



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE GRADO

DEPRESIÓN: PASADO, PRESENTE Y FUTURO EN SU TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Sofía Córcoles Hansen

Grado de Biología

Facultad de Ciencias

Año Académico 2022-23

DEPRESIÓN: PASADO, PRESENTE Y FUTURO EN SU TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Sofía Córcoles Hansen

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Ciencias

Universidad de las Illes Balears

Año Académico 2022-23

Palabras clave del trabajo:

Depresión, tratamiento antidepresivo clásico, tratamiento antidepresivo de nueva generación

Nombre Tutor/Tutora del Trabajo: Fernando Yáñez Gómez

Se autoriza la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

Autor		Tutor	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Resumen

La depresión es un trastorno mental caracterizado por una pérdida de interés por las actividades diarias, entre otros aspectos y su manifestación puede variar según la sintomatología y la duración de la misma. Múltiples factores como el género, la edad y circunstancias estresantes, pueden influir en la aparición de la depresión. Existen distintas causas por lo que un individuo puede padecer este trastorno, la deficiencia de algunos neurotransmisores, el aumento de estrés oxidativo, citocinas inflamatorias, alteración en el eje Hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), pueden ser algunas de ellas. Todos estos desequilibrios pueden producir alteraciones cerebrales. Además, la genética desempeña un papel importante en la susceptibilidad a la depresión. Por lo tanto, es necesario realizar investigaciones tanto en humanos como con modelos animales para comprender mejor estos factores y causas. A mediados y finales del siglo XX se usaban los antidepresivos de primera generación como son los inhibidores de la monoaminaoxidasa (IMAO) y antidepresivos tricíclicos (ADT), pero debido a sus efectos adversos y baja seguridad, su uso ha sido desplazado por antidepresivos de nueva generación como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRN), entre otros. Pese a ser más seguros y eficaces, no ofrecen altas tasas de remisión, lo que ha llevado a la búsqueda de distintas moléculas con diferentes mecanismos de acción, como la ketamina, que podrían ser efectivas en el tratamiento de la depresión.

Abstract

Depression is a mental disorder characterized by a loss of interest in daily activities, among other aspects, and its manifestation can vary according to its symptoms and duration. Multiple factors such as gender, age and stressful circumstances can influence the onset of depression. There are different causes for which an individual may suffer from this disorder, deficiency of some neurotransmitters, increased oxidative stress, inflammatory cytokines, alteration in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, may be some of them. All these imbalances can produce brain alterations. In addition, genetics plays an important role in susceptibility to depression. Therefore, research in both humans and animal models is needed to better understand these factors and causes. In the mid to late 20th century, first generation antidepressants such as monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) and tricyclic antidepressants (TCAs) were used, but due to their adverse effects and low safety, their use has been displaced by new generation antidepressants such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs), among others. Despite being safer and more effective, they do not offer high remission rates, which has led to the search for various molecules with different mechanisms of action, such as ketamine, which could be effective in the treatment of depression.

Resum

La depressió és un trastorn mental caracteritzat per una pèrdua d'interès per les activitats quotidianes, entre altres aspectes, i la seva manifestació pot variar segons la simptomatologia i la durada d'aquesta. Múltiples factors com el gènere, l'edat i les circumstàncies estressants poden influir en l'aparició de la depressió. Hi ha diferents causes pel que un individu pot patir aquest trastorn, la deficiència d'alguns neurotransmissors, l'augment de l'estrès oxidatiu, citocines inflamatòries, l'alteració a l'eix hipotalàmic-pituïtari-adrenal (HPA), poden ser algunes d'elles. Tots aquests desequilibris poden produir alteracions cerebrals. A més, la genètica juga un paper important en la susceptibilitat a la depressió. Per tant, és necessari realitzar investigacions tant en éssers humans com en models animals per comprendre millor aquests factors i causes. A mitjan i finals del segle XX s'utilitzaven els antidepressius de primera generació com els inhibidors de la monoaminaoxidasa (IMAO) i els antidepressius tricíclics (ADT), però a causa dels seus efectes adversos i baixa seguretat, el seu ús ha estat desplaçat per antidepressius de nova generació com els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS), inhibidors de la recaptació de serotonina i noradrenalina (ISRN), entre d'altres. Malgrat ser més segurs i eficaços, no ofereixen altes taxes de remissió, la qual cosa ha portat a la recerca de diverses molècules amb diferents mecanismes d'acció, com la ketamina, que podrien ser efectives en el tractament de la depressió.

Índice

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 ¿QUÉ ES LA DEPRESIÓN?	1
1.2 TIPOS DE DEPRESIÓN	1
1.3 EPIDEMIOLOGÍA	3
1.4 CAUSAS DE LA DEPRESIÓN	3
1.5 INVESTIGACIÓN SOBRE LA DEPRESIÓN. BIOMARCADORES FARMACOGENÓMICOS.	6
2. OBJETIVO	7
3. METODOLOGÍA	7
4. RESULTADOS	7
4.1 TRATAMIENTOS PASADOS	7
4.2 TRATAMIENTOS ACTUALES	8
4.3. TRATAMIENTOS FUTUROS	14
5. DISCUSIÓN	17
6. CONCLUSIONES	18
7. BIBLIOGRAFÍA	18

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ¿QUÉ ES LA DEPRESIÓN?

La depresión es un trastorno mental común que se caracteriza por presentar síntomas relacionados con el estado de ánimo. Las personas con trastorno depresivo padecen una tristeza persistente y una pérdida de interés en las actividades cotidianas (Organización Mundial de la Salud, 2023). Actualmente, se estima que más de 300 millones de personas sufren depresión, y se considera la principal causa de discapacidad en todo el mundo (Ferrari et al., 2013; Vos et al., 2015).

Por otro lado, los síntomas comunes de la depresión descritos por el Instituto Nacional de Salud (NIH) incluyen sentimientos de tristeza, anhedonia (incapacidad para experimentar placer), problemas de sueño, cambios en el apetito, síntomas físicos negativos, falta de energía, dificultad para concentrarse, irritabilidad, entre otros. Algunos pacientes también experimentan pensamientos recurrentes de muerte o suicidio. El porcentaje de personas que se autolesionan ha aumentado desde 1990 hasta 2010 (Vos et al., 2015). Estos actos contribuyen en gran medida a la cantidad de casos de suicidio en el mundo, en 2016 se calculó que se dieron alrededor de 800.000 suicidios (Naghavi y Global Burden of Disease Self-Harm Collaborators, 2019)

1.2 TIPOS DE DEPRESIÓN

La depresión afecta de diferente manera a las personas y se evalúa mediante diversas escalas de valoración, como la Escala de valoración de Hamilton y el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V) este sirve de guía para llevar a cabo un buen diagnóstico de los trastornos mentales (APA, 2013). Según el DMS-V, la gravedad del trastorno se clasifica en leve, moderado o grave. En los casos leves, se presentan 5 síntomas que afectan de forma sutil a la vida del paciente. En los casos moderados, los síntomas se incrementan a 6-7 y dificultan la rutina diaria de la persona. En los episodios depresivos graves, se presentan más de 7 síntomas que incapacitan completamente a la persona. Además, el DSM-V divide los trastornos del ánimo en unipolares (depresivos) y bipolares.

Por otro lado, el Instituto Nacional de la Salud Mental (2021), clasifica los trastornos depresivos unipolares en depresión mayor, distimia, depresión perinatal, trastorno afectivo estacional, depresión psicótica, entre otros, que se definen brevemente a continuación:

La **depresión mayor**, que se caracteriza por la presencia de al menos 5 síntomas depresivos que persisten durante al menos 2 semanas y afectan negativamente al paciente.

La **distimia**, que presenta síntomas menos graves, pero de mayor duración, generalmente durante al menos 2 años seguidos. En adolescentes o niños, se puede considerar como depresión persistente con una duración más corta de los síntomas.

La **depresión perinatal** de afectación exclusiva en madres gestantes o que han sido madre recientemente. La instauración de los síntomas se produce durante el embarazo o en las primeras semanas tras haber dado a luz.

El **trastorno afectivo estacional** es una forma de depresión relacionada con las estaciones del año. Los síntomas, generalmente, afectan al paciente durante las épocas con menos luz diurna, como son el otoño y el invierno.

La **depresión con psicosis** implica episodios graves de depresión acompañados de delirios o alucinaciones.

En relación a los trastornos de ánimo bipolar, estos se caracterizan por alternar episodios depresivos y maníacos, o pueden presentarse de forma mixta. Estos síntomas deben durar al menos 2 semanas y existe un mayor riesgo de suicidio asociado a este trastorno (APA, 2013). Entre ellos, se encuentran los **trastornos ciclotímicos**, caracterizados por la presencia crónica de periodos hipomaníacos y depresivos durante al menos 2 años, sin durar más de 2 meses seguidos. Además, se distinguen los **trastornos bipolares tipo 1**, con episodios de manía, y **tipo 2**, con episodios de hipomanía. También se incluye el **trastorno bipolar no especificado** cuando la duración de los episodios no se corresponde con los otros trastornos bipolares. En 2019, aproximadamente 40 millones de personas sufrían de trastorno bipolar (OMS, 2022). Los síntomas maníacos pueden manifestarse con una mayor energía, sentimientos de euforia, aumento del apetito y reducción de las horas de sueño.

De manera general, la depresión se manifiesta principalmente en forma de distimia, trastorno depresivo mayor y trastorno bipolar ciclotímico, con sintomatología propia de cada uno de ellos. De manera ocasional, la depresión puede ser causada por el consumo de sustancias o medicamentos, así como por otras condiciones médicas.

La depresión, además, produce un impacto económico en la sociedad. Numerosos recursos económicos son empleados en la gestión del impacto de este trastorno tanto a nivel laboral como en el ámbito sanitario. Con el objetivo de minimizar el impacto económico y social de la depresión es necesario que se haga un buen diagnóstico y se proponga el tratamiento adecuado a la situación de cada paciente.

1.3 EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología de los trastornos depresivos revela la influencia de diversos factores. El género desempeña un papel importante, ya que las mujeres tienen tasas más altas de depresión (Vos et al., 2015), aunque los hombres presentan un mayor número de suicidios (Hammarström et al., 2009; Salk et al., 2017). La edad también es relevante, con tasas elevadas de diagnóstico en adolescentes y adultos jóvenes (Shorey et al., 2022). Aunque, en el rango de 25 a 45 años se dan las tasas más altas (Montesó-Curto y Aguilar-Martín, 2014). Los factores externos estresantes, como el estrés ambiental, el nivel socioeconómico bajo (OMS, 2022) y las condiciones de conflicto armado (Ferrari et al., 2013) aumentan el riesgo de padecer depresión. Por último, la heredabilidad juega un papel en la depresión, aunque en menor medida que en otros trastornos como la esquizofrenia y el trastorno bipolar (Flint y Kendler, 2014; Penner-Goeke y Binder, 2019).

1.4 CAUSAS DE LA DEPRESIÓN

Este trastorno puede producirse por numerosos y muy variados factores como aspectos genéticos, metabólicos, endocrinos y/o neurobiológicos (Duman et al., 2019).

El cerebro gestiona y coordina las respuestas del individuo frente a estresores externos e internos, favoreciendo una gran heterogeneidad en dichas respuestas. En muchos casos, la manifestación de un trastorno depresivo dependerá de la interacción entre los factores estimulantes y la genética del individuo (Zhang et al., 2023). Los genes de cada individuo pueden aumentar la susceptibilidad a un desequilibrio en el funcionamiento y estructura del organismo en presencia de factores adversos (Mello et al., 2009).

El estrés juega un papel crucial en la depresión, ya que puede provocar procesos neurotóxicos que involucran la desregulación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), la inflamación, el estrés oxidativo y las alteraciones en los neurotransmisores. Estos mecanismos interactúan entre sí y pueden contribuir al desarrollo de un trastorno depresivo crónico (Belleau et al., 2019).

A lo largo de los años, han surgido varias hipótesis que intentan explicar la causa de los trastornos mentales, como la depresión. Estas hipótesis deben considerarse en conjunto, ya que pueden estar interrelacionadas de alguna manera.

La primera teoría que salió a la luz fue la **teoría monoaminérgica**, esta sugiere que el desequilibrio en los neurotransmisores, como la serotonina, noradrenalina y dopamina, puede ser una de las causas del trastorno depresivo. Sin embargo, esta teoría no explica todos los casos de depresión, ya que algunos pacientes no responden adecuadamente a los

tratamientos que buscan normalizar los niveles de estos neurotransmisores. Además, se ha observado que las alteraciones en otros neurotransmisores como el GABA y glutamato también desempeñan un papel importante en el desarrollo de la depresión (Hirschfeld, 2000; Jacobsen et al., 2012; Lener et al., 2017; Northoff, 2013). El glutamato es un neurotransmisor excitatorio, mientras que el GABA es un neurotransmisor inhibitorio. Se ha encontrado que GABA regula el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), este eje se encarga de reaccionar frente al estrés, por lo que una desregulación de estos neurotransmisores puede tener efectos anormales en el organismo (Duman et al., 2019; Lener et al., 2017).

Otra teoría muy investigada es la **teoría de la inflamación**, postula que la alteración en las citocinas inflamatorias puede provocar cambios neurológicos y alteraciones estructurales en el cerebro. Estas citocinas inflamatorias pueden afectar la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), esto puede llevar a cabo alteraciones en la neurogénesis. También, pueden alterar los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos, aumentar el estrés oxidativo y, promover la hiperactivación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (Beckett y Niklison-Chirou, 2022; Li et al., 2021; Maes et al., 2009). Se ha observado un aumento de los niveles de interleucina-6 en pacientes con depresión mayor (Kakeda et al., 2018). Sin embargo, no todas las personas con depresión presentan marcadores inflamatorios, lo que sugiere que la inflamación no es la única causa del trastorno depresivo (Dooley et al., 2018).

En pacientes con depresión, se observa un **desequilibrio en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA)** debido a factores estresantes, lo que resulta en una respuesta neuroendocrina alterada. Esto se manifiesta en fluctuaciones anormales en los niveles de hormonas como la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y el cortisol. El exceso de glucocorticoides tiene efectos perjudiciales en la expresión de BDNF, dando como resultado una reducción de la neurogénesis y la funcionalidad neuronal (Mello et al., 2009; Underwood et al., 2019). La monitorización regular del eje HPA en pacientes con depresión puede ser útil para prevenir recaídas (Jurueña et al., 2020).

Por otro lado, la **teoría del estrés oxidativo** propone que un desequilibrio en el metabolismo de los antioxidantes puede conducir al estrés oxidativo, lo cual tiene implicaciones negativas en las neuronas y puede favorecer la neurodegeneración. Se ha encontrado que los pacientes con depresión mayor tienen concentraciones más bajas de zinc, vitamina E y una disminución en la actividad de la enzima glutatión peroxidasa (GPX), así como niveles más elevados de malondialdehído (MDA), que es un indicador de oxidación lipídica (Jiménez-Fernández et al., 2015; Maes et al., 2009). La administración de antioxidantes como N-acetil-cisteína, vitamina E y zinc puede tener efectos antidepresivos al reducir el estrés oxidativo y promover la síntesis de glutatión, el principal antioxidante celular que favorece la homeostasia de nuestro cuerpo

(Ait Tayeb et al., 2023). Además, se ha observado que la medicación antidepresiva puede aumentar los niveles de antioxidantes y disminuir los radicales libres, lo que podría tener un efecto neuroprotector en el sistema nervioso central (Liu et al., 2015).

La **hipótesis del eje intestino-cerebro** postula una conexión entre la flora intestinal y el cerebro, a través del nervio vago, vías sistémicas y el sistema inmunológico. Alteraciones metabólicas intestinales, como una dieta poco saludable, pueden influir en el sistema nervioso central y contribuir al desarrollo de trastornos depresivos (Zhang et al., 2023). La disfunción del eje intestino-cerebro se manifiesta en cambios en la composición y/o funciones de los microorganismos (disbiosis) en la flora intestinal, que pueden estar asociados con alteraciones en el eje HPA, inflamación y disrupción de las vías metabólicas y neuroendocrinas (Loniewski et al., 2021). El estrés y otros factores pueden provocar disbiosis y desencadenar una cascada de eventos que afectan la comunicación entre el intestino y el cerebro. Por ello, la microbiota intestinal se considera una diana terapéutica y una herramienta para el pronóstico de los trastornos del ánimo (Ciocan et al., 2021).

En pacientes con depresión, se han observado **cambios estructurales** en el cerebro a través de resonancias magnéticas y estudios post-mortem (Maes et al., 2009). Estos cambios incluyen reducción de volumen cerebral y un metabolismo cerebral alterado en regiones relacionadas con el procesamiento emocional y cognitivo (Matsubara et al., 2016). Se ha encontrado que el hipocampo y la corteza prefrontal son especialmente afectados, con pérdida de volumen neuronal y disminución de su funcionalidad (Campbell y MacQueen, 2004; Pizzagalli y Roberts, 2022; Underwood et al., 2019). Otros cambios incluyen el agrandamiento de la hipófisis y el aumento de la arborización dendrítica en la amígdala (Arnone et al., 2012). Con la finalidad de revertir estos cambios y promover la neurogénesis, se están investigando tratamientos antidepresivos que puedan provocar un aumento del volumen de estas regiones cerebrales que se ven reducidas en la depresión (Belleau et al., 2019; Tanti et al., 2013).

La **epigenética** de cada individuo desempeña un papel en la depresión (Penner-Goeke y Binder, 2019). Los genes como SLC6A4, HTR2A y BDNF están asociados al riesgo de padecer depresión (Mandelli y Serretti, 2013; Penner-Goeke y Binder, 2019). Polimorfismos en algunos genes pueden afectar la respuesta a los tratamientos antidepresivos. En el caso del gen SLC6A4, que codifica para el transportador de serotonina (5-HTT), su polimorfismo favorece a una menor respuesta del tratamiento farmacológico (Raison y Miller, 2013). El polimorfismo Val66Met del gen BDNF puede influir en los volúmenes cerebrales (Frodl et al., 2007; Youssef et al., 2018). Aunque se ha progresado en la comprensión de la genética de la depresión, aún se necesita más investigación.

Es importante destacar la **comorbilidad** que presenta la depresión con enfermedades cardiovasculares, respiratorias, cáncer, diabetes, entre otras (Fernández et al., 2015). La depresión crónica puede desencadenar otros trastornos mentales como el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el abuso de drogas y alcohol, entre otros (Hirschfeld y Vornik, 2005). Asimismo, los fármacos utilizados para tratar otras afecciones pueden provocar episodios depresivos, especialmente algunos anticonvulsivos y antiepilépticos que modulan el sistema nervioso central y sus neurotransmisores (Celano et al., 2011).

1.5 INVESTIGACIÓN SOBRE LA DEPRESIÓN. BIOMARCADORES FARMACOGENÓMICOS.

La investigación sobre el trastorno depresivo se ha llevado a cabo en dos líneas principales: estudios en muestras humanas post-mortem y técnicas de diagnóstico por imagen en tejido vivo. Sin embargo, ambos enfoques presentan limitaciones. Por ejemplo, en la experimentación post-mortem no se tienen en cuenta una serie de procesos que tienen lugar en el tejido vivo (Drevets W. C., 2001). Por esta razón, se han realizado estudios en modelos animales, principalmente utilizando ratas, para investigar el comportamiento y las moléculas con potencial antidepressivo. Aunque los modelos animales tienen limitaciones propias, como la falta de sentimientos y que no realizan algunas conductas específicas de los humanos, han proporcionado información relevante (Abelaira et al., 2013). Al elegir un modelo animal, es importante que presente similitudes fenomenológicas o morfológicas (validez aparente), que tenga una etiología similar a la de los humanos (validez de construcción) y que los tratamientos antidepressivos revierten la sintomatología (validez predictiva) (Hao et al., 2019; Kato et al., 2016). También, es importante que se tenga la capacidad de monitorear cambios neuroquímicos y comportamentales (Krishnan y Nestler, 2010). La variable del sexo biológico también se está teniendo en cuenta en la investigación, ya que se han observado diferencias significativas en relación al trastorno depresivo y la respuesta al tratamiento entre machos y hembras (Ménard et al., 2016; Planchez et al., 2019). Los enfoques utilizados en los estudios con modelos animales incluyen la genética, la farmacología, los estresores ambientales, la estimulación eléctrica y las lesiones cerebrales (Nestler y Hyman, 2010).

Debido a la heterogeneidad en la etiología de los trastornos del ánimo se busca identificar **biomarcadores** que indiquen la presencia y el pronóstico de los trastornos del ánimo, con el objetivo de individualizar el tratamiento y mejorar su efectividad. La hipercortisolemia (Fischer et al., 2017) y las concentraciones reducidas del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Peng et al., 2018) han sido validados como biomarcadores de la depresión.

2. OBJETIVO

El objetivo general de esta revisión bibliográfica es examinar la depresión y los tratamientos farmacológicos utilizados en el pasado, en la actualidad y los enfoques que se están considerando para el futuro. Para lograr este objetivo, se han establecido los siguientes objetivos específicos:

1. Investigar los factores y causas que pueden contribuir al desarrollo de la depresión.
2. Realizar una búsqueda exhaustiva de antidepresivos utilizados en el pasado y en la actualidad.
3. Analizar las perspectivas de futuro en el campo de los tratamientos farmacológicos para la depresión.

3. METODOLOGÍA

En cuanto a la metodología, se ha realizado una búsqueda de artículos en varias bases de datos, como "Web of Science", "PsycINFO", "Google Scholar" y "PubMed", siendo esta última la más utilizada. Se utilizaron palabras clave como depresión, fisiopatología, fármacos, antidepresivos vs placebo, metaanálisis, etc.

Además, se ha recurrido a citas de instituciones reconocidas como el Instituto Nacional de Salud (NIH), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Asociación Estadounidense de Psiquiatría (APA).

Para la selección de los artículos, se consideraron aquellos que se ajustaban a los objetivos establecidos. No se ha establecido un límite de idioma, pero la mayoría de los artículos seleccionados están en inglés. Se ha tenido en cuenta el número de citas como criterio de elegibilidad, así como la fecha de publicación, priorizando los artículos más recientes, aunque en algunos casos se incluyeron estudios más antiguos por su relevancia.

4. RESULTADOS

4.1 TRATAMIENTOS PASADOS

En la década de los 50 surgió el primer antidepresivo conocido con el nombre de Iproniazida. Se confirmó la eficacia de este fármaco en el tratamiento de la depresión en 1957 (Loomer et al., 1957). Su mecanismo de acción es la inhibición de la monoaminaoxidasa, inhibiendo de

esta manera la degradación de neurotransmisores implicados en la sintomatología de la depresión como la serotonina y la noradrenalina. Por tanto, corresponde al grupo de los IMAOs. Tras este descubrimiento un segundo fármaco, la Imipramina, que corresponde al grupo de los antidepresivos tricíclicos, se comenzó a usar para tratar los trastornos depresivos. Su mecanismo de acción consiste en no permitir la recaptación de noradrenalina y serotonina. El problema que conllevó este antidepresivo es la no selectividad para los receptores de noradrenalina y serotonina, sino que bloqueaban más receptores de otros neurotransmisores produciendo efectos adversos. Por otro lado, en los años 80 surgieron nuevos tratamientos, estos tratamientos fueron formulados con el objetivo de reducir los efectos adversos que producía la no selectividad del primer antidepresivo tricíclico. Se crearon los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), el primero que surgió fue la fluoxetina. Este tratamiento antidepresivo mostraba un aumento de la neurogénesis en el hipocampo (Malberg y Duman, 2003).

Los tricíclicos eran los fármacos de referencia, pero se atribuían a una falta de adherencia por sus efectos secundarios. Los nuevos fármacos antidepresivos como ISRS eran menos letales si se producía una sobredosis que los IMAOs y los antidepresivos tricíclicos. También presentaban menor efecto sistémico y menor depresión del sistema respiratorio. Por ello, los ISRS se comenzaron a usar más como tratamiento del trastorno depresivo (Stahl S. M., 1998). Además de una mayor seguridad, la nueva generación de fármacos era más selectiva, lo que agravó el desplazamiento de los antidepresivos clásicos (Caldarone et al., 2015).

Al final de los años 90 y a principio de los 2000 se ve un crecimiento en las ventas de ISRS y una disminución de los fármacos IMAO y los antidepresivos tricíclicos (Girona-Brumós et al., 2006).

4.2 TRATAMIENTOS ACTUALES

Para el tratamiento del trastorno depresivo se sigue el modelo de la farmacoterapia escalonada en la que se realizan pruebas de ensayo-error donde se administran distintos fármacos hasta encontrar el que es efectivo para el paciente.

Según si un paciente presenta un trastorno depresivo leve, moderado o grave las intervenciones por parte del sanitario serán distintas. En el caso de un trastorno depresivo leve primero se sugiere una terapia no farmacológica (Kennedy et al., 2016).

La Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto (2014) indica que pasos se han de seguir si un paciente presenta depresión. Primeramente, se recomienda un debate entre el personal sanitario y el paciente, donde se le explica la disponibilidad de antidepresivos, los resultados que producen cada uno y efectos adversos. Es importante

indicar que los antidepresivos actualmente prescritos tienen un retraso terapéutico de 3-4 semanas aproximadamente, ya que así se pueden evitar abandonos por la no sensación de respuesta (Naber y Bullinger, 2018; Sicras-Mainar et al., 2012).

Una vez informados los detalles se lleva a cabo la selección de un tratamiento farmacológico. Esta selección estará influenciada por distintos factores como sería la disponibilidad del fármaco, el coste, las preferencias del paciente, los efectos adversos, etc. Además, se ha de establecer que dosis se prescribe y la duración del tratamiento.

Tras la selección se lleva a cabo la administración del fármaco que esta ha de ser valorada tras pasar una o dos semanas desde su inicio. Ya que no en todas las personas influyen igual los antidepresivos.

Una vez finalizada la fase aguda, donde durante unas 8 semanas se ha llevado a cabo el tratamiento prescrito, se pueden obtener distintos resultados: una respuesta con remisión del trastorno, una respuesta sin remisión y una no respuesta. A la fase aguda le sigue la fase de mantenimiento que dura alrededor de un año. Esta fase de mantenimiento se lleva a cabo si se ha dado la remisión del trastorno. En el mantenimiento se siguen administrando las mismas dosis que han sido eficaces para la remisión. Una vez superado el tiempo de mantenimiento sin presencia de ninguna recaída, se puede considerar la finalización de la toma de antidepresivos. Para dejarlos se necesita ir disminuyendo la dosis de forma progresiva, con el objetivo de evitar efectos adversos que pueden aparecer tras dejar una medicación de forma repentina. En la fase de mantenimiento también se pueden dar recaídas lo que hará que se comience de nuevo el proceso con otros fármacos, reajustar la dosis, etc. (Arnaud et al., 2023).

Cuando un paciente no muestra respuestas se ha de llevar a cabo la valoración del paciente para saber si la adherencia al tratamiento es adecuada o si hay alguna comorbilidad entre alguna enfermedad o posibles interacciones con otros fármacos. Cuando no se encuentran aspectos que puedan producir la falta respuesta, se consideran distintas acciones que tienen como objetivo una respuesta óptima del tratamiento. Estas opciones son las siguientes:

- Incremento de la dosis cuando se muestra una tolerabilidad del fármaco, pero no se ve una mejoría del trastorno tras 2-4 semanas. Siempre que las dosis se encuentren en un intervalo de seguridad adecuado.
- Cambio a otros antidepresivos. Este cambio se puede producir cuando el primer tratamiento ha dado una mala tolerabilidad, nula o escasa respuesta en el primer tratamiento, por preferencias del paciente, etc.
- Combinación de antidepresivos.

- Potenciación del tratamiento gracias a otros fármacos como por ejemplo sería el litio, el zinc, benzodiazepinas, antipsicóticos, etc.

La combinación de fármacos se plantea cuando el paciente ya ha pasado por dos o más ensayos, cuando el tratamiento inicial ha sido tolerado pero la respuesta no ha sido efectiva, hay casos donde el tratamiento inicial promueve unos efectos adversos en el organismo que pueden ser reducidos con la combinación de otro fármaco. También, si se necesita una respuesta en poco tiempo por la gravedad del trastorno se puede incrementar el número de fármacos que se toman a la vez (Kennedy et al., 2016). Si existe una interacción con otro fármaco que conduzca a una potenciación de los efectos antidepresivos, hay que tener muy presente, la mayor probabilidad de aparición de efectos adversos (Fava, M., 2010).

Por otro lado, hay pacientes que tienen una respuesta parcial tras haber pasado un periodo de 3-4 semanas de instauración de tratamiento. Se recomienda esperar a finalizar la fase aguda del tratamiento y valorar los resultados de este, aunque en ocasiones se puede plantear el incremento de la dosis del fármaco administrado durante este periodo.

Dentro de los antidepresivos de nueva generación, que son los que más se prescriben actualmente, encontramos a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de dopamina y noradrenalina (IRDN), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antagonistas de los receptores serotoninérgicos (SARI), antidepresivos serotoninérgicos y noradrenérgicos específicos (NaSSA), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (IRNA), Agonistas melatoninérgicos, antidepresivos tetracíclicos, entre otros.

Estos antidepresivos pueden presentar interacciones de tipo farmacodinámicas donde otros fármacos y alimentos, entre otras sustancias, pueden provocar un desequilibrio en los mecanismos fisiológicos o provocar competencia con el antidepresivo. También se pueden dar interacciones farmacocinéticas, como sería la alteración de las enzimas del citocromo P450, que se encargan del metabolismo de los antidepresivos. Una inducción enzimática podría producir dosis subterapéuticas y una inhibición enzimática podría producir una mayor toxicidad del antidepresivo administrado.

A continuación, se detallarán algunos de los tratamientos que se usan en la actualidad.

Inhibidores selectivos de la Monoaminoxidasa (IMAO)

Los IMAO se unen reversible o irreversiblemente a la monoaminoxidasa, lo que impide el catabolismo de la noradrenalina y la serotonina. Los únicos fármacos representativos que se prescriben en España actualmente para el tratamiento de la depresión son la moclobemida y la tranilcipromina.

La moclobemida es un inhibidor reversible de la monoaminoxidasa A y se considera terapia de segunda línea. Como efecto secundario frecuente destaca la sequedad de la boca (Lapierre et al., 1997). La tranilcipromina presenta mayores efectos adversos y, por ello, este fármaco se considera terapia de tercera línea.

A finales del siglo XX, se comparó la eficacia de la moclobemida con la fluoxetina, que pertenece al grupo de los ISRS, y se observó una eficacia similar en ambos tratamientos (Lapierre et al., 1997). A pesar de esto, la fluoxetina presenta mejor perfil farmacológico en poblaciones adultas, como se detalla a continuación.

Antidepresivos tricíclicos (ADT)

Los ADT (cuentan en su estructura química con una cadena de tres anillos) inhiben los transportadores de noradrenalina y serotonina, además de bloquear otros receptores como los muscarínicos e histamínicos. También bloquean los canales de sodio intracardiacos (Kennedy et al., 2016). Los antidepresivos tricíclicos aprobados por la administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para tratar la depresión mayor son amitriptilina, amoxapina, doxepina, desipramina, nortriptilina, protriptilina, imipramina y trimipramina. No todos los mencionados se comercializan en España.

Los efectos adversos más frecuentes de los antidepresivos tricíclicos (ADT) son efectos anticolinérgicos, sedación e hipotensión (Schneider et al., 2019). Debido a sus efectos adversos, los antidepresivos tricíclicos no se utilizan como tratamiento de primera línea, sino de segunda línea en el tratamiento de la depresión (Kennedy et al., 2016). Por otro lado, tienen un índice terapéutico estrecho, lo que puede conducir a sobredosis. En particular, las formulaciones antiguas inducen una mayor toxicidad que los creados recientemente (Moraczewski y Aedma, 2022).

Los antidepresivos tricíclicos, en términos de resultados, no presentan una diferencia estadísticamente significativa con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) presentando eficacias similares en ambos casos en comparación con el placebo (von Wolff et al., 2013). Sin embargo, los ADT presentan más efectos secundarios cardíacos en comparación con los ISRS (Wang et al., 2018).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Los ISRS bloquean los receptores de serotonina, lo que resulta en un aumento de los niveles sinápticos de este neurotransmisor (Tritschler et al., 2018). Además, se ha observado que los ISRS aumentan los niveles de BDNF (Zhang et al., 2016) y reducen el estrés oxidativo al aumentar las enzimas antioxidantes (Kim et al., 2019). Estos antidepresivos son ampliamente utilizados como tratamiento de primera línea (Kennedy et al., 2016). Algunos de los fármacos

pertenecientes a este grupo son la fluoxetina, el citalopram y la sertralina (Beckett y Niklison-Chirou, 2022).

Los ISRS generalmente requieren un período de espera de 3 a 8 semanas para que se observen resultados (Tian et al., 2022), ya que durante este tiempo se producen las modulaciones de los receptores. Actualmente son los más prescritos. Sin embargo, no demuestran una alta eficacia en términos de remisión, ya que solo logra la remisión un tercio de los pacientes aproximadamente (Tian et al., 2022; Yuan et al., 2020).

Los efectos adversos que se pueden ver comúnmente son náuseas, sequedad de la boca, cefaleas, mareos, disfunción sexual, entre otros.

Estudios comparativos entre la eficacia y el tratamiento concomitante de la fluoxetina (ISRS) y la desipramina (ADT), muestran como algunos pacientes responden a ambos tratamientos, otros solo responden a uno de los dos. Esto podría explicarse por la multitud de factores implicados en la instauración del trastorno depresivo y la heterogeneidad farmacológica existente para su tratamiento (Ontiveros-Sánchez de la Barquera, 2017). En otro estudio, se muestra que la combinación de ambos aumenta la tasa de remisión en comparación a los que solo tenían un fármaco (Nelson et al., 2004).

La fluoxetina sola o en combinación parece ser la mejor opción para tratar la depresión moderada-grave en adolescentes y niños (Zhou et al., 2020). No obstante, parece ser la causa de mayor número de ideas suicidas en edades adultas (Masi, G., 2022), aspecto muy a tener en cuenta en la instauración del tratamiento en edades tempranas, lo que conduce a la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas, como se explicará más adelante.

En relación con la hipótesis de la inflamación como posible causante de trastornos depresivos se ha visto que la paroxetina y fluoxetina pueden reducir la inflamación, favoreciendo de este modo a un mayor y mejor efecto del tratamiento antidepresivo y una mejor adherencia del paciente (Maes et al., 2009).

Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)

Los IRSN bloquean la recaptación de serotonina y noradrenalina. Algunos fármacos como la venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina, milnacipran y levomilnacipran son representantes de este grupo (Artigas, F., 2013).

La venlafaxina fue aprobada como antidepresivo en 1993, seguida por la aprobación de la duloxetina en 2004 (Furukawa et al., 2016). Cada fármaco en este grupo tiene propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes. Por ejemplo, la venlafaxina y la duloxetina, muestran mayor efecto en la inhibición de la recaptación de serotonina que en la de noradrenalina. La inhibición de la recaptación de los neurotransmisores puede ser beneficiosa

para el incremento del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en determinadas regiones cerebrales como la corteza prefrontal y el hipocampo, favoreciendo así mejoras en la sintomatología (Zhang et al., 2016).

En comparación con los ISRS y los antidepresivos tricíclicos, los IRSN tienen vidas medias relativamente cortas, que oscilan entre 8 y 14 horas, y pocos o ningún metabolito activo (Sansone y Sansone, 2014), aspectos a tener en cuenta en la posología del tratamiento. Por otro lado, la administración de IRSN puede estar asociada con tasas más altas de abandono debido a los efectos adversos en comparación con los ISRS (Cipriani et al., 2012).

Inhibidores selectivos de la Recaptación de Noradrenalina (IRNA)

La reboxetina es un IRNA (Leung, K., 2009) y es considerado una opción segura debido a sus efectos neutrales sobre la presión arterial a largo plazo, a pesar de que se han informado efectos hipotensores e hipertensivos (Calvi et al., 2021). Puede producir efectos secundarios como boca seca, estreñimiento, vértigo e insomnio.

Inhibidores de la Recaptación de Noradrenalina y Dopamina (IRDN)

El bupropión es un antidepresivo que inhibe la recaptación de noradrenalina y dopamina. Además, aunque en menor medida, tiene efectos sobre los receptores nicotínicos y serotoninérgicos. Fue aprobado por la administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en 1985 y se administra por vía oral. En Estados Unidos, se destaca por ser un antidepresivo que no provoca alteraciones en las concentraciones de serotonina (Schwasinger-Schmidt y Macaluso, 2018).

En comparación con el placebo, el bupropión se asoció con un mayor riesgo de efectos adversos como dolores de cabeza e insomnio (Gartlehner et al., 2019).

Antagonista de los Receptores Serotoninérgicos (SARI)

Un fármaco que actúa como SARI sobre los receptores 5-HT₂ es la trazodona. Se utiliza comúnmente para tratar trastornos del sueño debido a su efecto sedante (Wichniak et al., 2017). Además, ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de los trastornos depresivos mayores, siendo considerado un antidepresivo atípico y utilizado como opción de segunda línea.

Antidepresivos Serotoninérgicos y Noradrenérgicos específicos (NaSSA)

Los NaSSA, como la mianserina y la mirtazapina son fármacos de primera línea en el trastorno depresivo. Ambos fármacos potencian la liberación de serotonina y noradrenalina, aumentando de este modo su concentración en la hendidura sináptica (Anttila y Leinonen, 2006).

En cuanto a la mirtazapina presenta una eficacia en la depresión mayor comparable con algunos ADT e ISRS (Anttila y Leinonen, 2006). Además, se observa un inicio de acción más rápido en comparación con los ISRS (Watanabe et al., 2011).

Por otro lado, la mianserina puede potenciar la acción anticonvulsiva de algunos antiepilépticos en su aplicación aguda, pero su administración crónica puede tener el efecto contrario. Por lo tanto, se recomienda limitar o incluso evitar la terapia con mianserina en pacientes epilépticos (Borowicz et al., 2007).

Agomelatina

La agomelatina es un antidepresivo con un mecanismo de acción único, ya que actúa como antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C} y agonista de los receptores de melatonina. Fue aprobada en 2009 como tratamiento para la depresión mayor.

Estudios han demostrado que la agomelatina puede ser más efectiva que la fluoxetina y la sertralina (Kennedy et al., 2016). Además, se ha observado que la agomelatina tiene tasas de recaída más bajas en comparación con el placebo (Kishi et al., 2023).

Litio

El litio se utiliza en el tratamiento de la depresión bipolar. Tiene efectos diversos en el organismo, incluyendo la reducción del estrés oxidativo al aumentar los niveles de enzimas antioxidantes. Además, se ha observado que el litio incrementa los niveles de BDNF, lo que promueve la neurogénesis y reduce tanto la neurodegeneración como la apoptosis (de Sousa et al., 2014).

Quetiapina

La quetiapina puede considerarse como un antidepresivo alternativo, pero es importante evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios para cada paciente con depresión mayor (Maneeton et al., 2012). Ha sido aprobada por la FDA como tratamiento complementario junto con los ISRS para el trastorno depresivo mayor. La quetiapina es un antagonista del receptor serotoninérgico 5-HT₂. También actúa como antagonista de los receptores dopaminérgicos D1 y D2 (Maan et al., 2023).

4.3. TRATAMIENTOS FUTUROS

La respuesta a los antidepresivos varía según la persona y depende de factores como la causa subyacente del trastorno, su gravedad y el tipo de medicamento utilizado.

La eficacia de los fármacos que son usados en la actualidad se ve reducida debido a algunos inconvenientes como los largos tiempos de espera, las altas tasas de abandono y la falta de adherencia (Chin et al., 2022). Además, hay un alto número de personas que son resistentes

a los tratamientos antidepresivos actuales, incluso después de probar varias opciones con dosis y duración adecuadas. También puede haber pseudoresistencias debido al uso de dosis bajas o a tratamientos de corta duración (Kennedy et al., 2016). Otra desventaja es que solo alrededor de un tercio de los pacientes logra una remisión completa con antidepresivos de primera línea (Ait Tayeb et al., 2023).

Por todo ello, se han propuesto nuevos tratamientos de acción rápida que no se enfocan en las monoaminas, sino en la modulación de los receptores GABA, bloqueadores de los receptores NMDA y neuropéptidos dirigidos a las neuronas gabaérgicas. Estas nuevas propuestas son prometedoras y se espera que sean más efectivas que los antidepresivos actuales (Duman et al., 2019).

A continuación, se describirán algunas de las sustancias novedosas en el ámbito del tratamiento para la depresión.

Ketamina

La ketamina es un bloqueador del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) que produce efectos en cuestión de horas y es eficaz para el tratamiento de la depresión (Duman et al., 2019). Se observa un aumento en los niveles de glutamato y GABA. Además, la oleada de glutamato activa el receptor AMPA ionotrópico (AMPA), lo que desencadena cascadas de señalización intracelular y resulta en un aumento de la actividad de BDNF (Bahji et al., 2021). También aumenta la capacidad antioxidante (Kim et al., 2019) y, por otro lado, se le ha relacionado con propiedades antiinflamatorias (Duman et al., 2019).

Es una mezcla racémica de (S)-ketamina y (R)-ketamina. La (R)-ketamina, conocida como arketamina, aún no está aprobada por la FDA, pero se están realizando ensayos (Hashimoto, 2019). La ketamina tiene un uso limitado debido a sus múltiples efectos secundarios, como la inducción de estados psicotomiméticos y disociativos transitorios (Johnston et al., 2023).

Una sola infusión de ketamina en dosis subanestésicas muestra una eficacia ultrarrápida para tratar la depresión mayor y la depresión bipolar resistentes al tratamiento, con una duración de hasta 1 semana (Hare y Duman, 2020; Kishimoto et al., 2016). Estos efectos transitorios hacen que los pacientes tengan que repetir el tratamiento antidepresivo (Cardona-Acosta y Bolaños-Guzmán, 2023).

Tanto estudios preclínicos como clínicos han demostrado diferencias sexuales en la eficacia antidepresiva (Yavi et al., 2022). En las ratas, las hembras muestran una mayor sensibilidad a la ketamina (Rincón-Cortés y Grace, 2020).

Esketamina

Del enantiómero S de la ketamina surgió la esketamina. Este fármaco fue aprobado por la FDA en 2019 como tratamiento complementario a los antidepresivos para el trastorno depresivo. En 2020 se aprobó su uso en pacientes con pensamientos suicidas (Yavi et al., 2022).

Este enantiómero presenta una mayor potencia en el receptor NMDA que la ketamina, por ello se necesitan dosis más bajas (Guerreiro Costa et al., 2022). Se administra comúnmente mediante un aerosol nasal. Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la esketamina nasal puede causar aumentos transitorios de la presión arterial, por lo que es necesario que el personal sanitario monitorice a los pacientes durante algunas horas después de la administración. Además, tanto la ketamina como la esketamina pueden ser objeto de abuso, por ello de cara al futuro se recomienda hacer ensayos donde se estudie su eficacia y seguridad.

La esketamina muestra una alta eficacia como complemento de los antidepresivos para el trastorno depresivo mayor (Vázquez et al., 2021). Tiene efectos rápidos que duran una semana (Garay et al., 2017). Además, este enantiómero puede tener mayores efectos positivos en depresiones resistentes en comparación con el placebo (Fava et al., 2021).

Cannabidiol

El cannabidiol es un componente de la planta *Cannabis sativa*. Aumenta la actividad en los receptores de cannabinoides y actúa como agonista de los receptores 5-HT_{1A} (Britch et al., 2021).

Se plantea que esta sustancia podría ser utilizada en el tratamiento de la depresión en el futuro, ya que su administración prolongada ha mostrado eficacia antidepresiva (Fogaça y Duman, 2019). Sin embargo, su eficacia puede verse influenciada por factores como el sexo biológico y la etiología de la depresión, entre otros. Se necesitan más estudios preclínicos para comprender mejor las características de esta sustancia (Gálvez Melero y García Fuster, 2023).

Sustancias psicodélicas

Existen sustancias alucinógenas que pueden ser efectivas en el tratamiento de la depresión.

La psilocibina es un psicodélico serotoninérgico que ha sido aprobado recientemente por la FDA para el tratamiento de la depresión resistente y la depresión mayor. En ensayos se ha observado que la psilocibina puede reducir los síntomas en casos de depresión mayor (Johnston et al., 2023).

Por otro lado, la ayahuasca también es una sustancia alucinógena que se obtiene de las hojas de *Psychotria viridis* y de la corteza de *Banisteriopsis caapi* (Hamill et al., 2019). Se ha encontrado que en pacientes con depresión resistente, la ayahuasca puede ser efectiva. Esta sustancia produce un aumento del flujo sanguíneo hacia el cerebro, lo cual puede estar relacionado con su efecto terapéutico (Palhano-Fontes et al., 2019).

5. DISCUSIÓN

La depresión es un trastorno mental que puede manifestarse de diferentes formas, como depresión mayor, distimia, depresión perinatal, entre otros (APA, 2013). Según la Organización Mundial de la Salud (2023), la depresión es una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial, con efectos negativos en la vida de las personas y repercusiones socioeconómicas a nivel mundial. Por lo tanto, es crucial seguir investigando en terapias antidepresivas para reducir la prevalencia de esta afección.

En esta revisión bibliográfica, se ha observado que actualmente existen numerosos fármacos para el tratamiento de la depresión, pero su efectividad no es uniforme para todas las personas. De hecho, dos de cada tres personas no logran una remisión completa con las terapias actuales (Ait Tayeb et al., 2023).

La eficacia de los antidepresivos ha sido objeto de controversia. Algunos estudios respaldan su uso debido a su ventaja significativa sobre el placebo (Cipriani et al., 2018; Naber y Bullinger, 2018). Además, se ha observado una menor probabilidad de recaída o episodios recurrentes en pacientes que reciben tratamiento farmacológico en comparación con el grupo de placebo (Machmutow et al., 2019). Sin embargo, algunos estudios indican que la diferencia en la tasa de respuesta entre los antidepresivos y el placebo no es significativa en casos de depresión unipolar, lo que plantea preocupaciones sobre los posibles efectos secundarios de los antidepresivos (Boesen et al., 2018; Plöderl y Hengartner, 2019; Timimi et al., 2018)

En conclusión, esta revisión bibliográfica revela que los antidepresivos utilizados actualmente sí tienen cierta eficacia en los pacientes, aunque esta eficacia puede verse comprometida por el abandono del tratamiento debido a efectos adversos. Además, la falta de eficacia puede atribuirse a la heterogeneidad de los trastornos depresivos, ya que no todos los casos tienen una etiología basada únicamente en las monoaminas. Por lo tanto, es necesario ampliar la investigación en busca de nuevos tratamientos efectivos para la depresión, especialmente aquellos que actúen de manera rápida y con efectos duraderos. Esto permitiría reducir los tiempos de espera y disminuir la carga económica asociada. Los nuevos tratamientos deben abordar objetivos farmacológicos distintos, para poder atender a aquellos pacientes con depresión que no responden adecuadamente a los antidepresivos actuales, incluyendo a

aquellos con depresión resistente al tratamiento (Duman et al., 2019). Entre los enfoques de investigación prometedores se encuentran sustancias como la ketamina, esketamina, cannabidiol y sustancias psicodélicas con efectos antidepresivos.

Para futuras investigaciones, es importante realizar nuevos metaanálisis de los loci que puedan estar asociados con el trastorno depresivo, especialmente en el caso del trastorno bipolar, donde la predisposición genética puede desempeñar un papel significativo. Hasta ahora se han llevado a cabo varios metaanálisis, uno de los cuales identificó hasta 44 loci independientes y significativos con implicaciones en el trastorno depresivo (Wray et al., 2018).

Además, con el objetivo de lograr una terapia individualizada, se están buscando nuevos biomarcadores que estén relacionados con la etiopatogenia o fisiopatología de la depresión. Se han validado algunos biomarcadores, como la hipercortisolemia, la disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el aumento de la interleucina 6. Sin embargo, es necesario seguir investigando más biomarcadores para mejorar el diagnóstico y establecer terapias más eficaces.

En cuanto a la eficacia del tratamiento en el futuro, se prevé el desarrollo de herramientas basadas en análisis de red que ayuden a tomar decisiones sobre qué fármaco se debe prescribir a cada paciente. Estas herramientas integrarán información sobre cada fármaco, las comorbilidades asociadas, los fármacos adyuvantes posibles, los resultados previstos de cada fármaco y las características individuales del paciente, entre otros aspectos relevantes (Chin et al., 2022; Turner et al., 2023).

6. CONCLUSIONES

En conclusión, se enfatiza la importancia de continuar la investigación en la etiología de la depresión y en el desarrollo de nuevos antidepresivos para mejorar el tratamiento de las personas diagnosticadas. Es crucial buscar opciones terapéuticas adicionales y adoptar enfoques personalizados que brinden resultados más efectivos y satisfactorios.

7. BIBLIOGRAFÍA

Abelaira, H. M., Reus, G. Z., & Quevedo, J. (2013). Animal models as tools to study the pathophysiology of depression. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 35(suppl 2), S112–S120. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1098>

Ait Tayeb, A. E. K., Poinsignon, V., Chappell, K., Bouligand, J., Becquemont, L., & Verstuyft, C. (2023). Major Depressive Disorder and Oxidative Stress: A Review of Peripheral and Genetic Biomarkers According to Clinical Characteristics and Disease Stages. *Antioxidants*, 12(4), 942. <https://doi.org/10.3390/antiox12040942>

- Anttila, S. A. K., & Leinonen, E. V. J. (2006). A Review of the Pharmacological and Clinical Profile of Mirtazapine. *CNS Drug Reviews*, 7(3), 249–264. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2001.tb00198.x>
- Arnaud, A., Benner, J., Suthoff, E., Werneburg, B., Reinhart, M., Sussman, M., & Kessler, R. C. (2023). The impact of early remission on disease trajectory and patient outcomes in major depression disorder (MDD): A targeted literature review and microsimulation modeling approach based on the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) study. *Journal of Affective Disorders*, 325, 264–272. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.12.147>
- Arnone, D., McIntosh, A. M., Ebmeier, K. P., Munafò, M. R., & Anderson, I. M. (2012). Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 22(1), 1–16.
- Artigas, F. (2013). Serotonin receptors involved in antidepressant effects. *Pharmacology & Therapeutics*, 137(1), 119–131. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.09.006>
- Asociación Americana de Psiquiatría. (2013). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-V*.
- Bahji, A., Vazquez, G. H., & Zarate, C. A. (2021). Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 278, 542–555. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.071>
- Beckett, C. W., & Niklison-Chirou, M. V. (2022). The role of immunomodulators in treatment-resistant depression: case studies. *Cell Death Discovery*, 8(1), 367. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-01147-6>
- Belleau, E. L., Treadway, M. T., & Pizzagalli, D. A. (2019). The Impact of Stress and Major Depressive Disorder on Hippocampal and Medial Prefrontal Cortex Morphology. *Biological Psychiatry*, 85(6), 443–453. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.031>
- Boesen, K., Paludan-Müller, A. S., & Munkholm, K. (2018). Network meta-analysis of antidepressants. *The Lancet*, 392(10152), 1011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31783-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31783-5)
- Borowicz, K. K., Banach, M., Zarczuk, R., Lukasik, D., Luszczki, J. J., & Czuczwar, S. J. (2007). Acute and chronic treatment with mianserin differentially affects the anticonvulsant activity of conventional antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock model. *Psychopharmacology*, 195(2), 167–174. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0878-9>
- Britch, S. C., Babalonis, S., & Walsh, S. L. (2021). Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology*, 238(1), 9–28. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05712-8>
- Caldarone, B. J., Zachariou, V., & King, S. L. (2015). Rodent models of treatment-resistant depression. *European Journal of Pharmacology*, 753, 51–65. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.10.063>

- Calvi, A., Fischetti, I., Verzicco, I., Belvederi Murri, M., Zanetidou, S., Volpi, R., Coghi, P., Tedeschi, S., Amore, M., & Cabassi, A. (2021). Antidepressant Drugs Effects on Blood Pressure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *8*.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.704281>
- Campbell, S., & MacQueen, G. (2004). The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *29*(6), 417–426.
- Cardona-Acosta, A. M., & Bolaños-Guzmán, C. A. (2023). Role of the mesolimbic dopamine pathway in the antidepressant effects of ketamine. *Neuropharmacology*, *225*, 109374.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109374>
- Celano, C. M., Freudenreich, O., Fernandez-Robles, C., Stern, T. A., Caro, M. A., & Huffman, J. C. (2011). Depressogenic effects of medications: a review. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *13*(1), 109–125.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.1/ccelano>
- Chin, T., Huyghebaert, T., Svrcek, C., & Oluboka, O. (2022). Individualized antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *Canadian Family Physician*, *68*(11), 807–814. <https://doi.org/10.46747/cfp.6811807>
- Ciocan, D., Cassard, A.-M., Becquemont, L., Verstuyft, C., Voican, C. S., El Asmar, K., Colle, R., David, D., Trabado, S., Fève, B., Chanson, P., Perlemuter, G., & Corruble, E. (2021). Blood microbiota and metabolomic signature of major depression before and after antidepressant treatment: a prospective case–control study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *46*(3), E358–E368. <https://doi.org/10.1503/jpn.200159>
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J. P. T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J. P. A., & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, *391*(10128), 1357–1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- Cipriani, A., Koesters, M., Furukawa, T. A., Nosè, M., Purgato, M., Omori, I. M., Trespidi, C., & Barbui, C. (2012). Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006533.pub2>
- Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H., & Griffiths, R. R. (2021). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry*, *78*(5), 481.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>
- de Sousa, R. T., Zarate, C. A., Zanetti, M. V., Costa, A. C., Talib, L. L., Gattaz, W. F., & Machado-Vieira, R. (2014). Oxidative stress in early stage Bipolar Disorder and the association with response to lithium. *Journal of Psychiatric Research*, *50*, 36–41.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsy.2013.11.011>

- Dooley, L. N., Kuhlman, K. R., Robles, T. F., Eisenberger, N. I., Craske, M. G., & Bower, J. E. (2018). The role of inflammation in core features of depression: Insights from paradigms using exogenously-induced inflammation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *94*, 219–237. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.006>
- Drevets W. C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current Opinion in Neurobiology*, *11*(2), 240–249.
- Duman, R. S., Sanacora, G., & Krystal, J. H. (2019). Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron*, *102*(1), 75–90. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013>
- F. Guerreiro Costa, L. N., Carneiro, B. A., Alves, G. S., Lins Silva, D. H., Faria Guimaraes, D., Souza, L. S., Bandeira, I. D., Beanes, G., Miranda Scippa, A., & Quarantini, L. C. (2022). Metabolomics of Major Depressive Disorder: A Systematic Review of Clinical Studies. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.23009>
- Fava, M. (2010). Switching Treatments for Complicated Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *71*(02), e04. <https://doi.org/10.4088/JCP.8001tx14c>
- Fava, V. A. R., Sarin, L. M., Lucchese, A. C., Del Sant, L., Magalhães, E., Delfino, R. S., Tuena, M. A., Nakahira, C., Jackowski, A. P., Abdo, G., Surjan, J., Steiglich, M., Barbosa, M. G., Porto, J. A. Del, Lacerda, A. L. T., & Cogo-Moreira, H. (2021). The probability of response after each subcutaneous injection of esketamine in treatment-resistant depression. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*, *14*(4), 212–217. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.10.003>
- Fernández, F. C., Martínez, Á. M., Martín, A. B. B., Fuentes, M. D. C. P., Jurado, M. D. M. M., & Linares, J. J. G. (2015). Prevalencia de la depresión en España: Análisis de los últimos 15 años. *EJIHPE: European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, *5*(2), 267–279.
- Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J. L., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2013). Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS Medicine*, *10*(11), e1001547. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001547>
- Fischer, S., Strawbridge, R., Vives, A. H., & Cleare, A. J. (2017). Cortisol as a predictor of psychological therapy response in depressive disorders: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, *210*(2), 105–109. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.180653>
- Flint, J., & Kendler, K. S. (2014). The Genetics of Major Depression. *Neuron*, *81*(3), 484–503. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.027>
- Fogaça, M. V., & Duman, R. S. (2019). Cortical GABAergic Dysfunction in Stress and Depression: New Insights for Therapeutic Interventions. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00087>

- Frodl, T., Schüle, C., Schmitt, G., Born, C., Baghai, T., Zill, P., Bottlender, R., Rupprecht, R., Bondy, B., Reiser, M., Möller, H. J., & Meisenzahl, E. M. (2007). Association of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism With Reduced Hippocampal Volumes in Major Depression. *Archives of General Psychiatry*, *64*(4), 410. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.4.410>
- Furukawa, T. A., Salanti, G., Atkinson, L. Z., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Chaimani, A., Ogawa, Y., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Sukanuma, A., Watanabe, N., Stockton, S., Geddes, J. R., & Cipriani, A. (2016). Comparative efficacy and acceptability of first-generation and second-generation antidepressants in the acute treatment of major depression: protocol for a network meta-analysis. *BMJ Open*, *6*(7), e010919. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010919>
- Gálvez Melero, L., & García Fuster, M. J. (2023). Papel del cannabidiol como antidepresivo: evidencias preclínicas y clínicas. *Actualidad En Farmacología y Terapéutica*, *21*(1), 18–27.
- Garay, R. P., Zarate, C. A., Charpeaud, T., Citrome, L., Correll, C. U., Hameg, A., & Llorca, P.-M. (2017). Investigational drugs in recent clinical trials for treatment-resistant depression. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *17*(6), 593–609. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1283217>
- Gartlehner, G., Nussbaumer-Streit, B., Gaynes, B. N., Forneris, C. A., Morgan, L. C., Greenblatt, A., Wipplinger, J., Lux, L. J., Van Noord, M. G., & Winkler, D. (2019). Second-generation antidepressants for preventing seasonal affective disorder in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2019*(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011268.pub3>
- Girona-Brumós, L., Ribera-Montañá, R., Carlos Juárez-Giménez, J., & Pilar Lalueza-Broto, M. (2006). Luces y sombras de la prestación farmacéutica en España: a propósito de los antidepresivos y antipsicóticos. *Gaceta Sanitaria*, *20*, 143–153. <https://doi.org/10.1157/13086038>
- Hamill, J., Hallak, J., Dursun, S. M., & Baker, G. (2019). Ayahuasca: Psychological and Physiologic Effects, Pharmacology and Potential Uses in Addiction and Mental Illness. *Current Neuropharmacology*, *17*(2), 108–128. <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180125095902>
- Hammarström, A., Lehti, A., Danielsson, U., Bengs, C., & Johansson, E. E. (2009). Gender-related explanatory models of depression: A critical evaluation of medical articles. *Public Health*, *123*(10), 689–693. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2009.09.010>
- Hao, Y., Ge, H., Sun, M., & Gao, Y. (2019). Selecting an Appropriate Animal Model of Depression. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(19), 4827. <https://doi.org/10.3390/ijms20194827>
- Hare, B. D., & Duman, R. S. (2020). Prefrontal cortex circuits in depression and anxiety: contribution of discrete neuronal populations and target regions. *Molecular Psychiatry*, *25*(11), 2742–2758. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0685-9>

- Hashimoto, K. (2019). Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 73(10), 613–627. <https://doi.org/10.1111/pcn.12902>
- Hirschfeld, R. (2000). Historia y evolución de la hipótesis de las monoaminas de la depresión. *Revista de Psiquiatría Clínica*, 61(6), 4–6.
- Hirschfeld, R. M., & Vornik, L. A. (2005). Bipolar disorder--costs and comorbidity. *The American Journal of Managed Care*, 11(3), 85–90.
- Instituto Nacional de la Salud Mental. (2021). *Depresión*.
- Jacobsen, J. P. R., Siesser, W. B., Sachs, B. D., Peterson, S., Cools, M. J., Setola, V., Folgering, J. H. A., Flik, G., & Caron, M. G. (2012). Deficient serotonin neurotransmission and depression-like serotonin biomarker alterations in tryptophan hydroxylase 2 (Tph2) loss-of-function mice. *Molecular Psychiatry*, 17(7), 694–704. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.50>
- Jiménez-Fernández, S., Gurpegui, M., Díaz-Atienza, F., Pérez-Costillas, L., Gerstenberg, M., & Correll, C. U. (2015). Oxidative Stress and Antioxidant Parameters in Patients With Major Depressive Disorder Compared to Healthy Controls Before and After Antidepressant Treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(12), 1658–1667. <https://doi.org/10.4088/JCP.14r09179>
- Johnston, J. N., Kadriu, B., Allen, J., Gilbert, J. R., Henter, I. D., & Zarate, C. A. (2023). Ketamine and serotonergic psychedelics: An update on the mechanisms and biosignatures underlying rapid-acting antidepressant treatment. *Neuropharmacology*, 226, 109422. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109422>
- Juruena, M. F., Eror, F., Cleare, A. J., & Young, A. H. (2020). *The Role of Early Life Stress in HPA Axis and Anxiety* (pp. 141–153). https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_9
- Kakeda, S., Watanabe, K., Katsuki, A., Sugimoto, K., Igata, N., Ueda, I., Igata, R., Abe, O., Yoshimura, R., & Korogi, Y. (2018). Relationship between interleukin (IL)-6 and brain morphology in drug-naïve, first-episode major depressive disorder using surface-based morphometry. *Scientific Reports*, 8(1), 10054. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28300-5>
- Kato, T., Kasahara, T., Kubota-Sakashita, M., Kato, T. M., & Nakajima, K. (2016). Animal models of recurrent or bipolar depression. *Neuroscience*, 321, 189–196. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.016>
- Kennedy, S. H., Lam, R. W., McIntyre, R. S., Tourjman, S. V., Bhat, V., Blier, P., Hasnain, M., Jollant, F., Levitt, A. J., MacQueen, G. M., McInerney, S. J., McIntosh, D., Milev, R. V., Müller, D. J., Parikh, S. V., Pearson, N. L., Ravindran, A. V., & Uher, R. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 61(9), 540–560. <https://doi.org/10.1177/0706743716659417>

- Kim, Y., Vadodaria, K. C., Lenkei, Z., Kato, T., Gage, F. H., Marchetto, M. C., & Santos, R. (2019). Mitochondria, Metabolism, and Redox Mechanisms in Psychiatric Disorders. *Antioxidants & Redox Signaling*, *31*(4), 275–317. <https://doi.org/10.1089/ars.2018.7606>
- Kishi, T., Ikuta, T., Sakuma, K., Okuya, M., Hatano, M., Matsuda, Y., & Iwata, N. (2023). Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, *28*(1), 402–409. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01824-z>
- Kishimoto, T., Chawla, J. M., Hagi, K., Zarate, C. A., Kane, J. M., Bauer, M., & Correll, C. U. (2016). Single-dose infusion ketamine and non-ketamine *N*-methyl-*D*-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. *Psychological Medicine*, *46*(7), 1459–1472. <https://doi.org/10.1017/S0033291716000064>
- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2010). Linking Molecules to Mood: New Insight Into the Biology of Depression. *American Journal of Psychiatry*, *167*(11), 1305–1320. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.10030434>
- Lapierre, Y. D., Joffe, R., McKenna, K., Bland, R., Kennedy, S., Ingram, P., Reesal, R., Rickhi, B. G., Beauclair, L., Chouinard, G., & Annable, L. (1997). Moclobemide versus fluoxetine in the treatment of major depressive disorder in adults. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, *22*(2), 118–126.
- Lener, M. S., Niciu, M. J., Ballard, E. D., Park, M., Park, L. T., Nugent, A. C., & Zarate, C. A. (2017). Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine. *Biological Psychiatry*, *81*(10), 886–897.
- Leung, K. (2009). (2*S*,*αS*)-2-(*α*-(2-[125I]iodophenoxy)benzyl)morpholine. In Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD). National Center for Biotechnology Information (US).
- Li, R., Zhan, W., Huang, X., Liu, Z., Lv, S., Wang, J., Liang, L., & Ma, Y. (2021). Association of Dietary Inflammatory Index (DII) and Depressive Disorders. *Journal of Inflammation Research*, *Volume 14*, 6959–6973. <https://doi.org/10.2147/JIR.S344002>
- Łoniewski, I., Misera, A., Skonieczna-Żydecka, K., Kaczmarczyk, M., Kaźmierczak-Siedlecka, K., Misiak, B., Marlicz, W., & Samochowiec, J. (2021). Major Depressive Disorder and gut microbiota – Association not causation. A scoping review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *106*, 110111. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110111>
- Loomer, H., Saunders, J., & Kline, N. (1957). Una evaluación clínica y farmacodinámica de la iproniazida como energizante psíquico. *Informes de Investigaciones Psiquiátricas*.
- Maan, J. S., Ershadi, M., K. I., & Saadabadi, A. (2023). *Quetiapine*. StatPearls Publishing.
- Machmutow, K., Meister, R., Jansen, A., Kriston, L., Watzke, B., Härter, M. C., & Liebherz, S. (2019). Comparative effectiveness of continuation and maintenance treatments for

- persistent depressive disorder in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012855.pub2>
- Maes, M., Yirmiya, R., Noraberg, J., Brene, S., Hibbeln, J., Perini, G., Kubera, M., Bob, P., Lerer, B., & Maj, M. (2009). The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metabolic Brain Disease*, 24(1), 27–53.
- Malberg, J., & Duman, R. (2003). La proliferación celular en el hipocampo adulto se ve disminuida por estrés ineludible: reversión por tratamiento con fluoxetina. *Neuropsicofarmacología*, 28(9), 1562–1571.
- Mandelli, L., & Serretti, A. (2013). Gene environment interaction studies in depression and suicidal behavior: An update. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10), 2375–2397. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.011>
- Maneeton, N., Maneeton, B., Srisurapanont, M., & Martin, S. D. (2012). Quetiapine monotherapy in acute phase for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *BMC Psychiatry*, 12(1), 160. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-160>
- Masi, G. (2022). Controversies in the Pharmacotherapy of Adolescent Depression. *Current Pharmaceutical Design*, 28(24), 1975–1984. <https://doi.org/10.2174/1381612828666220526150153>
- Matsubara, T., Matsuo, K., Harada, K., Nakano, M., Nakashima, M., Watanuki, T., Egashira, K., Furukawa, M., Matsunaga, N., & Watanabe, Y. (2016). Distinct and Shared Endophenotypes of Neural Substrates in Bipolar and Major Depressive Disorders. *PLOS ONE*, 11(12), e0168493. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168493>
- McIntyre, R. S., Rosenblat, J. D., Nemeroff, C. B., Sanacora, G., Murrough, J. W., Berk, M., Brietzke, E., Dodd, S., Gorwood, P., Ho, R., Iosifescu, D. V., Lopez Jaramillo, C., Kasper, S., Kratiuk, K., Lee, J. G., Lee, Y., Lui, L. M. W., Mansur, R. B., Papakostas, G. I., ... Stahl, S. (2021). Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. *American Journal of Psychiatry*, 178(5), 383–399. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20081251>
- Mello, M. F., Faria, A. A., Mello, A. F., Carpenter, L. L., Tyrka, A. R., & Price, L. H. (2009). Maus-tratos na infância e psicopatologia no adulto: caminhos para a disfunção do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 31(suppl 2), S41–S48. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462009000600002>
- Ménard, C., Hodes, G. E., & Russo, S. J. (2016). Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*, 321, 138–162. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.053>
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (2014). *Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto*. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalía-t). Guías de Práctica Clínica en el SNS: Avalía-t 2013/06

- Montesó-Curto, P., & Aguilar-Martín, C. (2014). Depresión según la edad y el género: análisis en una comunidad. *Atención Primaria*, *46*(3), 167–168. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2013.07.009>
- Moraczewski, J., & Aedma, K. K. (2022). *Tricyclic Antidepressants*. StatPearls Publishing.
- Naber, D., & Bullinger, M. (2018). Should antidepressants be used in minor depression? *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *20*(3), 223–228. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.3/dnaber>
- Naghavi, M., & Global Burden of Disease Self-Harm Collaborators. (2019). Global, regional, and national burden of suicide mortality 1990 to 2016: systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *BMJ*, *l94*. <https://doi.org/10.1136/bmj.l94>
- Nelson, J. C., Mazure, C. M., Jatlow, P. I., Bowers, M. B., & Price, L. H. (2004). Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. *Biological Psychiatry*, *55*(3), 296–300. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.08.007>
- Nestler, E. J., & Hyman, S. E. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature Neuroscience*, *13*(10), 1161–1169. <https://doi.org/10.1038/nn.2647>
- Northoff, G. (2013). Gene, brains, and environment—genetic neuroimaging of depression. *Current Opinion in Neurobiology*, *23*(1), 133–142. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.08.004>
- Ontiveros-Sánchez de la Barquera, J. A. (2017). Respuesta a antidepresivos serotoninérgicos y noradrenérgicos: estudio cruzado con fluoxetina y desipramina en pacientes con un primer episodio depresivo mayor. *Gaceta de México*, *153*(6). <https://doi.org/10.24875/GMM.17002671>
- Organización Mundial de la Salud. (2022). *Salud mental: fortalecer nuestra respuesta*.
- Organización mundial de la Salud. (2022). *Trastornos mentales*.
- Organización Mundial de la Salud. (2023). *Depresión*.
- Palhano-Fontes, F., Barreto, D., Onias, H., Andrade, K. C., Novaes, M. M., Pessoa, J. A., Mota-Rolim, S. A., Osório, F. L., Sanches, R., dos Santos, R. G., Tófoli, L. F., de Oliveira Silveira, G., Yonamine, M., Riba, J., Santos, F. R., Silva-Junior, A. A., Alchieri, J. C., Galvão-Coelho, N. L., Lobão-Soares, B., ... Araújo, D. B. (2019). Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychological Medicine*, *49*(4), 655–663. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001356>
- Peng, S., Li, W., Lv, L., Zhang, Z., & Zhan, X. (2018). BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression. *Discovery Medicine*, *26*(143), 127–136.
- Penner-Goeke, S., & Binder, E. B. (2019). Epigenetics and depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *21*(4), 397–405. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.4/ebinder>

- Pizzagalli, D. A., & Roberts, A. C. (2022). Prefrontal cortex and depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 47(1), 225–246.
- Planchez, B., Surget, A., & Belzung, C. (2019). Animal models of major depression: drawbacks and challenges. *Journal of Neural Transmission*, 126(11), 1383–1408. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02084-y>
- Plöderl, M., & Hengartner, M. P. (2019). Guidelines for the pharmacological acute treatment of major depression: conflicts with current evidence as demonstrated with the German S3-guidelines. *BMC Psychiatry*, 19(1), 265. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2230-4>
- Raison, C. L., & Miller, A. H. (2013). The evolutionary significance of depression in Pathogen Host Defense (PATHOS-D). *Molecular Psychiatry*, 18(1), 15–37. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.2>
- Rincón-Cortés, M., & Grace, A. A. (2020). Antidepressant effects of ketamine on depression-related phenotypes and dopamine dysfunction in rodent models of stress. *Behavioural Brain Research*, 379, 112367. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112367>
- Salk, R. H., Hyde, J. S., & Abramson, L. Y. (2017). Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychological Bulletin*, 143(8), 783–822. <https://doi.org/10.1037/bul0000102>
- Sansone, R. A., & Sansone, L. A. (2014). Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. *Innovations in Clinical Neuroscience*, 11(3–4), 37–42.
- Schneider, J., Patterson, M., & Jimenez, X. F. (2019). Beyond depression: Other uses for tricyclic antidepressants. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 86(12), 807–814. <https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.19005>
- Schwasinger-Schmidt, T. E., & Macaluso, M. (2018). *Other Antidepressants* (pp. 325–355). https://doi.org/10.1007/164_2018_167
- Shorey, S., Ng, E. D., & Wong, C. H. J. (2022). Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Clinical Psychology*, 61(2), 287–305. <https://doi.org/10.1111/bjc.12333>
- Sicras-Mainar, A., Mauriño, J., Cordero, L., Blanca-Tamayo, M., & Navarro-Artieda, R. (2012). Costes y factores asociados a las respuestas óptima y subóptima al tratamiento del trastorno depresivo mayor en atención primaria. *Atención Primaria*, 44(11), 667–675. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2012.04.007>
- Stahl S. M. (1998). Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 5–14.
- Tanti, A., Westphal, W. P., Girault, V., Brizard, B., Devers, S., Leguisquet, A. M., Surget, A., & Belzung, C. (2013). Region-dependent and stage-specific effects of stress, environmental enrichment, and antidepressant treatment on hippocampal neurogenesis. *Hippocampus*, 23(9), 797–811. <https://doi.org/10.1002/hipo.22134>

- Tian, H., Hu, Z., Xu, J., & Wang, C. (2022). The molecular pathophysiology of depression and the new therapeutics. *MedComm*, 3(3). <https://doi.org/10.1002/mco2.156>
- Timimi, S., Moncrieff, J., Gøtzche, P., Davies, J., Kinderman, P., Byng, R., Montagu, L., & Read, J. (2018). Network meta-analysis of antidepressants. *The Lancet*, 392(10152), 1011–1012. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31784-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31784-7)
- Tritschler, L., Gaillard, R., Gardier, A. M., David, D. J., & Guilloux, J.-P. (2018). Conséquences de l'inter-relation des systèmes monoaminergiques dans l'activité antidépressive. *L'Encéphale*, 44(3), 264–273. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2018.05.001>
- Turner, R. J., Hagoort, K., Meijer, R. J., Coenen, F., & Scheepers, F. E. (2023). Bayesian network analysis of antidepressant treatment trajectories. *Scientific Reports*, 13(1), 8428. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35508-7>
- Underwood, M. D., Bakalian, M. J., Escobar, T., Kassir, S., Mann, J. J., & Arango, V. (2019). Early-Life Adversity, but Not Suicide, Is Associated With Less Prefrontal Cortex Gray Matter in Adulthood. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(5), 349–357. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz013>
- Vázquez, G. H., Bahji, A., Undurraga, J., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2021). Efficacy and Tolerability of Combination Treatments for Major Depression: Antidepressants plus Second-Generation Antipsychotics vs. Esketamine vs. Lithium. *Journal of Psychopharmacology*, 35(8), 890–900. <https://doi.org/10.1177/02698811211013579>
- Verdonk, F., Petit, A. C., Abdel-Ahad, P., Vinckier, F., Jouvion, G., de Maricourt, P., De Medeiros, G. F., Danckaert, A., Van Steenwinckel, J., Blatzer, M., Maignan, A., Langeron, O., Sharshar, T., Callebert, J., Launay, J. M., Chrétien, F., & Gaillard, R. (2019). Microglial production of quinolinic acid as a target and a biomarker of the antidepressant effect of ketamine. *Brain, Behavior, and Immunity*, 81, 361–373. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.033>
- von Wolff, A., Hölzel, L. P., Westphal, A., Härter, M., & Kriston, L. (2013). Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 144(1–2), 7–15. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.007>
- Vos, T., Barber, R. M., Bell, B., Bertozzi-Villa, A., Biryukov, S., Bolliger, I., Charlson, F., Davis, A., Degenhardt, L., Dicker, D., Duan, L., Erskine, H., Feigin, V. L., Ferrari, A. J., Fitzmaurice, C., Fleming, T., Graetz, N., Guinovart, C., Haagsma, J., ... Murray, C. J. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 386(9995), 743–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4)
- Wang, Q., Timberlake, M. A., Prall, K., & Dwivedi, Y. (2017). The recent progress in animal models of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 77, 99–109. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.008>

- Wang, S. M., Han, C., Bahk, W. M., Lee, S. J., Patkar, A. A., Masand, P. S., & Pae, C. U. (2018). Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs: A Comprehensive Review. *Chonnam Medical Journal*, *54*(2), 101. <https://doi.org/10.4068/cmj.2018.54.2.101>
- Watanabe, N., Omori, I. M., Nakagawa, A., Cipriani, A., Barbui, C., Churchill, R., & Furukawa, T. A. (2011). Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006528.pub2>
- Wichniak, A., Wierzbicka, A., Wałęcka, M., & Jernajczyk, W. (2017). Effects of Antidepressants on Sleep. *Current Psychiatry Reports*, *19*(9), 63. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0816-4>
- Wray, N. R., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Abdellaoui, A., Adams, M. J., Agerbo, E., Air, T. M., Andlauer, T. M. F., Bacanu, S.-A., Bækvad-Hansen, M., Beekman, A. F. T., Bigdeli, T. B., Binder, E. B., Blackwood, D. R. H., Bryois, J., Buttenschøn, H. N., Bybjerg-Grauholm, J., ... Sullivan, P. F. (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>
- Yavi, M., Lee, H., Henter, I. D., Park, L. T., & Zarate, C. A. (2022). Ketamine treatment for depression: a review. *Discover Mental Health*, *2*(1), 9. <https://doi.org/10.1007/s44192-022-00012-3>
- Youssef, M. M., Underwood, M. D., Huang, Y.-Y., Hsiung, S., Liu, Y., Simpson, N. R., Bakalian, M. J., Rosoklija, G. B., Dwork, A. J., Arango, V., & Mann, J. J. (2018). Association of BDNF Val66Met Polymorphism and Brain BDNF Levels with Major Depression and Suicide. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *21*(6), 528–538. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy008>
- Yuan, Z., Chen, Z., Xue, M., Zhang, J., & Leng, L. (2020). Application of antidepressants in depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*, *80*, 169–181. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.08.013>
- Zhang, J., Yao, W., & Hashimoto, K. (2016). Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)-TrkB Signaling in Inflammation-related Depression and Potential Therapeutic Targets. *Current Neuropharmacology*, *14*(7), 721–731. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666160119094646>
- Zhang, X., Qiao, Y., Wang, M., Liang, X., Zhang, M., Li, C., Cairang, J., Wang, J., Bi, H., & Gao, T. (2023). The influence of genetic and acquired factors on the vulnerability to develop depression: a review. *Bioscience Reports*, *43*(5). <https://doi.org/10.1042/BSR20222644>
- Zhou, X., Teng, T., Zhang, Y., Del Giovane, C., Furukawa, T. A., Weisz, J. R., Li, X., Cuijpers, P., Coghill, D., Xiang, Y., Hetrick, S. E., Leucht, S., Qin, M., Barth, J., Ravindran, A. V., Yang, L., Curry, J., Fan, L., Silva, S. G., ... Xie, P. (2020). Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: a systematic

review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 7(7), 581–601.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30137-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30137-1)