a la depresión.

En 2018 ha habido una serie de avances sin precedentes provenientes de investigaciones de GWAS. Howard (2018) encontró 17 variantes independientes significantes de genoma completo en tres tipos diferentes de fenotipos de depresión. Estas variantes tenían que ver con las sinapsis excitatorias, comportamiento mecanosenorial, y con el funcionamiento post-sináptico, neuroespinal y dendrítico. Wray et al. (2018) identificaron 44 loci significativos e independientes asociados a rasgos clínicos de depresión mayor. También observaron que los bajos logros académicos y una mayor masa corporal eran supuestamente causales y que el TDM y la esquizofrenia compartían parcialmente vías biológicas causales. Hay muchos estudios que cada vez más encuentran paulatinamente genes asociados a la depresión.

### **Epigenética del trastorno depresivo mayor**

*Epigenética* se refiere a las modificaciones estables y heredables en la expresión genética que no se debe a cambios en la secuencia de ADN. El epigenoma controla la expresión diferencial de los genes, proveyendo a cada tipo de célula de identidad inequívoca. Un ejemplo serían gemelos monocigóticos que, pese a compartir la totalidad de su genotipo, a lo largo de la vida manifiestan diferentes fenotipos. Los autores exponen a continuación los mecanismos de regulación epigenética.

#### ***Metilación del ADN***

Es el más estudiado. Reacción química en la cual una molécula (grupo metilo) se une a ADN, proteínas u otras moléculas. No se distribuye uniformemente alrededor del genoma humano, pues esta alteración molecular ocurre en lugares conocidos como islas CpG, llenas de citosina-fosfato-guanina (CpG). Se recogen muchos estudios con descubrimientos respecto a la metilación del ADN, como el de Byrne et al. (2013) que hallaron un aumento significativo de este mecanismo de regulación epigenética en gemelos con TDM en comparación con los gemelos sin depresión.

Otro ejemplo es el del estudio de Dempster (2014), también con gemelos, en el que se encontró una alta significación en la sonda diferencialmente metilada (SDM) localizada en el cromosoma 10q36.3 en STK3C, que codifica una proteína de función desconocida pero que posiblemente tenga un rol en la función cerebral.

Cordova-Palomera et al. (2015), usando SDMs y sondas variablemente metiladas (SVMs), se encontró una hipometilación de las SDM localizada en WDR26 asociada al diagnóstico de depresión crónica, lo que podría considerarse un biomarcador de los efectos ambientales implicados en la depresión.

### ***Modificaciones de las histonas***

El ADN encontrado en el núcleo de las células se encuentra recubierto de octámeros de histonas que forman nucleosomas, la unidad básica de la cromatina. Las colas de las histonas tienden a sufrir modificaciones postranscripcionales que afectan a la interacción entre la histona y el ADN. Esto regula la expresión genética por un proceso llamado remodelado de la cromatina, relacionado con varios trastornos psiquiátricos y crucial a la hora de entender cambios a largo plazo de la expresión genética (Tsankova et al., 2007). Algunos de los hallazgos más relevantes fueron que (Sun et al., 2013) que podría haber dos tipos de genes en el núcleo accumbens involucrados en la respuesta al estrés y la depresión: genes diana de la HDAC2 (las histonas deacetiladas o HDAC son enzimas que eliminan grupos acetilo en las histonas) que podrían aumentar la resiliencia y mediar/potenciar la respuesta antidepresiva, y genes diana de la HDAC5 que podrían funcionar a la inversa.

### ***Micro ARN no codificante***

Los ARN no codificantes (ARNnc) son conjuntos de transcripciones cortas sin traducción en una proteína que juegan un rol importante en la regulación de muchos procesos biológicos. Un tipo de ARNnc es el miARN (o micro ARN). Están implicados en múltiples procesos como la división celular, la apoptosis, el funcionamiento metabólico, el señalamiento intracelular, la respuesta inmune y el movimiento celular (Zhang et al., 2012). Actualmente se reconoce que varios tipos de miARN están implicados en la susceptibilidad al TDM, relacionados con los procesos en los que está implicado. El autor expone algunos estudios, por ejemplo el de Werner et al. (2009) en el que se encontró que sujetos con depresión e ideación suicida tenía una cantidad de miARN medio un 17% más bajo que los sujetos control. Además, la expresión de miARN en los sujetos deprimidos fue menos variable que en los controles, lo cual tiene coherencia con la hipoactivación que se encuentra en el córtex frontal en sujetos con depresión.

### **Comentarios finales: el rol de la medicina traslacional**

La finalidad del capítulo es transmitir que conforme más información se obtenga de investigaciones biomédicas, mejor se podrá entender el complejo y heterogéneo trastorno que es el TDM. Una de las aspiraciones más importantes de la investigación es la de encontrar biomarcadores del TDM, pero aún hay importantes retos a superar: un biomarcador tendría que provenir de una toma de muestras no invasivas, como células bucales, debido a la obvia dificultad de estudiar directamente el cerebro. Estudios muestran relación entre tejido cerebral y muestras de sangre (Davies et al., 2012) y parece que los miARNs cada vez más se consideran como biomarcador potencial del TDM (Wang et al., 2016).

## Capítulo 8. Neurobiología de la depresión. Hernán Silva

La hipótesis de las monoaminas fue formulada hace más de 50 años, recuerda Hernán Silva, y ha sido la que ha formado las bases del tratamiento con antidepresivos. El autor nos sintetiza las hipótesis biológicas de la depresión. Recientemente la investigación ha evolucionado hacia hipótesis que incluyen mecanismos relacionados con: interacciones genes-ambiente, los sistemas endocrino e inmunológico así como la neurogénesis.

### Hipótesis de las monoaminas

Localiza la causa de la depresión en la alteración de los niveles de monoaminas: serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) y dopamina (DA).

La hipótesis serotoninérgica se basó en el hallazgo de que los metabolitos de serotonina son más bajos en pacientes con TDM. Los antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina (ISRSN) aumentan los niveles de serotonina en el cerebro. El tratamiento crónico con antidepresivos regula a la baja los autorreceptores presinápticos somatodentríficos de 5-HT<sub>1A</sub>. Estos autorreceptores inhiben la liberación de 5-HT, y su regulación a la baja incrementa la liberación de 5-HT, que es lo que se asocia a la respuesta antidepresiva.

Estudios posteriores investigaron el rol de las monoaminas usando el paradigma de inducción al agotamiento de NA y 5-HT con pacientes depresivos y pacientes que habían mejorado con antidepresivos (Miller, 1996). El agotamiento de monoaminas se correlacionó con estado de ánimo deprimido en pacientes con historia familiar de TDM y en pacientes en remisión sin uso de medicamentos (Ruhé, 2007). La NA y la 5-HT están involucradas de algún modo en el mantenimiento de la depresión, pero no pueden explicar por sí solas la patofisiología depresiva o el mecanismo de acción de los antidepresivos.

El sistema dopaminérgico se involucra en la depresión, se han encontrado alteraciones en la transmisión por vía mesolímbica en pacientes deprimidos. Esta vía media el sistema de recompensa cerebral, y disfunciones en esta zona se relacionan con síntomas motivacionales y neurovegetativos de la depresión (anhedonia, baja motivación...). Antidepresivos que actúan en esta zona aumentando la DA como el bupropión proveen evidencia indirecta del rol de la dopamina en la regulación del estado de ánimo (Dean y Keshavan, 2017).

El glutamato y el GABA (principal neurotransmisor inhibitorio) tienen también su función. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del SNC, con una función fundamental en la neuroplasticidad y los procesos memorísticos. La mayoría de áreas que implican comportamientos complejos cognitivo-emocionales usan el glutamato, y cambios a largo plazo en esas áreas y circuitos representan las bases biológicas de los trastornos del estado de ánimo (Amidfar et al., 2019). Más evidencia a favor del papel del glutamato en la depresión la dan los estudios con ketamina (que a dosis subanestésicas funciona como un antagonista del receptor de NMDA, bloqueando los receptores NMDA encontrados en interneuronas inhibitorias GABAérgicas, lo que estimula la liberación del glutamato), actúa como poderoso y rápido antidepresivo. La ketamina tiene un efecto en horas, y no en semanas como el resto de antidepresivos (Machado-Vieira et al., 2010). Aunque no se han identificado los mecanismos

neurobiológicos que intervienen, se encontró que podría incrementar la neuroplasticidad (Iadarola et al., 2015). Por lo tanto, el glutamato podría estar implicado en la mejora del ánimo a través de la neuroplasticidad.

### **Modelo de diátesis-estrés**

La mayoría de investigadores informan que eventos vitales estresantes pueden precipitar la aparición de episodios depresivos en individuos con vulnerabilidad y la mayoría de ellos encuentran que antes de la depresión se produjo un acontecimiento muy amenazante (muerte del cónyuge, divorcio, pérdida de trabajo, violación...) en la vida de los sujetos (Jesulola et al., 2018). Además, haber sufrido mucho estrés infantil, abusos o negligencias aumentan el riesgo de depresión.

En la población general existe mucha variabilidad individual respecto a la vulnerabilidad de la depresión. Esa variación se entiende dentro de un modelo de diátesis-estrés en el que se consideran factores de vulnerabilidad (diátesis) y precipitantes (estrés) de forma separada. De este modo, un individuo que presente elevada vulnerabilidad necesitará menos estrés para precipitar un episodio. Además, un episodio depresivo por sí mismo es capaz de incrementar la vulnerabilidad a posteriores episodios (Willner et al., 2013).

La predisposición (diátesis) puede actuar de diferentes formas y originarse en diferentes etapas vitales. Se incluye la predisposición genética, experiencias tempranas de contacto emocional inadecuado, alimentación insuficiente, exposición a la nicotina durante el embarazo... Todos estos factores interactúan y además están mediados por mostrar un factor de personalidad de neuroticismo, asociado a un sesgo negativo en el procesamiento de la información.

La principal respuesta fisiológica de estrés supone la activación del sistema neuroendocrino, notablemente del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA). La depresión podría entenderse como una desregulación de la respuesta de este sistema de estrés.

### **Modelo inflamatorio de la depresión**

Se han encontrado elevados niveles de marcadores de inflamación en pacientes con depresión. Varias enfermedades que crean una neuroinflamación significativa (lupus sistémico, esclerosis múltiple...) se asocian a alta prevalencia de depresión. Otro dato que apunta en esta dirección es el alto grado de comorbilidad entre ambas enfermedades.

La inflamación tiene secuelas caracterizadas por la letargia, anorexia, hipersensibilidad al dolor y un decremento de la interacción social. Síntomas que como sabemos comparte con el TDM. Se ha postulado que los síntomas depresivos podrían producirse por el paso de citoquinas inflamatorias periféricas atravesando la barrera hematoencefálica (lo que induce neuroinflamación). Identificar marcadores de inflamación de origen cerebral sería un indicador del rol importante de este proceso en la patofisiología de la depresión (Jesulola et al., 2018).

Hay hipótesis que enlazan la neuroinflamación con la depresión cuando se trata de una depresión atípica, mientras que en la melancólica se encuentra una excitación mayor del eje HPA (Lamers et al., 2013).

### **Neurogénesis y neuroplasticidad reducidas**

Gracias a su plasticidad el cerebro crea y elimina sinapsis rápidamente y altera circuitos funcionales en los procesos de adaptación y aprendizaje. La neurogénesis en adultos supone la creación de neuronas completamente nuevas y de conexiones neuronales en el giro dentado del hipocampo y en el área subventricular de los ventrículos laterales. La exposición al estrés puede alterar el número y los procesos de las neuronas, atrofiar las neuronas piramidales del área CA3 del hipocampo y reducir la proliferación celular del giro dentado (Ferrari y Vila, 2017).

El factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC) y el factor de crecimiento nervioso (FCN) y la neurotrofina 3 son las principales neurotrofinas (proteínas con papel esencial en la supervivencia, diferenciación y proliferación de las neuronas) que influyen tanto al cerebro en desarrollo como al adulto. La expresión de estos está regulada por estímulos como el estrés y las drogas psicotrópicas.

Varios estudios (Villas Boas et al., 2019) asocian problemas estructurales de la plasticidad y de la resiliencia celular con el TDM. Los antidepresivos ayudarían a normalizar estos problemas neurológicos.

El FNDC está íntimamente correlacionado con el estrés, la neurogénesis y la atrofia hipocampal durante episodios depresivos. La CREB (una proteína implicada en la transcripción de ciertas secuencias de ADN) regula al gen del FNDC. Los antidepresivos que incrementan la norepinefrina y/o la 5-HT en el espacio sináptico, estimulan la expresión de la CREB. Por ende, esto enlaza al FNDC con la hipótesis de las monoaminas (Villas Boas et al., 2019).

### **Bases biológicas de la depresión: una mirada integrada**

Este apartado es una integración de Silva de todo lo anterior, y se explica cómo todas las hipótesis cuentan con datos que las enlazan unas con otras. Los estresores ambientales y factores genéticos actúan a través de respuestas inmunes y endocrinas, inician cambios estructurales y funcionales en muchas regiones del cerebro, dando como resultado la disfunción de la neurogénesis y neurotransmisores, que se manifiestan como la sintomatología típica de la depresión.

### **La heterogeneidad de la depresión mayor**

El autor afirma que una dificultad a la hora de investigar es la heterogeneidad de los casos clasificados como depresión mayor. Pese a que DSM-5 y CIE-11 sean un paso adelante, todavía implican un juicio subjetivo del clínico y se basan en autoinformes, observaciones clínicas con sesgo del observador y pocos test confirmatorios.

Etiopatogénicamente es posible que la depresión sea un síndrome que tiene mecanismos patofisiológicos comunes y que constituyen una matriz unificada, explica. Cada subsíndrome sería una agrupación de mecanismos patofisiológicos que forman agrupaciones discretas con poca o ninguna superposición. Por ende, la patofisiología de la depresión podría representar un trastorno compuesto por una matriz interactiva de mecanismos, varios trastornos representando grupos separados de mecanismos patofisiológicos, o un cuantioso número de mecanismos biológicos discretos (Dean y Keshavan, 2017).

Para el autor, una de las posibles vías de progresar es adherirse al programa RDoC, que no explicaré aquí pues está brevemente explicado en el capítulo 1. Otra vía podría ser clarificar mecanismos moleculares específicos.

Actualmente los tratamientos y los antidepresivos se utilizan generalmente usando un enfoque de ensayo y error, en el futuro quizá sea posible tratamientos más individualizados, efectivos y mejor tolerados.

### **Capítulo 9. Un acercamiento *dimensional* y *dinámico* a la neurobiología de los trastornos del estado de ánimo: fenotipos intermediarios y su interacción con el estrés temprano. Ulises Ríos**

Siguiendo la idea común del libro, el autor comienza explicando la heterogeneidad de la depresión. Es defensor de un enfoque dimensional de la depresión debido a la cantidad de fenotipos diferentes dentro de esta categoría diagnóstica. Considera que es necesario investigar la variable *exposición al estrés* debido a la evidencia de que la exposición a eventos negativos tempranos (trauma infantil) o eventos recientes aversivos es un factor fundamental a la hora de desarrollar este malestar.

#### **Fenotipos intermediarios como estrategia para describir la neurobiología de os trastornos del estado de ánimo**

En este primer punto el autor explica algunos conceptos para familiarizarnos con la terminología. Con fenotipo intermediario nos referimos a características fisiológicas cuantificables o procesos entre los genes y el fenotipo clínico, pero que no cumplen los requisitos definitorios para ser llamados endofenotipos (Leuchter et al., 2014). Se estudian como estrategia para describir los pasos que intervienen en el desarrollo de trastornos psiquiátricos, destacando el análisis inter-nivel teniendo en cuenta todo el espectro de factores, lo que incluye niveles genéticos y celulares, circuitos neurales y dominios comportamentales. De acuerdo con Leuchter et al., (2014) cada uno de estos fenotipos intermediarios se puede caracterizar a través de medidas experimentales: genómicas, proteómicas, neurofisiológicas, neuroimagen y sintomatológicas. Este análisis tan completo hace posible generar descripciones más plausibles biológicamente y más cercanas a la etiología real.

Una meta la búsqueda de estos fenotipos es identificar grupos de pacientes que presenten un substrato neurobiológico común, de manera que se puedan explorar alternativas de intervención más específicas. Al conjunto de procesos intermedios que se cree que cuentan con substrato neurobiológico común constituye con conjunto de *fenotipos intermedios estáticos*. Son difíciles de identificar, probablemente por la complejidad y dinamismo de los trastornos psiquiátricos. Las redes neurales deben responder continuamente al ambiente con complejos mecanismos neuroplásticos, lo que hace difícil identificar marcadores pretratamiento estáticos y permanentes.

A causa de esta dificultad, los científicos desarrollaron un nuevo concepto: *fenotipos intermediarios dinámicos*. La diferencia es que buscan biomarcadores estado-dependientes. Esto hace posible describir el paso inicial que ocurre en el dominio estudiado como consecuencia del tratamiento (EI-Hage et al., 2013).

Cualquier fenotipo intermediario que se identifique debería estar alejado de los extremos del espectro (tanto de la categoría diagnóstica como del genoma). Es poco probable que fenotipos demasiado cercanos al genoma predigan respuestas, dada la variabilidad de las interacciones. De hacerlo estaríamos midiendo el riesgo más que predecir beneficios. De hallarse muy cercanos al síndrome clínico, los fenotipos podrían estar expresando tautológicamente cambios que reflejen la respuesta de solo algunos síntomas, sin cumplir su función teórica de predecir la efectividad terapéutica.

### **Modelos de interacción genes-ambiente y fenotipos intermediarios en depresión**

La investigación genética que incorpora la variable *estrés temprano* a través de modelos de interacción genética-ambiente ha generado evidencia de asociaciones entre algunos polimorfismos (asociados a sistemas de regulación neurobiológica desencadenados por estrés, regulación socioemocional y procesos neuroplásticos) y la presencia de un trastorno depresivo (Hornung y Heim, 2014). Un estudio de Caspi (2003) encontró que interacciones del gen 5-HTTLPR con eventos estresantes tempranos predecía depresión, y Haefel (2008) halló que receptores dopamínicos interactuaban con el rechazo materno percibido, en la predicción de aparición de un trastorno depresivo.

Pese a los datos a favor, se han producido resultados de todo tipo. Es biológicamente improbable que un solo polimorfismo genético esté involucrado en el desarrollo de un síndrome tan complejo.

Otro grupo de estudios ha encontrado evidencia que establece la actividad del eje HPA como un fenotipo intermediario. Como se ha explicado, este eje está íntimamente ligado con la respuesta de estrés.

Más estudios han buscado estos fenotipos examinando funcional y estructuralmente regiones cerebrales posiblemente relacionadas con la cascada patofisiológica del síndrome depresivo. Frodl et al., (2010) encontraron que pacientes que portaban el alelo s del gen 5-HTTLPR tenía disminuido el volumen del hipocampo. También encontraron que pacientes con el alelo s con historial de estrés temprano, mostraban mayor desarrollo del cortex prefrontal (lo que se hipotetizó como un mecanismo compensatorio o protector).

Estudios centrados en el funcionamiento cognitivo como fenotipo intermediario (Thomason et al., 2010) encontraron que portadores del alelo s de gen 5-HTTLPR mostraban mayor sesgo atencional en el procesamiento emocional cuando se les mostraban caras terroríficas comparado con los portadores del alelo l.

### **Funcionamiento cognitivo como un fenotipo intermediario y la omisión del estrés temprano en pacientes con trastorno bipolar**

Hay evidencia de un alto índice de abuso en la infancia en pacientes con trastorno bipolar (TB) (Garno et al., 2005) y su asociación con un peor curso (Agnew, 2016). El impacto de una trayectoria clínica empobrecida probablemente esté mediado por la asociación entre estrés temprano y genotipos intermediarios, como el funcionamiento cognitivo. Un estudio llevado a cabo por el grupo del autor encontró un ratio de abuso infantil (64%) en los participantes, asociado a un comienzo temprano de la enfermedad y al menos un intento suicida. Los pacientes expuestos a abuso emocional reconocían con mayor precisión situaciones amenazantes cuando portaban el alelo C del gen BDNF

rs6265. En casos de abuso sexual reconocían la rabia con mayor precisión cuando portaban ese alelo. La conclusión es que el BDNF rs6265 modula el impacto del estrés temprano en el funcionamiento de la cognición social en pacientes con TB.

Es de vital importancia evaluar el trauma en pacientes con TB (Ríos, 2019) debido a la alta frecuencia de abuso infantil y su impacto en la trayectoria clínica. Existe un sesgo en la investigación y en la clínica (Read et al., 2016) a no explorar el estrés temprano en pacientes con síntomas psicóticos, probablemente porque este tipo de fenómenos se asocian una disfunción interna.

Se ha hipotetizado que las interacciones entre el trauma infantil y las disfunciones cognitivas que podrían provenir de un ambiente desprovisto de cuidados básicos (nutrición inadecuada, falta de estimulación cognitiva y negligencia en cuidados físicos y psicológicos) (Hackman y Farrah, 2009). Otra hipótesis propone que el trauma infantil altera el funcionamiento del eje HPA, produciendo una sensibilidad e hiperactividad persistentes (Heim et al., 2000). Estas alteraciones podrían ser una característica típica de este trastorno.

## Conclusiones

El autor propone que los síntomas mentales sean entendidos como *procesos dinámicos*, en tanto son procesos emergentes y auto-organizados basados en interacciones recurrentes entre elementos emparejados dinámicamente (Varela, 1995). El sistema nervioso como una totalidad y sus conexiones con el resto del cuerpo (músculos, vísceras, órganos sensoriales) constituyen la estructura que expresa y limita la expresión de la psicopatología.

El funcionamiento cognitivo (fenotipo intermediario) debería entenderse dinámicamente, rompiendo la visión tradicional de que los fenómenos psicopatológicos son la expresión de una disfunción inherente a la enfermedad, interna y estática.

La investigación de la neurobiología de los trastornos mentales a menudo acaba en un supuesto origen interno y criptogénico (sin etiología clara), que se expresa tras el hito temporal que lleva al comienzo de la enfermedad. Se ha hablado de un proceso que interrumpe la vida, quizá siendo la expresión de una disfunción neurobiológica previamente constituida.

El autor acaba con la idea y la crítica de que los estudios de fenotipos intermediarios no han investigado los eventos traumáticos tempranos pese a la evidencia que hay de su implicación en diferentes patologías. También afirma que entender los trastornos del estado de ánimo como un proceso dinámico y dimensional en permanente interacción con factores ambientales es una meta a tener en cuenta, para crear nuevas teorías y diseñar tratamientos novedosos.

## Capítulo 10. Psicofisiología y psiconeuroendocrinología del estrés y la recompensa en la depresión. Jaime R. Silva, Franco Medina y Manuel S. Ortiz

Los autores del capítulo exponen los principios generales del funcionamiento cerebral para luego explorar la evidencia científica de cómo funcionan los sistemas de estrés y recompensa, que como veremos está alterado en pacientes con TDM.

## **Jerarquía funcional del sistema nervioso**

Por regla general, conforme el procesamiento se aleja del tronco encefálico y las áreas corticales, la complejidad de funciones con las que se asocia dicho procesamiento aumenta (Perry, 1999). El modelo triuno del cerebro de Maclean (1990) resume la macroorganización de la estructura cerebral en 3 niveles superpuestos:

1. Una primera capa: el tronco encefálico y el cerebelo. Especializada en funciones automáticas como la respiración y los latidos del corazón, y funciones regulatorias como la presión sanguínea. Se encarga de la supervivencia.
2. Una segunda capa compuesta del septum, la amígdala, el hipotálamo, la formación hipocámpal y el córtex cingulado (conocidos como sistema límbico). Se especializa en todo lo relacionado con emociones y la motivación.
3. La tercera capa: el córtex cerebral. Da lugar a procesos cognitivos complejos como la abstracción y el lenguaje, y se asocia a primates superiores.

El modelo no está exento de críticas (Sapolsky, 2017), como que hay solapamiento entre las diferentes capas, que hay interacciones entre la primera y la tercera sin mediación de la segunda... Pero es un buen punto de partida, opinan los autores, para entender la arquitectura cerebral.

Se llama causación circular en el funcionamiento cerebral (Northoff et al., 2011) al hecho de que las diferentes capas mantienen relaciones recíprocas y jerárquicas. Este autor plantea el modelo de jerarquía anidada del cerebro/mente. En contraste con el modelo triuno, los diferentes niveles funcionales están contenidos los unos dentro de los otros y relacionados con circuitos cerebrales específicos. Es decir, las áreas basales regulan el funcionamiento de áreas superiores (regulación abajo-arriba) tanto como las áreas superiores regulan las basales (regulación arriba-abajo).

Esto es capaz de describir modelos psicológicos de la regulación emocional, con la siguiente estructura: primero una fase activatoria (en la que hay variables relacionadas con aspectos temperamentales arriba-abajo que regulan la respuesta a los estímulos) y luego una fase de regulación o recuperación (más relacionada con aspectos arriba-abajo y procesos de optimización del nivel de activación).

Aunque estos procesos estén muy relacionados, se distinguen al diferenciar el modo en que funcionan los procesos de arriba-abajo. Esto se entiende gracias a otro principio organizativo de la estructura cerebral: la disociación de sistemas motivacionales entre los hemisferios cerebrales (la lateralización)..

## **Lateralización de los sistemas motivacionales en el cerebro**

Rogers (2015) define la lateralización como la manera en que una función o estructura particulares se dividen entre los hemisferios, lo que da como resultado cierto grado de especialización en cada uno de ellos.

Modelos computacionales que estudian la presión evolutiva, mostraron que los comportamientos de aproximación y evitación de estímulos afectivos positivos y negativos viene de una especialización que un organismo desarrolla automáticamente (den Dulk et al., 2003).

La especialización también ocurre en humanos. En particular, el afecto positivo y comportamientos de acercamiento se relacionan al hemisferio izquierdo, mientras que los afectos negativos y la huida al derecho (Davidson, 1985).

La evidencia encontrada en esta línea ha permitido a los investigadores desarrollar hipótesis sobre el funcionamiento del córtex prefrontal como un regulador de arriba-abajo de las tendencias basales. La asimetría de potenciales cerebrales en estados de descanso se asocia con un estilo afectivo que funciona como recompensa (Wheeler et al., 1993). La asimetría frontal derecha se asocia con una facilitación de comportamientos apetitivos y experiencias afectivas positivas. La asimetría frontal izquierda se asocia con facilitación de comportamientos entitativos y experiencias afectivas negativas.

### **Autorregulación de la emoción y su relación con la psicopatología**

El modelo de Nigg (2017) o modelo tripartito de la autoregulación, sintetiza todo lo anterior y nos permite entender cómo estos procesos interactúan en la regulación del comportamiento, los afectos y la cognición. Describe dos tendencias abajo-arriba como mecanismos que regulan: la tendencia abajo-arriba a la evitación y la tendencia abajo-arriba a la aproximación. Ambas interactúan y se regulan. Por ejemplo: a los 8 meses de edad existe una tendencia a alejarnos de los extraños y a acercarnos a los cuidadores.

También tiene en cuenta las interacciones entre procesos abajo-arriba y arriba-abajo, que funcionan como filtro que genera parámetros a partir de los cuales cuando un proceso abajo-arriba llega a cierto nivel, se activan procesos de control arriba-abajo.

La depresión se conceptualiza desde este modelo como un decremento en la motivación abajo-arriba de acercamiento sin un control arriba-abajo efectivo.

### **Sensibilidad al estrés y susceptibilidad diferencial a la recompensa**

#### ***Estrés***

Es difícil conceptualizar el estrés, opinan los autores, ya que no es sencillo encontrar una definición clara. Selye (1976) lo definió como una respuesta inespecífica del cuerpo ante demandas que lo apremian.

Respecto a la no especificidad del estrés, hay artículos sobre el tema que afirman que la respuesta de estrés varía dependiendo del tipo de estrés (por ejemplo, el cuerpo no reacciona de la misma manera ante una amenaza física que ante una social).

Es un fenómeno muy personalizado: lo que me estresa a mí, podría no estresarte a ti. Lazarus (2012) tuvo esto en consideración en su modelo transaccional del estrés: una demanda es estresante si valoramos como insuficientes los recursos que disponemos para enfrentarla.

Los autores que han buscado qué es lo que hace a una demanda estresante han encontrado que la incontrolabilidad de la misma y la amenaza a la imagen social hacen a dicha demanda estresante (Dickerson y Kemeny, 2004). Para los seres humanos las demandas provenientes de relaciones interpersonales son especialmente relevantes.

En la respuesta al estrés podemos encontrar tres etapas: el procesamiento de las demandas, la respuesta neuroendocrina que eso genera y la respuesta de afrontamiento.

### ***Psicofisiología del estrés***

La respuesta endocrina está a cargo del eje hipotálamico-pituitario-adrenal (HPA) y del eje simpático-adrenomedular (SAM).

Demandas físicas que amenazan el bienestar personal como el dolor activan áreas basales del cerebro que generan señales dirigidas a provocar una respuesta endocrina. Se procesan a través del tronco encefálico y la amígdala (Dayas et al., 2001), que activan el eje HPA. Schaal et al., (2019) también ha encontrado una disminución de la actividad neural en la corteza prefrontal dorsolateral durante el procesamiento de estresores físicos.

Las demandas psicosociales son aquellas que amenazan al *self* social, por ejemplo verse sometido socialmente a un juicio, y se procesan mediante el córtex prefrontal (orbital, medial y ventrolateral), el hipocampo y la corteza cingulada anterior. Envían señales que activan el eje HPA. Se ha descubierto (van Marle et al., 2009) que la amígdala juega un papel en el procesamiento anticipatorio de estresores psicológicos.

Para estudiar estos procesos se ha empleado la imagen por resonancia magnética funcional (IRMf) además de protocolos generadores de estrés. En especial provocaban mayor respuesta de estrés las situaciones que requerían recibir un juicio social como la prueba de estrés psicosocial y el test de estrés agudo de Maastricht.

### ***Psiconeuroendocrinología del estrés***

Globalmente los efectos se observan por todo el cuerpo por la acción de los corticoesteroides. A groso modo, se encargan de energizar al cuerpo para tener más recursos para enfrentarse a los estresores de manera óptima. Los efectos específicos del estrés en el cerebro ocurren en el córtex prefrontal. El efecto del cortisol se refleja en las funciones ejecutivas de esta área. Dichas funciones nos ayudan a organizar, anticipar y actuar consistentemente en eventos futuros. Las respuestas de estrés pueden inhibir nuestra habilidad para pensar a largo plazo, centrándose en los aspectos más urgentes y relevantes de la amenaza.

La respuesta endocrina de estrés presenta patrones similares de respuesta en la población, siendo el sexo y la edad las fuentes de variabilidad más importantes (Kudielka et al., 2009). La psicopatología altera estos patrones de respuesta. En sujetos deprimidos la respuesta al estrés puede sintetizarse en: despunte de la respuesta del cortisol, un nivel base de cortisol alto y un periodo de recuperación lento (Burke et al., 2005). Stetler y Miller (2011) apoyan la idea de que diferentes subtipos de depresión presentan gran variabilidad en su alteración del HPA.

### **Recompensa, sensibilidad a la recompensa y procesamiento de la recompensa**

Al hablar de recompensa hablamos del valor positivo del estímulo. Hay varios aspectos importantes a considerar sobre el concepto de recompensa.

1. El valor subjetivo asignado. Encontraríamos estímulos con alto valor de recompensa y con bajo valor. En contextos de gran complejidad ecológica, Pearson et al., (2014) postulan que los estímulos que han sido relevantes para la supervivencia (por presiones evolutivas) han adquirido importancia sobre otros.
2. El esfuerzo que nos supone obtenerla (comparación coste-beneficio).

3. Una vez que identificamos un objeto reforzante, comienza la toma de decisiones sobre cómo actuar, la planificación del comportamiento y su ejecución. El procesamiento de la recompensa es la clave del sistema de aproximación-motivación. Pueden analizarse tres componentes mayores (Berridge y Robinson, 2003): la motivación a la recompensa, el aprendizaje de señales asociadas a la recompensa y la emoción o afecto hacia la consecución de la recompensa.
4. El modelo modal de la obtención de la recompensa puede resumirse en 4 fases:
  1. Predicción del impacto hedónico que puede tener la recompensa en uno mismo.
  2. Obtener información sobre cómo obtener la recompensa.
  3. Actuación y mantenimiento del comportamiento para obtener el estímulo.
  4. Obtención de la recompensa y experiencia hedónica del estímulo.

### ***Psicofisiología del procesamiento de la recompensa***

Para investigarlo se suele utilizar la técnica de potenciales relacionados con el evento (PRE). Tiene la ventaja de aportar información sobre lo que ocurre en el cerebro con gran resolución temporal.

Al exponer a sujetos ante una señal que les indica si van a recibir una recompensa o no, se genera un potencial de 300~500 milisegundos tras su inicio en el área centroparietal. Este componente neural se llama señal-P3. Está asociada con la asignación de recursos atencionales a señales motivacionalmente salientes (Zhang et al., 2017). Por tanto, la amplitud de este potencial es mayor cuando la pista avisa de la obtención de la recompensa.

La anhedonia se relaciona con este componente, especialmente la anhedonia consumatoria (tiene que ver con la incapacidad de sentir placer, y no con la falta de ilusión como caracteriza a la anhedonia anticipatoria) que se ha relacionado con una menor amplitud de la señal-P3 (Chen et al., 2018).

Adolescentes con TDM presentan un retardo en la señal-P3 en comparación con controles sanos (Landes et al., 2018).

En los paradigmas de PRE, cuando los sujetos se enfrentan a un *feedback* de la recompensa, la positividad de la recompensa (RewP, de sus siglas en inglés) es un indicador de las diferencias individuales en la sensibilidad a ella. (Proudfit, 2015). Este es un marcador neural que refleja la diferencia entre las respuestas de recompensa y las de no-recompensa en amplitudes P300 tras el *feedback*. Se puede entender como la experiencia hedónica ante la consecución de la recompensa. Pacientes con TDM tienen despuntes de la respuesta RewP al *feedback* (Keren et al., 2018) y los síntomas depresivos están relacionados negativamente con amplitudes RewP. Eso evidencia un déficit en el sistema de acercamiento y puede considerarse la expresión de la anhedonia consumatoria.

### ***Psiconeuroendocrinología de la recompensa***

Los cambios endocrinos tienen una acción general en el cuerpo, no como los neurales. Podrían considerarse tres interacciones entre procesos endocrinos y la

recompensa. Primero los cambios hormonales por un desbalance homeostático (sed, hambre...), que preparan al cuerpo para restaurar la homeostasis. Segundo, el impacto de la recompensa y los cambios que provoca (segregación de testosterona al conseguirla). Y tercero, el tono endocrino que afecta al procesamiento de la recompensa mediante potenciación a largo plazo o inhibición de áreas relacionadas.

El cortisol reduce la actividad del cerebro asociada a la recompensa, mientras que el impacto de la testosterona es al revés.

### **Depresión en el contexto de la psicopatología del desarrollo**

Como disciplina científica, la psicopatología del desarrollo tiene dos principios guía:

*Vías del desarrollo.* Los autores utilizan la palabra *vía* o camino para enfatizar la multiplicidad de formas que puede tomar el desarrollo. Los caminos son probabilísticos, pues pueden ocurrir diferentes interacciones de diversos factores. Patológicamente hablando la manifestación de un cuadro clínico es un estado posible del organismo proveniente de la interacción de factores previos, estrechamente asociados a las respuestas del organismo a un contexto que requiere estrategias de adaptación. En la depresión podríamos encontrar una trayectoria de sensibilidad afectiva a la recompensa y al estrés.

*Equifinallidad y multifinallidad.* La equifinallidad está presente en toda psicopatología, esto significa que la expresión de un cuadro clínico implica que diferentes características y factores con impacto en el desarrollo pueden llevar a una expresión diversa de dicha patología.

#### ***Vías del desarrollo de la sensibilidad al estrés***

**Temperamento.** Bebés con estrategias regulatorias básicas inhibidas tienen mayores niveles basales de cortisol. Esta inhibición no permite la atenuación del estrés frente a amenazas por lo que requerirá recursos regulatorios extra para manejar eventos estresantes.

**Apego.** La calidad del vínculo temprano tiene un efecto amortiguador de los sistemas de estrés. Uno de los mayores estresores en esta primera etapa evolutiva es la separación de cuidador, lo que desencadena una respuesta de estrés acompañada por comportamientos de apego. Niños inhibidos o atemorizados con apego seguro muestran una curva de cortisol menos pronunciada en respuesta a la separación. En niños con apego inseguro es más probable (pero no exclusivamente) que aparezcan comportamientos desorganizados o extraños ante situaciones estresantes.

**Estrés temprano.** Los cambios que estresores tempranos (abuso, bien físico emocional o sexual, negligencia y exposición a la violencia) provocan en el sistema nervioso conllevan una mayor probabilidad de desarrollar trastornos depresivos y ansiosos en la edad adulta al exponerse a estresores.

**Adolescencia.** Los cambios madurativos en áreas límbicas y corticales pueden suponer un periodo especialmente vulnerable al estrés, aunque autores han propuesto que también se da una recalibración en la pubertad de mayor plasticidad que promueve un desarrollo adaptativo potencial mayor.

### *Vías del desarrollo de la sensibilidad a la recompensa.*

**Antecedentes parentales de depresión.** La salud mental de la madre se ha asociado al desarrollo de síntomas depresivos. El riesgo podría deberse a características temperamentales heredadas y a interacciones tempranas (Kujawa et al., 2015).

**Temperamento.** Mediante estudios longitudinales se ha encontrado que la inhibición comportamental medida a los dos años y en la infancia tardía se relacionaba con activación neural en la región caudal (más lejana), lo que podría deberse a una hipersensibilidad a la recompensa o una motivación excesiva a cometer errores.

**Adolescencia.** Un área relacionada con la toma de decisiones contingentes a la recompensa podría ser el núcleo acumbens izquierdo. Los adolescentes (medias realizadas en la adolescencia temprana) que mostraron más estabilidad en el rasgo de inhibición eran más sensibles a la recompensa. Nuevas medidas al final de la adolescencia mostraron diferencias en el córtex prefrontal ventromedial y en el núcleo caudado dependiendo del tipo de *feedback*: aquellos que mostraron más estabilidad en el rasgo de inhibición mostraron mayor respuesta al *feedback* negativo, mientras que los que no presentaron estabilidad tenían estas áreas más activadas ante el *feedback* positivo.

### **Conclusión**

Los autores, que se han centrado en la depresión con anhedonia, concluyen que el tipo de respuesta subyace a la manifestación de la anhedonia, lo que genera dificultades inherentes a la depresión. Principalmente la falta de motivación hacia la búsqueda de actividades reforzantes puede llevar a una sobreexposición al estrés cotidiano y dejar de lado actividades reforzantes que pudieran proteger frente a el mismo.

En la práctica clínica, nos previenen los autores, es imprescindible identificar el subtipo de depresión. Para lo cual se deben desarrollar medidas confiables para detectar la depresión con anhedonia. Además, en adultos, las intervenciones requieren un énfasis en la modulación arriba-abajo de la reactividad a eventos interpersonales, para que la actividad emocional de la amígdala se reduzca por intervención de áreas prefrontales.

Finalizan los autores con la crítica de que es necesario investigar más sobre indicadores fiables del funcionamiento de la recompensa, los sistemas de estrés y su implementación en la clínica.

### **Capítulo 11. Depresión y cultura (del experto): sistemas psiquiátrico, regulatorio y moral que respaldan la ausencia de depresión en la salud laboral en Chile. Sofía Bowen**

La autora repasa en la introducción la historia de las aproximaciones culturales a la enfermedad mental. Actualmente se admite que el conocimiento, las categorías y prácticas psiquiátricas están integradas en lo local, lo social, lo político y lo cultural. A lo largo del capítulo describe su investigación con trabajadores de la salud mental en Chile, entre los cuales la depresión es un diagnóstico muy poco común. No desde una perspectiva biológica, sino desde la maraña de factores sociales y culturales.

### **Depresión y ecologías de la pericia psiquiátrica**

Siguiendo la idea de Hacking del *nicho ecológico*, Lakoff (2005) estudió la cultura y la práctica del psicoanálisis en Argentina. Acuñó el término *ecologies of expertise* (ecologías de la pericia) para referirse a prácticas profesionales incorporadas en un medio y reguladas por unos principios compartidos. Estas ecologías se entretajan no solo en lo clínico sino en las regulaciones del gobierno, las leyes, los seguros, y temas burocráticos. Todas estas relaciones cumplen una función en cómo se trata y conceptualiza la depresión. Este autor observa un aumento de la venta de antidepresivos en Argentina pero no del diagnóstico de la depresión, mientras que en otros países van parejos. El autor lo explica por la influencia de los enfoques psicodinámicos en Argentina, lejanos a la noción biomédica de la depresión.

La depresión se ha descrito como un *constructo occidental etno-psicológico* que poco a poco ha destituido a la melancolía. De forma global se ha entendido como una vulnerabilidad individual, lo que se relaciona con los valores neoliberales del auto control y la autonomía, especialmente en Europa y Norte América (Ehrenberg, 2016). La antropóloga Tanya Luhrman (Luhrman, 2000) en un estudio con estudiantes de psiquiatría, encontró que estos esperaban que los pacientes se comportaran como consumidores preocupados por sí mismos incluso cuando entendían la depresión como un desbalance neurológico no intencional.

Kitanaka (2016) piensa que puede haber diferentes conceptualizaciones de la depresión asociadas al estrés y enfermedades sociales. Desde los años 90, en Japón se ha entendido como una enfermedad social del trabajo relacionada tanto con la biología como con la misma sociedad. La importancia creciente de la depresión en este país probablemente tenga que ver con la participación de los psiquiatras en los movimientos sociales en contra del exceso de trabajo, un problema en el país nipón.

El caso de Chile es diferente (Maino, 2019) puesto que nunca ha sido un país que tuviera las nociones de melancolía o trabajo excesivo. No se explicará esto extensamente porque ya lo explicamos en el capítulo 4, pero recordemos que al principio en Chile el problema social era el alcoholismo, y posteriormente fue el ambiente estresante de trabajo.

La psiquiatría tiene un rol importante en la definición de los límites de comportamientos socialmente aceptables (Rosenberg, 2006). En este sentido su papel en relación a la administración del entorno de trabajo es importante, pues se relaciona con nociones morales sobre la conciencia y percepción de uno mismo. Los psiquiatras del trabajo deben posicionarse éticamente, en pos de la justicia social. Los puntos de vista morales juegan un papel en las evaluaciones de los expertos respecto a la depresión y su tendencia a evitar diagnosticar a los trabajadores.

### **La ausencia de depresión en la práctica de la psiquiatría ocupacional en Chile**

En Chile, en términos de políticas públicas, la depresión es omnipresente en la mayoría de políticas de salud nacionales. Es el diagnóstico más común junto a la ansiedad (Minoletti et al., 2018). A pesar de que la depresión ocupa un lugar central tanto en las políticas públicas como en los debates de salud mental, hay un área en la que brilla por su ausencia: el espacio de trabajo. El mayor diagnóstico laboral en 2019 fue de *trastorno de adaptación* (52,1% de los diagnósticos). No hay muchos datos oficiales de compañías se seguros sobre el número de diagnósticos de depresión en trabajadores. Menos del 1%

de todas las enfermedades laborales de trabajadores de hospital eran episodios depresivos (SUSESOS, 2018).

Esta aparente ausencia en el entorno laboral de la depresión sucede mientras los problemas psiquiátricos sufren un incremento exponencial en el país. Almonte et al. (2016) reportan un incremento del 1000% de trabajadores que acuden a servicios de salud profesional y del sistema de ayudas debido a malestar relacionado con el trabajo. Es extraño que la depresión no se encuentre entre estos números, especialmente considerándose una enfermedad relacionada con lo laboral por parte de la comunidad psiquiátrica.

La forma de pensar de los psiquiatras en Chile hace que no diagnostiquen depresión, especialmente si las quejas se relacionan con violencia en el entorno laboral y un trato injusto. Un estudio sobre trabajadores en un hospital de seguros mostró que casos clasificados como trastornos mentales laborales estaban más asociados a la excesiva carga de trabajo que a problemas con las relaciones interpersonales. Esto podría deberse a que lo segundo es más difícil de medir objetivamente. Para Bowen lo que hay realmente detrás es la creencia de que la depresión no cumple con las regulaciones y el punto de vista dominante de lo que es un trastorno mental laboral. La razón es la existencia de problemas subjetivos, especialmente en el caso de los problemas interpersonales que reflejan rasgos internos de los trabajadores (*debilidades*), como la verdadera causa de la enfermedad.

### **Psiquiatría ocupacional, seguros de los trabajadores y la perspectiva medicolegal de los trastornos laborales en Chile**

La psiquiatría del trabajo en Chile cuenta con una corta historia y todavía no a sido reconocida como subdisciplina. La autora explica el nacimiento de la medicina del trabajo en Chile y afirma que el aumento de riesgos psicosociales ha llevado a un incremento de la consideración sobre estos temas sobre todo por los trabajadores de los hospitales de las aseguradoras.

Bowen explica cómo funcionan los hospitales del seguro en Chile. Son regentados por organizaciones privadas y públicas sin ánimo de lucro conocidas como *mutualidades*. Se separaron de la salud pública nacional puesto que mostraron mejores resultados en 1968 respecto a la salud de los trabajadores.

El perfil de los trabajadores con trastornos mentales relacionados con el es de empleados de ingresos bajos a moderados, minoristas y empleados del sector privado y público (sanidad y educación). Este perfil difiere del de la mano de obra mal pagada que históricamente se beneficiaba del seguro en los hospitales de trabajadores. Probablemente el aumento de la visibilidad del trastorno mental a hecho que aumenten las demandas de seguros relacionados con los mismos, pese a todo solo el 20% de las reclamaciones son calificadas de trastornos laborales (SUSESOS, 2020).

Los médicos prefieren diagnosticar trastorno adaptativo pese a que encuentran síntomas similares a la depresión porque en el marco medicolegal se considera un trastorno directamente causado por los riesgos laborales del lugar de trabajo. Esto coincide además con la idea de que una enfermedad laboral se relaciona casualmente con el entorno. Los marcos que regulan la psicología del trabajo influyen en Chile, como vemos, la visión epistemológica local de lo que es un trastorno mental laboral.

### **Depresión de origen interno: dudas sobre la responsabilidad**

La autora entrevistó a varios psiquiatras respecto a estos temas, y la mayoría aseguraban preferir diagnosticar el trastorno adaptativo debido a que en la CIE-10, respecto a la depresión, no se nombra nada acerca del entorno en cuando a criterio diagnóstico. Contrariamente a una enfermedad laboral, la depresión se presupone como algo que ocurre internamente. Uno de los doctores entrevistados pensaba que un entorno laboral negativo ayuda a desarrollar una enfermedad que ya se encuentra en la personalidad o en la biología de una persona. La depresión sería algo eminentemente endógeno. Puesto que la depresión se entiende de esta manera, los trabajadores con sintomatología depresiva se presuponen con rasgos de la personalidad o defectos que les hacen menos aptos/as para afrontar los problemas laborales. La depresión se convierte en un símbolo de debilidad en el trabajador, un asunto individual, lo cual exime al lugar de trabajo de responsabilidad.

### **Depresión demasiado severa para ser una enfermedad laboral: evaluaciones morales del trabajador y del espacio de trabajo**

Los episodios depresivos y el trastorno adaptativo pueden parecerse, pues comparten los síntomas de un estado de ánimo bajo y problemas para comer o dormir. Para los psiquiatras chilenos la diferencia es que el trastorno adaptativo es menos severo y persistente que la depresión. La diferencia pues está en intensidad de los síntomas. Si un paciente diagnosticado de trastorno adaptativo muestra síntomas graves incluso estando de baja laboral, es un signo para estos profesionales de que el origen del problema no es el lugar de trabajo y por lo tanto el origen es interno. Si en un trabajo legalmente se establecen ciertos estresores como posibles causas de enfermedad y con ciertos parámetros de síntomas que pueden ocurrir como respuesta, una sintomatología superior será considerada como depresión (con causa interna) y no relacionada con el trabajo, dejando al trabajador sin ayudas como explica la autora en un caso. Tras esto, en su opinión, no hay solo teorías médicas y legales de la causa de la enfermedad sino expectativas morales y sociales del comportamiento de los trabajadores. La idea popular es que una problemática normal no es tan grave como para provocar un daño importante, por lo que consideran la depresión y los intentos de suicidio desproporcionados, y por tanto, no causados por motivos laborales.

Al explorar las expectativas sobre los trabajadores todavía se refleja la idea de un modo de ser del trabajador, incapaz de controlarse, asociada al trabajador alcohólico del ideario chileno (Maino, 2019). En general, muchos estudios sociológicos muestran que ver a los trabajadores de esta manera es algo inherente a la cultura chilena, mostrando problemas de inequidad y clasismo (PNUD, 2017).

### **Discusión**

La noción del *nicho ecológico* nos ayuda a entender que la enfermedad mental laboral no es únicamente social, médica o legal, sino que en ella repercuten y se entretajan muchos elementos, incluyendo el punto de vista moral sobre la sociedad, los trabajadores y el trabajo. La autora pone de relieve que en Chile, la depresión es una categoría con la que les resulta difícil trabajar a los expertos.

Globalmente también hay evaluaciones morales del sufrimiento depresivo, llevando a pensar que los trabajadores que sufren depresión son inherentemente incapaces

de adaptarse a los pormenores del lugar de trabajo. Este modo ver el problema, en un contexto donde las regulaciones incitan a ver la enfermedad de un modo competitivo, no permite una visión más realista en la que lo individual y los factores laborales interaccionan. De alguna manera considerar el ambiente laboral como algo inocuo, incapaz de causar malestares graves y permanentes en el trabajador, lleva a los trabajadores afectados al olvido y a no poder disponer del apoyo de las aseguradoras.

La autora concluye recapitulando cómo la cultura no solo da forma a las experiencias depresiva, sino que modela la práctica de los expertos y el entendimiento de la categoría *depresión* en sí.

## Capítulo 12. Pobreza, inequidad social y depresión. Alvaro Vergés

### Pobreza y depresión

El auge del marco de investigación de los determinantes sociales supuso el comienzo de la investigación sobre cómo lo social ejercía una influencia estructural en ciertos individuos, nos recuerda Vergés. La pobreza, entendida como material y social, tiene un impacto importante a considerar en la salud mental. Incluso entre los países más desarrollados la desigualdad salarial y otras formas de desigualdad es algo a tener en cuenta, por no hablar de la pobreza acuciante de todavía muchos países. El autor presenta datos epidemiológicos para ilustrar esto y además explica un estudio extenso realizado en Chile.

### *Hallazgos epidemiológicos*

Estudios longitudinales sobre indicadores de estatus socio-económico (ESE) han mostrado que la depresión está asociada a la dependencia de los sistemas de financiación pública y desempleo, pero no se asocia a los ingresos ni al nivel educativo (Weissman et al., 1991). Otro estudio encontró que los ingresos bajos tenían una relación negativa con la presencia de trastornos afectivos a lo largo de la vida y en el último año, mientras que el nivel educativo se relacionaba con la presencia de los mismos en el año anterior (Kessler et al., 1994). Otros estudios longitudinales han encontrado resultados en esta línea (NESARC y NESARC-III), además del dato de que ningún indicador ESE se asociaba a la persistencia del TDM crónico.

En general, pese a encontrar evidencia general entre los indicadores de ESE, los resultados son menos consistentes cuando estos son considerados de manera más específica. Una explicación podría ser que los indicadores de ESE afectan a la incidencia en vez de a la persistencia de la depresión.

### *Causas y mecanismos*

Pese a su relación, no hay necesariamente causalidad entre el ESE y la depresión. Podría ser que los bajo ESE incrementen la probabilidad de sufrir depresión debido a la mayor exposición a situaciones adversas y estrés, aunque también podría ser que la depresión influya al ESE impidiendo que las personas cambien un ESE bajo o llevándolos a él. Asimismo es probable que ambas vías ocurran en la misma población a lo largo del tiempo.

Un modo de investigar los cambios en los ingresos y cómo se asocia esto a la depresión es observar los cambios poblacionales que ocurren cuando acontece una recesión económica. Frasquillo et al. (2016) concluyeron que existe evidencia en la literatura para afirmar que en varios países existe una relación entre recesiones y los trastornos mentales más comunes. Forbes and Kureger (2019) encontraron que el impacto podría darse en todos los estratos sociales, incluso en los privilegiados.

Estudios genéticamente informados para determinar la dirección de causalidad entre el ESE y la depresión (Mezuk et al., 2013) encontraron que gemelos de hogares con bajo ESE presentaban mayor depresión de adultos, explicación que va más allá de los factores genéticos.

Hay evidencia de experiencias adversas relacionadas con la pobreza, especialmente en la infancia, tienen un impacto biológico que podría predisponer a padecer depresión. En general los hallazgos encontrados apuntan a una asociación común con el estrés y las estructuras cerebrales que este implica. También se comprometen procesos psicológicos relacionados con la autorregulación y las funciones ejecutivas. Frankenhuis y Nettle (2020) advierten de que estos hallazgos no deberían interpretarse por defecto como *modelos deficitarios*, pues los individuos pobres pueden desarrollar fortalezas que les ayudan a manejar los desafíos de la pobreza.

### **Inequidad social y depresión**

La pobreza o el ESE implica cierta individualidad, pero la inequidad implica a una población. La dimensión más investigada de la misma normalmente ha sido la cantidad de ingresos. Desigualdad se refiere a las diferencias generales interindividuales e intergrupales, mientras que la inequidad lleva implícita un sentido de injusticia en la distribución de recursos.

Varios estudios, como el de Patel et al. (2018) encontraron mayor probabilidad de aparición de la depresión en poblaciones con mayor inequidad social. Pabayo et al. (2004) encontraron que la inequidad social predecía la incidencia de depresión entre mujeres (no en hombres) sin historia de depresión previa.

El mismo Patel propone algunas hipótesis sobre los mecanismos de cómo esto sucede. A nivel individual, el principal mecanismo sería el estrés, como bien se ha visto a lo largo de la reseña. A nivel de vecindario, dos explicaciones podrían ser la comparación social y el capital social. A nivel regional la inequidad salarial lleva a privación material que causa problemas tanto físicos como psicológicos.

### **Interseccionalidad, sindemias y discriminación**

En este apartado el autor explica que la depresión no solo se relaciona con la pobreza o la desigualdad social. La interseccionalidad supone la comprensión de cómo varias identidades sociales o políticas (género, raza, clase) interaccionan y crean nuevos modos de discriminación. Por ejemplo, el ESE y el género interaccionan: las mujeres tienden a mostrar un efecto mayor del ESE que los hombres. También interactúa con la raza y otros tipos de identidades.

La sindemia designa una o varias enfermedades que comparten factores sociales y que además interactúan con estos. Por ejemplo, la depresión se ha asociado a la diabetes en contextos de pobreza.

Por supuesto también la discriminación tiene su efecto sobre la depresión: varias formas de discriminación se han asociado a mayor índice de depresión. Ambas interactúan de varias formas con el ESE y los otros dos conceptos explicados. Lo explica muy bien el autor del capítulo con un estudio.

### **Datos longitudinales de individuos indígenas y no indígenas en Chile**

Un estudio longitudinal en Chile comparó la asociación del ESE, la discriminación percibida y la depresión entre población indígena y no indígena. Se realizaron medidas en dos ocasiones. Se presenta aquí muy resumido.

#### **Metodología**

**Participantes.** Individuos mayores de 18 años, indígenas (mapuches) y no indígenas, seleccionados aleatoriamente de un entorno rural.

**Medidas.** El instrumento utilizado fue el Cuestionario de salud del paciente-9 (PHQ-9), en dos oleadas, cada vez que se usó la muestra.

**Plan de análisis.** Respecto al análisis de datos se utilizó una regresión logística y el *software* estadístico SUDAAN.

#### **Resultados**

En la muestra total no hubo diferencias significativas en edad ni género, ni en estatus marital. La población indígena mostró mayor porcentaje de ESE medio-bajo y era más probable que informaran de discriminación diaria. En la primera oleada del estudio no se encontraron apenas diferencias en la prevalencia de síntomas depresivos, pero en la segunda se observó un incremento en la prevalencia en participantes no indígenas.

Respecto a la persistencia (aquellos que tenían depresión en la primera oleada) no hubo diferencias entre los grupos, pero sí se encontraron variables que influían en una u otra dirección: ser mujer, medio-bajo ESE, estar casado (ejercía influencia protectora) y sufrir discriminación. En la segunda oleada sí hubo diferencias significativas en la sintomatología depresiva, lo que implica que en la muestra total la diferencia intergrupo se debe al menos en parte a una persistencia diferente de los síntomas.

Respecto a los resultados de regresión estadística en la primera oleada podemos decir lo siguiente. No se encontraron diferencias en la edad. El estatus marital solo fue significativo en el grupo indígena, indicando que existe un efecto protector de un compañero que supone un apoyo. Es interesante la relación que se encontró entre el ESE y la discriminación diaria. La discriminación aumenta la probabilidad de sufrir depresión en los individuos más pobres, pero no en los ricos. Entre los individuos no indígenas, la discriminación no interactúa con el ESE y afecta tanto a individuos ricos como pobres.

Los resultados de la regresión logística que predecían sintomatología persistente de la depresión son los siguientes. No hubo efectos significativos a nivel de edad, género

y estatus matrimonial. Se encontró de nuevo interacción entre ESE y la discriminación diaria pero sólo en población no indígena.

### **Discusión**

No se ha encontrado, como en otros estudios, mayor depresión entre minorías étnicas con mayor ESE que han sido discriminadas. De alguna manera se halló que el mayor ESE protege de la influencia de la discriminación en la depresión. Además, los indígenas mostraron menor ratio de persistencia de la depresión, quizá por menor sensibilidad a la discriminación. No fueron resultados con mucha fortaleza estadística, pero apuntan en la necesidad de mayor investigación.

### **Implicación para la intervención**

Las políticas sociales que procuran abordar la inequidad social (aumento de salario mínimo, impuestos progresivos, seguridad social...) son eficaces para reducir la desigualdad salarial y sus consecuencias (Galbraith, 2016). Además, favorecer la educación, el cuidado de los niños y promover normas sociales que prioricen la salud mental es necesario (Ormel et al., 2019). Respecto al tratamiento hay que prevenir sobre el impacto de lo social en los cuadros clínicos. También hay que desarrollar estrategias que maximicen el tratamiento de la depresión en población con ESE bajo entrenando a los facilitadores en intervenciones culturales específicas y con sesiones de refuerzo (Rojas-García et al., 2015). También se propone que la depresión se trate a nivel de atención primaria.

Existen muchas intervenciones sobre la discriminación en temas de género y raza, y podría ser interesante, dicen los autores, trasladar este tipo de intervenciones al modo de tratar el ESE. A nivel institucional problemas de intervención comunitaria y o programas obligatorios para combatir la discriminación en las organizaciones podrían ser algunas opciones. Individualmente, podrían ayudar ejercicios de afirmación y perdón a la hora de enfrentarse a experiencias de discriminación (Lewis et al., 2015).

### **Referencias**

- Abramson, L. Y., Seligman, M. E. y Teasdale, J. D. (1978). Learned helplessness in humans: Critique and reformulation. *Journal of Abnormal Psychology*, 87(1), 49.
- Agnew-Blais, J. y Danese, A. (2016). Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 3(4), 342–349.
- Almonte, J. C., Mena, C. y Jiménez, Á. (2012). Experiencias del desasosiego: salud mental y malestar en Chile. *Anales de la Universidad de Chile*, 36, 87-102.
- Amidfar, M., Woelfer, M., Réus, G. Z., Quevedo, J., Walter, M. y Kim, Y. K. (2019). The role of NMDA receptor in neurobiology and treatment of major depressive disorder: Evidence from translational research. *Progress in Neuro-Psychopharmacology y Biological Psychiatry*, 94, 109668. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109668>
- Andersen, P., Toner, P., Bland, M. y McMillan, D. (2016). Effectiveness of transdiagnostic cognitive behaviour therapy for anxiety and depression in adults: A systematic review and metaanalysis. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 44(6), 673–690.

- Andersson, G. y Cuijpers, P. (2009). Internet-based and other computerized psychological treatments for adult depression: A meta-analysis. *Cognitive Behaviour Therapy*, 38(4), 196–205.
- Beck, A. T. (1967). *Depression: Clinical, experimental, and theoretical aspects*. Harper y Row.
- Berridge, K. C. y Robinson, T. E. (2003). Parsing reward. *Trends in Neurosciences*, 26(9), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00233-9](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00233-9)
- Blatt, S. J. (2004). *Experiences of depression: Theoretical, clinical, and research perspectives*. American Psychological Association.
- Bleichmar, H. B. (1996). Some subtypes of depression and their implications for psychoanalytic treatment. *International Journal of Psycho-Analysis*, 77, 935–961.
- Boddez, Y., Baeyens, F., Luyten, L., Vansteenwegen, D., Hermans, D. y Beckers, T. (2013). Rating data are underrated: Validity of US expectancy in human fear conditioning. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 44, 201–206. Artículo <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2012.08.003>
- Bohleber, W. (2005). Editorial zu the Special Issue of the Journal Psyche “Depression. Psychoanalytische Erkundungen einer Zeitkrankheit.” Zur Psychoanalyse der Depression. Erscheinungsformen-Behandlung-Erklärungsansätze. *Psyche Z Psychoanal*, 59(2005), 781–788.
- Bosker, F. J., Hartman, C. A., Nolte, I. M., Prins, B. P., Terpstra, P., Posthuma, D., ... Nolen, W. A. (2011). Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data. *Molecular Psychiatry*, 16(5), 516–532. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.38>
- Bouton, M. E. (2004). Context and behavioral processes in extinction. *Learning y Memory*, 11(5), 485–494. Artículo <https://doi.org/10.1101/lm.78804>
- Bruijniks, S. J. E., DeRubeis, R. J., Hollon, S. D. y Huibers, M. J. H. (2019). The potential role of learning capacity in cognitive behavior therapy for depression: A systematic review of the evidence and future directions for improving therapeutic learning. *Clinical Psychological Science*, 7(4), 668–692. Artículo <https://doi.org/10.1177/2167702619830391>
- Burke, H. M., Davis, M. C., Otte, C. y Mohr, D. C. (2005). Depression and cortisol responses to psychological stress: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 30(9), 846–856. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.02.010>
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., et al. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386–389. <https://doi.org/10.1126/science.1083968>
- Chen, Y., Xu, J., Zhou, L. y Zheng, Y. (2018). The time course of incentive processing in anticipatory and consummatory anhedonia. *Journal of Affective Disorders*, 238, 442–450. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.053>
- Clark, D. A. (2013). Cognitive restructuring. En K. A. J. Smits (Ed.), *The Wiley handbook of cognitive behavioral therapy*. Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781118528563.wbcbt02>
- Davidson, R. J. (1985). Affect, cognition, and hemispheric specialization. En *Emotions, cognition, and behavior* (pp. 320–365). Cambridge University Press.
- Davies, M. N., Volta, M., Pidsley, R., Lunnon, K., Dixit, A., Lovestone, S., ... Mill, J. (2012). Functional annotation of the human brain methylome identifies tissue-specific epigenetic variation across brain and blood. *Genome Biology*, 13(6), R43. <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-6-r43>
- Dayas, C. V., Buller, K. M., Crane, J. W., Xu, Y. y Day, T. A. (2001). Stressor categorization: Acute physical and psychological stressors elicit distinctive

- recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups. *The European Journal of Neuroscience*, 14(7), 1143–1152. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01733.x>
- Dean, J. y Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry*, 27, 101–111. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>
- den Dulk, P., Heerebout, B. T. y Phaf, R. H. (2003). A computational study into the evolution of dual-route dynamics for affective processing. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15(2), 194–208. <https://doi.org/10.1162/089892903321208132>
- Dickerson, S. S. y Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: A theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin*, 130(3), 355–391. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.3.355>
- Direk, N., Williams, S., Smith, J. A., Ripke, S., Air, T., Amare, A. T., ... Sullivan, P. F. (2017). An analysis of two genome-wide association meta-analyses identifies a new locus for broad depression phenotype. *Biological Psychiatry*, 82(5), 322–329. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.11.013>
- Dobson, K. S. y Dozois, D. J. (2010). Historical and philosophical bases of the cognitive-behavioral therapies. En K. S. Dobson (Ed.), *Handbook of cognitive-behavioral therapies*. Guilford Press.
- Ehrenberg, A. (2016). Beyond depression: Personal equation from the guilty to the capable individual. En J. Wakefield y S. Demazeux (Eds.), *Sadness or depression? History, philosophy and theory of the life sciences* (Vol. 15). Springer.
- El-Hage, W., Leman, S., Camus, V. y Belzung, C. (2013). Mechanisms of antidepressant resistance. *Frontiers in Pharmacology*, 4, 146.
- Ellis, A. (1974). Rational-emotive theory: Albert Ellis. En A. Burton (Ed.), *Operational theories of personality*. Brunner/Mazel.
- Ferrari, F. y Villa, R. F. (2017). The neurobiology of depression: An integrated overview from biological theories to clinical evidence. *Molecular Neurobiology*, 54(7), 4847–4865. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0032-y>
- Ferster, C. (1965). Classification of behavior pathology. En L. Krasner y L. P. Ullman (Eds.), *Research in behavior modification*. Holt, Rinehart y Winston.
- Fonagy, P., Luyten, P. y Allison, E. (2015b). Epistemic petrification and the restoration of epistemic trust: A new conceptualization of borderline personality disorder and its psychosocial treatment. *Journal of Personality Disorders*, 29(5), 575–609.
- Fonagy, P., Rost, F., Carlyle, J., McPherson, S., Thomas, R., Pasco, F. R., et al. (2015a). Pragmatic randomized controlled trial of long-term psychoanalytic psychotherapy for treatment-resistant depression: The Tavistock Adult Depression Study (TADS). *World Psychiatry*, 14(3), 312–321.
- Forbes, M. K. y Krueger, R. F. (2019). The great recession and mental health in the United States. *Clinical Psychological Science*, 7, 900–913.
- Frankenhuis, W. E., y Nettle, D. (2020). The strengths of people in poverty. *Current Directions in Psychological Science*, 29, 16–21.
- Frasquilho, D., Matos, M. G., Salonna, F., Guerreiro, D., Storti, C. C., Gaspar, T. y Caldas-de Almeida, J. M. (2016). Mental health outcomes in times of economic recession: A systematic literature review. *BMC Public Health*, 16, 115.
- Frodl, T., Reinhold, E., Koutsouleris, N., Donohoe, G., Bondy, B., Reiser, M., ... Meisenzahl, E. M. (2010). Childhood stress, serotonin transporter gene and brain structures in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 35(6), 1383–1390. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.8>
- Galbraith, J. K. (2016). *Inequality: What everyone needs to know*. Oxford University Press.

- Garno, J., Goldberg, J., Ramirez, P. y Ritzler, B. (2005). Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 186, 121–125. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.2.121>
- Garratt, G., Ingram, R. E., Rand, K. L. y Sawalani, G. (2007). Cognitive processes in cognitive therapy: Evaluation of the mechanisms of change in the treatment of depression. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 14(3), 224–239. <https://doi.org/10.1111/.1468-2850.2007.00081.x>
- Hackman, D. y Farrah, M. (2009). Socioeconomic status and the developing brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 13, 65–73.
- Haefffel, G. J., Getchell, M., Kuposov, R. A., Yrigollen, C. M., Deyoung, C. G., Klinteberg, B. A., ... Grigorenko, E. L. (2008). Association between polymorphisms in the dopamine transporter gene and depression: Evidence for a gene-environment interaction in a sample of juvenile detainees. *Psychological Science*, 19(1), 62–69. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2008.02047.x>
- Hayes, S. C., Barnes-Holmes, D. y Roche, B. (2001). Relational frame theory: A post-Skinnerian account of human language and cognition. *Kluwer Academic/Plenum Publishers*. <https://doi.org/10.1007/B108413>
- Hayes, S. C., Strosahl, K. D. y Wilson, K. G. (2012b). *Acceptance and commitment therapy: The process and practice of mindful change (2th ed.)*. Guilford Press.
- Hayes, S. C., Wilson, K. G., Gifford, E. V., Follette, V. M. y Strosahl, K. (1996). Experiential avoidance and behavioral disorders: A functional dimensional approach to diagnosis and treatment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 64(6), 1152.
- Heim, C., Newport, J., Heit, S., Graham, Y., Wilcox, B., Bonsall, R., ... Nemeroff, C. (2000). Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA*, 284, 592–597. <https://doi.org/10.1001/jama.284.5.592>
- Hernstein, R. J. (1961). Relative and absolute strenght of responses as a function of frequency of reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behaviour*, 4, 267–272.
- Hornung, O. P. y Heim, C. M. (2014). Gene–environment interactions and intermediate phenotypes: Early trauma and depression. *Frontiers in Endocrinology*, 5, 14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00014>
- Howard, D. M., Adams, M. J., Shirali, M., Clarke, T. K., Marioni, R. E., Davies, G., ... McIntosh, A. M. (2018). Genome-wide association study of depression phenotypes in UK biobank identifies variants in excitatory synaptic pathways. *Nature Communications*, 9(1), 1470. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03819-3>
- Iadarola, N. D., Niciu, M. J., Richards, E. M., Vande Voort, J. L., Ballard, E. D., Lundin, N. B., Nugent, A. C., Machado-Vieira, R. y Zarate, C. A., Jr. (2015). Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: A perspective review. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 6(3), 97–114. <https://doi.org/10.1177/2040622315579059>
- Jacobson, N. S., Martell, C. R. y Dimidjian, S. (2001). Behavioral activation treatment for depression: Returning to contextual roots. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 8, 255–270. <https://doi.org/10.1093/clipsy.8.3.255>
- Jesulola, E., Micalos, P. y Baguley, I. J. (2018). Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? *Behavioural Brain Research*, 341, 79–90. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.025>

- Kanfer, F. H. (1970). Self-regulation: Research issues and speculations. En C. Neuringer y L. L. Michael (Eds.), *Behavior modification in clinical psychology*. Appleton-Century-Crofts.
- Kanter, J. W., Baruch, D. E. y Gaynor, S. T. (2006). Acceptance and commitment therapy and behavioral activation for the treatment of depression: Description and comparison. *The Behavior analyst*, 29(2), 161–185.  
<https://doi.org/10.1007/bf03392129>
- Kanter, J. W., Manos, R. C., Bowe, W. M., Baruch, D. E., Busch, A. M. y Rusch, L. C. (2010). What is behavioral activation?: A review of the empirical literature. *Clinical Psychology Review*, 30(6), 608–620.
- Kazdin, A. E. (2007). Mediators and mechanisms of change in psychotherapy research. *Annual Review of Clinical Psychology*, 3(1), 1–27. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091432>
- Kazdin, A. E. (2009). Understanding how and why psychotherapy leads to change. *Psychotherapy Research*, 19, 418–428.
- Keren, H., O’Callaghan, G., Vidal-Ribas, P., Buzzell, G. A., Brotman, M. A., Leibenluft, E., Pan, P. M., Meffert, L., Kaiser, A., Wolke, S., Pine, D. S. y Stringaris, A. (2018). Reward processing in depression: A conceptual and meta-analytic review across fMRI and EEG studies. *American Journal of Psychiatry*, 175(11), 1111–1120.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17101124>
- Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., ... Kendler, K. S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 51, 8–19.
- Kitanaka, J. (2016). Depression as a problem of labor: Japanese debates about work, stress, and a new therapeutic ethos. En J. Wakefeld y S. Demazeux (Eds.), *Sadness or depression? History, philosophy and theory of the life sciences* (Vol. 15). Springer.
- Kudielka, B. M., Hellhammer, D. H. y Wüst, S. (2009). Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 2–18.  
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.10.004>
- Kujawa, A., Proudft, G. H., Laptook, R. y Klein, D. N. (2015). Early parenting moderates the association between parental depression and neural reactivity to rewards and losses in offspring. *Clinical Psychological Science: A Journal of the Association for Psychological Science*, 3(4), 503–515.  
<https://doi.org/10.1177/2167702614542464>
- Laborda, M. A., Miguez, G., Polack, C. y Miller, R. (2012). Modelos animales en psicopatología: Modelos históricos y la contribución pavloviana. *Terapia Psicológica*, 30(1), 45–59.
- Lakoff, A. (2005). *Pharmaceutical reason: Knowledge and value in global psychiatry*. Cambridge University Press.
- Lamers, F., Vogelzangs, N., Merikangas, K. R., de Jonge, P., Beekman, A. T. y Penninx, B. W. (2013). Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Molecular Psychiatry*, 18(6), 692–699. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.144>
- Landes, I., Bakos, S., Kohls, G., Bartling, J., Schulte-Körne, G. y Greimel, E. (2018). altered neural processing of reward and punishment in adolescents with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorder*, 232, 23–33.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.01.017>

- Lane, R., Ryan, L., Nadel, L. y Greenberg, L. (2015). Memory reconsolidation, emotional arousal, and the process of change in psychotherapy: New insights from brain science. *Behavioral and Brain Sciences*, 38.
- Lazarus, R. S. (2012). *Evolution of a model of stress, coping, and discrete emotions*. In *Handbook of stress, coping, and health: Implications for nursing research, theory, and practice* (2nd ed., pp. 199–223). Sage Publications, Inc..
- Lee, P. H., Perlis, R. H., Jung, J. Y., Byrne, E. M., Rueckert, E., Sibirian, R., ... Smoller, J. W. (2012). Multi-locus genome-wide association analysis supports the role of glutamatergic synaptic transmission in the etiology of major depressive disorder. *Translational Psychiatry*, 2, e184. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.95>
- Lejuez, C. W., Hopko, D. R., LePage, K., Hopko, S. D. y McNeil, D. W. (2001b). A brief behavioral activation treatment for depression. *Cognitive and Behavioral Practice*, 8, 164-175.
- Lemmens, L. H., Muller, V. N., Arntz, A. y Huibers, M. J. H. (2016). Mechanisms of change in psychotherapy for depression: An empirical update and evaluation of research aimed at identifying psychological mediators. *Clinical Psychology Review*, 50, 95–107. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.09.004>
- Leuchter, A., Hunter, A., Krantz, D. y Cook, I. (2014). Intermediate phenotypes and biomarkers of treatment outcome in major depressive. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16(4), 525–537.
- Leuzinger-Bohleber, M. (2015). Finding the body in the mind – Embodied memories, trauma, and depression. *International Psychoanalytical Association/Karnac*.
- Leuzinger-Bohleber, M., Hautzinger, M., Fiedler, G., Keller, W., Bahrke, U., Kallenbach, L., ... Küchenhoff, H. (2019). Outcome of psychoanalytic and cognitive-behavioural long-term therapy with chronically depressed patients: A controlled trial with preferential and randomized allocation. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 64(1), 47–58.
- Lewis, T. T., Cogburn, C. D. y Williams, D. R. (2015). Self-reported experiences of discrimination and health: Scientific advances, ongoing controversies, and emerging issues. *Annual Review of Clinical Psychology*, 11, 407–440.
- Loch, W. (1967). Psychoanalytische Aspekte zur Pathogenese und Struktur depressiv-psychotischer Zustandsbilder. *Psyche-Z Psychoanalyse*, 21, 758–779.
- Luhrmann, T. (2000). *Of two minds: The growing disorder in American psychiatry*. Vintage Books
- Machado-Vieira, R., Salvatore, G., Diaz Granados, N., Ibrahim, L., Latov, D., Wheeler-Castillo, C., Baumann, J., Henter, I. D. y Zarate, C. A. (2010). New therapeutic targets for mood disorders. *The Scientific World Journal*, 10, 713–726. <https://doi.org/10.1100/tsw.2010.65>
- MacLean, P. D. (1990) *The Triune Brain in Evolution (Role in Paleocerebral Functions)*. Plenum Press.
- Maino, C. (2019). *De l'homme alcoolique à la femme dépressive. Essai d'une histoire sociale de l'émergence du problème de la dépression au Chili* (Tesis doctoral). Université de Paris.
- Martell, C. R., Dimidjian, S. y Herman-Dunn, R. (2010). *Behavioral activation for depression*. Guilford Press.
- Masuda, A., Twohig, M. P., Stormo, A. R., Feinstein, A. B., Chou, Y. Y. y Wendell, J. W. (2010). The effects of cognitive defusion and thought distraction on emotional discomfort and believability of negative self-referential thoughts. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 41, 11-17.

- McAuliffe, D., Hughes, S. y Barnes-Holmes, D. (2014). The dark-side of rule governed behavior. *Behavior Modification*, 38(4), 587–613.  
<https://doi.org/10.1177/0145445514521630>
- Mentzos, S. (1995). *Depression und Manie. Psychodynamik und Therapie affektiver Störungen*. Vandenhoeck y Ruprecht.
- Mezuk, B., Myers, J. M. y Kendler, K. S. (2013). Integrating social science and behavioral genetics: Testing the origin of socioeconomic disparities in depression using a genetically informed design. *American Journal of Public Health*, 103, 145–151
- Miller, H. L., Delgado, P. L., Salomon, R. M., Berman, R., Krystal, J. H., Heninger, G. R. y Charney, D. S. (1996). Clinical and biochemical affects of catecholamine depletion on antidepressant-induced remission of depression. *Archives of General Psychiatry*, 53, 117-128.
- Minoletti, A., Soto-Brandt, G., Sepúlveda, R., Toro, O. y Irarrázaval, M. (2018). Capacidad de respuesta de la atención primaria en salud mental en Chile: una contribución a Alma-Ata. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 42, e136.
- Nadel, L. y Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), 217–227.
- Nigg, J. T. (2017). Annual research review: On the relations among self-regulation, self-control, executive functioning, effortful control, cognitive control, impulsivity, risk-taking, and inhibition for developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58(4), 361–383. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12675>
- Northoff, G., Wiebking, C., Feinberg, T. y Panksepp, J. (2011). The ‘resting-state hypothesis’ of major depressive disorder—A translational subcortical–cortical framework for a system disorder. *Neuroscience y Biobehavioral Reviews*, 35(9), 1929–1945. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.12.007>
- Ormel, J., Cuijpers, P., Jorm, A. F. y Schoevers, R. (2019). Prevention of depression will only succeed when it is structurally embedded and targets big determinants. *World Psychiatry*, 18, 111–112.
- Páez, M., Luciano, C., Gutiérrez, O., Valdivia, S., Rodríguez, M. y Ortega, J. (2008). Coping with pain in the motivational context of values. *Behavior Modification*, 32(3), 403–422. <https://doi.org/10.1177/0145445507309029>
- Patel, V., Burns, J. K., Dhingra, M., Tarver, L., Kohrt, B. A. y Lund, C. (2018). Income inequality and depression: A systematic review and meta-analysis of the association and a scoping review of mechanisms. *World Psychiatry*, 17, 76–89.
- Pearson, J. M., Watson, K. K. y Platt, M. L. (2014). Decision making: The neuroethological turn. *Neuron*, 82(5), 950–965.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.04.037>
- Perry, B. D. (1999). The memories of states: How the brain stores and retrieves traumatic experience. En J. Goodwin y R. Attias (Eds.), *Splintered refectons: Images of the body in trauma* (pp. 9–38). Basic Books/ Hachette Book Group.
- PNUD. (2017). *Desiguales. Orígenes, cambios y desafíos de la brecha social en Chile*. Santiago de Chile, Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo.
- Porsolt, R. D., Bertin, A. y Jalfre, M. J. A. I. P. (1977). Behavioral despair in mice: A primary screening test for antidepressants. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 229(2), 327–336.
- Proudfit, G. H. (2015). The reward positivity: From basic research on reward to a biomarker for depression. *Psychophysiology*, 52(4), 449–459.  
<https://doi.org/10.1111/psyp.12370>

- Read, J., Sampson, M. y Critchley, C. (2016). Are mental health services getting better at responding to abuse, assault and neglect? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 134, 287–294.
- Rehm, L. P. (1977). A self-control model of depression. *Behavior Therapy*, 8(5), 787–804.
- Ríos, U. (2019). *Evaluación de un modelo de interacción gen-ambiente en pacientes con Trastorno Bipolar tipo I en eutimia. Asociación entre maltrato infantil y cognición social, y moderación de polimorfismos genéticos* (Tesis doctoral). Pontificia Universidad Católica de Chile.
- Rogers, L. (2015). *Brain and behavioral lateralization in animals*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097086-8.53082-7>
- Rojas-García, A., Ruiz-Perez, I., Rodríguez-Barranco, M., Gonçalves Bradley, D. C., PastorMoreno, G. y Ricci-Cabello, I. (2015). Healthcare interventions for depression in low socioeconomic status populations: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 38, 65–78.
- Rosenberg, C. E. (2006). Contested boundaries: Psychiatry, disease, and diagnosis. *Perspectives in Biology and Medicine*, 49(3), 407–424.
- Ruhé, H. G., Mason, N. S. y Schene, A. H. (2007). Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: A meta-analysis of monoamine depletion studies. *Molecular Psychiatry*, 12, 331–359.
- Ryan, L., Hoscheidt, S. y Nadel, L. (2008). Perspectives on episodic and semantic memory retrieval. En E. Dere, A. Easton, J. Huston, y L. Nadel (Eds.), *Handbook of episodic memory (Handbook of behavioral neuroscience)* (pp. 5–18). Elsevier Science.
- Sapolsky, R. M. (2017). *Behave: The biology of humans at our best and worst*. Penguin.
- Scarfone, D. (2013). A brief introduction to the work of Jean Laplanche. *International Journal of Psychoanalysis*, 94, 545–566.
- Schaal, N. K., Hepp, P., Schweda, A., Wolf, O. T. y Krampe, C. (2019). A functional near-infrared spectroscopy study on the cortical Haemodynamic responses during the Maastricht acute stress test. *Scientific Reports*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49826-2>
- Seligman, M. E. P. (1975). *Helplessness: On depression, development, and death*. W. H. Freeman.
- Selye, H. (1976). The stress concept. *Canadian Medical Association Journal*, 115(8), 718.
- Shapiro, S. A. (2009). A rush to action: Embodiment, the analyst's subjectivity, and the interpersonal experience. *Studies in Gender and Sexuality*, 10, 93–103.
- Skinner, B. F. (1966). An operant analysis of problem solving. En B. Kleinmuntz (Ed.), *Problem solving: Research, method and theory*. Wiley.
- Skinner, B. F. (1984). An operant analysis of problem solving. *Behavioral and Brain Sciences*, 7(4), 583–613. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00027412>
- Squire, L. R. y Alvarez, P. (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation: A neurobiological perspective. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(2), 169–177.
- Stetler, C. y Miller, G. E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: A quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic Medicine*, 73(2), 114–126. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31820ad12b>
- Sullivan, P. F., Neale, M. C. y Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 157(10), 1552–1562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>

- Sun, H., Kennedy, P. J. y Nestler, E. J. (2013). Epigenetics of the depressed brain: Role of histone acetylation and methylation. *Neuropsychopharmacology*, 38(1), 124–137. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.73>
- Superintendencia de Seguridad Social (SUSESO). (2018). *Informe Anual*. Estadísticas de Seguridad Social 2017.
- Superintendencia de Seguridad Social (SUSESO). (2020). *Informe Anual*. Estadísticas de Seguridad Social 2019.
- Thomason, M. E., Henry, M. L., Paul Hamilton, J., Joormann, J., Pine, D. S., Ernst, M., ... Gotlib, I. H. (2010). Neural and behavioral responses to threatening emotion faces in children as a function of the short allele of the serotonin transporter gene. *Biological Psychology*, 85(1), 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.04.009>
- Trindade, I. A., Mendez, A. L. y Ferreira, N. B. (2020). The moderating effect of psychological flexibility on the link between learned helplessness and depression symptomatology: A preliminary study. *Journal of Contextual Behavioral Science*, 15, 68–72. <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2019.12.001>
- Tsankova, N., Renthal, W., Kumar, A. y Nestler, E. J. (2007). Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(5), 355–367. <https://doi.org/10.1038/nrn2132>
- van Marle, H. J., Hermans, E. J., Qin, S. y Fernández, G. (2009). From specificity to sensitivity: how acute stress affects amygdala processing of biologically salient stimuli. *Biological Psychiatry*, 66(7): 649–55. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.05.014>
- Varela, F. (1995). Resonant cells assemblies: A new approach to cognitive functions and neuronal synchrony. *Biological Research*, 28, 81–95.
- Villas Boas, G. R., Boerngen de Lacerda, R., Paes, M. M., Gubert, P., Almeida, W. L. D. C., Rescia, V. C., De Carvalho, P. M. G., De Carvalho, A. A. V. y Oesterreich, S. A. (2019). Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment. *European Journal of Pharmacology*, 851, 99–121. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.02.024>
- Wang, C. Y., Zhang, K. y Zhang, M. (2017). Dysfunctional attitudes, learned helplessness, and coping styles among men with substance use disorders. *Social Behavior and Personality*, 45(2), 269–280.
- Wang, J., Chen, J. y Sen, S. (2016). MicroRNA as biomarkers and diagnostics. *Journal of Cellular Physiology*, 231(1), 25–30. <https://doi.org/10.1002/jcp.25056>
- Weissman, M. M., Livingston, B. M., Leaf, P. J., Florio, L. P. y Holzer, C. I. (1991). Affective disorders. En L. N. Robins y D. A. Regier (Eds.), *Psychiatric disorders in America: The epidemiologic catchment area study* (pp. 53–80). The Free Press.
- Wheeler, R. E., Davidson, R. J. y Tomarken, A. J. (1993). Frontal brain asymmetry and emotional reactivity: A biological substrate of affective style. *Psychophysiology*, 30(1), 82–89. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1993.tb03207.x>
- Whitfeld, G. (2010). Group cognitive-behavioural therapy for anxiety and depression. *Advances in Psychiatric Treatment*, 16(3), 219–227. <https://doi.org/10.1192/apt.bp.108.005744>
- Will, H. (1994). Zur Phänomenologie der Depression aus psychoanalytischer Sicht. *Psyche-Z Psychoanalyse*, 48, 361–385.
- Willner, P., Scheel-Krüger, J. y Belzung, C. (2013). The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(10), 2331–2371. Dec. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.12.007>
- Wray, N. R., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Abdellaoui, A., ... Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics, C.

- (2018). Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature Genetics*, 50(5), 668–681. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0090-3>
- Zhang, P., Bill, K., Liu, J., Young, E., Peng, T., Bolshakov, S., ... Lev, D. (2012). MiR-155 is a liposarcoma oncogene that targets casein kinase-1alpha and enhances beta-catenin signaling. *Cancer Research*, 72(7), 1751–1762. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3027>
- Zhang, Y., Li, Q., Wang, Z., Liu, X. y Zheng, Y. (2017). Temporal dynamics of reward anticipation in the human brain. *Biological Psychology*, 128, 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2017.07.011>