

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

ESCUELA DE FARMACIA

**“ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA EFECTIVIDAD
DEL USO DE KETAMINA VERSUS DULOXETINA
EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO
DEPRESIVO RESISTENTE”**

**Trabajo de Graduación para optar por el
grado de Licenciatura en Farmacia**

JESSIE FERNANDA GALLO GUTIÉRREZ

Tutora:

Dra. Melissa Martínez Domínguez

SAN JOSÉ, NOVIEMBRE, 2018

Agradecimientos

Al concluir de esta etapa tan importante en mi vida, le quiero agradecer primero a Dios por darme la fuerza, inteligencia y la perseverancia para afrontar los obstáculos que se me presentaron a lo largo de mi carrera, ya que sin él no hubiese sido capaz de terminar este ciclo, ni cursar con éxito de esta maravillosa profesión.

A mis padres Yessenia Gutiérrez Hernández y Melvin Gallo Gallo, por todo el apoyo brindado porque soy consciente del esfuerzo y los sacrificios que ellos realizaron para que yo pudiera estudiar esta hermosa carrera, a los 2 gracias por darme la mejor herencia que se puede dar a un hijo, una carrera profesional, toda la vida les voy a estar agradecida y en deuda por la maravillosa oportunidad que me dieron. Gracias infinitamente por estar aquí en cada etapa de mi vida.

A mis hermanos Priscilla Gallo Gutiérrez y Marlon Gallo Gutiérrez porque ellos también fueron parte de este esfuerzo que hicieron mis padres, ellos también representaron un gran apoyo para mí.

A mi tía Isabel Reina, Tía Gricey Reina, Tío Luis Sánchez y por su puesto a la maravillosa persona que fue Wilberth Reina ellos y toda mi familia que también representaron un gran apoyo para mí, pues siempre de una u otra forma estuvieron ahí conmigo preguntando como me iba, brindándome su ayuda y preocupándose por mí.

A mis dos grandes amigas Yasmara López y María José González las amo con todo mi corazón, mis compañeros Kimberly Feng, Lizzy Matarrita, Luz Castro, Ivannia Gutierrez, Bianca Fernández, Paula Gómez, Ana Liceras, Cesar Benavidez, Karen Cano, les estoy muy agradecida por todo el cariño, comprensión y apoyo que he recibo de ustedes a lo largo de este proceso, cada recuerdo compartido, cada risa, cada lágrima realmente Dios es maravilloso por ponerlos en mi vida.

Le agradezco de todo corazón a mi tutora Melissa Martínez Domínguez, le estoy muy agradecida por depositar en mi confianza, por el apoyo que me brindo, por ayudarme a desarrollar este

proyecto, por motivarme hasta el último día, por todo el esfuerzo y la dedicación que brindó durante este tiempo.

Por ultimo a la directora Eva Diana Quirós y la profesora Zoilamérica pues ellas fueron un gran apoyo para que yo pudiera seguir y terminar este trabajo, ya que ellas creyeron en mí y en que si era capaz de sacarlo delante de corazón muchas gracias.

Dedicatoria

Principalmente a Dios por la vida y por permitirme culminar con éxito este proceso tan importante que es formarme como profesional y terminar con éxito mi carrera.

A mis padres quienes de corazón me han brindado su apoyo, porque es gracias a ellos que yo estoy aquí terminando este gran proyecto.

Pensamiento

El éxito debe medirse no por la posición a la que una persona ha llegado, sino por su esfuerzo por triunfar.

Booker T. Washinton

Contenido

Resumen	12
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	13
Planteamiento del problema	13
Objetivos	16
Objetivo general	16
Objetivos específicos	16
Justificación	17
Antecedentes	19
Internacionales	20
Nacionales	30
CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA	32
Depresión	32
Fisiopatología de la enfermedad	33
Tipos de depresión	35
Depresión monopolar y bipolar	35
Depresión primaria y secundaria	36
Depresión endógena y reactiva	37
Depresión mayor	37
Etiología	39
Diagnóstico	40
Exploración	40
Exámenes para detección	42
Complicaciones	43
Cronificación de los síntomas	44

Recaídas	46
Suicidio	47
Epidemiología.....	48
Prevalencia	50
Incidencia	51
Mortalidad	52
Factores de riesgo	52
Factores sociales	52
Factores genéticos	53
Factores biológicos	54
Síntomas	55
Alteraciones del Humor	55
Pérdida de interés	56
Sentimientos de culpa	56
Insomnio y otros trastornos del sueño.....	57
Disminución de energía	57
Agitación psicomotriz y ansiedad psíquica.....	58
Alteraciones de la alimentación y peso.....	59
Síntomas físicos	59
Tratamiento.....	60
Tratamiento no farmacológico	60
Terapia de grupo.	60
Psicoterapia	61
Tratamiento cognitivo-conductual.	61
Terapia interpersonal.....	62

Psicoterapia de apoyo.....	63
Educación a pacientes y familiares.	63
Tratamiento Electroconvulsivo	63
Tratamiento Farmacológico	66
Antidepresivos	68
Antidepresivos tricíclicos	69
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)	70
Antidepresivos Atípicos	71
Antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS)	72
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina	75
Ketamina	78
Generalidades	78
Usos	79
Mecanismo de acción	81
Mecanismo de acción como antidepresivo.....	82
Efectos adversos.....	84
Sistema nervioso.....	84
Aparato cardiovascular	84
Aparato respiratorio.....	85
Toxicidad	86
Farmacocinética y metabolismo.....	86
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	87
Método	87
Criterios de inclusión	87
Criterios de exclusión	87

Fuentes de información.....	88
Categorías de análisis.....	97
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	98
Categoría 1. Mecanismos de acción.....	98
Categoría 2. Usos.....	100
Categoría 3. Beneficios.....	104
Categoría 4. Efectividad.....	109
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	117
Conclusiones.....	117
Recomendaciones.....	119
Estudiantes de farmacia.....	119
Farmacéuticos.....	119
Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica.....	119
Caja Costarricense de Seguro Social.....	120
Población en general.....	120
Área investigativa.....	120
Referencias.....	121

Contenido de figuras

Figura 1. Modelo fisiopatológico (modificado de Manji y col., 2000)	34
Figura 2. Integración de la evidencia básica y clínica de la depresión mayor	39
Figura 3. Modelo clínico-bioquímico de 4 vías (Fawcett et al., 1997).....	48
Figura 4. Prevalencia de la depresión de acuerdo con la edad	51
Figura 5. Vías serotoninérgicas y dopaminérgicas	54
Figura 6. Sitios de acción de los antidepresivos	68
Figura 7. Mecanismo de acción de los antidepresivos inhibidores de la receptación de serotonina (ISRS)	73
Figura 8. Estructura química de la duloxetina.....	77
Figura 9. Mecanismo de acción antidepresiva de la ketamina	83

Contenido de Tablas

Tabla 1. Síntomas requeridos para el diagnóstico según DSM-IV.....	41
Tabla 2. Criterios para el diagnóstico depresivo mayor	44
Tabla 3. Trastornos depresivos.....	49
Tabla 4. Mecanismos de acción de la terapia electroconvulsiva.....	64
Tabla 5. Condiciones de la decisión de indicar o contraindicar la terapia electroconvulsiva	65
Tabla 6. Efectos farmacológicos de los distintos grupos de antidepresivos.....	67
Tabla 7. Rango de dosis diaria de los ATC para el tratamiento de la depresión.....	69
Tabla 8. Rango de dosis diaria de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para el tratamiento de la depresión	74
Tabla 9 . Farmacología de los ISRS.	75
Tabla 10. Aspectos importantes de la duloxetina.....	77
Tabla 11. Fármacos antidepresivos, consideraciones y posología	78
Tabla 12. Indicaciones y usos clínicos	80
Tabla 13. Dosificación de la Ketamina	81
Tabla 14. Efectos secundarios de la ketamina.....	85
Tabla 15. Fuentes de información	88
Tabla 16. Categorías de análisis	97

Resumen

El presente trabajo de investigación se realiza mediante una revisión bibliográfica, su objetivo general es analizar el uso de la ketamina como antidepresivo cuándo el tratamiento convencional como duloxetina falla en pacientes con trastornos depresivos. Para su elaboración, se realizó por medio de la recolección, selección y análisis de las diferentes fuentes bibliográficas, se realizó la discusión de los resultados y las conclusiones pertinentes. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo mediante las bases de datos electrónicas, tales como: Elsevier, An Internacional Journal of Medicine, Binasss, Ebsco, Scielo y PubMed.

En cuanto a la depresión esta se describe como un trastorno psiquiátrico que resulta ser muy frecuente en la población ya sea en niños, adolescentes, adultos y en personas de la tercera edad, esta está catalogada dentro los conocidos trastornos del humor o ánimo, consistente en su disminución, con un grado variable de pérdida de interés o dificultad para experimentar placeres en las actividades habituales y acompañado de diversos síntomas psíquicos y físicos. Para tratar esta enfermedad existen varios fármacos antidepresivos entre ellos los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina como la duloxetina, pero existen casos en los que la depresión presenta resistencia al tratamiento, sin embargo ahora se está incluyendo para el uso de ketamina un fármaco indicado como anestésico, que recientemente se descubrió que tiene propiedades antidepresivas rápidas y efectivas en este trastorno.

Se concluye que la duloxetina, en algunos casos, no resulta ser efectiva para tratar el trastorno depresivo resistente. Por otro lado, la ketamina sí ha demostrado que resulta ser un fármaco muy efectivo, puede ser usado como una alternativa de tratamiento para tratar estos casos complicados y difíciles de manejar.

Palabras clave: depresión, trastorno depresivo resistente, duloxetina, ketamina.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

Según Cabrera et al. (2011): “La depresión se ha definido como un estado de tristeza y del ánimo, el cual se acompaña de una disminución de la actividad intelectual, física, social y ocupacional” (p. 342), por lo que las manifestaciones de este trastorno pueden afectar la calidad de vida de las personas que lo padecen tanto en su ámbito social como emocional, e inclusive, físico.

La depresión es una enfermedad que se caracteriza por la pérdida del interés y/o del placer en casi todas las actividades que realiza comúnmente el individuo, y se toma en cuenta que estas manifestaciones estén presentes por al menos dos semanas para que se pueda establecer el diagnóstico. Esta afección se presenta en el ámbito psíquico, somático y conductual, y se ve reflejado en lo social, ya que se pierde el interés de interactuar con el o los grupos sociales a los que pertenece, y se pueden manifestar señales de ansiedad, abatimiento del humor, aflicción, pesimismo, desesperanza, pérdida de interés, alteraciones en el apetito, e incluso ideaciones suicidas (Álvarez, 2011, p. 7).

Esta es una enfermedad que va a afectar la calidad y el estilo de vida de las personas. Según la OMS, un estimado de 450 millones de personas padecen de trastornos mentales y que, además, es de las principales causas de discapacidad. Esto quiere decir que una de cada cinco personas llegará a desarrollar un cuadro depresivo en su vida, y este número aumentará si concurren otros factores como enfermedades médicas o situaciones de estrés a lo largo de su vida. Además, se cree que para el 2020, las enfermedades mentales explicarán el 15% de la discapacidad mundial, siendo la depresión por sí sola la segunda causa en el mundo (Berbesi y Segura, 2009, p. 9)

Si bien en la actualidad se cuenta con fármacos que presentan un mayor grado de tolerancia y efectividad que los de años atrás para tratar esta enfermedad, como es el caso de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina,

entre estos la duloxetina, aún existe un gran número de casos en los que los pacientes no responden al tratamiento convencional con antidepresivos; esto hace referencia a que la resistencia al tratamiento es un hecho en el trastorno depresivo y que, además, supone problemas a la hora de tratar esta enfermedad, lo cual nos lleva a investigar estrategias terapéuticas diferentes, para así lograr obtener el tratamiento más efectivo con menores efectos adversos posibles (Jerez, 2014, p. 31).

Sobre la depresión resistente al tratamiento, Tamayo et al. (2010) definen que:

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad cuya cronicidad y discapacidad ocasionan una importante disminución en el funcionamiento del individuo que la padece y conlleva enormes costos a nivel personal, familiar y social. Esto es especialmente cierto para un determinado grupo de pacientes con depresión que no responden adecuadamente al tratamiento implementado: los pacientes con depresión refractaria/resistente al tratamiento (DRT) (p. 249).

La atención al paciente deprimido implica entre otras cosas el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado del padecimiento. Sin embargo hay que considerar que en ocasiones, a pesar de un tratamiento adecuado, cabe la posibilidad de que el paciente no tenga una respuesta favorable al mismo. Por ello la atención al paciente deprimido implica, entre otras cosas, el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado del padecimiento. Aunque un número creciente de agentes antidepresivos está disponible para tratar la depresión, aproximadamente la mitad de los pacientes no responden y hasta dos tercios no logran la remisión después del tratamiento de primera línea (p. 249).

Es por esto que es muy importante el realizar diferentes investigaciones para implementar nuevas terapias, para combatir la depresión y que, a su vez, estas sean efectivas

y seguras para las personas, con el fin de tener múltiples opciones de tratamiento, que funcionen donde otros medicamentos no han podido producir el efecto terapéutico deseado.

Por otro parte, en cuanto a la ketamina, se ha descubierto que puede ser utilizada en esta enfermedad. De acuerdo con estudios recientes (Rush, 2013, Ritter, Bauer, Pilhatsch, 2014; Kirby, 2015) se ha revelado el uso de esta molécula como tratamiento para la depresión, y este fármaco está indicado como analgésico según la FDA; también es empleado como droga de abuso, ha presentado con éxito efectos antidepresivos. Según Zarate y Niciu (s.f.): “En tiempos más recientes se demostró que el antagonista de receptor de glutamato Nmetil-D-aspartato (NMDA) ketamina, produce efectos antidepresivos rápidos y robustos en pacientes con trastorno depresivo mayor, resistente al tratamiento y depresión bipolar” (p. 348).

Es por esto que nace el cuestionamiento acerca de si la ketamina se puede emplear como una opción para tratar la depresión, específicamente para la que presenta resistencia al tratamiento, con el fin de establecer si muestra una mejor respuesta terapéutica, por lo que nos lleva a plantear principalmente la siguiente interrogante de investigación: ¿Cuán efectiva es la ketamina como antidepresivo, en comparación con la duloxetina en el tratamiento de la depresión?

Es por este motivo que se realizará una investigación del tipo “revisión bibliográfica”, en la cual se buscarán estudios referentes a ketamina y duloxetina que tengan implicación en la depresión resistente al tratamiento, con el fin de poder responder a la interrogante de investigación planteada en el párrafo anterior.

Por lo que, para establecer la investigación, se usarán bases de datos como Binass, la de la Universidad Internacional de las Américas, que es EBSCO, Pubmed, SCIELO y Google Académico.

Objetivos

Objetivo general

Analizar el uso de la ketamina como antidepresivo cuando el tratamiento convencional como duloxetina falla en pacientes con trastornos depresivos.

Objetivos específicos

-Evaluar el mecanismo de acción por el cual la ketamina posee efectos como fármaco antidepresivo.

-Describir los usos y beneficios de utilizar ketamina como una opción de tratamiento en pacientes que sufren trastorno depresivo.

-Comparar la efectividad de la ketamina como una opción a tener en cuenta en pacientes que presentan depresión resistente al tratamiento, que han sido tratados con duloxetina.

Justificación

La siguiente investigación es beneficiosa para los profesionales en salud, tanto médicos como farmacéuticos, ya que con este proyecto se pretende encontrar una nueva terapia para tratar la depresión que provoca tanta disminución de la calidad de vida, ya que representa una de las grandes causas de abandono de trabajo y actividades diarias en las personas que la padecen, debido a que se presentan casos en los que la depresión no responde de forma adecuada o satisfactoria al tratamiento empleado normalmente, según Jerez (2014): “a pesar de que se cuenta con fármacos que resultan ser mejor tolerables que los del pasado, aún existe un buen número de pacientes que no responden al tratamiento convencional con antidepresivos” (p. 31).

Por otra parte, lo es también para los pacientes que se ven afectados por esta enfermedad, que en muchos casos resulta ser incapacitante, y es por esto que con la implementación de una nueva forma de tratamiento que logre ser efectiva donde otros fármacos no lo han sido, se pretende disminuir la sintomatología depresiva, con el fin de poder mejorar la calidad de vida de los pacientes, para que puedan incorporarse nuevamente a sus actividades diarias.

Con el presente proyecto se pretende exponer una opción de terapia adicional en personas que padecen de esta enfermedad, ya que se han presentado casos en los que la depresión no responde de forma adecuada o satisfactoria al tratamiento normalmente empleado, según Jerez (2014): “a pesar de que se cuenta con fármacos que resultan ser mejor tolerables que los del pasado, aún existe un buen número de pacientes que no responden a la terapia convencional con antidepresivos” (p. 31), por el hecho de que los pacientes pueden presentar una resistencia al tratamiento depresivo.

En este orden de ideas, cabe señalar que la depresión es una enfermedad que afecta a la población en general; se sabe que la pueden padecer tanto niños como adolescentes y personas de la tercera edad, ya sean hombres o mujeres, y que se dan casos en los que esta afección no responde a los antidepresivos convencionales. Según Cowen y Anderson (2015):

“Se ha estimado que alrededor de un tercio de los pacientes con depresión mayor no responden al tratamiento con una droga antidepresiva única dada en dosis adecuadas por un período apropiado” (p. 2). Es por esto que se busca una terapia que sea capaz de resolver esta problemática, por lo que se pretende exponer el uso de ketamina como antidepresivo.

Por otra parte, en cuanto al uso de ketamina como tratamiento para la depresión, según Fond et al. (2014): “La administración de ketamina mejora significativamente la sintomatología depresiva y más específicamente en el trastorno depresivo mayor (TDM), depresión bipolar, depresión resistente (estudios no ECT) y como agente anestésico en terapia electroconvulsiva (TEC) para la depresión resistente (estudios ECT)” (p. 3663).

Es significativo demostrar que se ha descubierto, recientemente, que la ketamina no solo funciona como analgésico, sino que además tiene significativa actividad antidepresiva, y puede ser empleada en el tratamiento de esta enfermedad, lo cual podría llevar a una alternativa de tratamiento más acertada, debido a que la depresión en determinados casos puede representar un reto terapéutico. Según Islas et al. (2017), “A dosis sub-anestésicas (0.5 mg por kg) esta droga produce efectos prometedores para abatir la depresión en solo un par de horas y con resultados duraderos incluso en el tratamiento de depresión resistente a los fármacos actuales” (p. 22). Con esto se podría demostrar la efectividad de este fármaco como tratamiento para esta afección, e incluso con la posibilidad de revelar mejores resultados que otros medicamentos empleados.

Además, la depresión puede no responder a algunas medicaciones o mostrar cierta resistencia al tratamiento, Y esto puede resultar común en pacientes que son tratados por trastorno depresivo mayor. Una causa de estos es que se dé un mal diagnóstico, que sean tratados de modo inadecuado o que sea por no ser el fármaco más efectivo. Según Little (2009): “La depresión puede considerarse resistente al tratamiento cuando al menos dos ensayos con antidepresivos de diferentes clases farmacológicas (dosis, duración y cumplimiento adecuados) no logran una mejoría clínica significativa” (p. 167). En el presente proyecto se pretende resolver este problema, exponiendo el uso y la eficacia de la ketamina

como antidepresivo, para lograr mejorar la calidad de vida de personas que padecen de esta enfermedad.

Por otro lado, Mora et al. (2017) indican que: “En la actualidad disponemos de pocos tratamientos rápidos, efectivos y seguros para reducir la ideación suicida en la depresión y especialmente en la depresión resistente, quizá con la excepción de la terapia electroconvulsiva (TEC)” (p. 1), por lo que es de suma importancia llenar el espacio vacío de los conocimientos que existen con respecto a esta alternativa de tratamiento para la depresión, y que se dé un enfoque más exhaustivo en ver o comparar su eficacia con respecto a otros tratamientos; por este hecho es importante conocer otras terapias farmacológicas y considerar el efecto terapéutico que puede generar en la población.

Antecedentes

Para la recolección de los antecedentes nacionales e internacionales asociados a esta investigación, se utilizaron bases de datos electrónicos como BINASS, Elsevier y Scielo; en cuanto a la recolección de datos nacionales se destacan las bibliotecas de las diferentes universidades, tales como Universidad de Costa Rica y Universidad Internacional de las Américas.

La palabra *depresión* tiene su procedencia en la cultura griega, cuando el médico Hipócrates desarrolló su teoría de los 4 humores, entre los cuales se incluía la “bilis negra” (en griego, “melancolía”). Esta condición se refería a la falta de energía, al constante malestar y tristeza. El uso de este término, ciertamente referido a un trastorno psicológico del estado de ánimo, data desde el siglo XVIII en Inglaterra. Fue en el transcurso del siglo XX que el concepto de *depresión* experimentó una gran renovación, ya que es desde esa fecha que se llegó a reconocer como una enfermedad recurrente en las personas, e incluso en algunos casos, crónica (Orozco y Vargas, 2012, p. 19).

La depresión es clasificada como una de las primeras enfermedades mentales que fue descrita en la historia, ya que se muestra en relatos que preceden por siglos y milenios. En

cuanto al primer tratamiento eficaz para la depresión, fue creado en los años treinta, y fue llamado con el nombre de *electroshock*, y fue a principios de la década de los cuarenta que se empezó a contar con el uso de antipsicóticos y de antidepresivos (Retamal, 1999, p. 16).

Internacionales

En lo que se refiere a los antecedentes internacionales, cabe destacar a los siguientes autores:

Downing (2002) desarrolló el estudio Revisión del uso recreacional de la ketamina, donde expuso aspectos relevantes de este fármaco, tales como que fue aprobado en 1970 para su uso médico y veterinario, usándose entonces en el mundo entero por considerarse un anestésico con propiedades que lo convertían en un fármaco seguro y eficaz, pero la ketamina también tenía efectos indeseables como ensoñaciones, ilusiones y alucinaciones. Después, por su enorme potencial psiquedélico, se instauró, ya en los años 70, su uso psicopático entre círculos de consumidores experimentados en la utilización de diversas drogas. A finales de los 80, con el crecimiento de la cultura techno y las drogas de síntesis, la ketamina se introdujo en las fiestas de jóvenes y era mezclada muchas veces con otras sustancias, como el éxtasis o la cocaína. En conclusión, la ketamina es un anestésico de comprobada utilidad y eficacia en la práctica médica y veterinaria. Sin embargo, también está demostrada su capacidad de provocar estados alterados de conciencia.

Además, Caspi et al. (2003), escribieron el artículo Influencia del estrés de la vida en la depresión: Moderación por un polimorfismo en el gen 5-HTT. El objetivo de este estudio fue probar que hay experiencias estresantes que conducen a la depresión en algunas personas, pero no en otras. Esta investigación se realizó mediante un estudio longitudinal prospectivo de una serie de nacimiento representativa. Según los resultados obtenidos, se encontró que un polimorfismo funcional, en la región promotora del gen del transportador de serotonina (5-HT T), modera la influencia de los eventos estresantes de la vida en la depresión, por lo que se concluye que este estudio proporciona evidencia de una interacción entre genes, por

medio de la cual la respuesta de un individuo a los insultos ambientales es moderada por su composición genética.

Gómez et al. (2004), realizaron el estudio denominado Prevalencia de depresión y factores asociados con ella en la población colombiana, en el cual analizar la prevalencia del síndrome depresivo y los factores asociados con la depresión en Colombia, entre los años 2000 y 2001. Dicho estudio se hizo por medio del método descriptivo de corte transversal, y se aplicó una encuesta, entre noviembre de 2000 y enero de 2001, a 1 116 adultos de 18 años de edad o más, de uno u otro sexo, que residían en viviendas particulares seleccionadas. De acuerdo con los resultados obtenidos, el 10,0% de las personas presentaron algún episodio depresivo en los 12 meses previos a la encuesta, y 8,5% sufrieron alguno durante el último mes. Hubo una mayor proporción de mujeres con depresión en ambos períodos. Más del 50% de los episodios fueron moderados, tanto en hombres como en mujeres, y las mayores prevalencias se encontraron en las personas mayores de 45 años, por lo cual se concluye que la depresión es una afección frecuente. Se deben poner medidas dirigidas a reducir el riesgo de depresión, especialmente en mujeres y en personas mayores de 45 años de edad.

En este mismo sentido, Bymaster et al. (2005), realizaron la investigación: El inhibidor doble transportador duloxetina: una revisión de su farmacología preclínica, perfil farmacocinético y resultados clínicos en la depresión; el fin de este estudio fue destacar la farmacología preclínica, el perfil farmacocinético y los efectos de la duloxetina en la farmacoterapia de la depresión. Se descubrió que la duloxetina es efectiva en el tratamiento de los síntomas emocionales/psicológicos y físicos dolorosos asociados con la depresión, parece tener mejores tasas de respuesta y remisión de los síntomas depresivos, tal vez debido a su capacidad para tratar una gama más amplia de síntomas. Se concluye que la duloxetina parece ser efectiva en un rango más amplio de síntomas, aliviando los síntomas emocionales y físicos de la depresión.

Además, Bailey et al. (2006), efectuaron un estudio, Duloxetina en el tratamiento del trastorno depresivo mayor: comparaciones de seguridad y eficacia, donde tenían el objetivo de comparar la seguridad y la eficacia de la duloxetina en el tratamiento del trastorno

depresivo mayor (TDM) en pacientes afroamericanos y caucásicos. Se hizo al combinar los datos de eficacia y seguridad de siete ensayos clínicos doble ciego controlado con placebo de duloxetina. Los pacientes (de edad ≥ 18 años) que cumplían los criterios DSM-IV para MDD recibieron duloxetina (40-120 mg / día; afroamericanos, N = 69; caucásicos, N = 748) o placebo (afroamericanos, N = 59; caucásicos), N = 594) por hasta nueve semanas. Los datos obtenidos fueron que la magnitud de los efectos del tratamiento con duloxetina no difirió significativamente entre pacientes afroamericanos y caucásicos. Las tasas de interrupción, debido a eventos adversos entre los pacientes tratados con duloxetina, fueron del 13.0% para los afroamericanos y 17.0% para los caucásicos. En conclusión, no se encontró evidencia convincente que sugiriera que el perfil de seguridad y tolerabilidad general, o el perfil de eficacia para duloxetina en esta cohorte de pacientes afroamericanos, difirieran del observado en un grupo comparador de raza caucásica en pacientes.

Asimismo, Riveros et al. (2007) realizaron una investigación descriptiva, Niveles de depresión y ansiedad en estudiantes universitarios de Lima Metropolitana. El estudio estuvo formado por 500 estudiantes universitarios, distribuidos por género y bloque académico, cuyo objetivo fue evaluar la prevalencia de depresión y ansiedad mediante la prueba denominada HADS. Los resultados encontrados es que existen factores que contribuirán a hacerlos más vulnerables frente a los diferentes escenarios que exponen los estudios superiores; entre los antecedentes están aspectos familiares y psicosociales, costos de los estudios y la exigencia que estos demandan. Se concluye que la depresión se manifiesta mayor en mujeres que en varones.

De la misma forma, Englisch et al. (2009), mediante un ensayo clínico llamado Duloxetina para episodios depresivos mayores en el curso de trastornos psicóticos: un ensayo clínico observacional, el cual era prospectivo abierto para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de este enfoque, en pacientes con un diagnóstico psicótico de por vida con episodios depresivos mayores levemente graves, fueron tratados con duloxetina durante un período de 6 semanas, y los resultados obtenidos fueron: 20 pacientes fueron incluidos y experimentaron una mejora significativa de sus episodios depresivos mayores durante el período de observación. Los síntomas psicóticos positivos permanecieron establemente

ausentes, mientras que el síndrome negativo y la psicopatología global mejoraron considerablemente. En conclusión, esta evaluación prospectiva abierta mostró la eficacia antidepressiva de la duloxetina en pacientes con trastornos psicóticos comórbidos.

Igualmente, Dowlati et al. (2010), realizaron el estudio Un metaanálisis de las citoquinas en la depresión mayor, y su objetivo fue resumir cuantitativamente los datos sobre las concentraciones de citoquinas específicas en pacientes diagnosticados con un episodio depresivo mayor y controles. Esto se realizó mediante un metaanálisis de estudios que miden la concentración de citoquinas en pacientes con depresión mayor. Los resultados que obtuvieron fueron: 24 estudios que incluyeron mediciones no estimuladas de citocinas en pacientes que cumplían los criterios del DSM para la depresión mayor se incluyeron en el metaanálisis; 13 para el factor de necrosis tumoral (TNF) $-\alpha$, 9 para interleuquina (IL) -1β , 16 para IL-6, 5 para IL-4, 5 para IL-2, 4 para IL-8, 6 para IL-10, y 4 para interferón (IFN) $-\gamma$. También, no hubo diferencias significativas entre sujetos deprimidos y no deprimidos para las otras citoquinas estudiadas. Ellos concluyeron que había concentraciones significativamente más altas de las citoquinas proinflamatorias TNF- α e IL-6 en sujetos deprimidos, en comparación con sujetos en control.

También, Mori y Caballero (2010) realizaron el estudio: Historia natural de la depresión. El objetivo de este estudio fue evaluar aspectos como la epidemiología, la edad de inicio de la enfermedad, el curso o la historia natural de la enfermedad, el pronóstico y la mortalidad. Se observó que la depresión tiene una prevalencia puntual de aproximadamente 8 a 10% en mujeres y 3 a 5% en varones, y una prevalencia de vida de aproximadamente el doble de la prevalencia puntual. La edad de inicio es la cuarta década de vida, pero los primeros episodios pueden ocurrir a cualquier edad desde la niñez hasta la vejez, apreciándose que aquellos con depresión menor tienen cinco veces más riesgo de presentar desorden depresivo mayor (DDM) a edades más tempranas que aquellos sin esta sintomatología. Este estudio confirma que la depresión puede presentarse casi a cualquier edad. Los autores concluyeron que la depresión es altamente prevalente, con una prevalencia de vida de aproximadamente 17%, y que la prevalencia puntual es mayor en mujeres que en varones.

Además, Bochsler et al. (2011) realizaron el artículo: Duloxetina en el tratamiento agudo y de continuación del trastorno depresivo más leve, con el objetivo de evaluar las investigaciones actualizadas sobre el uso de duloxetina en el tratamiento a corto plazo, la continuación y el mantenimiento del trastorno depresivo mayor en adultos. Según el estudio, la duloxetina ofrece una promesa de ventajas en términos de eficacia frente a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, al tiempo que mantiene un perfil favorable de seguridad y tolerabilidad, en comparación con agentes más antiguos. En conclusión, la eficacia y la aceptabilidad de la duloxetina en el tratamiento a corto plazo del trastorno depresivo mayor se ha demostrado consistentemente en una variedad de ensayos controlados, diseñados apropiadamente en poblaciones de pacientes relativamente grandes.

Asimismo, Gueorguieva et al. (2011) realizaron un ensayo clínico nombrado: Trayectorias de severidad de la depresión en ensayos clínicos de insights de duloxetina en respuestas de antidepresivos y placebos. El objetivo era evaluar si la modelación de la mezcla de crecimiento puede proporcionar información, sobre las respuestas a los antidepresivos y al placebo, en los ensayos clínicos de pacientes con depresión mayor. Para esto se evaluaron los efectos del clorhidrato de duloxetina, el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) y las covariables sobre la probabilidad de seguir una trayectoria particular. En resumen, los pacientes tratados con placebo se caracterizaron por una sola trayectoria de respuesta. La duloxetina y los ISRS no difirieron en eficacia, y en comparación con el placebo, disminuyeron significativamente las probabilidades de seguir la trayectoria de los que no respondieron. Se concluye que la mayoría de los pacientes tratados con antidepresivos serotoninérgicos mostraron una trayectoria clínica a lo largo del tiempo, superior a la de los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, algunos pacientes que recibieron estos medicamentos lo hicieron peor que los pacientes que recibieron placebo.

Del Casale (2012) desarrolló el estudio llamado: Duloxetina en el tratamiento de personas mayores con trastorno depresivo mayor; su objetivo fue revisar la evidencia de duloxetina en el trastorno depresivo mayor (TDM) de la última etapa de la vida. En los resultados se encontró que la duloxetina es efectiva y segura en el TDM en la vejez; es mejor

que el placebo en muchas medidas clínicas en todos los estudios, y para diferenciar mejor del placebo con respecto a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. En conclusión, la eficacia y seguridad de la duloxetina en la depresión de la vejez son similares a las encontradas en el trastorno depresivo mayor de adultos. Existe una relativa falta de estudios comparativos que no sean con placebo.

Además, Cipriani et al. (2012) realizaron la investigación: Duloxetina versus otros agentes antidepresivos para la depresión, con el objetivo de evaluar la evidencia de la eficacia, aceptabilidad y tolerabilidad de la duloxetina, en comparación con todos los demás agentes antidepresivos en el tratamiento de la depresión mayor en fase aguda. Como resultados, los intervalos de confianza agrupados fueron bastante amplios y no hubo diferencias estadísticamente significativas en la eficacia cuando se comparó la duloxetina con otros antidepresivos. Se concluye que la duloxetina no pareció proporcionar una ventaja significativa en la eficacia sobre otros agentes antidepresivos, para el tratamiento de la fase aguda de la depresión mayor.

Asimismo, Sanjay et al. (2012), en el estudio Ketamina para la depresión unipolar resistente al tratamiento: evidencia actual, con el propósito de revisar la literatura emergente sobre las posibles propiedades antidepresivas de inicio rápido del glutamato antagonista del receptor NMDA ketamina, un agente anestésico establecido. La primera generación de estudios en pacientes con depresión resistente al tratamiento (TRD) informó la seguridad y la eficacia aguda de una única dosis subanestésicas (0,5 mg / kg) de ketamina intravenosa. Una segunda generación de estudios de ketamina se centra en probar rutas alternativas de administración de fármacos, identificar métodos para prevenir la recaída luego de la resolución de los síntomas depresivos, y comprender las bases neuronales de las supuestas acciones antidepresivas de la ketamina

Por otro lado, Ball et al. (2013), realizaron el estudio llamado Eficacia y seguridad de 60 mg de duloxetina una vez al día en el trastorno depresivo mayor: una revisión con comentarios de expertos, cuyo objetivo fue proporcionar una descripción general de la información de eficacia y seguridad para la duloxetina 60 mg/día en el tratamiento de

trastorno depresivo mayor, incluido su efecto sobre los síntomas físicos dolorosos (PPS). Se observaron mejorías estadísticamente significativas en pacientes tratados con duloxetina, en comparación con pacientes tratados con placebo en PPS y calidad de vida. En conclusión, estos resultados refuerzan la eficacia y tolerabilidad de duloxetina 60 mg/día como un tratamiento efectivo, a corto y largo plazo, para adultos con TDM.

Sin embargo, Cortiñas et al. (2013) elaboraron un estudio llamado: Efecto antidepresivo de dosis subanestésicas de ketamina en el postoperatorio de una paciente con depresión no controlada; aquí ellos expusieron el caso de una mujer de 42 años que padecía de cáncer de mama y depresión mayor resistente al tratamiento, quien recibió una infusión intravenosa de 0,3 mg/kg de ketamina durante 90 minutos durante 5 días seguidos. Se percibió en la paciente una disminución significativa de los síntomas evaluados, mediante la escala de depresión de Hamilton de 22 a 13 (-41%) con un efecto mantenido a los 14 días.

Además, Katalinic et al. (2013) desarrollaron el estudio La ketamina como un nuevo tratamiento para la depresión: una revisión de su eficacia y efectos adversos, con el objetivo de realizar una revisión narrativa de la literatura sobre la eficacia y la seguridad de las dosis subanestésicas de ketamina para el tratamiento de la depresión. Los estudios informaron consistentemente una eficacia sustancial con altas tasas de respuesta y remisión de 4 a 72 horas (promedios 77% y 43%, respectivamente) a partir de dosis únicas, aunque no todos los pacientes respondieron a la ketamina. Se concluye que la investigación actual, sobre los efectos antidepresivos de la ketamina, ha demostrado consistentemente una mejoría rápida y sustancial en el estado de ánimo en la mayoría de los pacientes.

De otra manera, Naughton (2013) realizó la investigación Una revisión de la ketamina en los trastornos afectivos: evidencia actual de eficacia clínica, limitaciones de uso y evidencia preclínica sobre los mecanismos de acción propuestos, con el objetivo de revisar la literatura clínica sobre la dosis baja de ketamina como un antidepresivo de acción rápida en los trastornos afectivos. En los resultados, la literatura demuestra evidencia, que apoya un efecto antidepresivo de acción rápida de dosis bajas de ketamina intravenosa en el trastorno depresivo mayor, en la depresión bipolar y en la depresión con ideación suicida. Se concluye

que los estudios de investigación actual y futura están utilizando ketamina como una herramienta prometedora para evaluar el sistema neurotransmisor glutamatérgico, para aprender más sobre la fisiopatología de la depresión y desarrollar tratamientos antidepresivos de acción rápida más específicos.

Asimismo, Graham et al. (2014), realizaron la investigación denominada Un estudio de seguridad y eficacia de doble ciego de las dosis fijas de duloxetina en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor, en la cual el objetivo fue evaluar la eficacia y la seguridad de la dosis fija de duloxetina en el tratamiento de niños (7-11 años) y adolescentes (12-17 años) con trastorno depresivo mayor (TDM). En los resultados se observó que ninguno de los medicamentos activos (duloxetina o fluoxetina) se separó significativamente del placebo en el cambio promedio, desde el inicio hasta el punto final (10 semanas), en la puntuación total del CDRS-R. Se concluye que los resultados del ensayo no fueron concluyentes, ya que ni el fármaco en investigación (duloxetina) ni el control activo (fluoxetina) se separaron del placebo en la rata DCRS durante 10 semanas.

Por otro lado, Robinson (2014) hizo un estudio con el nombre Tratamiento agudo y a largo plazo del trastorno depresivo mayor de la última etapa de la vida: Duloxetina versus placebo, y su objetivo era comparar la eficacia de duloxetina con placebo en la depresión en pacientes ancianos con trastorno depresivo mayor. Se observó que, en comparación con el placebo, la duloxetina no mostró una mejoría significativamente mayor desde el inicio en la subescala de Maier a las 12 semanas, pero mostró una mejoría significativamente mayor en las semanas 4, 8, 16 y 20. En conclusión, aunque la eficacia antidepresiva de la duloxetina no fue confirmada por el resultado primario, varias medidas secundarias en múltiples puntos de tiempo sugirieron eficacia.

Lapidus et al. (2014) realizaron un estudio llamado Un ensayo controlado aleatorizado de ketamina intranasal en el trastorno depresivo mayor, cuyo objetivo era evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de la ketamina intranasal en pacientes con depresión que habían suspendido al menos un ensayo antidepresivo previo. Los resultados obtenidos fueron que los pacientes mostraron una mejoría significativa en los síntomas

depresivos a las 24 horas después de la ketamina, en comparación con el placebo. En conclusión, este estudio proporciona la primera evidencia controlada de los rápidos efectos antidepresivos de la ketamina intranasal. El tratamiento se asoció con efectos adversos mínimos.

Según De Maricourt (2014), en el estudio realizado: Efecto antidepresivo de la ketamina: revisión de la literatura sobre el uso clínico, el objetivo es resumir los ensayos preclínicos y los ensayos clínicos que demuestran las propiedades antidepresivas de ketamina y revisar las diferentes modalidades de uso. La mayoría de los estudios clínicos utilizaron ketamina con una única administración intravenosa subanestésica en pacientes con depresión resistente al tratamiento, lo que demuestra una respuesta antidepresiva rápida, pero transitoria, con altas tasas de respuesta. En conclusión, esta revisión destaca el creciente interés en el uso de la ketamina en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento.

Además, Pochwat et al. (2014) elaboraron el estudio NMDA antagonists under investigation for the treatment of major depressive disorder, y el objetivo de esta revisión era destacar la evidencia clínica reciente para el uso de antagonistas del receptor NMDA funcionales como antidepresivos. Debido a los efectos psicomiméticos inducidos por la ketamina, los nuevos antagonistas (moduladores) del receptor NMDA se están introduciendo continuamente para una acción antidepresiva rápida, especialmente para su uso en pacientes resistentes al tratamiento. Se concluye que los principales problemas relacionados con la farmacoterapia actual de la depresión son la resistencia a los fármacos disponibles, la aparición tardía de la acción de los fármacos actualmente utilizados y numerosos efectos secundarios. La ketamina, que es el mejor antagonista de NMDAR clínicamente probado, parece ser una solución a estos dos problemas mencionados anteriormente.

También, Graham et al. (2015) realizaron otro estudio, Resultados de seguridad aguda y a largo plazo de un análisis agrupado de estudios de duloxetina para el tratamiento de niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor, con el objetivo de evaluar la seguridad aguda y a largo plazo de la duloxetina en el tratamiento de niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor (TDM), y para esto realizaron un análisis agrupado de datos de dos ensayos

aleatorizados, doble ciego, multicéntrico, fase 3, placebo y activo completos, mediante ensayos controlados. Según los resultados, se interrumpieron significativamente más pacientes, debido a eventos adversos durante el tratamiento con duloxetina (8,2%) que durante el tratamiento con placebo (3,1%). Durante el tratamiento agudo, el 6,6% de los pacientes tratados con duloxetina, el 8,0% de fluoxetina y el 8,2% de los pacientes tratados con placebo presentaron un empeoramiento de la ideación suicida desde el inicio. Se concluye que los resultados de este análisis agrupado de dos estudios fueron consistentes con el perfil de seguridad y tolerabilidad conocido de duloxetina.

También Reinstatler y Youssef (2015), en la investigación La ketamina como tratamiento potencial para la ideación suicida: una revisión sistemática de la literatura, cuyo objetivo es revisar la literatura publicada sobre la eficacia de la ketamina para el tratamiento de la ideación suicida (SI), demostraron una reducción rápida y clínicamente significativa en SI, con resultados similares a los datos previamente descritos sobre la ketamina y la depresión resistente al tratamiento. De acuerdo con la investigación clínica sobre la ketamina como un tratamiento rápido y efectivo para la depresión, la ketamina ha mostrado evidencia preliminar temprana de una reducción en los síntomas depresivos, así como una reducción de la IS, con efectos secundarios mínimos a corto plazo.

De esta manera, Rodríguez (2015) realizó un estudio denominado Efectividad de los antidepresivos atípicos e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina frente a los clásicos inhibidores de la recaptación de serotonina, y el objetivo del autor era conocer si existían diferencias en el efecto de los antidepresivos atípicos, los IRSN y los ISRS en el tratamiento de la depresión; él expuso que hay estudios donde la duloxetina se ha comparado frente a fármacos como la fluoxetina y paroxetina en estudios de corta duración (8 semanas), sin que se hayan demostrado ventajas. Se concluye que no existe diferencia importante basada en evidencias de eficacia y seguridad de los fármacos antidepresivos atípicos, IRSN e ISRS.

Por otro lado, Schoevers et al. (2016) elaboraron el estudio Ketamina oral para el tratamiento del dolor y la depresión resistente al tratamiento, cuyo objetivo era revisar la

literatura sobre el régimen de dosificación, la duración, los efectos y los efectos secundarios de las vías de administración oral, intravenosa, intranasal y subcutánea de ketamina para la depresión y el dolor resistentes al tratamiento. Se observó que, en general, la fuerza metodológica de los estudios que investigan los efectos antidepresivos de la ketamina se consideró baja, independientemente de la vía de administración. En conclusión, la ketamina oral, administrada durante períodos de tiempo más largos en las dosis descritas, parece ser bien tolerada, pero pocos estudios han examinado sistemáticamente las consecuencias negativas a más largo plazo.

Nacionales

En lo que respecta a antecedentes nacionales, se tiene el estudio de Sequeira y Fornaguera en 2014, Diferencias individuales en modelos animales: un enfoque para el estudio de factores neurobiológicos relacionados con depresión, con el fin de identificar las diferencias individuales en la prueba de nado forzado (PNF) en ratas, mostrando así factores de susceptibilidad o de resistencia en el desarrollo de conductas relacionadas con la depresión. Para esto, varios grupos de ratas fueron sometidos a la PNF; seguidamente, los animales con baja y alta inmovilidad fueron comparados, lo que permitió identificar una serie de características que podrían estar actuando como factores de riesgo o de protección. Se concluye que, usando modelos de animales, permite estudiar fenómenos que ocurren en humanos más a fondo, implicando distintos niveles de análisis, desde el molecular hasta el conductual. Aunque los datos obtenidos por medio de este modelo no pueden ser trasladados directamente a los humanos, representan una herramienta de gran valor para la realización de estudios y la corroboración de hipótesis, cuyo abordaje en seres humanos se vuelve dificultoso y, en muchos casos, imposible.

Además, León, en el 2016, realizó la tesis Estudio de los factores relacionados con la adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes diagnosticados con depresión en la provincia de Limón en el periodo comprendido entre enero y abril del 2016; el trabajo se realizó por medio de una investigación, con un enfoque cuantitativo, donde se estudiaron pacientes diagnosticados con depresión en la provincia de Limón, en su entorno natural, para

analizarlos, con el fin de determinar los factores relacionados con la adherencia terapéutica con fármacos antidepresivos, así como identificar el nivel de adherencia en pacientes con diagnóstico de depresión. Entre los resultados se tiene que el 10% de la población posee una mala adherencia, y en mayor medida, el 52%, de los pacientes encuestados se adhieren de forma regular a su tratamiento antidepresivo, cumpliendo con una parte de los factores relacionados, pero no de forma completa, además de que un 32% de la población presenta una buena adherencia, y solo un 6% presenta una adherencia excelente. Entre las conclusiones se planteó que un 45% de pacientes interrumpió su tratamiento, porque pensaba que olvidó tomarlos, un 32% porque se sentía bien, el 26% por temor a efectos secundarios, al 19% no le parecía bien, el 6% por desabastecimiento, un 6% por falta de seguro médico, el 3% consideraba que era mucho medicamento, y otro 3% por miedo a desarrollar dependencia.

En cuanto a estudios sobre los fármacos mencionados en este trabajo, duloxetina y ketamina, se realizó una búsqueda en las diferentes universidades nacionales, como la Universidad Internacional de las Américas, UCR, UCIMED, Universidad Latina y la UNIBE; sin embargo, no se encontraron trabajos relacionados o estudios sobre estos fármacos en el tratamiento de la depresión.

CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA

En el siguiente capítulo se expondrá información con respecto a la enfermedad de la depresión, generalidades, fisiopatología de la enfermedad, etiología, diagnóstico, complicaciones, epidemiología y factores de riesgo, además del tratamiento farmacológico e información importante acerca de la ketamina.

Depresión

La depresión se describe como un trastorno psiquiátrico que resulta ser muy frecuente en la población, ya sea en niños, adolescentes, adultos y en personas de la tercera edad. Está catalogada dentro los conocidos trastornos del humor, y ha sido descrita por distintas culturas desde siglos pasados. Si esta enfermedad se reconoce pronto y se trata de una forma conveniente, normalmente responde de manera adecuada al tratamiento. El tratamiento en algunos casos es prolongado, debido a que cuantos más episodios haya tenido la persona, resulta ser mayor el riesgo de padecer otros. La mejor manera de tratar la depresión es realizando un tratamiento dual de medicamentos y psicoterapia. (Soutullo, 2005, p. 15).

Según Retamal (1999):

La depresión puede ser definida como uno de los tipos de alteración del ánimo, consistente en su disminución, con un grado variable de pérdida de interés o dificultad para experimentar placeres en las actividades habituales y acompañado de diversos síntomas psíquicos (tristeza, alteraciones de la concentración, memoria, etc.) y físicos (disminución de la libido, anorexia-hiperfagia, etc.) (p. 9).

Consecuentemente, esta es una enfermedad que se puede llegar a controlar en la gran mayoría de los casos que se presentan, lo cual se logra empleando un tratamiento terapéutico efectivo y seguro, con el fin y la intención de controlar los síntomas que desencadena, e

incluso conseguir erradicarlos casi por completo, para así poder ser capaces de ofrecer mejorar la calidad de vida de las personas que se ven afectadas por la depresión.

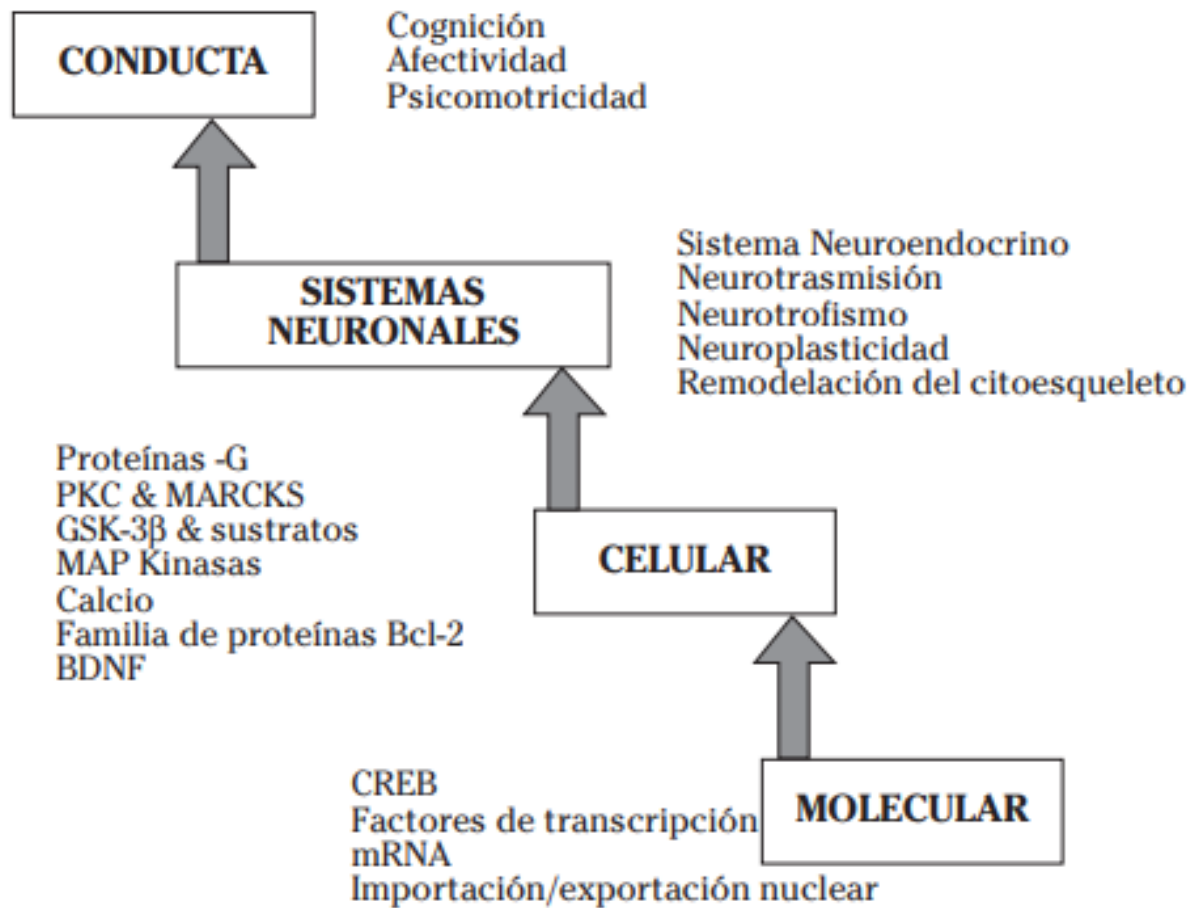
La depresión es una enfermedad clínica que puede resultar severa; es más que sentirse triste por unos cuantos días o por momentos; es un padecimiento que está ligada a un trastorno del cerebro. En el instante en el que el estado de ánimo de una persona, en un determinado momento de su vida, sufre sentimientos severos y prolongados de tristeza o síntomas relacionados que afectan a su capacidad para relacionarse con otros, trabajar o afrontar el día, la tristeza se convierte en una enfermedad. Según Riveros et al. (2007): “La depresión se incluye en el grupo de los trastornos afectivos, dado que una característica de la misma es la alteración de la capacidad afectiva, siendo no solo la tristeza, sino también la incapacidad de dar afecto o recibirlo” (p. 92).

Las principales características de la depresión, y el hecho de que una persona sufra de ella, se pueden comprender en tres niveles distintos, y cada uno de ellos tiene un aproximado diferente sobre su evaluación. En el primer nivel se hace referencia a lo sintomatológico, pues la depresión se refiere a un estado de ánimo decaído y triste. En el segundo nivel, sindrómico, esta enfermedad no incluye precisamente solo el estado de ánimo, sino que además incorpora una serie de síntomas concomitantes. Por último, el nivel nosológico, lo que quiere decir que existe un episodio de depresión donde los síntomas no son solamente por otro trastorno o condición, por lo que se puede decir con propiedad que es un trastorno depresivo (Vázquez et al., 2005, p. 1).

Fisiopatología de la enfermedad

En la fisiopatología de los trastornos del humor se debe tener una visión global, que englobe los distintos niveles fisiopatológicos de la enfermedad, ya que estos van desde las alteraciones moleculares, donde se involucran aspectos como la desregulación de la neurotransmisión neuroendocrinológica y neuroinmune, hasta llegar a las manifestaciones afectivas, cognitivas y conductuales de la enfermedad (Zandio, Ferrín y Cuesta, 2002, p. 44).

Figura 1. Modelo fisiopatológico (modificado de Manji y col., 2000)



Nota: Zandio et al. (2002), p. 44.

Al hacer mención sobre la teoría en la que se menciona que algunas hormonas, como la serotonina, intervienen y juegan un papel importante en la fisiopatología del trastorno depresivo, Nemeroff (2009) expone, acerca de este hecho: “Sugieren una reducción neta en el número y/o funciones de las terminales nerviosas presinápticas 5HT y una reducción en la transducción de la señal post-sináptica serotoninérgica, por lo menos en uno de los subtipos receptores 5HT” (p. 32).

En resumen, la fisiopatología de la enfermedad tiene relación con hormonas, como la serotonina; además, tiene mucho que ver el estado en el que se encuentren los receptores serotoninérgicos cerebrales, porque se da una disminución de la capacidad funcional de estos.

Respecto a las bases biológicas de la depresión, se han investigado desde hace muchos años. El principal punto de referencia para explicar la fisiopatología de la depresión ha sido la hipótesis monoaminérgica, la cual sugiere que esta enfermedad es causada por un déficit en la neurotransmisión por aminas biogénicas, cuyos niveles se hallarían disminuidos, siendo este el principal motivo de la depresión. Por otro lado, múltiples estudios y los resultados obtenidos han demostrado también una importante participación por parte de las hormonas, como la serotonina o 5-, la hidroxitriptamina (5-HT) y la noradrenalina (Lorenzo, 2008, p. 305).

Tipos de depresión

Esta es una enfermedad que forma parte de los trastornos del estado de ánimo, y va a afectar el bienestar de la persona que la padece, pero es importante tener en cuenta que no todas las maneras en las que se manifiesta la enfermedad son iguales, pues la depresión es un trastorno multifactorial, por lo que existen varios tipos de ella y cada uno con características propias.

Depresión monopolar y bipolar

El concepto de *polaridad* se traduce en la presencia del polo de tristeza patológica y de euforia patológica. La enfermedad bipolar se caracteriza por contar con periodos alternados de manía y depresión. Es decir, cuando la persona en el curso de su vida ha padecido ambas fases, la depresiva y la maniaca, este desorden por lo general ataca a hombres y mujeres por igual. En ocasiones los periodos de manía pueden durar varios días o incluso meses, por lo que dura aproximadamente algunas semanas correr su curso, mientras que los episodios depresivos posteriores por lo general duran 3 veces más que la manía (Carlson, 1996, p. 480).

Por otro lado, cuando existe solo el polo o la fase depresiva, sucede el caso que se designa como *depresión monopolar*, que es la depresión común o habitual. El trastorno monopolar es el que comúnmente se presenta como consecuencia de ciertas situaciones que incurren en la vida del paciente, esfuerzos agotados o desesperanzas que sienta. Si bien la persona solo ha presentado las fases maníacas, se considera que es un fenómeno bipolar, ya que tarde o temprano habrá un episodio depresivo (Sahili, 2010, p. 224).

Depresión primaria y secundaria

En la actualidad esta distinción ha perdido significado, sobre todo porque el cuadro se considera como secundarios. Debido a diversas enfermedades, ya sean físicas o psiquiátricas, por el consumo de una droga o la administración de un medicamento, es importante realizar el tratamiento de esa posible causa básica, pues el tratamiento antidepresivo tiende a ser el mismo, bastando el diagnóstico clínico del síndrome depresivo. La depresión de tipo primario sería aquella que no tiene como posible factor causal ninguna enfermedad somática o psiquiátrica; o sea, su origen es primariamente una alteración del estado del ánimo; es decir, la depresión habitual o común (Molina y Arranz, 2010, pp. 52-53).

En otras palabras, la depresión primaria solo se ve relacionada con la alteración del ánimo, por diversos factores que provocan una disminución de este o estados profundos de tristeza, mientras que la secundaria es aquella donde los posibles factores causales van a ser: padecer de otras enfermedades como, por ejemplo, cáncer, y también por el uso de fármacos con anticonvulsivos, hipnóticos, tranquilizantes, aquellos que produzcan alteraciones a nivel hormonal, y, por último, las adicciones.

Depresión endógena y reactiva

Según Retamal (1999):

La depresión endógena si bien tendría poco desencadenantes psicológicos externos, cuestión que con frecuencia no ocurre en realidad, se distingue por un conjunto de características sintomáticas: insomnio del despertar en las mañanas, lentificación psicomotora, tristeza intensa, pérdida de peso e imposibilidad de reaccionar a los acontecimientos agradables. Tales síntomas predicen una buena respuesta a los tratamientos antidepresivos (p. 21)

Las depresiones reactivas están fuertemente ligadas a las situaciones desencadenantes externas; sin embargo es conocido que las depresiones endógenas también pueden iniciarse en coincidencia con conflictos ambientales (duelo, separación, pérdida, fracaso, sobrecarga laboral, etc.); sus síntomas suelen ser menos intensos, tienden a ser oscilantes según las circunstancias (p. 21)

Lo anterior indica que la depresión se da tanto por factores biológicos como genéticos, que en este caso sería la endógena, y también por motivos externos a nuestro organismo; se entiende que una causa de la depresión reactiva sería el ámbito social en el que se desarrolla el ser humano día a día.

Depresión mayor

En el caso de la depresión mayor o trastorno depresivo mayor (MDD) se van a ver afectados entonces los sentimientos, los pensamientos y el comportamiento de una persona, y esto puede causar una gran variedad de problemas, tanto físicos como emocionales, tales como ira o frustración, que van a interferir con la vida diaria del paciente durante un largo período de tiempo; por esto es posible que la persona sienta que no vale la pena vivir y llegue a cometer acto de suicidio.

Retamal (1999) expone que:

El episodio de depresión mayor es de diagnóstico más fácil porque se diferencia del estilo caracterológico y es un cuadro con un comienzo claro, que interfiere en medida variable con las actividades que el sujeto desarrolla en su vida cotidiana (p.23).

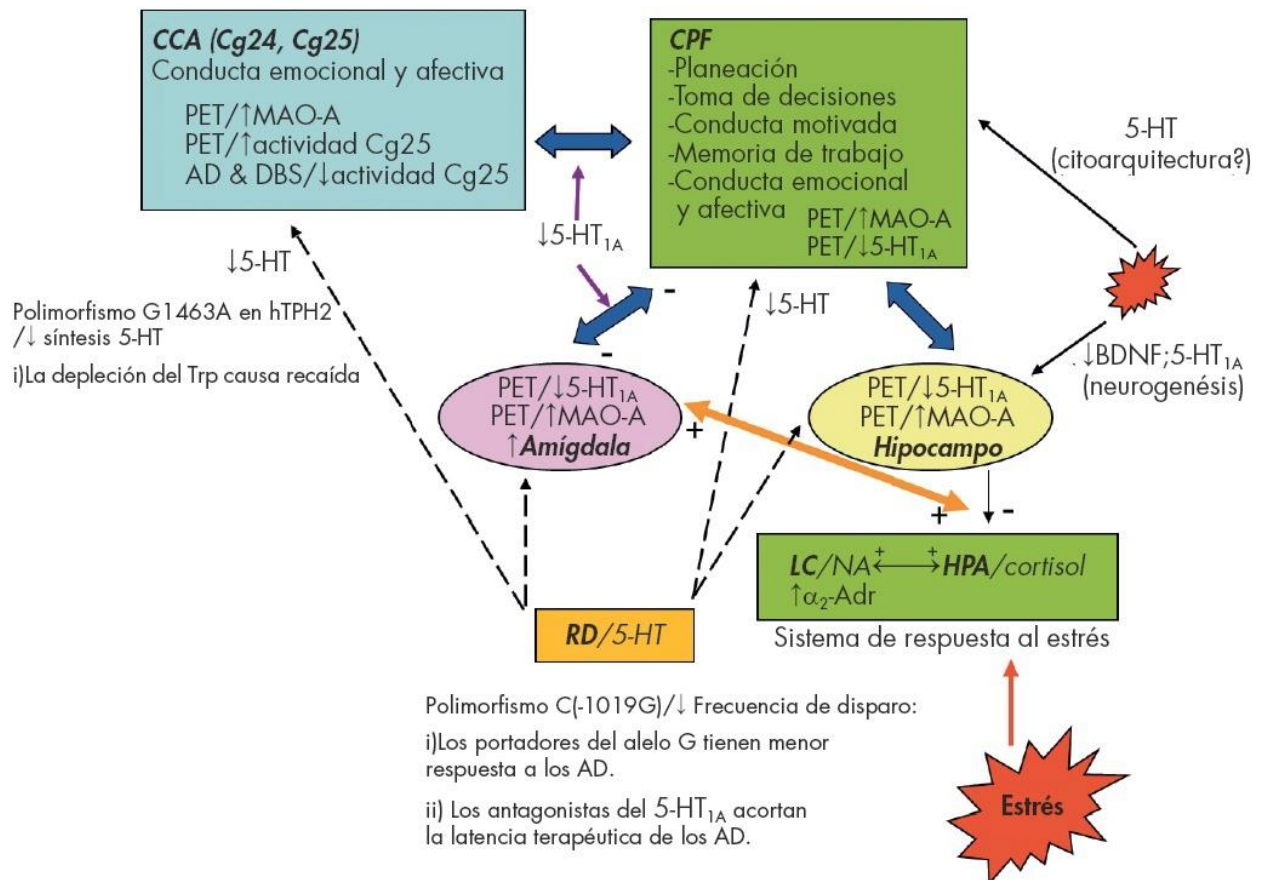
El trastorno depresivo mayor va a constar de una constelación de síntomas, donde la realidad del paciente se le va a tornar pesimista, amarga y sin futuro. Es una etapa en la que él se va a sentir deprimido y perderá el interés en las cosas placenteras de la vida. La persona puede experimentar falta de energía, insomnio o somnolencia, lentitud en sus acciones, falta de concentración, ganas de llorar, sentimientos de inutilidad, incapacidad y culpabilidad; además, puede tener intentos suicidas (García, 2000, pp. 167,168).

El tipo de depresión más grave es la depresión mayor, la cual se va a caracterizar por la manifestación de ya sea uno o varios episodios, en un periodo mínimo de 2 semanas de duración. Este cuadro suele, por lo general, comenzar durante la adolescencia o adultez joven. El paciente que sufre este tipo de depresión va a experimentar fases de estado de ánimo normal entre las fases depresivas, que pueden llegar a durar meses o años. Se va a clasificar dentro de los episodios unipolares, ya que no va a presentar fases de manía, y si no es tratado de forma efectiva, puede tener problemas muy serios (García, 2018).

Entre las características de la depresión mayor es que se da por episodios, en los que las emociones y pensamientos negativos coexisten con déficit cognitivo y alteraciones en el apetito, la libido y el sueño. El instrumento de diagnóstico preferido, en los Estados Unidos de América y en México, es el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Este incluye los siguientes síntomas: sentimientos de tristeza, desesperanza, inutilidad y culpa; baja autoestima; pensamientos negativos centrados en el suicidio; déficit cognitivo afectando la motivación, la atención selectiva, la memoria episódica y de trabajo y una menor capacidad de pensamientos reflexivos; irritabilidad, disforia y anhedonia. Entre los síntomas neurovegetativos se encuentran menor o mayor apetito, fatiga y alteraciones del

ciclo vigilia-sueño. El diagnóstico se establece cuando al menos cinco de los anteriores síntomas coexisten y persisten por lo menos durante dos semanas (Hernández et al., 2016, p. 48).

Figura 2. Integración de la evidencia básica y clínica de la depresión mayor



Fuente: Hernández et al. (2016), p. 51.

Etiología

La etiología de la depresión es de procedencia multifactorial, a causa de que intervienen una serie de factores tanto biológicos como genéticos, y también psicosociales que, ya sea en mayor o menor medida, van a desatar los síntomas de la enfermedad, o en algunos casos inclusive exacerbarlos (Rodríguez et al. 2004, p. 54).

Sin embargo, Moreira (2007), sugiere que:

La etiología es entonces fundamental para una psicopatología crítica que desarrolle la lectura de la depresión que, a su vez, está constituida por contornos difusos. En estudios anteriores (Moreira, 2002a, 2005b) describí este proceso basado en tres dimensiones: endógeno, cultural y situacional. Estas tres dimensiones forman parte de la etiología, sin una demarcación exacta entre ellas, siempre en movimiento y constituidas mutuamente. Es decir, la depresión jamás tendrá un origen solamente cultural o endógeno o puramente situacional. Estas tres dimensiones estarán siempre entrelazadas a través de múltiples contornos en la constitución de la depresión en cuanto fenómeno mundano (p. 131).

La depresión es de origen complejo, ya que son muchos los factores que pueden intervenir en el padecimiento de esta enfermedad, pues esta no solo se puede ligar con cambios en la neurotransmisión del sistema nervioso central, sino que también se pueden incluir cambios estructurales en el cerebro, producidos por mecanismos neuroendocrinos, inflamatorios e inmunológicos.

Diagnóstico

El diagnóstico de la depresión, como el de cualquier enfermedad, consiste en recopilar y organizar información junto con un alto índice de sospecha. Para esto el médico debe conocer los síntomas de la enfermedad, la tríada de expresión de la depresión: somática, emocional y psíquica. El principal síntoma es la tristeza; sin embargo, existen otros síntomas o criterios a aplicar para el diagnóstico de esta.

Exploración

Una de las patologías más, que se atiende con más frecuencia en consultas sanitarias, principalmente en atención primaria, es la depresión. En un episodio depresivo la duración

media es de 16 semanas. Estudios que siguen el curso de la enfermedad, mencionan que después de un año de realizado el diagnóstico de la depresión, un 40% de los pacientes aun presentan síntomas que pueden tener suficiente gravedad, cumplir con un episodio depresivo mayor, y que aproximadamente un 20% todavía presenta algunos síntomas, aunque sin cumplir criterios para el diagnóstico depresivo mayor (Oliván et al., 2015, p. 56).

Según los criterios definidos por el DSM-IV, las pautas para diagnosticar un episodio depresivo se dan si existe la presencia de cinco o más de los nueve síntomas presentes a seguir durante un lapso de dos semanas. Estos síntomas deben ser (1) presentar un estado de ánimo depresivo; (2) expresar pérdida de interés o de la capacidad para sentir placer; (3) tener pérdida o aumento del apetito; (4) padecer de insomnio o hipersomnia casi todos los días; (5) episodios de agitación o enlentecimiento psicomotores; (6) agotamiento o pérdida de energía; (7) sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos; (8) reducción de la capacidad de pensar, concentrarse o indecisiones; (9) pensamientos de muerte, ideas suicidas o tentativas de suicidio (Caponi, 2009, p. 329).

Tabla 1. Síntomas requeridos para el diagnóstico según DSM-IV

DSM-IV
S1: Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (p. ej. se siente triste o vacío) o por otros (p.ej. llanto).
S2: Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás).
S3: Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p.ej. un cambio de más del 5% del peso corporal en 1 mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día.
S4: insomnio o hipersomnia casi cada día.
S5: Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido).
S6: Fatiga o pérdida de energía casi cada día.

S7: Sentimientos de inutilidad o de su culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo).

S8: Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena).

S9: Pensamientos recurrentes de muerte (no solo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.

Nota: Oliván et al., 2015, p. 57.

El diagnóstico de la depresión se debe realizar por medio de una entrevista clínica con el afectado, a través de técnicas específicas, ya sean verbales como no verbales, ya que se pueden presentar casos en los que a los pacientes se les dificulte reconocer algunos de los síntomas o para expresar sus ideas y pensamientos, lo que podría impedir un correcto diagnóstico de la enfermedad.

Exámenes para detección

La neurocientífica Eva Redei encabezó un trabajo, que fue publicado en *Translational Psychiatry* en septiembre de 2014. En dicho trabajo se llevó a cabo el desarrollo de un análisis de sangre capaz de diagnosticar la depresión en adultos mediante los niveles de ARN en sangre. Con esto sería posible identificar a aquellas personas predispuestas a presentar depresión, incluso antes de que se presenten los síntomas de esta. Sin embargo, hay un problema, y es que los biomarcadores compuestos de ARN se buscan a nivel cerebral, y únicamente en este órgano no se localizan todos los genes presentes en sangre, por lo que el margen de error en este análisis es grande (Méndez, 2015).

Este análisis de sangre, para llevar al cabo el diagnóstico de una enfermedad como lo es la depresión, resulta ser muy novedoso, y en un futuro representar un implemento valioso

para la evaluación de este padecimiento; incluso, si es posible identificarla antes de que se manifiesten los síntomas, se podría llegar a pensar en que se podría prevenir su padecimiento, o si no, al menos estar adecuadamente preparado cuando la afección se manifieste en el paciente.

Por otra parte, se han realizado estudios con técnicas de imagen cerebral, como es el caso de la resonancia magnética, donde se puede apreciar la forma y medir el volumen del cerebro, pese a que con estas pruebas no se ha podido descubrir, todavía, ninguna alteración específica de examinar para que se pueda realizar un diagnóstico, y se ha demostrado que hay un volumen menor en la parte inferior del lóbulo frontal de adolescentes que padecen depresión, además de un agrupamiento por parte de los ventrículos del cerebro. En otras palabras, de cierta forma, pacientes adolescentes con depresión poseen una parte con menor volumen y menos materia cerebral en relación con el agua que la rodea (Soutullo, 2005, p. 24).

Complicaciones

La depresión es una enfermedad que, como cualquier otra, puede presentar complicaciones, y que al no ser tratada o ser intervenida de forma adecuada puede resultar en problemas de comportamiento y de salud emocionales, que afectan en todas las áreas de vida de las personas que la padecen.

Según Bousoño et al. (2008):

Los episodios depresivos aunque se presentan como episodios únicos pueden tener consecuencias negativas y complicaciones a largo plazo. Dichas consecuencias negativas y complicaciones pueden explicarse por varias razones: la primera es el hecho de que la vivencia de haber padecido un episodio depresivo supone siempre para el paciente una merma de la confianza en su propia estabilidad emocional y en su capacidad de afrontar con éxito futuras situaciones de estrés. La segunda es la hipótesis de la modificación, más o menos permanente e importante, de las estructuras

funcionales del cerebro implicadas en la fisiopatogenia de los cuadros depresivos (p. 44).

Además, se conoce que, por la existencia de un cuadro depresivo entre los antecedentes clínicos de un paciente, se incrementa el riesgo de morbilidad, así como de conductas suicidas y la mortalidad por esta causa, pero también se debe tener en cuenta que la mayoría de las personas que han experimentado un cuadro depresivo tienen más episodios a lo largo de su vida o pueden llegar a presentar un curso crónico de esta enfermedad (Bousoño et al., 2008, pp. 44-45).

Cronificación de los síntomas

En referencia a la cronificación de los síntomas, la depresión crónica es también llamada como *distimia*, y según Evrard et al. (2010) se expone: “Sería un cuadro depresivo de más de dos años de duración y que no es continuación de un trastorno depresivo mayor, de comienzo insidioso y reactivo a diferentes situaciones, curso crónico persistente o con fluctuaciones” (p. 329).

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico depresivo mayor

A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un periodo de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe de ser (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de la capacidad para el placer.

Nota: No incluir los síntomas que son claramente debidos a la enfermedad médica o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.

-Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día, según lo indica el propio sujeto (por ejemplo, se sienten tristes o vacíos) o la observación realizada por otros (por ejemplo, llanto). Nota: En los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable.

-Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás).

-Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (por ejemplo, un cambio de más del 5% del peso corporal en 1 mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día. Nota: En niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables.

- Insomnio o hipersomnia casi cada día.

- Agitación o enlentecimientos psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido).

- Fatiga o pérdida de energía casi cada día.

- Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo).

- Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena).

- Pensamientos recurrentes de muerte (no solo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.

B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.

C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

D. Los síntomas nos son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (por ejemplo, hipotiroidismo).

E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (por ejemplo, después de la pérdida de un ser querido), los síntomas son persistentes durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

Nota: Evrard et al. (2010), p. 330.

En ese sentido, Guadarrama y Arceo (2014) manifiestan que:

El trastorno distímico, también llamado distemia, se caracteriza por sus síntomas de larga duración (dos años o más), aunque menos graves, pueden no incapacitar a una persona pero sí impedirle desarrollar una vida normal o sentirse bien. Las personas con distemia también pueden padecer uno o más episodios de depresión grave a lo largo de sus vidas (p. 2).

El que se presente una cronificación de los síntomas en la depresión puede ser frecuente en algunos pacientes; incluso estos síntomas se pueden confundir como parte del carácter y la personalidad de la persona; además, se suele presentar una autoestima baja y se puede manifestar en casos de individuos con factores estresantes crónicos, como pueden ser problemas de salud, económicos, familiares; otra causa es si la persona tiene una personalidad que dificulte tratar con la tranquilidad el ritmo del día a día.

Recaídas

Una recaída en esta enfermedad se da cuando se produce un reinicio de la sintomatología de la depresión mayor y, además, se tiene una escala en la Hamilton Rating Depression Scale (HRDS) superior a 15 en el curso de las primeras 16 semanas tras la remisión del episodio principal (Serra et al., 2006, p. 491).

Según antecedentes recopilados, los cuales demuestran que alrededor de un 35% de los pacientes pueden llegar a manifestar un nuevo episodio antes de 2 años de haber ocurrido el anterior y un 60% antes de pasados los 12 años, no quiere decir que todos los pacientes presenten recaídas en el transcurso de su vida, pues el 75% tendrá un episodio adicional y en un 40% de los casos habrá 3 o más episodios depresivos. Cabe destacar que normalmente en los primeros episodios suelen presentar una duración menor, y posteriormente se estabilizará su duración (Vázquez et al., 2005, p. 4).

Esto significa que se dé una recaída en un cuadro depresivo, y resulta ser muy común en un considerable porcentaje de pacientes que padecen o han padecido esta enfermedad; algunos de los motivos por los que se puede presentar la reincidencia se puede deber a que se han presentado numerosos episodios depresivos anteriormente, antecedentes familiares de depresión o una alta incidencia de acontecimientos estresantes en el transcurso de la vida.

Suicidio

En referencia al tema del suicidio, Moron (1992) expone que: “El suicidio, “autoasesinato” si a primera vista puede ser un síntoma de patología mental, es mucho más que esto; es un concepto conocido por el individuo normal y posee un valor afectivo y ético, un significado existencial” (p. 3).

Entonces, un acto suicida en una persona es la acción de quitarse la vida a í misma, con lo que un comportamiento suicida es cualquier hecho que pueda dirigir a la muerte. El suicidio se puede llevar a cabo de múltiples maneras, y son varias las causas que pueden llevar a un sujeto a cometer este hecho, entre ellas, el estrés, trastornos bipolares, esquizofrenia, depresión e incluso por el hecho de consumir alcohol o drogas.

El suicidio es la complicación más grave que puede presentar un paciente que padece de un trastorno depresivo y, como ya se sabe, cualquier persona puede llegar a padecer esta enfermedad, inclusive niños. Al respecto, Treviño et al. (2006) expresan que: “La depresión es el principal factor responsable de los suicidios consumados, tanto en pacientes depresivos como en pacientes con otro diagnóstico principal que presentan sintomatología depresiva comórbida” (p. 9).

Tabla 3. Trastornos depresivos

	Duración	Pacientes	Síntomas principales
Trastorno de disregulación disruptiva del estado de animo	12 meses	6-18 años	Explosiones de rabia graves y recurrentes. Irritabilidad o enfado persistente
Trastorno de depresión mayor	2 semanas	Niños, adolescentes, adultos y ancianos	Síndrome depresivo. Puede asociar síntomas ansiosos, obsesivos o psicóticos
Trastorno depresivo persistente (distimia)	2 años (niños y adolescentes, 1 año)	Adultos, niños, adolescentes y ancianos	Síndrome depresivo más leve
Trastorno disfórico premenstrual	Durante los días premenstruales	Mujeres en edad fértil	Labilidad emocional, irritabilidad, síndrome depresivo y síntomas ansiosos

Nota: Álvarez et al. (2017), p. 2732.

En la epidemiología de la depresión, esta se puede caracterizar como una pirámide, en la cual el aumento de la severidad se va a ver asociado a una disminución de frecuencia; no obstante, su base está constituida por un conjunto de depresiones que van a constituir un

reto en el diagnóstico adecuado, oportuno, e incluso en su tratamiento (Rojtenberg, 2001, p. 27).

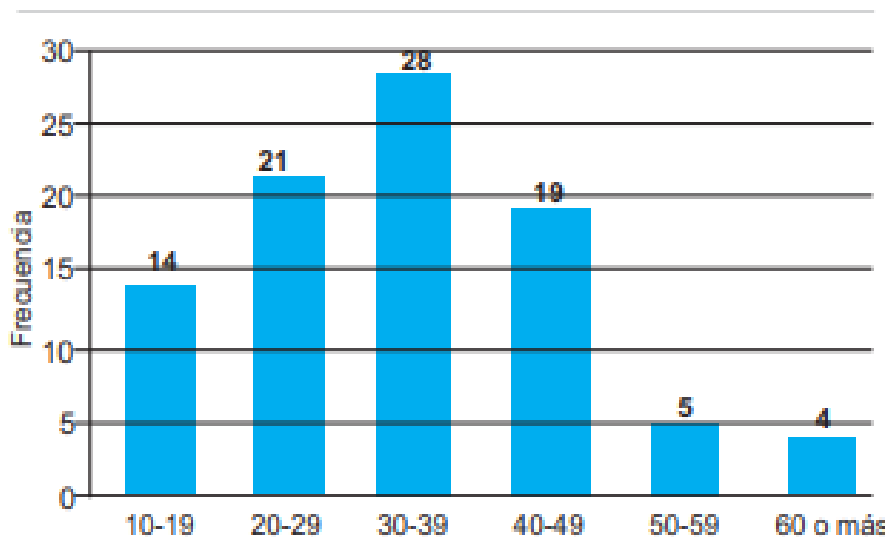
Prevalencia

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), una de las principales razones de discapacidad a nivel mundial es la depresión, la cual afecta a más de 300 millones de personas, que puede presentarse con ideas suicidas y es la causante, según estadísticas, de aproximadamente 800,000 muertes al año por suicidio, siendo así un problema de salud pública global. Se calcula que aproximadamente un 15% es la prevalencia de vida de la depresión. En encuestas epidemiológicas realizadas a la población en general, en un país como los Estados Unidos, se ha hallado un 9% de prevalencia (Mendoza et al., 2018, p. 10).

Según estudios, Mori y Caballero (2010) establecen que:

En estudios realizados en comunidad, la depresión mayor definida de acuerdo con los criterios del DSM-IV, tiene una prevalencia puntual de aproximadamente 8 a 10% en mujeres y 3 a 5% en varones, y una prevalencia de vida de aproximadamente el doble de la prevalencia puntual. La tendencia de aumento en la prevalencia fue ilustrada al compararse prevalencias en EE.UU. de los años 1991-1992 y 2001-2002, observándose un incremento de 3.33% a 7.06% en las tasas de depresión mayor en adultos americanos. Este incremento fue estadísticamente significativo para las personas de raza blanca, negros e hispanos y en todos los grupos etarios, postulándose como causa probable el uso concomitante de sustancias prohibidas (p. 86).

Figura 4. Prevalencia de la depresión de acuerdo con la edad



Nota: Mori y Caballero (2010), p. 87

La depresión se puede presentar en mayor porcentaje en mujeres que en hombres; por otra parte, la incidencia de esta enfermedad ha ido en aumento en toda la población en general con el pasar de los años. Otro aspecto importante es que afecta más a unos grupos etarios que a otros.

Incidencia

Se estima que aproximadamente sufren de depresión 340 millones de personas a nivel mundial. La incidencia en que este trastorno se manifiesta sugiere que las mujeres padecen esta enfermedad en un nivel hasta 2 veces mayor que en los hombres. Según la OMS, la incidencia de la depresión se sitúa, clínicamente diagnosticable, dentro de los habitantes de los países más desarrollados en un 15 %. La propagación e incidencia son crecientes en todos los grupos de edad, pero se da especialmente entre los más jóvenes (Pérez y Arcia, 2008, p. 2).

Mortalidad

La depresión es un fuerte factor de riesgo para todas las causas de mortalidad. López, (2007) expone que: “Cada vez está más clara su influencia negativa en la evolución de patologías físicas, habiéndose demostrado que los pacientes depresivos tienen una mortalidad (no solo atribuible al suicidio) superior a la de la población general” (p. 210).

Se puede llegar a pensar que un trastorno mental, como lo es la depresión, puede solo provocar incapacidad o tristeza, mas no la muerte de quien la padece, excluyendo el suicidio, que es una decisión que pueden llegar a tomar pacientes con cuadros severos de depresión. La depresión no solo aqueja a su víctima psicológicamente, sino que también la deja sin energía, la despoja de la capacidad de lucha, la pone en un estado de desánimo y, además, disminuye su sistema inmunitario, creando un riesgo de que se presenten enfermedades oportunistas y de procesos patológicos latentes.

Factores de riesgo

La depresión es una enfermedad compleja y de origen multifactorial, que pueden llegar a presentar las personas; en ella influyen diversos factores de riesgo, que en ocasiones interactúan entre sí y pueden tener un efecto acumulativo.

Factores sociales

Entre los factores sociales vinculados con la depresión podemos encontrar aspectos como: ser mujer, tener un bajo nivel socioeconómico, falta de empleo, que tenga un aislamiento social, si se tienen problemas legales, exposición a entornos violentos, si se ha sufrido de abusos sexuales, acoso, ingerir drogas, ser migrante; todos estos aspectos pueden incrementar el riesgo de presentar cuadros o síntomas depresivos (Berenzon et al., p. 75).

Esto quiere decir que la sociedad juega un papel importante entre los factores de riesgo de la depresión, debido a las circunstancias que se pueden experimentar en el transcurso del día a día y, además, que son muchas las presiones que nos ejerce en la

actualidad la sociedad en la que vivimos, y no todas las personas soportan estas situaciones de igual manera, y muchos caen en depresión debido a esto.

Factores genéticos

Estudios realizados muestran que, en una enfermedad como la depresión, también existe un factor genético. En investigaciones desarrolladas en gemelos ha sido importante esto, debido a que explican que si una enfermedad se transmite genéticamente podrá ser más frecuente cuanto más parecidos sean los genes de los dos; en otras palabras, es más común en hermanos gemelos idénticos que entre gemelos no idénticos, así como será más frecuente entre hermanos que entre primos. De igual forma, se ha demostrado que hijos de padres y madres con depresión la sufren más frecuentemente (Soutullo, 2005, pp. 23-24).

Silva (2002) dice que:

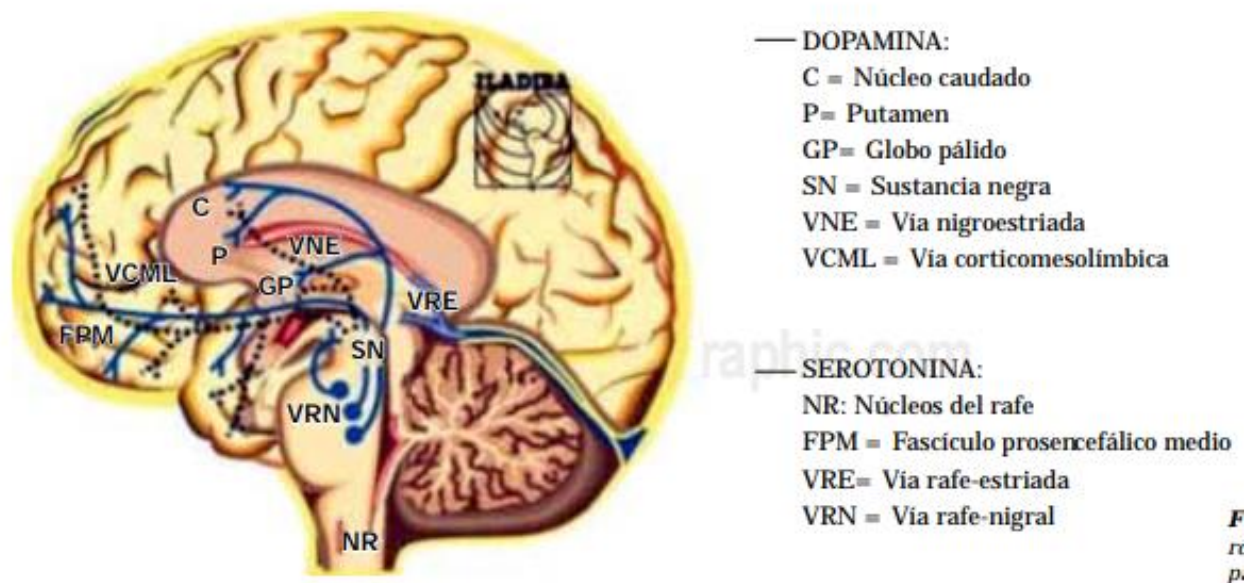
Estudios familiares recientes han revelado que los familiares de primer grado (padres, hijos, hermanos) de sujetos con trastorno depresivo mayor, tienen alrededor de tres veces más probabilidades de enfermar de depresión que la población general. Esta cifra varía en diversos estudios, debido principalmente a diferencias en los criterios diagnósticos y en la selección de la muestra, pero en general concuerdan en el mayor riesgo de los familiares directos de enfermar de depresión. No obstante, los estudios familiares por sí mismos no pueden establecer cuánto del riesgo proviene de factores genéticos y cuánto del ambiente familiar compartido (párr. 17).

Esto sugiere que antecedentes familiares de padecimientos de depresión juegan un papel importante en el desarrollo de esta enfermedad, y que posiblemente, si algún familiar cercano presentó cuadros de depresión, hay mayor probabilidad de manifestarlos.

Factores biológicos

Entre los factores biológicos que puede acarrear una afección, como es la depresión, se ha descrito que ciertas hormonas juegan un papel importante en el padecimiento de esta enfermedad. Por esto, Leyva et al. (2007) sugieren que: “Así mismo, se ha informado la presencia de factores biológicos como el descenso de dopamina, noradrenalina y serotonina” (p. 226).

Figura 5. Vías serotoninérgicas y dopaminérgicas



Nota: Contreras y Mancillas (2005), p. 6.

Con respecto a la biología de la depresión, es poco el conocimiento que se tiene sobre el papel de factores biológicos en la etiología y patogénesis de la depresión mayor. La mayoría de las teorías se basan en alteraciones que pueden haber en uno o más de los sistemas neuroquímicos del cerebro, centrándose principalmente en el papel que juegan varios neurotransmisores del sistema nervioso central, más específicamente, las catecolaminas noradrenalina y dopamina, la indolamina serotonina y la acetilcolina. Desde el punto de vista biológico, la depresión puede explicarse como una anomalía que existe en la regulación

de uno o más de los siguientes sistemas neuroconductuales: 1) facilitación conductual; 2) inhibición conductual; 3) grado de respuesta al estrés; 4) ritmos biológicos y 5) procesamiento ejecutivo cortical de la información. Un déficit en estos sistemas puede ser heredado o adquirido. Una explicación a esto sería que las anormalidades, en alguno de estos sistemas, pudieran generar depresión, se dieran como consecuencia de la interacción entre sucesos estresantes que experimente el individuo y la vulnerabilidad biológica que él tenga (Vázquez et al., 2000, p. 429).

Síntomas

Al igual que en otras enfermedades, la depresión va a presentar síntomas que no solo van a afectar la mente de la persona, sino que también el cuerpo, ocasionando, así, síntomas físicos, produciendo cambios a nivel del sueño, alterando el apetito y la percepción que tenemos de nosotros mismos y del mundo en general. En el caso de las variaciones sintomáticas adicionales, estas son individuales, y dependen más de la estructura de personalidad subyacente a la depresión, y los síntomas pueden variar según cada persona. Entre los síntomas a mencionar en este apartado están: alteraciones del humor, pérdida de interés, sentimientos de culpa, insomnio y otros trastornos del sueño, disminución de energía, en entre otros.

Para la realización de esta sección se empleará como base teórica el artículo realizado por los autores Riveros, Hernández y Rivera (2007).

Alteraciones del Humor

Este síntoma tiene que ver con el estado de ánimo, el cual se va a encontrar bajo, presentando sentimientos persistentes de tristeza; el paciente se da cuenta de esto, y es frecuente que lo noten los familiares más cercanos. Él se muestra distante, serio, más callado, se aísla, incluso puede haber llanto con frecuencia con o sin motivo alguno, presentar episodios de inquietud o irritabilidad.

Esto último puede exponer un dato significativo del cambio de carácter del paciente, al presentar poca tolerancia, sentir que solo a él le suceden cosas malas o que él las causa. Sin embargo, el estado del ánimo puede cambiar en el transcurso del día, y la persona puede sentirse deprimida, por ejemplo, en la mañana, y con el paso del día sentirse mejor (Riveros et al., 2007 p. 93).

Pérdida de interés

En este caso el paciente presenta pérdida de interés por situaciones o actividades en las que antes le generaban placer o le gustaba realizar, como ir al cine, leer, salir con amigos, inclusive puede afectar su ámbito laboral, todo esto a causa de que ya no disfruta al realizarlas, que se le dificulta o también sentir que ya no puede hacerlas. Incluso se ve afectada su capacidad de interactuar con las demás personas, por razón de que se siente enfermo y se vuelve un tormento estar en ambientes con familiares o amigos donde estos se diviertan, ríen y disfruten, ya que es algo que él o ella no puede disfrutar o experimentar (Riveros et al., 2007 p. 93).

Sentimientos de culpa

Riveros et al. (2007) establecen que:

Este tipo de síntoma es muy frecuente en el deprimido. Ellos pueden pensar que están deprimidos por cosas o situaciones que hicieron o dejaron de hacer en el pasado. Aún más pueden llegar a sentir que el estar deprimido es una forma de castigo, y que están expiando sus culpas a través de su enfermedad. Finalmente en algunas formas de depresión psicótica, el enfermo puede tener ideas delirantes (ideas fuera del juicio de realidad, de que están pagando no solo con sus culpas, sino las culpas de alguien más o que están expiando los pecados de tal o cual grupo de seres marginados, etc. Pueden incluso existir alucinaciones auditivas, que los acusen e insulten (p. 93).

Es normal que, como personas, los seres humanos, por lo general, al realizar algo mal o indebido manifestemos un sentimiento de culpa y esto nos haga sentir mal al respecto; sin embargo, este sentimiento de culpa en una persona deprimida es aún mayor y en algunos casos se da sin motivo alguno, y este sentimiento, por lo general, va a ir acompañado de emociones displacenteras como tristeza, angustia, frustración, impotencia o remordimiento, entre otras, y de pensamientos reiterativos e improductivos, y va a afectar de manera diferente a cada persona.

Insomnio y otros trastornos del sueño

Es muy común que el afectado esté presentando trastornos de sueño, teniendo un sueño poco reparador o insuficiente. La forma más normal es el insomnio, que se presenta en la última parte de la noche, conocido como insomnio terminal o tardío. El paciente se despierta más o menos a las 03: 00 de la madrugada, y después de esto no puede volverse a dormir, y es aquí donde el paciente puede iniciar con una serie de pensamientos pesimistas y de impotencia que le impiden volver a conciliar el sueño. También se puede dar que la persona se despierte una hora más temprano a la acostumbrada que solía tener, antes del inicio de su depresión, y esto se conoce como *despertar matutino prematuro* o *insomnio terminal* (Riveros et al., 2007, p. 94)

Pero se pueden dar otros casos en los que los enfermos, en lugar de tener una disminución en la calidad o cantidad del sueño, presentan lo opuesto; es decir, manifiestan un sueño excesivo. En el caso de estas personas pueden llegar a dormir muchas horas; por ejemplo, un aproximado de nueve a diez horas, pero a consecuencia a esto exponen que cuanto más duermen se sienten todavía más deprimidos, con gran estado de adinamia, debilidad y lentitud psicomotriz (Riveros et al., 2007, p. 94).

Disminución de energía

Aquí el paciente se siente fatigado, con falta de energía, refiere que tiene mucha dificultad para moverse, realizar labores mínimas, o que presentan un gran esfuerzo para

efectuarlas. Se puede llegar a dificultar la entrevista médica con el paciente, ya que este puede incluso presentar un tipo de estupor, también conocido como *mutismo*, y esto puede hacer que responda con gran lentitud, o lo haga solo con movimientos de cabeza. En el caso del estupor, se va a diferenciar de la catatonia, que también es una especie de inmovilidad, donde el enfermo presenta un signo llamado *flexibilidad cérea*, en el que se va a colocar en posiciones antigravitatorias que resultan incómodas, como con un brazo levantado permaneciendo en este estado un largo rato, mientras que esto no se da con el paciente deprimido (Riveros et al., 2007 p. 94).

Agitación psicomotriz y ansiedad psíquica

Riveros et al. (2007) explican que:

Estas son dos manifestaciones que se pueden presentar en depresiones, en donde hay un componente sintomático ansioso importante. El médico puede evaluar desde la inspección general al paciente, su estado de agitación psicomotriz, de estar presente, el paciente mueve las manos o los pies de manera inquieta, juguetea con los cabellos, se seca las manos, se levanta y se sienta, etc. Además el paciente puede referir que se siente nervioso, agitado, que no puede estar tranquilo, que se está preocupando mucho por cosas pequeñas que antes no le preocupaban, y aquí habrá que pedirle ejemplos de las mismas (pp.94, 95).

Si bien es verdad que la depresión se caracteriza porque los pacientes presentan sentimientos de tristeza, como sentirse culpables, inútiles, con pensamientos negativos, además es importante considerar y tener en cuenta que hay otros síntomas, algunos más físicos o de comportamiento, y que la depresión es una enfermedad que también puede ir acompañada con casos de ansiedad.

Alteraciones de la alimentación y peso

Es normal que los pacientes con depresión muestren una disminución o pérdida de apetito, y, como consecuencia, tienden a bajar de peso. Esto se puede comprobar si se han pesado con anterioridad y a la hora vuelven a hacerlo, pesan menos con la ropa que usan diariamente, ya que sienten que su ropa les queda más grande o floja. Si se presenta una pérdida de peso de más de 5 kg sin dieta, debe ser estudiada, descartando problemas médicos, trastornos de alimentación, sobre todo, si la paciente es mujer como la anorexia o bulimia y dietas. Sin embargo, se dan casos en los que algunos pacientes con depresión tienden a aumentar de peso, y esto se ve más frecuente en los pacientes con sueño excesivo, que tienen preferencia por alimentos ricos en carbohidratos e inhibición psicomotriz. A este cuadro se le conoce como *depresión afectiva* o *depresión atípica estacional*, porque es común que, con esas características clínicas, se presente con más frecuencia en el invierno (Riveros et al., 2007, p. 95).

Síntomas físicos

Este tipo de síntoma puede ser difícil de relacionar directamente con la depresión, porque normalmente las malas posturas o la vida excesivamente sedentaria pueden provocar algunos de ello, e incluso estudios han relacionado dolores de cabeza con la depresión, por lo que, según Riveros, Hernández, y Rivera (2007): “Es común que el paciente con depresión presente una serie de malestares, poco sistematizados, pero que pueden ser severos: cefaleas, dispepsias, boca seca, náusea, suspiros excesivos sensación de respiraciones que no son suficientes, malestares musculares, etc.” (p. 95).

Por otro lado, estudios previos realizados han señalado que tres de cada cuatro pacientes que sufren depresión reflejan o muestran síntomas físicos tales como dolor, dificultad para respirar, fatiga, náuseas y anorexia. Sin embargo, en cuanto a la prevalencia de depresión con estos síntomas físicos presentes, el resultado obtenido ha sido que es mucho más frecuente y elevada en pacientes mujeres que en hombres, y estos síntomas se han visto

relacionados con trastornos de ansiedad y disforia crónica (Ros, Comas, y García, 2010, p. 346).

Tratamiento

Una vez que la depresión ha sido diagnosticada, es importante que el paciente inicie con el tratamiento adecuado, siendo en la gran mayoría de los casos una acción combinada de terapia farmacológica con apoyo psicológico y otros tratamientos no farmacológicos. Es muy importante recordar que antes de que el paciente inicie cualquier tipo de terapia o tratamiento, él sea informado por su médico o un farmacéutico de la duración de este, los beneficios que se procuran alcanzar, y los efectos secundarios que se pueden desarrollar o presentar a lo largo del tratamiento.

Tratamiento no farmacológico

Existen estrategias de tratamiento, como lo es la terapia por resolución de problemas o los grupos terapéuticos, y el empleo de estas se debe determinar bien, ya que es útil si son bien usadas, y lo es solo en un número determinado de pacientes. Se debe tener en cuenta la hora de escoger una terapia u otra, o integrarlas al categorizar el trastorno, ya que no se van a tratar igual todos los tipos de depresiones. En el caso de la terapia por resolución de problemas, esta ha demostrado ser efectiva en un 70% de los casos de depresiones en atención primaria, si la llevan a cabo profesionales adecuadamente formados, por lo que esto puede ser conveniente para la situación en el futuro, pero es importante obtener más formación y más tiempo disponible, a fin de mejorar este tipo de terapias (Misol, 2002, p. 49).

Terapia de grupo.

En cuanto a la terapia de grupo, de forma general, esta tiene un único objetivo central, y es el de tratar a varios pacientes al mismo tiempo. En este tipo de terapia hay múltiples métodos terapéuticos, que van a tener poco en común en lo que respecta al marco teórico en el cual se van a sustentar. Dentro de estos se encuentran los grupos de apoyo, de autoayuda,

conductuales, de crisis, interpersonales y grupos con orientación psicoanalítica. Varias de estas modalidades se aplican como tratamiento de pacientes deprimidos, en las cuales se hallan relevancias distintas, en cuanto a técnicas terapéuticas y objetivos, cuando se compara el rol del paciente en estas distintas puestas en escena (Glick y Yalom, 1999, p. 153).

Psicoterapia

Este es un tratamiento que emplea distintas técnicas derivadas de principios psicológicos, que varían según el tipo de psicoterapia. Todas las terapias incorporan técnicas de apoyo psicológico, psicoeducación y adquisición de estrategias de afrontamiento. Las más utilizadas son: psicoterapia de apoyo, cognitivo conductual e interpersonal. En comparación con los fármacos, la efectividad de este tratamiento ha sido poco estudiada. El efecto terapéutico dura más en darse, pero en ocasiones resulta más duradero, ya que presenta un riesgo menor de recaída al suspender el tratamiento, contrario al caso del farmacológico. Se debe valorar el tipo de psicoterapia más favorable para cada paciente, tomando en cuenta el tipo de depresión, unión terapéutica entre ambos, actitud del paciente hacia la terapia, disponibilidad de su familia y experiencia del terapeuta. Este método se puede usar como único tratamiento en depresiones leves y simples, pero, en la mayoría de casos, la psicoterapia se usa como tratamiento coadyuvante al farmacológico (Álvarez et al., 2017, p. 2737).

Tratamiento cognitivo-conductual.

Vázquez, Muñoz y Becoña (2000) explican que:

Mucha de la investigación que se ha realizado hasta la actualidad sobre el tratamiento psicológico de la depresión ha tenido como tema central las terapias cognitivo-conductuales. Este tipo de intervenciones son activas (p.ej., se enseñan estrategias) y directivas (p.ej., se asignan tareas para casa), tiene metas específicas alcanzables y ayudan a proporcionar una nueva perspectiva al paciente (p. 429).

El primer programa de tratamiento importante que se desarrolló fue el de Lewinsohn (1974), basado en las formulaciones conductuales de depresión de Skinner (1953) y de Ferster (1973). Posteriormente, Lewinsohn y sus colaboradores han perfeccionado este tipo de tratamientos, así como Bellack, Hersen y Himmelhoch (1981), Rehm (1977). y McLean y Hakstian (1990). El interés de esta terapia se dirige a mejorar las habilidades sociales y de comunicación, incorporar en el repertorio del paciente conductas adaptativas tales como la aserción positiva y negativa, aumento de refuerzo positivo contingente a la respuesta de conductas adaptativas y disminución de experiencias de vida negativas (p. 430).

Entonces, en sí, lo que es la terapia cognitivo-conductual se va a describir como una forma de tratamiento psicológico, que va a ser enfocado en lo que es la vinculación del pensamiento y la conducta de la persona, y que, además, esta se puede aplicar en muchos ámbitos y problemas que presente el paciente, la cual también, por otro lado, va a ayudar a modificar los pensamientos, sentimientos y comportamientos negativos que él pueda presentar, pues esta suele usarse para tratar problemas como la ansiedad y la depresión.

Terapia interpersonal.

Otro tipo de método empleado para tratar la depresión, y que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de esta, es la terapia interpersonal, en comparación con otras que hayan sido propuestas y que no sean las conductuales o las cognitivo-conductuales. En primera instancia, se había desarrollado para que se pudiese llevar a cabo entre 12 y 16 semanas, y que solo fuese utilizada en personas con depresión unipolar no psicótica. Esta terapia tiene como objetivo identificar y averiguar la solución a las dificultades que tenga el paciente con depresión en su funcionamiento interpersonal, donde, fundamente, se incluyen penas no resueltas, disputas interpersonales, roles de transición y déficits interpersonales, como es el caso del aislamiento social que pueda presentar esta persona (Vázquez et al., 2000, p. 435).

Psicoterapia de apoyo

Con esta se trata de ayudar al paciente a mantener o recuperar, en lo mejor posible, su nivel de funcionamiento global, a pesar de las limitaciones que interpongan la enfermedad, la personalidad y las circunstancias que rodean al paciente, por lo que es necesaria en todos los casos.

Esta terapia tiene tres objetivos: identificar las dificultades y lo que este provocando estrés en el momento al paciente; identificar los mecanismos de afrontamiento de la persona y transformarlos en los más apropiados, y entrenar al paciente en técnicas de resolución de problemas partiendo de sus cualidades positivas (Álvarez et al., 2017, p. 2737).

Educación a pacientes y familiares.

A los pacientes que sufren de trastornos depresivos, puesto que dedican su atención a sucesos y sensaciones negativas, son más sensibles a las críticas, ya que sienten que no valen nada, porque presentan una autoestima comprometida, se les resulta difícil aceptar el apoyo o recibir ayuda. Ya que existe una relación compleja y en la vida familiar se da una lucha de los pacientes deprimidos junto a esta, puesto que ya anteriormente se determinó que la biología, la genética y los factores de riesgo pueden desempeñar una función importante en la etiología y el curso de la depresión, una diversidad de aspectos psicológicos, en especial la variante familiar, son factores cruciales. La familia ejerce una influencia fundamental en el origen y desarrollo de la enfermedad, por lo que de la forma que responda a la depresión afecta tanto la vida del paciente como de cada miembro importante de ella (Glick y Yalom, 1999, pp. 23-24).

Tratamiento Electroconvulsivo

En la terapia electroconvulsiva (TEC) se erige como alternativa, y lo que se emplea es una corriente eléctrica para tratar la depresión y otras enfermedades mentales; esta corriente eléctrica lo que va a provocar es una convulsión en el cerebro, ya que se cree que

la actividad convulsiva creada en el cerebro puede ayudar a este a reconectarse a sí mismo, lo cual ayuda a aliviar los síntomas. Existen datos de su efectividad en pacientes resistentes o con intolerancia a fármacos antidepresivos (Ramos et al., 2007, p. 403).

Mecanismo de acción.

En la revisión de los mecanismos de acción de la terapia electroconvulsiva (TEC), se descubrió que esta presenta diversas hipótesis, entre las cuales se encuentran 27 neurobiológicas y 23 psicológicas, siendo así que las hipótesis se han ido desacreditando progresivamente según estudios realizados, mientras que, gracias a estudios en animales y en humanos, se dio a conocer que esta terapia tiene múltiples y profundos efectos sobre los sistemas neurobiológicos cerebrales, dando lugar a numerosas hipótesis que están en continua investigación, tales como neurofisiológicas neuroendocrinas y neuroquímicas que compiten entre sí (Ríos y Vicente, 2001, p. 200).

Tabla 4. Mecanismos de acción de la terapia electroconvulsiva

Teorías psicológicas

- **Efecto placebo.**
- **Miedo castigo y desensibilización.**
- **Negación de la enfermedad.**
- **Alteraciones cognitivas.**

Teorías neurobiológicas

- **Anticonvulsiva.**
 - **Neuroendocrina.**
 - **Neurotransmisores.**
-

Nota: Ríos y Vicente (2001), p. 200.

Según Valenti et al. (2007):

Desde su introducción la terapia electroconvulsiva es un tratamiento usado en los trastornos afectivos, especialmente en las fases depresivas del trastorno

bipolar. El avance en su técnica lo ha convertido en una opción útil y actual tanto en el tratamiento de las fases agudas como en la prevención de las recurrencias. (p. 199)

En ese mismo sentido Valenti et al. (2007) sugiere que: “El episodio depresivo melancólico, tanto unipolar como bipolar, es la indicación principal de la TEC. A su vez, la TEC continúa siendo el tratamiento más efectivo para la depresión mayor y, particularmente, para la farmacorresistente”. (p .200).

De acuerdo con lo que se mencionó en los párrafos anteriores, queda claro que la terapia electroconvulsiva es una opción de tratamiento que puede contribuir mucho a mejorar la calidad de vida de las personas que padecen de trastornos depresivos, además de que esta técnica cuenta con la ventaja de que puede ser utilizada en varios tipos de depresión y que, al parecer, es una alternativa de tratamiento segura y bastante efectiva, por lo que puede resultar bastante útil su uso en los pacientes depresivos.

Tabla 5. Condiciones de la decisión de indicar o contraindicar la terapia electroconvulsiva

- El estado del paciente (gravedad y duración de la patología).
- La amenaza para la vida.
- La respuesta anterior a otros tratamientos o a la terapia electroconvulsiva.
- Los efectos adversos y contraindicaciones de otros tratamientos.
- El riesgo de no aplicar tratamiento.

Nota: Valenti et al. (2007), p. 204.

En cuanto a la eficacia de la terapia electroconvulsiva (TEC) en el tratamiento agudo de los episodios depresivos, está bien establecida, ya que puede ser utilizada en diferentes tipos de depresión e incluso en el trastorno depresivo mayor, obteniendo resultados

satisfactorios, pero no se debe olvidar que existen criterios a tomar en cuenta a la hora de ver si es o no factible aplicar esta terapia.

Tratamiento Farmacológico

El tratamiento farmacológico de la depresión se basa en el uso de los antidepresivos; estos deberán emplearse en episodios que vayan de moderados a severos, y en algunos casos específicos para los leves. Las guías de tratamiento sugieren que la decisión entre los distintos antidepresivos debe basarse en las características sintomáticas del cuadro depresivo, comorbilidades, efectos secundarios, interacciones farmacológicas y disponibilidad en el medio. Inclusive a la fecha, la gran mayoría de los fármacos utilizados para tratar esta enfermedad tienen una característica en común, la cual es la acción que ejercen sobre el sistema monoaminérgico, indistintamente del mecanismo de acción de cada uno, y es que el resultado final de todos es la regulación de alguno de los siguientes neurotransmisores: serotonina (5-HT), dopamina (DA), noradrenalina (NA) (Pérez, 2017, pp. 10-11).

Tabla 6. Efectos farmacológicos de los distintos grupos de antidepresivos

Grupo	Mecanismo de acción antidepresivo	Fármacos	Efectos clínicos	Efectos adversos comunes
ISRS	Inhibición de SERT	Fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, escitalopram	Antidepresivo, ansiolítico	Náusea, diarrea, boca seca, disfunción sexual, ansiedad inicial
IRSN	Inhibición de SERT y NAT	Venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnacipran	Antidepresivo, ansiolítico	Cefalea, insomnio, náusea, diarrea, hiporexia, disfunción sexual, aumento de tensión arterial
IRND	Inhibición de NAT y DAT	Bupropión (anfebutamona)	Antidepresivo, ansiolítico	Boca seca, constipación, náusea, hiporexia, insomnio, cefalea, ansiedad, aumento de tensión arterial
ISRN	Inhibición de NAT	Reboxetina, atomoxetina	Antidepresivo, ansiolítico	Hiporexia, insomnio, mareo, ansiedad, boca seca, constipación, náusea, disfunción sexual
AMT	Agonismo MT ₁ /MT ₂	Agomelatina	Antidepresivo, ansiolítico	Náusea, mareo, somnolencia, cefalea
A α ₂	Antagonismo α -2	Mirtazapina	Antidepresivo, ansiolítico	Aumento de apetito, boca seca, constipación, sedación, mareo, hipotensión
AIRS	Inhibición de SERT y antagonismo 5HT _{2A/2C}	Trazodona	Antidepresivo, ansiolítico, hipnótico	Náusea, edema, visión borrosa, boca seca, constipación, mareo, sedación, hipotensión
ATC	Inhibición de SERT y NAT	Amitriptilina, imipramina, desipramina	Antidepresivo, ansiolítico	Visión borrosa, constipación, aumento de apetito, boca seca, náusea, diarrea, fatiga, sedación, disfunción sexual, aumento de tensión arterial
MM	Inhibición de SERT, agonista 5-HT _{1A/1B/1D} , antagonista 5-HT ₇	Vortioxetina	Antidepresivo, procognitivo, ansiolítico	Náusea, cefalea, mareo, boca seca

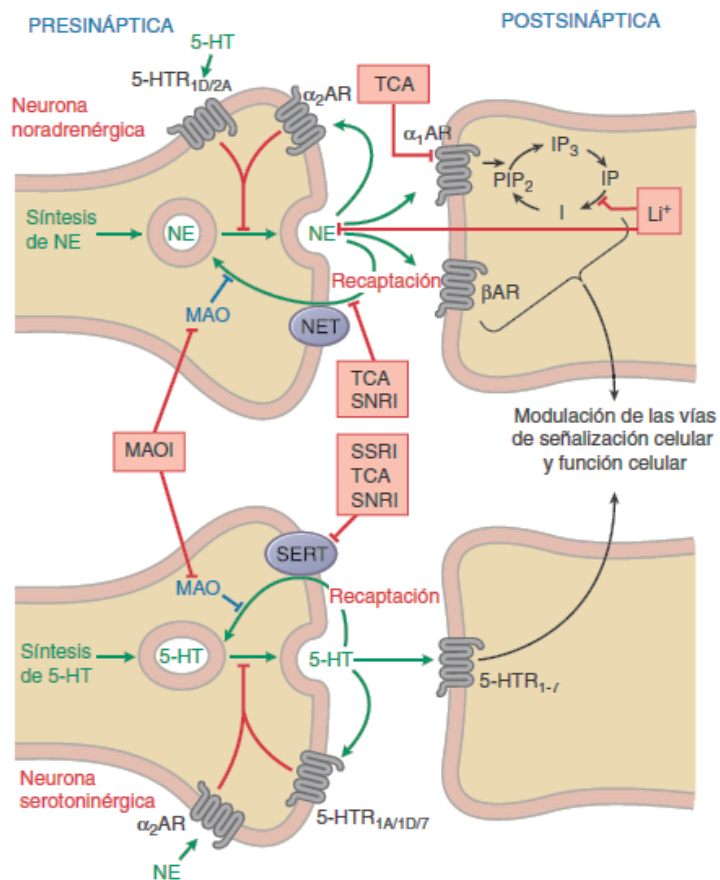
Nota: Pérez (2017), p. 10.

En cuanto a los episodios de la depresión mayor y la distimia, se pueden tratar de forma eficiente con diferentes tipos de fármacos antidepresivos. Aquí el tratamiento se va a dividir en tres fases: 1) fase aguda; 2) fase de continuación y 3) fase de mantenimiento. La primera fase se va a extender hasta que los síntomas hayan sido remitidos a un nivel considerable, con un promedio de alrededor de 20 semanas. En la segunda fase, esta es para evitar la recaída, por lo que va de entre 4 y 6 meses, y, por último, la fase final, necesaria para aquellos pacientes que presenten episodios depresivos recurrentes, con el fin de evitar la aparición de estos (Vázquez et al. 2000, p. 429).

Antidepresivos

Fue a partir de 1957 que los antidepresivos se incluyeron en el uso clínico de la psiquiatría, viendo cómo el empleo de la imipramina mejoraba los estados de ánimo de los pacientes. Luego, una década después, se introdujeron los demás antidepresivos tricíclicos (ATC). Posteriormente se empezaron a usar los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), y fue a mediados de los 80 cuando se dieron a conocer los primeros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y, con el transcurso del tiempo, se fueron descubriendo otros grupos de antidepresivos (Ortiz, 2002, p. 17).

Figura 6. Sitios de acción de los antidepresivos



Nota: Goodman y Gilman (2012), p. 399.

Antidepresivos tricíclicos

El grupo constituido por los antidepresivos tricíclicos (ATC o ADT) fue de los primeros que se dieron a conocer como fármacos para el tratamiento del trastorno depresivo; estos se usaron años atrás de forma considerable, dejando fármacos ya conocidos en la actualidad. En un principio la imipramina, perteneciente a este grupo, al igual que el resto de ATC, se utilizó como antihistamínico, después como antipsicótico y ahora se utiliza principalmente por sus propiedades antidepresivas. (Vela et al., 2003, p. 752).

Los ADT producen a corto plazo una reducción de la recaptación de la serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA), bloqueando además los receptores colinérgicos muscarínicos y los histaminérgicos (H1 y H2). Aunque todos ellos actúan sobre estos sistemas de neurotransmisión, desde el punto de vista clínico interesa conocer que algunos presentan mayor actividad NA (desipramina, maprotilina), mientras que otros son de acción fundamentalmente 5-HT (clorimipramina) (Ruiz y Rodríguez, 2005, p. 234).

Tabla 7. Rango de dosis diaria de los ATC para el tratamiento de la depresión

Antidepresivo	Dosis diaria (mg/día)
Imipramina	150-300
Amitriptilina	150-300
Clorimipramina	150-225
Maprotilina	150-225
Nortriptilina	50-150
Desipramina	150-300
Mianserina	30-90

Nota: Ruiz y Rodríguez (2005), p. 234.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Los antidepresivos IMAO van a actuar inhibiendo la monoaminoxidasa. Estos, en su momento, resultaron ser fármacos con gran eficacia, ya que se usaban principalmente para los trastornos por ansiedad, en los que predominara el síntoma de depresión, depresiones atípicas, trastornos de pánico y trastornos obsesivo-compulsivos. Sin embargo, cabe destacar que en la actualidad su utilización es prácticamente nula, debido a la gran cantidad de efectos secundarios e interacciones que presentan, además de que se dio la aparición de los modernos antidepresivos, con muchos menos efectos secundarios, y que resultaron ser más tolerados (Escalas et al., 2010, p. 487).

En cuanto al mecanismo de acción de estos fármacos, la monoaminoxidasa (MAO) es una enzima que se distribuye por todo el cuerpo; se encuentra en el interior de las células, y su función es inactivar aminas. Existen dos formas principales de MAO: A, que es la encargada de distribuir la noradrenalina y serotonina y B, que tiene poca afinidad por estas dos sustancias, y las dos isoenzimas van a metabolizar la dopamina. Estos fármacos lo que hacen es inhibir la acción de la monoaminoxidasa. A estos antidepresivos se les dice que son irreversibles, porque hacen una acción inhibitoria duradera de una o dos semanas sobre la MAO (Escalas et al., 2010, p. 487).

En resumen, los antidepresivos IMAO lo que hacen es inhibir la función de la monoaminoxidasa, que es la enzima encargada de degradar y metabolizar las hormonas noradrenalina y serotonina; de esta forma, estos fármacos lo que hacen es ejercer un efecto antagonista en los neurotransmisores monoaminérgicos, y cabe mencionar que los más importantes son la dopamina, la adrenalina, la noradrenalina y la serotonina, que juega un papel importante en las causas de la depresión.

Estos fármacos fueron de la primera clase de ellos con efectos antidepresivos relativamente específicos. Su uso se proyecta para las depresiones atípicas, y en otros casos como un tratamiento alternativo a los antidepresivos tricíclicos. Estos lo que harán es que van a bloquear una enzima que descompone los neurotransmisores. Van a ser eficaces en los

pacientes que presentan hiperansiedad y que experimentan una tendencia al sueño, o apetito excesivo. También se emplean para combatir el pánico, las fobias, los trastornos obsesivos compulsivos. Dentro de este grupo se encuentran el iproniazida la tranilcipromina, la isocarboxacida y la fenelcina. Entre los efectos secundarios son muy numerosos, y podemos encontrar: insomnio, inquietud, anorexia, sequedad de boca, estreñimiento, náuseas y vómitos, retención urinaria, impotencia transitoria, hipotensión, mareos, peligro de caídas, aumento de peso, tobillos hinchados (Estalovski, 2004, p. 54).

Antidepresivos Atípicos

Los antidepresivos atípicos, entre los cuales se encuentra bupropión, trazodone, mirtazapina y nefazodona, se usan en el tratamiento de la depresión y en algunas otras variantes del trastorno de ansiedad. Este grupo recibe esta denominación, debido a que no encaja en otras categorías, ya que presenta diferentes formas de actuar como, por ejemplo, el caso del bupropión, que es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina, mientras que la mirtazapina es un modulador de la serotonina y noradrenalina (Rodríguez, 2015, p. 40).

Por otro lado, Mendoza (2008) explica que:

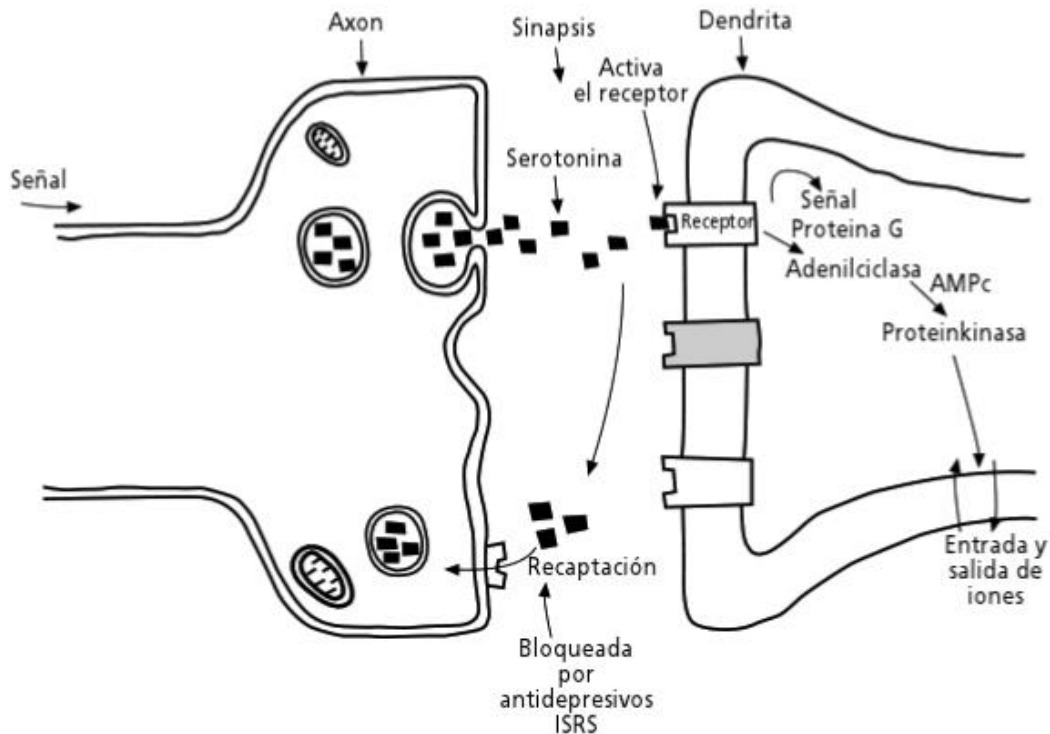
En este grupo se encuentran fármacos de estructura química y propiedades farmacológicas diferentes. Entre otros se puede mencionar la mianserina (dosis diaria: 30-60 mg), la mirtazapina (dosis diaria: 15-45 mg), la reboxetina (4-8 mg/día) y la anfebutamona (bupropión, 150-300 mg/día, por la mañana). La mianserina inhibe la captación retrógrada de noradrenalina y serotonina, aunque bloquea los receptores α_1 , 5HT₂ y H₁. Presenta pocos o nulos efectos antimuscarínicos por ausencia de una cadena lateral característica. La mirtazapina es un antidepresivo atípico parecido estructuralmente a la mianserina. La anfebutamona (bupropión) se usa sobre todo en el tratamiento de la adicción a la nicotina (p. 351).

En este sentido, los antidepresivos atípicos no son típicos, debido a que no forman parte de otras clases de antidepresivos. Estos son medicamentos únicos, ya que actúan de manera diferente a los otros antidepresivos; por eso no se pueden incluir en ninguno de los otros grupos. Sin embargo, estos van a aliviar la depresión, ya que afectan a los neurotransmisores químicos utilizados en la comunicación entre las neuronas cerebrales. Al igual que sucede con la mayoría de los antidepresivos, los atípicos funcionan al efectuar cambios en la química y la comunicación cerebral del circuito de neuronas que regula el estado de ánimo, para ayudar a aliviar la depresión.

Antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS)

En el caso de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), estos van a constituir un grupo de fármacos que van a poseer una estructura química diferente entre ellos mismos, pero con un efecto que va a ser similar, el cual consiste en reducir la velocidad a la que la serotonina es inactivada; es decir, esta hormona va a estar activa por más tiempo, ya que su mecanismo de acción es inhibir su recaptación, compensando así el déficit de esta sustancia que presentan los pacientes con depresión (Soutullo, 2005, pp. 72-73).

Figura 7. Mecanismo de acción de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS)



Nota: Soutullo (2005), p. 72.

En el momento en que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina fueron introducidos en el tratamiento de la depresión, significó un gran avance en la medicina, ya que su eficacia antidepresiva carece de producir los efectos secundarios y la toxicidad que tienen los antidepresivos tricíclicos (ATC), por lo que son mejor tolerados por los pacientes. Los ISRS comparten el efecto específico de provocar que se dé un bloqueo en la recaptación de serotonina por parte de la neurona presináptica, sin producir un efecto significativo sobre noradrenalina (NA) o dopamina (DA). (Sáiz y Montes, 2005, p. 234).

Tabla 8. Rango de dosis diaria de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para el tratamiento de la depresión

Antidepresivo	Dosis diaria (mg/día)
Fluoxetina	20-40
Fluvoxamina	50-300
Paroxetina	20-50
Sertralina	50-200
Citalopram	20-60
Escitalopram	10-20

Nota: Sáiz y Montes (2005), p. 235.

Entre los efectos adversos que pueden producir estos antidepresivos, que son muy parecidos para todos, los más comunes son de tipo gastrointestinal, como: náuseas, vómitos, diarreas, dispepsias; estos se van a presentar en los primeros días, con tendencia a remitir en las primeras semanas. Otros efectos que se pueden presentar son a nivel de sistema nervioso central, y los más frecuentes son cefalea, nerviosismo, insomnio, somnolencia y aumento de la ansiedad, que aparece sobre todo al inicio del tratamiento. En el tratamiento de mantenimiento, los efectos adversos derivados de la disfunción sexual son seguramente los más inconvenientes. En algunos casos se han reportado hiponatremias (Sáiz y Montes, 2005, p. 235).

Tabla 9 . Farmacología de los ISRS.

Variables farmacocinéticas de los ISRS					
Fármaco	T. máx	UAP	V _d (L/kg)	Metabolismo	t _{1/2} *
Fluoxetina	6-8 h	94.5%	20-42	CYP 2D6 [2D6-2C19-3A3/4]*	1-3 días (4-6)
Norfluoxetina	80 h	95%	40	CYP2D6 y CYP3A4 [2D6]*	7-15 días
Sertralina	4.5-8h	98.6%	25	CYP 2D6 y 3A3/4 [2D6]*	26 h (22-35)
Fluvoxamina	2-8 h	77%	> 5	CYP2D6 [1A2-2C19-3A3/4]]*	14.6 h (17-22)
Paroxetina	3-8 h	> 95%	13	CYP 2D6 [2D6]*	21 h
Citalopram	1-6 h	80%	12-16	CYP 2C19	33 h

Nota: Contreras y Mancillas (2005), p. 9.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina

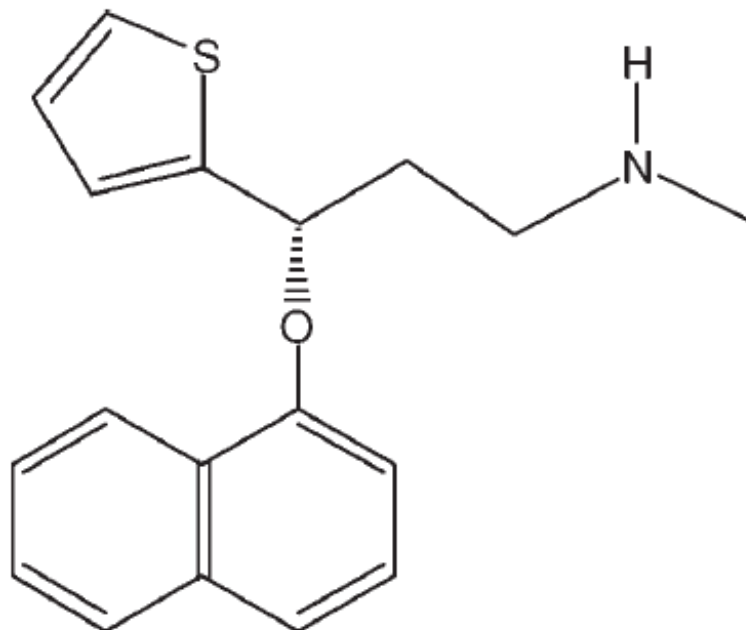
Entre los antidepresivos tricíclicos antiguos se daba que bloqueaban tanto los transportadores de serotonina como los de noradrenalina, pero, a consecuencia de una gran cantidad de efectos secundarios, se han aprobado medicamentos sin estructura tricíclica que inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina para usarse en el tratamiento de la depresión, trastornos por ansiedad y el dolor: la venlafaxina y sus metabolitos desmetilados, desvenlafaxina y duloxetina. La principal razón para el desarrollo de estos novedosos agentes fue dirigirse tanto a los transportadores de serotonina como a los de noradrenalina, de forma similar a los efectos de algunos antidepresivos tricíclicos, para mejorar la respuesta al tratamiento (p. 407).

Su mecanismo de acción se da por la inhibición tanto de los transportadores de serotonina como los de noradrenalina. Sin embargo, en la dependencia del fármaco, la dosis y la potencia para cada sitio, tales inhibidores provocan incremento de la neurotransmisión serotoninérgica o noradrenérgica, o ambas. De forma semejante a la acción de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, la inhibición inicial de los transportadores de serotonina genera activación de los autorreceptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1D}. Este efecto reduce la neurotransmisión serotoninérgica mediante un mecanismo de retroalimentación negativa, hasta que los autorreceptores serotoninérgicos son desensibilizados. Es entonces que la concentración aumentada de serotonina en la sinapsis puede interactuar con los receptores 5-HT postsinápticos (Goodman y Gilman, 2012, p. 407).

En el caso de la venlafaxina, inhibe, de manera más potente, la recaptación de noradrenalina que de serotonina. La capacidad de inhibir la recaptación de dopamina es 25 veces menor. Tiene una vida media que va de 4 a 10 horas. Esta se metaboliza a través del CYP2D6, pues ejerce una acción inhibitoria sobre este muy inferior a la de los ISRS, por lo que la probabilidad de interacciones es menor. Entre los efectos secundarios más comunes se dan, en las primeras semanas, náuseas y vómitos, que van a desaparecer posteriormente. Los efectos anticolinérgicos son menos usuales que con los ATC, manifestándose efectos adversos muy similares a los ISRS, que son: cefalea, insomnio, vértigo. Se debe tener cuidado con la posible elevación de la tensión arterial cuando se usan dosis mayores a los 300 mg/día. Las dosis eficaces de venlafaxina están entre los 75 y 375 mg/día, mostrando una respuesta dosis-dependiente (Goodman y Gilman, 2012, p. 407).

La duloxetina tiene una actividad equilibrada sobre ambas monoaminas; es un fármaco dual, ya que ejerce su acción inhibitoria en la recaptación serotoninérgica y noradrenérgica desde dosis bajas. Se ha expuesto que presenta una mayor afinidad sobre la recaptación de noradrenalina que sobre la serotonina. Además, posee una débil acción dopaminérgica, así como sobre los receptores muscarínicos, alfa1 adrenérgicos, histamínicos y opiáceos. Provoca efectos adversos más intensos que los ISRS, pero son transitorios y tienden a atenuarse con el tiempo. La incidencia de disfunción sexual es baja, y no se ha indicado incremento de peso con su empleo. Se ha señalado la posibilidad de respuestas hipertensivas con los IRNS, por lo que es prudente el seguimiento de la TA si se administran dosis elevadas (Sánchez, 2013, p. 48).

Figura 8. Estructura química de la duloxetina



Nota: Girardi et al. (2009), p. 178.

Tabla 10. Aspectos importantes de la duloxetina

DULOXETINA IRSN

- Efectos adversos: náuseas, mareos, sequedad de boca, somnolencia, estreñimiento, fatiga.
- No alteración de la función sexual, no aumento de peso, no influye en la conducción cardíaca. Puede aumentar la presión arterial.
- Contraindicado en insuficiencia hepática y renal grave.

Nota: Sánchez (2013), p. 48.

La duloxetina ha evidenciado ser eficaz en el tratamiento de la depresión con o sin dolor, y viceversa. Con duloxetina todos los tipos de dolor mejoran, desde el dolor neuropático diabético periférico, incluso la fibromialgia, hasta el musculoesquelético crónico, como el asociado a osteoartritis y problemas de la zona lumbar. Este fármaco no

solo es eficiente en depresión y dolor crónico, sino que lo es de igual forma en pacientes con síntomas de dolor crónico físico de depresión (Álvarez et al. 2017, p. 2733).

Tabla 11. Fármacos antidepresivos, consideraciones y posología

Fármaco	Dosis eficaz	Horario	Vida media	Particularidades
ISRS				
Fluoxetina	20-60 mg	Mañana	4-16 días	Más interacciones Vida media larga Antiobsesivo Aprobado en niños/adolescentes
Fluvoxamina	100-300 mg	Noche	17-22 h	Más interacciones Sedante Antiobsesivo
Paroxetina	20-50 mg	Mañana/noche	24 h	Anticolinérgico Sedante Vida media corta
Sertralina	50-200 mg	Mañana	26 h	Menos interacciones Antiobsesivo
Citalopram	20-40 mg	Mañana	33 h	Menos interacciones
Escitalopram	10-20 mg	Mañana	30 h	Menos interacciones Aprobado en niños/adolescentes
ISRN				
Venlafaxina	75-375 mg	Mañana ± mediodía	5-11 h	Importante ansiolítico Riesgo cardiovascular
Desvenlafaxina	50-100 mg	Mañana ± mediodía	9-13 h	Niveles en plasma más consistentes que con venlafaxina
Duloxetina	60-120 mg	Mañana ± mediodía	12 h	Eficaz en dolor neuropático

Nota: Álvarez et al. (2017), p. 2738.

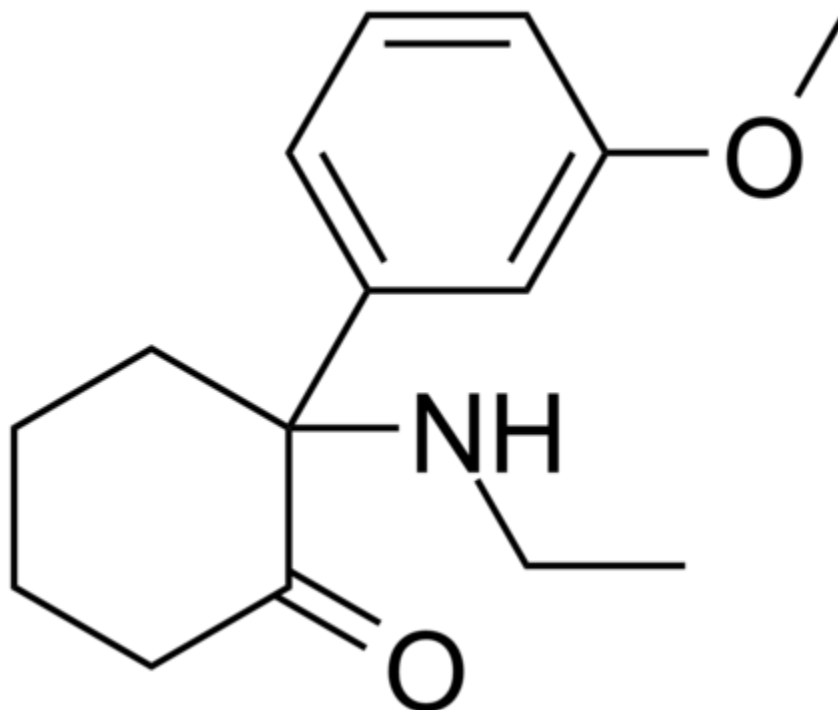
Ketamina

Generalidades

La ketamina fue sintetizada por primera vez por Calvin Stevens en 1963, con la intención de reemplazar al Sernyl (fenciclidina) por un producto más seguro y medicamento

más útil. Esta molécula fue seleccionada de entre unos doscientos derivados de la fenciclidina, al corroborar que era mucho menos tóxica que esta, su acción más rápida y breve y sus efectos psicoactivos fueron menos acentuados. Sin embargo, fue en 1965 que Edward Domino administró la ketamina por primera vez en humanos, y en 1970 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó su uso médico y veterinario. Es desde ese momento que se usa a nivel mundial, por considerarse como un anestésico seguro y eficaz. La patente pertenece a Parke Davis, que fue introducida al mercado con el nombre de Ketolar como anestésico de uso hospitalario, mientras que para uso veterinario la distribuye Rhône Merieux, con el nombre de Imalgéne (Downing, 2002, p. 178).

Figura 7. Molécula de ketamina



Nota: Goodman y Gilman (2012), p. 533.

Usos

Este fármaco se usa como anestésico de acción breve; se administra por vía intravenosa, pero también es eficaz si se usa mediante vía intramuscular, oral y rectal; produce una anestesia de tipo disociativa, en la cual el paciente puede estar consciente, pero

tiene una analgesia profunda, no responde a órdenes y tiene amnesia, pero puede tener los ojos abiertos, mover extremidades de manera involuntaria, presenta respiración espontánea y es insensible al dolor. Después de una dosis, la pérdida del conocimiento dura 10 a 15 minutos y la analgesia se mantiene durante 40-50 minutos; la amnesia puede durar de 1 a 2 horas después de la inyección inicial. Por otro lado, también está indicada como anestésico en ciertos procedimientos pediátricos, intervenciones obstétricas y ginecológicas, y ha mostrado resultados satisfactorios en la anestesia epidural durante el parto. En medicina veterinaria se usa como anestésico y, en países como Estados Unidos y Canadá, como droga de abuso (Fernández y Hernández, 2003, p. 65).

Tabla 12. Indicaciones y usos clínicos

<p>APROBADAS POR LA FDA</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Anestesia general <p>NO APROBADAS POR LA FDA</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Premedicación▪ Sedación y/o analgesia en situaciones especiales▪ Tratamiento del broncoespasmo rebelde▪ Analgesia en anestesia locorregional▪ Tratamiento del dolor agudo y crónico
--

Nota: López y Sánchez (2007), p. 52.

Tabla 13. Dosificación de la Ketamina

<i>Vía de administración</i>	<i>Dosis de inicio</i>	<i>Dosis óptima</i>	<i>Dosis máxima</i>
Vía oral	10-25 mg/6-8 h 0,2-0,5 mg/kg/8-12 h		200 mg/6 h
Vía sublingual	10-25 mg (2 ml) Mantener durante 2 minutos		
Vía subcutánea	2,5-25 mg Infusión: 0,05-0,5 mg/k/h		
Vía intravenosa	2,5-5 mg Infusión: 0,05-0,5 mg/k/h	Infusión: 0,125-0,3 mg/k/h 60 mg durante 4 h	
Vía subaracnoidea	1-2,5 mg/k/24 h		3,6 g/24 h

Nota: Neira y Ortega (2016), p. 295.

Por otro lado, uno de los avances más interesantes en el campo de la medicina, realizado en los últimos años, es en el que se da la utilización de la ketamina en el tratamiento de la depresión, en el cual ha sido contemplado que la administración de perfusiones de dosis subanestésicas de este fármaco pueden ejercer un efecto antidepresivo e inmediato en pacientes con depresión, depresión unipolar resistente al tratamiento y que, además, puede disminuir de forma inmediata los pensamientos suicidas en estos pacientes (Álvarez et al., 2017, p. 2735).

Fue ya hace más de 15 años que se publicó uno de los primeros ensayos clínicos controlados, en el cual se demostró, como prueba de concepto, que se producía una disminución de forma rápida, efectiva y significativa en la sintomatología de la depresión, la cual se generaba tras la administración de dosis de ketamina, un fármaco que lo que iba a hacer era modificar la neurotransmisión del glutamato (Pérez, 2017, p. 9).

Mecanismo de acción

El principal sitio de acción de la ketamina, a nivel central, aparentemente, es el sistema de proyección tálamo-neocortical. Este fármaco es un anestésico disociativo, que actúa bloqueando de forma competitiva a los receptores del Glutamato N-metil D-aspartato (NMDA). Su efecto clínico se debe casi por completo a este receptor, aunque también a su

acción de tipo NMDA no glutamérgica, colinérgico de tipo nicotínico y muscarínico, monoaminérgico y opioide, así como por su interacción con canales de calcio y de sodio. Por otro lado, se ha demostrado que la ketamina deprime la transmisión de impulsos en la formación reticular medular media, que son importantes en la transmisión de los componentes afectivos-emocionales de la nocicepción, desde la médula espinal hasta los centros cerebrales superiores (López y Sánchez, 2007, pp. 46-47).

Es decir, sus mecanismos de acción están mediados por la interacción que tiene con receptores opiáceos, monoaminérgicos y muscarínicos, la interacción con canales de calcio voltaje-dependientes, un efecto de tipo anestésico local y su efecto antagonista sobre los receptores NMDA, AMPA, kainato y ácido aminobutírico. De igual modo, inhibe la recaptación de serotonina y dopamina y los canales de sodio y potasio. Se supone que la reversión de la tolerancia de los opioides, mediante ketamina, se debe a la interacción entre los receptores NMDA, el óxido nítrico y los receptores opioides μ (Neira y Ortega, 2004, p. 215).

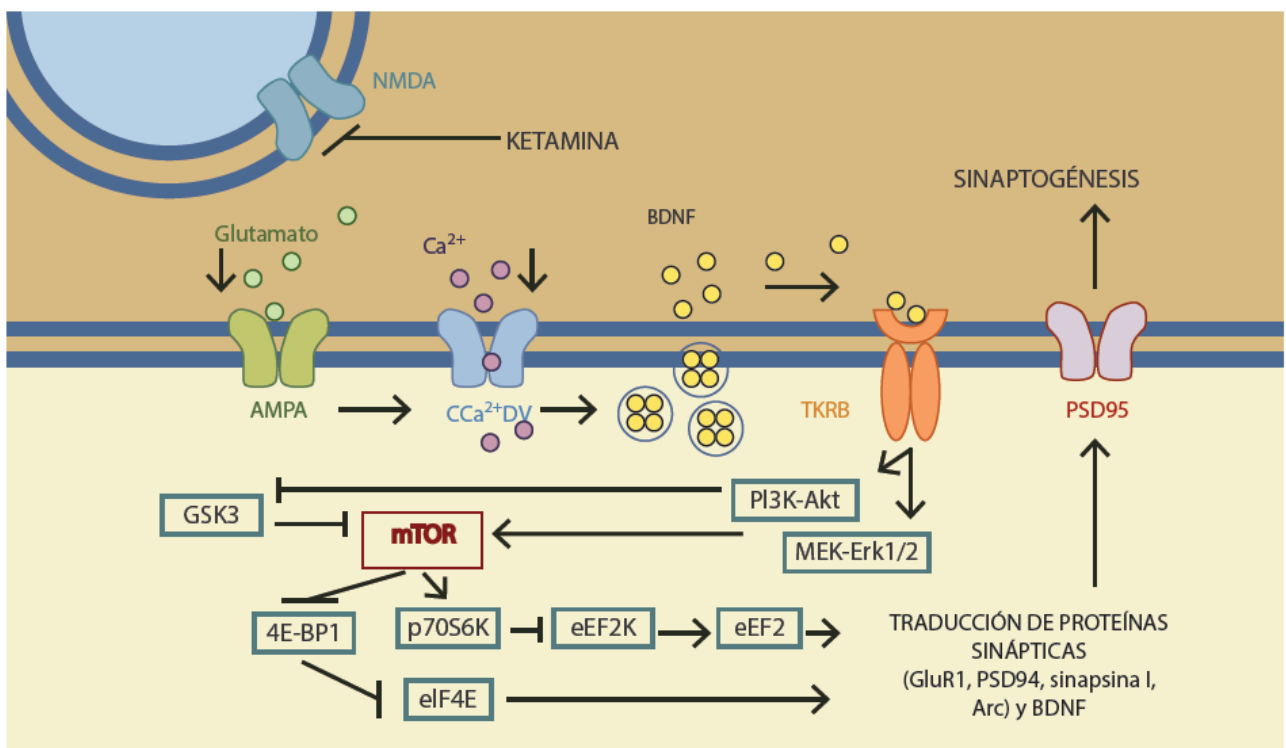
En resumen, este fármaco lo que va a tener es un efecto antagonista sobre los receptores NMDA, AMPA, kainato y ácido gamma-aminobutírico, por lo que estos mecanismos van a interactuar con los receptores opioides, que se van a unir a los receptores, para así incrementar la eficacia de los opioides, por otro lado, con los receptores monoaminérgicos, muscarínicos y nicotínicos y, por último, con los canales de calcio y sodio voltaje-dependientes. Además, induce la síntesis y liberación del óxido nítrico, inhibe la recaptación de la serotonina, induce la activación de la liberación de la dopamina, tiene un efecto tipo anestésico local, potencia la inhibición descendente y es capaz de restaurar el equilibrio fisiológico entre la inhibición del dolor y la facilitación (Neira y Ortega, 2016, p. 294).

Mecanismo de acción como antidepresivo

El mecanismo de acción antidepresiva propuesto para la ketamina, es el antagonismo de receptores tipo NMDA de glutamato; o sea, bloquea el receptor de glutamato NMDA

presináptico, lo que permite mayor liberación de glutamato que actuará en receptores AMPA. Tras actuar en AMPA, la despolarización celular ocasiona mayor entrada de calcio a través de los canales de calcio dependientes de voltaje, permitiendo la exocitosis de factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF). El BDNF activa receptores TrkB y, por ende, vías de señalización (PI3K-Akt, MEK/Erk1/2), las cuales activan posteriormente al complejo mTOR. El resultado final de estos mecanismos es un aumento en la traducción de proteínas sinápticas y de BDNF, responsables de la sinaptogénesis y efectos antidepresivos (Pérez, 2017, p. 14).

Figura 9. Mecanismo de acción antidepresiva de la ketamina



Nota: Pérez (2017), p. 14.

Efectos adversos

Debido a que la ketamina presenta efectos adversos a nivel de sistema nervioso, aparato cardiovascular y aparato respiratorio, para la descripción de estos, en el siguiente apartado se utilizará información obtenida del libro de Goodman y Gilman, 2012.

Sistema nervioso

La ketamina posee efectos sobre el comportamiento; el estado cataléptico inducido por este fármaco se acompaña de nistagmo con dilatación pupilar, salivación o lagrimeo y movimientos espontáneos de las extremidades, con un incremento del tono muscular; la ketamina aumenta el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal, con una mínima alteración del metabolismo cerebral. Por otro lado, algunos estudios han revelado que produce un incremento de la presión intraocular. Los efectos sobre la actividad convulsiva son variables, sin gran actividad que estimule o inhiba las convulsiones. El delirio, al despertar de la anestesia, es una complicación frecuente, y se caracteriza por alucinaciones, sueños vividos e ideas delirantes; puede provocar gran malestar en los pacientes. Los síntomas de delirio son más comunes en la primera hora después de la salida anestésica y aparecen con menos frecuencia en los niños (Goodman y Gilman, 2012, p. 539).

Aparato cardiovascular

Las dosis de inducción de ketamina suelen aumentar la presión arterial, la frecuencia cardíaca, y el gasto cardíaco de este último se puede incrementar hasta en un 25%. Los efectos cardiovasculares son indirectos, y es más factible que sean mediados por inhibición de la recaptación central y periférica de catecolaminas. Este fármaco tiene efecto inotrópico negativo directo y actividad vasodilatadora, pero estos efectos son contrarrestados casi siempre por una acción simpaticomimética indirecta. Si bien no se ha mostrado que sea arritmógena, sí incrementa el consumo del oxígeno miocárdico, y no es un fármaco adecuado en individuos con riesgo de isquemia miocárdica. (Goodman y Gilman, 2012, p. 539).

Aparato respiratorio

Los efectos que ejerce este fármaco sobre este sistema son tal vez la mejor indicación para su utilización. Las dosis de inducción de la ketamina provocan un descenso leve y transitorio de la ventilación por minuto; sin embargo, la depresión respiratoria es menos intensa que con los demás anestésicos generales. La ketamina es un broncodilatador muy fuerte, debido a su actividad simpaticomimética indirecta. Por este motivo, es un anestésico muy idóneo para pacientes con riesgo alto de broncoespasmo. La salivación que produce la ketamina se puede evitar de forma fácil con algún anticolinérgico, como el glucopirrolato (Goodman y Gilman, 2012, p. 539).

Tabla 14. Efectos secundarios de la ketamina

Como efectos menos frecuentes y deseables, se han observado:
<ul style="list-style-type: none"> • Incremento de la presión intraocular. • Fenómenos de despertar: alucinaciones, sueños, delirio, psicosis, confusión grave. • Anorexia, náuseas, vómitos. • Erupción cutánea. • Hiperglucemia. • Inhibición de la agregación plaquetaria sin traducción clínica. • Anafilaxia, hipertermia maligna. • Apnea, laringoespasmos, edema pulmonar, desaturación transitoria. • Dependencia y tolerancia, dependencia psicológica.

Nota: López y Sánchez (2007), p. 48.

Toxicidad

La muerte por toxicidad directa aguda es rara, pero puede alterar varias funciones cerebrales, como: percepción del color, memoria, atención, cognición, tiempo de reacción, y puede producir adicción psicológica. Las complicaciones de su uso prolongado son: hepatotoxicidad, taquicardia, fenómenos psicotomiméticos como euforia, disfasia, retraso psicomotor, pesadillas, juicio, alucinaciones visuales y auditivas, imagen corporal alterada y sedación; también produce mareos, diplopía, visión borrosa, vértigo, hipertermia, dolor abdominal, anorexia, trastornos del sueño, sudoración, náuseas, vómitos, eritema, riesgo de abuso y dependencia, cefalea, sensación de embriaguez, cansancio y confusión. La administración crónica se ha asociado a toxicidad urinaria con problemas como disuria, hematuria, cistitis intersticial, hidronefrosis, necrosis papilar, insuficiencia renal, también úlcera gástrica y lesión hepática. En el tratamiento frecuente y a largo plazo con ketamina, se ha reportado deterioro de la función cognitiva en pacientes con síndrome de dolor regional complejo (Neira y Ortega, 2016, p. 303).

Farmacocinética y metabolismo

En el caso del comienzo y la duración de una dosis de inducción de ketamina, estos aspectos están determinados por el mismo mecanismo de distribución y redistribución que los demás anestésicos parenterales. Esta molécula es metabolizada en el hígado a norketamina, que tiene una actividad reducida en el SNC, y la norketamina luego se metaboliza y elimina por orina y bilis. La ketamina tiene un volumen amplio de distribución y una depuración rápida, que la hace apropiada para la administración, por vía intravenosa, lenta y continua, sin una prolongación del tiempo de acción. La unión a proteínas es mucho menor y baja con la ketamina que con otros anestésicos parenterales. (Cruz et al., 2009, p. 69).

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En el siguiente capítulo se expondrán los aspectos de la metodología que se van a seguir, los criterios de inclusión y exclusión, y las categorías de análisis y fuentes de información utilizadas para el análisis respectivo de este trabajo.

Método

Para la realización de esta investigación se siguió una metodología del tipo revisión bibliográfica, ya que se enfoca en obtener, analizar toda la bibliografía en la cual se encuentre información relevante y de interés para sustentar la problemática planteada al inicio. Es por esto que es una revisión selectiva, donde la bibliografía obtenida en las diferentes fuentes como BINASS, SCIELO, PUBMED, Google Académico, entre otras, debe adecuarse a la finalidad de la investigación.

Criterios de inclusión

- Artículos de la efectividad de duloxetina en el trastorno depres resistente.
- Efectividad de ketamina en el trastorno depresivo resistente al tratamiento.
- Beneficios de usar ketamina como antidepresivo.
- Usos de ketamina en los diferentes tipos de depresión.
- Artículos del 2008 en adelante.
- En ninguno de los artículos usados establecían la edad; la mayoría se encontraba entre un rango de 16-80 años.

Criterios de exclusión

- Artículos que no contengan información de acuerdo con el tema de interés.

- Artículos que no sean de fuentes confiables.
- Artículos con más de 15 años de publicación.

Fuentes de información

En este apartado se enumeran los artículos científicos que se tomaron en cuenta para hacer la revisión bibliográfica.

Tabla 15. Fuentes de información

Año	Autor	Título	País	Descripción
2007	López y Sánchez.	Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico.	España.	La ketamina es un fármaco anestésico clásico escasamente utilizado en la actualidad para inducir o mantener anestesia, pero con una creciente indicación como analgésico para el tratamiento del dolor agudo y crónico.
2008	Ravindran, Eisfeld y Kennedy.	Combining mirtazapine and duloxetine in treatment-resistant depression improves outcomes and sexual function (La combinación de mirtazapina y duloxetina en la depresión resistente al tratamiento mejora los resultados y la función sexual).	Canadá.	La duloxetina, un inhibidor equilibrado de la recaptación de serotonina y norepinefrina con una eficacia antidepresiva comparable a la de los ISRS. La mirtazapina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico. Se examinó la efectividad y los efectos secundarios sexuales de agregar mirtazapina en pacientes que no respondieron a la monoterapia con duloxetina.
2010	Aan het Rot, Collins, Murrough, Perez,	Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression	Países Bajos	Una sola dosis subanestésica (intravenosa) IV de ketamina puede tener efectos antidepresivos rápidos en pacientes con depresión resistente al

	Reich, Charney and Mathew.	(Seguridad y eficacia de la ketamina intravenosa de dosis repetida para la depresión resistente al tratamiento).		tratamiento (TRD). En este estudio se prueba la tolerabilidad, la seguridad y la eficacia de la ketamina intravenosa abierta de dosis repetidas (seis infusiones durante 12 días) en 10 pacientes sintomáticos sin depresión resistente al tratamiento (TRC) sin medicación, que previamente habían mostrado una respuesta antidepresiva significativa a una dosis única.
2010	Li, Lee, Liu, Banasr, Dwyer, Iwata, and Duman.	mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists (La formación de sinapsis dependiente de mTOR subyace a los efectos antidepresivos rápidos de los antagonistas de NMDA).	Estados Unidos.	La rápida respuesta antidepresiva después de la administración de ketamina sugiere un posible nuevo enfoque para tratar los trastornos del estado de ánimo, en comparación con las semanas o meses requeridos para los medicamentos estándar. Sin embargo, no se han identificado los mecanismos subyacentes a esta acción de la ketamina (antagonista del receptor NMDA). La ketamina activa rápidamente la vía de la rapamicina (mTOR).
2010	Gándara, Agüera, Rodés, Montalbán y Herrero.	Combinación de mirtazapina más duloxetina: Una opción para el tratamiento de depresiones resistentes.	España.	La asociación de duloxetina más mirtazapina en el tratamiento de depresiones resistentes en condiciones de práctica clínica en pacientes que habían tomado o estaban tomando otros tratamientos: ISRS, un AD dual (venlafaxina, mirtazapina, duloxetina).
2010	Shelton, Osuntokun, Heinloth and Corya.	Therapeutic options for treatment-resistant depression	Estados Unidos.	La depresión resistente al tratamiento (TRD) presenta grandes desafíos tanto para los pacientes como para los médicos. No existe una definición

		(Opciones terapéuticas para la depresión resistente al tratamiento).		universalmente aceptada de TRD, pero los resultados del programa STAR * D (Alternativas de tratamiento secuencial para aliviar la depresión) del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) de EE. UU. Indican que después del fracaso de dos ensayos de tratamiento, las posibilidades de remisión disminuyen significativamente.
2010	Díaz, Ibrahim, Brutsche, Ameli, Henter, Luckenbaugh, and Zarate.	Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an NMDA antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder (Resolución rápida de la ideación suicida después de una infusión única de un antagonista de NMDA en pacientes con trastorno depresivo).	Canadá.	La ideación suicida es una emergencia médica, especialmente cuando es grave. Se ha realizado poca investigación sobre las intervenciones farmacológicas que podrían abordar este problema. Se ha informado que la ketamina, un antagonista de N-metil-D-aspartato (NMDA), tiene efectos antidepresivos en cuestión de horas. Examinamos los efectos de una dosis única de ketamina en la ideación suicida en sujetos con trastorno depresivo mayor (MDD) resistente al tratamiento.
2012	Rosso, Rigardetto, Bogetto, and Maina.	A randomized, single-blind, comparison of duloxetine with bupropion in the treatment of SSRI-resistant major depression (Una comparación aleatorizada, simple ciego, de duloxetina con bupropión en el tratamiento de la depresión mayor resistente a ISRS).	Italia.	El objetivo del estudio fue comparar dos compuestos de acción dual diferentes, en pacientes que no respondieron en dos ensayos antidepresivos consecutivos con ISRS; estos resultados preliminares parecen apoyar la hipótesis en pacientes que no responden a los ISRS.
2011	Koike, Iijima y Chak.	Involvement of AMPA receptor in both the rapid and sustained	Japón.	En el inicio más rápido de la acción de la ketamina, en comparación con los

		antidepressant-like effects of ketamine in animal models of depression (Participación del receptor de AMPA en los efectos antidepresivos rápidos y sostenidos de la ketamina en modelos animales de depresión).		antidepresivos recetados clínicamente, el efecto antidepresivo agudo de la ketamina está mediado por la estimulación de los receptores de amino-3-hidroxi-5-metiloxazol-4-propionato (AMPA).
2013	Monteggia, Gideons y Kavalali.	The Role of Eukaryotic Elongation Factor 2 Kinase in Rapid Antidepressant Action of Ketamine (El papel de la quinasa del factor 2 de elongación eucariótica en la acción antidepresiva rápida de la ketamina).	Estados Unidos.	Los efectos de la ketamina dependen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y la posterior activación del receptor de BDNF de alta afinidad, TrkB, y la supresión mediada por la ketamina de la actividad del receptor de NMDA en reposo conduce a la inhibición de la quinasa eEF2 y la posterior desfosforilación de eEF2.
2013	Zunszain, Horowitz, Cattaneo, Lupi, y Pariante.	Ketamine: synaptogenesis, immunomodulation and glycogen synthase kinase-3 as underlying mechanisms of its antidepressant properties (Ketamina: sinaptogénesis, inmunomodulación y glucógeno sintasa quinasa-3 como mecanismos subyacentes de sus propiedades antidepresivas).	Inglaterra.	Ensayos clínicos recientes han demostrado que el antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato, la ketamina, puede inducir una respuesta antidepresiva en cuestión de horas, y dura hasta 2 semanas. Este estudio se centra específicamente en los efectos de la ketamina en tres mecanismos moleculares que son relevantes para la depresión: sinaptogénesis, inmunomodulación y regulación de la actividad de la glucógeno sintasa quinasa-3.
2013	Rasmussen, Lineberry, Galardy, Kung,	Serial infusions of low-dose ketamine for major depression	Estados Unidos.	Las infusiones únicas de ketamina se han utilizado con éxito para lograr una mejoría en los pacientes deprimidos. Los efectos secundarios durante las

	Lapid, Palmer y Frye.	(Infusiones seriadas de ketamina en dosis bajas para la depresión mayor)		infusiones han sido comunes. No se sabe si las infusiones en serie o las tasas de infusión más bajas dan como resultado una mayor eficacia.
2013	Lara, Bisol y Munari.	Antidepressant, mood stabilizing and procognitive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression (Antidepresivo, estabilización del humor y efectos procognitivos de muy baja dosis de ketamina sublingual en la depresión unipolar y bipolar refractaria).	Brasil.	De acuerdo con los informes de los pacientes, la ketamina vía sublingual produjo efectos rápidos, claros y positivos, mejorando el nivel del estado de ánimo y la estabilidad, la cognición y el sueño en 20 pacientes (77%). La remisión se mantuvo en algunos pacientes después de dejar de tomar ketamina. Por lo tanto, la ketamina VLDS puede tener efectos de amplio espectro más allá de sus propiedades antidepresivas, con un rápido inicio de acción, alta eficacia, buena tolerabilidad y bajo costo, permitiendo un tratamiento prolongado, según sea necesario.
2013	Katalinic, Lai, Somogyi, Mitchell, Glue, y Loo.	Ketamine as a new treatment for depression: a review of its efficacy and adverse effects (La ketamina como nuevo tratamiento para la depresión: una revisión de su eficacia y efectos adversos).	Australia.	Dado el creciente interés en la ketamina como antidepresivo, es de gran importancia también evaluar los efectos adversos relacionados con su uso. Afortunadamente, estos efectos se han restringido principalmente al momento de la administración, desapareciendo por completo 60 minutos después.
2013	Murrough, Perez, Pillemer, Stern, Parides, aan het Rot y losifescu.	Rapid and longer term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression (Efectos antidepresivos rápidos ya largo plazo de las infusiones	Estados Unidos.	La ketamina tiene efectos antidepresivos rápidos; sin embargo, existe una comprensión limitada del curso temporal de los efectos de la ketamina más allá de una sola infusión.

		repetidas de ketamina en la depresión mayor resistente al tratamiento).		
2013	Salvadore y Singh.	Ketamine as a fast acting antidepressant: current knowledge and open questions (La ketamina como un antidepresivo de acción rápida: conocimiento actual y preguntas abiertas).	Estados Unidos.	Una dosis subanestésica intravenosa única de ketamina, un antagonista del receptor NMDA, ejerce efectos antidepresivos rápidos en pacientes con trastornos del estado de ánimo refractarios al tratamiento, y reduce la ideación suicida.
2013	Murrough, Iosifescu, Chang, Al Jurdi, Green, Perez, y Charney.	Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial (Eficacia antidepresiva de la ketamina en la depresión mayor resistente al tratamiento: un ensayo controlado aleatorizado de dos sitios).	Estados Unidos.	La ketamina, un antagonista del receptor de aspartato (NMDA), ha demostrado efectos antidepresivos rápidos, pero pequeños grupos de estudio y las condiciones de control inadecuadas en estudios previos han impedido una conclusión definitiva. Los autores evaluaron la eficacia antidepresiva rápida de la ketamina en un grupo grande de pacientes con depresión mayor resistente al tratamiento.
2014	Lapidus, Levitch, Perez, Brallier, Parides, Soleimani, y Murrough.	A Randomized Controlled Trial of Intranasal Ketamine in Major Depressive Disorder (Un ensayo controlado aleatorio de ketamina intranasal en el trastorno depresivo mayor).	Estados Unidos.	La ketamina, un antagonista del receptor de glutamato de N-metil-D-aspartato, administrada por vía intravenosa, ha mostrado efectos antidepresivos rápidos en pacientes con depresión resistente al tratamiento. El estudio actual se diseñó para probar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de la ketamina intranasal en pacientes con depresión, que habían fallado al menos en un ensayo antidepresivo previo.

2014	Fornaro, Martino, Mattei, Prestia, Vinciguerra, De Berardis y Fornaro.	Duloxetine-bupropion combination for treatment-resistant atypical depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (Combinación de duloxetina-bupropión para la depresión atípica resistente al tratamiento: un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo).	Italia.	Se evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de bupropión combinado versus placebo con duloxetina, como fármaco de referencia activo en pacientes con diagnóstico de depresión mayor DSM-IV, con características atípicas y antecedentes de resistencia al tratamiento.
2014	Serafini, Howland, Rovedi, Girardi, y Amore.	The role of ketamine in treatment-resistant depression: a systematic review (El papel de la ketamina en la depresión resistente al tratamiento: una revisión sistemática).	Italia	Al menos el 10-20% de los pacientes que sufren de depresión cumplen con los criterios de depresión resistente al tratamiento (TDR). En las últimas décadas, se ha hipotetizado un papel importante del glutamato en la modulación del estado de ánimo, y se ha demostrado que la ketamina, un antagonista no competitivo de los receptores de NMDA, es eficaz tanto en la TDM como en la TDR.
2016	Schoevers, Chaves, Balukova, Rot, y Kortekaas.	Oral ketamine for the treatment of pain and treatment-resistant depression (Ketamina oral para el tratamiento del dolor y la depresión resistente al tratamiento).	Países Bajos.	Estudios recientes con aplicación intravenosa (i.v.) de ketamina muestran un éxito notable, pero a corto plazo, en pacientes con TDM. Los estudios en pacientes con dolor crónico han utilizado diferentes aplicaciones de ketamina durante períodos de tiempo más prolongados. Esta experiencia puede ser relevante para las indicaciones psiquiátricas.
2016	Singh, Fedgchin, Daly, De Boer,	A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-	Estados Unidos.	La ketamina, un antagonista del receptor de glutamato de N-metil-D-

	Cooper, Lim, y Kurian.	frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression (Un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y con dosis de frecuencia de ketamina intravenosa en pacientes con depresión resistente al tratamiento).		aspartato, ha demostrado un efecto antidepresivo de inicio rápido en pacientes con depresión resistente al tratamiento. Este estudio evaluó la eficacia de la administración intravenosa de ketamina dos y tres veces por semana, para mantener los efectos antidepresivos iniciales en pacientes con depresión resistente al tratamiento.
2017	Mora, López, Villar, Palmer, y Rubio.	Ketamina en el tratamiento de la ideación suicida asociada a depresión resistente. A propósito de un caso.	España.	La ketamina es un anestésico con propiedades antagonistas del receptor NMDA que ha demostrado producir, a dosis subanestésicas, una mejoría rápida y firme de los síntomas depresivos y de la ideación suicida
2017	Kraus, Rabl, Vanicek, Carlberg, Popovic, Spies, y Willeit.	Administration of ketamine for unipolar and bipolar depression (Administración de ketamina para la depresión unipolar y bipolar)	Austria.	La ketamina constituye una opción de tratamiento novedosa, rápida y eficaz para pacientes que sufren depresión unipolar, bipolar, resistente al tratamiento, y presenta efectos antisuicidas rápidos y significativos.
2018	Daly, Singh, Fedgchin, Cooper, Lim, Shelton, y Drevets.	Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial (Eficacia y seguridad de la esketamina intranasal complementaria al tratamiento con antidepresivos orales en la depresión resistente al	Estados Unidos.	Evaluar la eficacia, la seguridad y la dosis-respuesta del clorhidrato de esketamina intranasal en pacientes con depresión resistente al tratamiento (TRD).

		tratamiento: un ensayo clínico aleatorizado.		
--	--	--	--	--

Nota: Elaboración propia (2018).

Categorías de análisis

Seguidamente, se expondrán las categorías de análisis para la investigación:

Tabla 16. Categorías de análisis

Categoría	Definición
Mecanismo de acción.	Se define como el conjunto de procesos bioquímicos y fisiológicos que explican la forma en que actúan los medicamentos en el organismo para producir una respuesta (Betés, s.f., p. 2)
Usos.	Proviene del latín <i>usus</i> , el término <i>uso</i> hace referencia a la acción y efecto de usar, hacer servir una cosa para algo, ejecutar o practicar algo habitualmente (Pérez y Merino, 2009).
Beneficios.	Del latín <i>beneficium</i> ; un beneficio es un bien que se hace o se recibe. El término también se utiliza como sinónimo de utilidad o ventaja (Pérez y Merino, 2009).
Efectividad.	Se describe como la capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera. Además, expresa la medida del impacto que un procedimiento determinado tiene sobre la salud de la población (Lam y Hernández, 2008, p. 5).

Nota: Elaboración propia (2018).

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El capítulo presentado a continuación se desarrollará de acuerdo con las categorías de análisis descritas en el capítulo III.

Categoría 1. Mecanismos de acción

En el siguiente apartado se realizará la evaluación del mecanismo de acción de la ketamina como antidepresivo, de acuerdo con la información obtenida, correspondiente al 16% (n=4) de los artículos seleccionados.

En el estudio realizado por los autores Li et al. (2010), denominado La formación de sinapsis dependiente de mTOR subyace a los efectos antidepresivos rápidos de los antagonistas de NMDA, ellos establecen que la ketamina activa de forma rápida la vía de señalización de la rapamicina (mTOR) en mamíferos, lo que lleva a un aumento rápido y sostenido de las proteínas asociadas a la sinapsis, además del aumento del número y la función de las nuevas sinapsis en la columna vertebral y corteza prefrontal de las ratas, lo que representa un mecanismo para las acciones antidepresivas rápidas de la ketamina. Por otro lado, indican que estos efectos resultan en una elevada neurotransmisión de 5-HT, un objetivo principal de los antidepresivos tradicionales, aunque este último puede tomar semanas o meses para inducir una respuesta terapéutica.

También señalan que la caracterización adicional de estas acciones del bloqueo del receptor de NMDA, y las vías de señalización que estimulan la señalización de mTOR, que median la rápida inducción de sinapsis en la corteza prefrontal, proporcionará nuevas dianas terapéuticas para el desarrollo de fármacos antidepresivos.

Además, el estudio Participación del receptor de AMPA en los efectos antidepresivos rápidos y sostenidos de la ketamina en modelos animales de depresión, de Koike, Iijima y Chaki (2011), refiere que la estimulación de los receptores AMPA puede ser un mecanismo común para los rápidos efectos antidepresivos de los agentes dirigidos a los sistemas glutamatérgicos, como los receptores NMDA y los receptores mGlu; por otro lado el aumento

en la expresión del receptor de AMPA por el bloqueo de los receptores NR2B pueden jugar un papel clave en el efecto antidepresivo sostenido de la ketamina. En otras palabras, la activación directa del receptor AMPA puede jugar un papel importante tanto en los efectos antidepresivos rápidos como sostenidos de la ketamina.

También, en el artículo El papel de la quinasa del factor 2 de elongación eucariótica en la acción antidepresiva rápida de la ketamina, publicado en 2013, por Monteggia, Gideons y Kavalali, mencionan que el factor de alargamiento eucariótico 2 quinasa (eEF2K) media un rápido efecto antidepresivo, debido a que muestra que la supresión, mediada por la ketamina de la actividad del receptor de NMDA en reposo, conduce a la inhibición de la quinasa eEF2 y la posterior desfosforilación de eEF2, y al aumento de la síntesis de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF); es decir, causa una disminución en la fosforilación de eEF2, que normalmente impide la traducción de proteínas, lo que sugiere una desrepresión de la traducción del ARN mensajero BDNF.

Estos hallazgos sugieren un correlato conductual y clínicamente relevante de la represión dendrítica a través del bloqueo de los receptores NMDA en reposo, y destacan la regulación de la transmisión de BDNF dependiente de la quinasa eEF2 como un posible objetivo para la acción antidepresiva.

Por otra parte, los autores Zunszain et al. (2013), en su estudio Ketamina: sinaptogénesis, inmunomodulación y glucógeno sintasa quinasa-3 como mecanismos subyacentes de sus propiedades antidepresivas, refieren que la ketamina es capaz de aumentar los niveles de glutamato extracelular en la corteza prefrontal (PFC), mediante la inhibición del receptor de NMDA en las interneuronas GABAérgicas, que a su vez desinhiben la transmisión de glutamato. Además, la ketamina puede mejorar el rendimiento del receptor AMPA.

Por esto, el antagonismo de la ketamina en el receptor glutaminérgico NMDA es el primer paso en una cascada de eventos, que incluyen un rápido aumento en la liberación

presináptica de glutamato, una estimulación de las conexiones excitatorias a nivel regional y un cambio importante en la plasticidad y conectividad sináptica.

Además, en el estudio mencionado anteriormente, de los autores Zunszain et al. (2013), también mencionan que la administración de ketamina a ratones inhibe la GSK-3, una cinasa cerebral que, curiosamente, también es un objetivo de los agentes estabilizadores del estado de ánimo, lo que demuestra que la fosforilación de GSK-3 inducida por ketamina es necesaria por sus propiedades antidepresivas. GSK-3 está, de hecho, involucrada en la misma vía que mTOR; además, también se ha demostrado que la inhibición de GSK-3 por ARN de interferencia corta o por agentes farmacológicos aumenta BDNF, lo que implica GSK-3 en la sinaptogénesis. Sin embargo, el rol completo de GSK-3 todavía no se entiende claramente.

Por todo lo mencionado anteriormente, son varios los mecanismos que al parecer intervienen en la actividad antidepresiva de la ketamina y, por lo visto, son favorables y beneficiosos ya que, debido a cómo actúan, su acción y efecto son rápidos, si bien algunos todavía necesitan más estudios para ser esclarecidos, para determinar si como actúan en los animales lo hacen en las personas, y hasta ahora se han visto beneficiosos en el tratamiento de la depresión.

Categoría 2. Usos

En el siguiente apartado se realizará la descripción de los usos de la ketamina en depresión, de acuerdo con la información obtenida, correspondiente al 24% (n=6) de los artículos seleccionados.

Según López y Sánchez, en el estudio Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico, del 2007, establecen que la ketamina es un fármaco anestésico clásico escasamente utilizado en la actualidad para inducir o mantener anestesia, pero con una creciente indicación como analgésico para el tratamiento del dolor agudo y crónico. La utilización de ketamina como analgésico en dolor agudo y crónico ha tenido un aumento en

los últimos años, y ha superado con creces la anterior indicación. Se trata de un fármaco neuromodulador, con un mecanismo de acción múltiple, que aporta notables beneficios en casos de dolor intratable, en particular de tipo neuropático y que, a dosis subanestésicas, puede ser administrado por vía oral, intranasal o transdérmica, con un elevado perfil de seguridad y escasos efectos adversos.

Sin embargo, recientemente a la ketamina se le descubrió que, además de las indicaciones mencionadas anteriormente, podía tener actividad antidepresiva, y en la actualidad se está evaluando a este fármaco como una posible alternativa de tratamiento para pacientes que presenten trastornos depresivos de difícil manejo; por otro lado, se están explorando y estudiando diferentes vías de administración, para poder emplear este fármaco como terapia para la depresión.

De acuerdo con los autores Rasmussen et al., en Infusiones seriadas de ketamina en dosis bajas para la depresión mayor, del 2013, las infusiones en dosis bajas en serie con ketamina se asociaron con un efecto antidepresivo seguro y eficaz en aquellos pacientes que padecían de trastornos depresivos mayores. Sin embargo, ellos establecen que las futuras investigaciones clínicas de la ketamina, para la depresión, deben centrarse en optimizar la frecuencia de infusión y mejorar la seguridad y eficacia de las infusiones de ketamina de continuación, para prevenir las recaídas, así como en la búsqueda de parámetros de dosificación óptimos.

Por otra parte, en el 2017, los autores Kraus et al., en el estudio Administración de ketamina para la depresión unipolar y bipolar, mencionan que el tratamiento con ketamina ofrece la posibilidad de un alivio seguro y rápido de la depresión, en el trastorno depresivo unipolar y bipolar, con altas tasas de respuesta y efectos antisuicidas pronunciados. Además, refieren que este fármaco podría, por lo tanto, agregarse a la caja de herramientas de medicamentos antidepresivos para tratar a pacientes gravemente enfermos y con depresión suicida, y que la ketamina se puede usar sin interrumpir los antidepresivos actualmente estables.

Por otro lado, ellos refieren que el principal problema sin resolver es que sus efectos son transitorios y, hasta ahora, no existen métodos establecidos para prolongar los efectos antidepressivos de la ketamina. La ketamina podría, por lo tanto, encontrar su aplicación principal en el tratamiento antisuicida agudo y antidepressivo en emergencias psiquiátricas y en sujetos con depresión severa, resistentes a los antidepressivos actualmente disponibles. Sin embargo, existen estrategias candidatas amigables y rentables para prolongar la eficacia, como dosis repetidas de ketamina por vía intranasal, sublingual u oral. En este sentido, las reacciones adversas potenciales a los medicamentos, como la tolerancia o la dependencia a la ketamina, deben considerarse cuidadosamente.

En el estudio de los autores Lara, Bisol y Munari (2013), llamado Antidepressivo, estabilización del humor y efectos procognitivos de muy baja dosis de ketamina sublingual en la depresión unipolar y bipolar refractaria, exponen que la ketamina en dosis muy bajas vía sublingual produjo efectos rápidos y robustos sobre el estado de ánimo, el sueño y la cognición en alrededor de un 75% de los pacientes, con muy buena tolerabilidad en la mayoría de los casos. Además, algunos pacientes conservaron su respuesta terapéutica incluso después de interrumpir el tratamiento con ketamina, que puede estar asociado con los fuertes cambios neuroplásticos producidos por la ketamina, como se muestra en estudios con animales, pero son necesarias observaciones más largas y sistemáticas. También se necesitarán más estudios para establecer la duración del tratamiento (a corto plazo, a largo plazo), el intervalo óptimo entre dosis y para caracterizar mejor su seguridad y tolerabilidad.

En otro estudio, denominado Un ensayo controlado aleatorio de ketamina intranasal en el trastorno depresivo mayor, en el 2014, los autores Lapidus et al. mencionan que una dosis única de 50 mg de ketamina, administrada por vía intranasal, se asociaba con una respuesta antidepressiva rápida en pacientes con trastorno depresivo mayor, que habían fallado al menos en un ensayo antidepressivo previo; además de que se observó un efecto antidepressivo significativo de la ketamina 40 minutos después de la administración, y hubo una gran diferencia en la gravedad de la depresión entre las condiciones de tratamiento en el resultado primario de 24 horas.

Este estudio proporciona la primera evidencia aleatoria y controlada de que la ketamina intranasal es segura, bien tolerada y eficaz, para la rápida reducción de los síntomas depresivos en pacientes con TDM y al menos una resistencia al tratamiento leve.

Schoevers et al., en el 2016, en su estudio Ketamina oral para el tratamiento del dolor y la depresión resistente al tratamiento, indican que los resultados sugieren que la ketamina oral en las dosis descritas de 1,25 mg / kg oral durante 2 semanas puede ser bien tolerada; en otro caso describen los efectos sobre el dolor, la ansiedad y la depresión, con el caso de un paciente de hospicio que fue tratado diariamente con 40 mg de ketamina oral, la cual alivió las tres quejas. También mencionan a pacientes gravemente enfermos y deprimidos, quienes mostraron mejoras significativas durante 1 o 2 semanas después de una dosis oral única de 0,5 mg / kg de ketamina. Sin embargo, pocas personas han estudiado sistemáticamente sus posibles consecuencias a largo plazo.

Además, ellos exponen que se necesita investigación adicional que incluya ciencia básica, estudios de aceptabilidad y factibilidad y perspectivas éticas. En primer lugar, la ketamina plantea preocupaciones, como su potencial de uso indebido, que justifican un control sólido. Existe la necesidad de estudios que examinen los efectos a largo plazo del uso repetido de ketamina, que también tengan en cuenta las rutas orales e intramusculares, tanto los efectos terapéuticos a corto como a largo plazo, así como los posibles efectos secundarios de una duración más prolongada del tratamiento con ketamina.

Es por esto que es muy importante investigar más a fondo cómo usar correctamente este fármaco para tratar la depresión, ya que todavía no se ha establecido de forma correcta de hacerlo; también tener en cuenta un uso controlado, debido a que su uso inadecuado puede acarrear problemas por el hecho de que también puede ser utilizado como una droga de abuso, y los pacientes podrían llegar a generar dependencia, además de que se desconocen los efectos que puede traer si este se usa a largo plazo.

Según los estudios anteriores, estos demuestran que la ketamina puede ser utilizada para tratar varios tipos de depresión, lo cual es beneficioso para los pacientes, ya que podrían

optar por una terapia diferente y, al parecer, más efectiva que las convencionales; además de que se están estudiando otras vías de administración aparte de la de intravenosa, lo cual también es importante, porque no siempre puede ser factible aplicarla de esta forma pues, incluso si se implementa, por ejemplo, la vía oral, o incluso la intranasal, los mismos pacientes podrían aplicarse el tratamiento, caso contrario de la administración intravenosa, que necesita de personal adecuado para aplicarla, y puede resultar doloroso e incómodo para algunos pacientes.

Ahora bien, al poder ser usada de forma alternativa para tratar la depresión de forma eficaz, los pacientes se verán beneficiados con un mejor control de los problemas que genera el padecer de depresión, que afecta la calidad de vida de los que la sufren, por el hecho de que si se sienten mejor van a poder integrarse a sus actividades diarias, en su trabajo, con su familia y, no solo eso, sino ser más productivos para el país, ya que el control de esta enfermedad implicaría economía para la nación en cuanto a gastos por incapacidades. Esto le cuesta dinero al país porque, según un informe emitido por la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), en el 2016, solo en ese año la Caja otorgó 77.769 incapacidades por depresión, y esta cifra representó para la institución una inversión de ¢1.400 millones solo en este rubro, sin contar los medicamentos o las atenciones médicas o psicológicas.

Categoría 3. Beneficios

En el siguiente apartado se realizará la descripción de los beneficios de utilizar ketamina como antidepresivo, de acuerdo con la información obtenida, correspondiente al 20% (n=5) de los artículos seleccionados.

Los autores Aan het Rot et al., en el estudio Seguridad y eficacia de la ketamina intravenosa de dosis repetida para la depresión resistente al tratamiento, del 2010 nos dicen que, entre los beneficios, se encuentra administrarla en pacientes que presentan depresión resistente, pues ellos sugieren que la viabilidad de la administración repetida de ketamina por vía intravenosa en un grupo de pacientes con trastorno depresivo resistente, previamente habían mostrado una respuesta favorable a una sola infusión de ketamina por vía intravenosa,

además de que se toleraban bien seis infusiones intravenosas de ketamina tres veces por semana, durante 40 minutos, a una dosis de 0.5 mg / kg. Ningún paciente informó efectos secundarios mayores levemente molestos en ningún momento, por lo que de ketamina intravenosa con dosis repetidas IV es segura.

También, los efectos secundarios relacionados con el tratamiento fueron mínimos, y solo aproximadamente el 10% de pacientes experimentaron inquietud, cefalea o taquicardia significativa. Otros efectos reportados son hipertensiones breves, bradicardia, aumento o disminución de la presión arterial, debilidad o fatiga, visión borrosa, y todos se reportaron de leves a moderados. Además, sugieren que los pacientes que responden a una dosis inicial de ketamina IV generalmente mantienen su respuesta durante el tiempo que reciben dosis adicionales y al menos 6 días después de eso.

De acuerdo con el estudio publicado en el 2013, La ketamina como un antidepresivo de acción rápida: conocimiento actual y preguntas abiertas, de los autores Salvadore y Singh, se menciona que la ketamina es capaz de inducir un efecto antidepresivo robusto en pacientes con trastornos depresivos, que antes eran refractarios al tratamiento estándar con antidepresivos orales y al tratamiento con TEC. El efecto antidepresivo, después de una infusión intravenosa única de dosis subanestésicas de ketamina, tiene un inicio en cuestión de horas y se mantiene durante un promedio de 4 a 7 días; la evidencia reportada en la literatura, de estudios con dosis únicas y múltiples de ketamina, también muestra que algunos sujetos podrían ser capaces de sostener la respuesta durante semanas o meses.

Sin embargo, aún deben abordarse varios problemas fundamentales relacionados con el uso de ketamina en la depresión, como la identificación de una estrategia de dosificación eficaz para mantener los efectos antidepresivos.

En el estudio La ketamina como nuevo tratamiento para la depresión: una revisión de su eficacia y efectos adversos, de los autores Katalinic et al., del 2013, mencionan que, si bien la ketamina produce efectos adversos psicotomiméticos y psiquiátricos de forma consistente, estos se han restringido al momento de la administración o inmediatamente

después. Además, no se ha encontrado que la gravedad de estos efectos sea sustancialmente diferente entre las dosis o los modos de administración. Por lo tanto, fuera del uso recreativo, no ha habido informes de efectos adversos persistentes con los usos subanaestésicos de la ketamina.

En cuanto a efectos adversos físicos, no se han reportado efectos adversos significativos en estudios de dosis bajas de ketamina en ensayos antidepresivos, hasta la fecha. Muchos han informado sobre una variedad de efectos físicos transitorios, como mareos, dolor de cabeza, náuseas, diplopía, somnolencia y mareos; pero estos síntomas tienden a ser dependientes de la dosis, son benignos y se limitan principalmente al período de la infusión o durante un breve período de tiempo.

Por otra parte, existen preocupaciones sobre el potencial de dependencia a través del uso repetido o prolongado de ketamina. Ciertamente, los estudios de la población que utiliza drogas recreativas han encontrado que los usuarios de ketamina desarrollan antojos por la droga, tolerancia fisiológica, y posiblemente un síndrome de abstinencia al cesar la ketamina. El desarrollo de tolerancia fisiológica se sugiere para individuos que han sido sometidos a anestesia repetida con ketamina. Sin embargo, siguieron que a sujetos sanos que habían participado en ensayos controlados con dosis subanestésicas de ketamina y encontraron que, hasta 6 meses después de la exposición, no había evidencia de antojos de ketamina o el uso de esta fuera del estudio de investigación.

La ketamina parece ser un buen fármaco como alternativa para tratar la depresión, principalmente durante crisis que puedan desarrollar los pacientes, por su efecto antidepresivo inmediato, además de que este parece no producir efectos adversos significativos o graves en los pacientes, y los que provoca tienden a desaparecer rápido; sin embargo es importante considerar que podría existir la posibilidad de desarrollar dependencia por la ketamina, aunque no se han reportado casos en los pacientes en los que se les ha aplicado como tratamiento; este es un aspecto que se debe tomar mucho en cuenta y valorar si su uso es factible y en qué casos lo es.

También hacen referencia a que la ketamina, como un antidepresivo, ha encontrado que sus efectos terapéuticos persisten mucho más allá de su vida media de 2,5 a 3 horas. Sin embargo, aunque la mayoría de los estudios encontraron una alta eficacia antidepresiva con la ketamina, estos efectos a menudo disminuyeron al final del período de seguimiento (hasta 10 días). Por lo general, los efectos antidepresivos no persistieron más allá de 1 a 2 semanas después de una dosis única.

Esto establece que se pueden administrar varias dosis de ketamina y que van a ser eficaces para combatir la depresión; sin embargo, es importante evaluar los factores riesgos-beneficios que esto podría implicar, ya que se deben evaluar los efectos adversos que su uso prolongado podría generar, además de que podría representar riesgos de abuso más grandes si los pacientes llegaran a generar dependencia por el fármaco. En teoría esto no pasa, por ser dosis muy bajas las que utilizan, pero aun así este aspecto no se debe descuidar, y se debe incorporar un control adecuado de su uso.

De acuerdo con los autores Murrough et al., en el estudio Efectos antidepresivos rápidos y a largo plazo de las infusiones repetidas de ketamina en la depresión mayor resistente al tratamiento, del 2013, describen que: 1) el efecto antidepresivo de la ketamina es evidente y muy temprano en el curso del tratamiento, 2) la ketamina ejerce un efecto de amplio espectro sobre los síntomas individuales de la depresión, y 3) la respuesta rápida a la primera infusión es altamente predictiva de una respuesta sostenida a las infusiones subsiguientes. Además, sugieren que los pacientes que se benefician de un curso de infusiones repetidas de ketamina manifestarán una mejora rápida en la depresión, que luego se mantiene durante el tratamiento, y que las infusiones repetidas producen una respuesta antidepresiva más duradera, en comparación con una infusión única, incluso después de que las infusiones se suspenden.

En otro sentido, con respecto a los efectos secundarios, los cambios disociativos y psicotomiméticos asociados con la ketamina solo se presentaron de forma aguda (durante e inmediatamente después de las infusiones) y fueron generalmente leves y bien tolerados. Se observó un aumento en los síntomas disociativos durante la administración de ketamina, que

volvió a los valores iniciales en las 4 horas posteriores al inicio de la infusión. En ningún momento ningún participante evidenció efectos psicotomiméticos clínicamente significativos resultantes de la ketamina (v. gr.: paranoides, delusiones, alucinaciones). Otros efectos adversos fueron generalmente leves. Los más comúnmente informados, durante el período de 4 horas después de cada infusión, incluyeron sensación extraña o irreal, sensaciones anormales, visión borrosa y sensación de sueño o somnolencia. No hubo evidencia de un aumento en la severidad de estos efectos durante el período de infusión de 12 días, ni tampoco correlación entre los efectos disociativos agudos o los efectos psicotomiméticos de la ketamina y la respuesta al tratamiento antidepresivo.

Por otra parte, en el 2016, el estudio Ketamina en el tratamiento de la ideación suicida asociada a depresión resistente. A propósito de un caso, de los autores Mora et al., exponen que la ketamina es un anestésico antagonista del receptor NMD; a dosis subanestésicas (0,5 mg/kg de peso), produce una mejoría de la ideación suicida con un comienzo de acción rápido e intenso y con unos efectos secundarios mínimos. La mejora de la ideación suicida puede producirse con una infusión única (desde el minuto 40 hasta el minuto 230), pero se puede prolongar el efecto si se utiliza un régimen de perfusiones repetidas de ketamina.

Con la información expuesta anteriormente, esta demuestra que la utilización de ketamina en los trastornos depresivos cuenta con varios beneficios, no solo es eficaz, rápida y bien tolerada por los pacientes, presenta efectos a largo plazo, también expone que no se producen efectos secundarios significativos, porque estos suelen ser leves y desaparecen rápidamente; por último que trata la depresión que no presenta mejoría con otros fármacos antidepresivos y que, además, es efectiva para tratar la ideación suicida, que es una de las complicaciones graves que puede generar padecer de esta enfermedad, por lo que este fármaco resulta ser una buena opción de tratamiento para los trastorno depresivos, principalmente en el caso de crisis; sin embargo, se debe investigar más a fondo si es factible para usarse por tiempo indefinido como tratamiento regular.

Categoría 4. Efectividad

En el siguiente apartado se comparará la efectividad de la ketamina con respecto a la duloxetina en el trastorno depresivo mayor, de acuerdo con la información obtenida, correspondiente al 40% (n=10) de los artículos seleccionados.

Los autores Ravindran, Eisfeld, y Kennedy, en el 2008, mediante el estudio La combinación de mirtazapina y duloxetina en la depresión resistente al tratamiento mejora los resultados y la función sexual, exponen que se examinó la efectividad de agregar mirtazapina en pacientes que no respondieron a la monoterapia con duloxetina; ellos habían completado previamente un ensayo de 8 semanas de monoterapia con duloxetina, y aún no había respuesta antidepresiva. Observaron que la combinación de duloxetina y mirtazapina parece ser una estrategia farmacológica útil y bien tolerada para mejorar la respuesta antidepresiva.

De acuerdo con los autores Gándara et al., del 2010, llamado Combinación de mirtazapina más duloxetina: Una opción para el tratamiento de depresiones resistentes, mencionan que parece que una combinación de mirtazapina más duloxetina es una opción para el tratamiento de depresiones resistentes, en pacientes que no respondieron a solo la administración de duloxetina, y la asociación de mirtazapina más duloxetina puede ser útil en algunos casos de depresión con mala respuesta previa a otros tratamientos, incluyendo asociaciones de antidepresivo u otros fármacos, pues hay razones farmacodinámicas para pensar que su uso asociado puede potenciar la neurotransmisión 5HT y NA, más de lo que teóricamente se hubiese logrado mediante la utilización de un antidepresivo “dual” potente por sí solo.

En cuanto a la tolerabilidad, destacan los casos en los que se presentan varios efectos adversos juntos, generalmente de tipo adrenérgico o serotoninérgico, y menos casos que sufren síntomas aislados, como ansiedad, insomnio, aumento de peso, somnolencia... En general, las observaciones de respuesta y remisión tienden a ser peores en los pacientes en los que se observa algún tipo de intolerancia. Asimismo, los abandonos del tratamiento se

relacionan esencialmente con los efectos adversos, y en algunos de ellos no hubo una respuesta clínica relevante a lo largo del seguimiento.

Muchas veces la presencia de efectos secundarios complica las terapias, ya que estos también afectan el estado del paciente como sus actividades diarias, el desempeño en su trabajo, la convivencia con familiares o amigos, porque puede suceder que no se sienta a gusto, entre otros inconvenientes, y es por eso que se tratan de implementar tratamientos en los que los efectos secundarios sean mínimos. Por otro lado, es de suma importancia que los pacientes no abandonen los tratamientos que se les indican, y es importante educarlos para que, si se presenta el caso, consulten con el médico, para que este pueda evaluar si aumenta dosis o la cambia por otro medicamento que sea más eficaz.

Por otra parte, los autores del estudio Opciones terapéuticas para la depresión resistente al tratamiento, Shelton et al., del 2010, mencionan el tratamiento con duloxetina en combinación con otros fármacos, en pacientes que no respondieron de forma satisfactoria al tratamiento solo con duloxetina, como la combinación con reboxetina, que produjo una tasa de respuesta del 45.3% al 76% en los pacientes. Por otro lado, mencionan la terapia dual de duloxetina con bupropión en pacientes afectados por TDR, la cual reveló que el 30% de esos pacientes logró la remisión cuando se trató con una combinación.

Sin embargo, en el estudio de los autores Rosso et al., cuyo nombre es Una comparación aleatorizada, simple ciego, de duloxetina con bupropión en el tratamiento de la depresión mayor resistente a ISRS, del 2012, sugieren que “la duloxetina se administró inicialmente a una dosis de 60 mg / día con aumento de la dosis después de 3 días a una dosis diaria de 120 mg”; ellos mencionan que esta estrategia de cambio de un ISRS a duloxetina 120 mg / día es efectiva en los pacientes, pues se encontraron tasas relativamente altas de respuesta y remisión en los grupos de tratamiento. También sugieren que la mejora podría haber sido influenciada por el uso de benzodiazepinas, que se permitió durante las primeras dos semanas de tratamiento, pero se ha centrado en los síntomas depresivos centrales.

Por otro lado, de acuerdo con los autores Fornaro et al., en Combinación de duloxetina-bupropión para la depresión atípica resistente al tratamiento: un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, del 2014, exponen que la duloxetina 60-120 mg / día más una cápsula de liberación sostenida de bupropión en pacientes que han presentado resistencia al tratamiento, ninguno de ellos pacientes respondió tan pronto, como en 2 semanas; además, se dio el caso que mostraron un empeoramiento de la depresión, y también mostraron SAE; es decir, ideación suicida emergente, a pesar de ser adherentes a los medicamentos, por lo que indica que la combinación con bupropión no demostró ninguna ventaja clara.

Finalmente, el antidepresivo estándar duloxetina, o su combinación con bupropión, está claramente más allá de los objetivos (y posibilidades) de este estudio, y debería ser suficiente para notar la complejidad del fenómeno. Se deben hacer estudios adicionales sobre el tema, para permitir conclusiones más sostenibles y confiables sobre la efectividad real y la tolerabilidad del bupropión, como una estrategia de aumento para casos de TRD que no responden a la duloxetina.

Por otro lado, en el 2010, los autores Díaz et al., en el estudio Resolución rápida de la ideación suicida después de una infusión única de un antagonista de NMDA en pacientes con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento, mencionan que sujetos con trastorno depresivo mayor diagnosticado resistente al tratamiento recibieron una infusión de ketamina; ellos tenían una ideación suicida sustancial, y mejoraron significativamente en 230 minutos, por lo que la rapidez de esta mejora en la ideación suicida y la magnitud del efecto es especialmente notable, dado el estado de resistencia al tratamiento de los pacientes estudiados.

La ideación suicida, en el contexto del trastorno depresivo mayor, mejoró dentro de los 40 minutos de una infusión de ketamina, y permaneció mejorada hasta cuatro horas después de la infusión. Ellos establecen que los estudios futuros con ketamina en la ideación suicida están justificados, debido a su impacto potencial en la salud pública, ya que el hecho de sacar a un paciente rápido, de tener pensamientos suicidas, es de suma importancia, porque

esta es una conducta que toman muchos enfermos depresivos, y una de las consecuencias más graves que resultan de no poder controlar, de manera adecuada, esta enfermedad, y que es una de las causas que cobra muchas vidas al año.

Además, los autores Murrough et al, del estudio denominado Eficacia antidepresiva de la ketamina en la depresión mayor resistente al tratamiento: un ensayo controlado aleatorizado de dos sitios, en el 2013, mencionan que, en pacientes resistentes al tratamiento con síntomas depresivos de moderados a severos y persistentes, observaron que una única dosis baja de ketamina se asoció con un efecto antidepresivo de inicio rápido, documentaron mejoras notables en las valoraciones de la gravedad de la depresión administradas por el médico, y autoinformadas por el paciente 24 horas después de la infusión de ketamina. Los respondedores de ketamina generalmente mantuvieron las ganancias durante varios días, más allá del punto de tiempo de 24 horas.

El efecto antidepresivo grande y rápido, que observaron en pacientes con un historial de tres o más ensayos antidepresivos fallidos, es especialmente significativo, dado el mal pronóstico de mejora con los tratamientos antidepresivos actualmente disponibles en la depresión mayor resistente al tratamiento. Estos hallazgos sugieren que la ketamina es segura a corto plazo para los pacientes deprimidos no psicóticos, cuando se administra a una dosis subanestésica de 0,5 mg / kg durante 40 minutos. Es importante tener en cuenta que la seguridad y la eficacia de la ketamina en la depresión más allá de una sola infusión son, en gran parte, desconocidas, y que la responsabilidad de abuso y otras preocupaciones de seguridad asociadas con la ketamina dictan un enfoque cauteloso para su aplicación, y que se requieren investigaciones futuras para probar los efectos antidepresivos de la ketamina más allá de una sola administración, para caracterizar su perfil de seguridad a largo plazo.

En el 2014, los autores Serafini et al., en su estudio El papel de la ketamina en la depresión resistente al tratamiento: una revisión sistemática, exponen que la ketamina ejerce un efecto antidepresivo rápido y sostenido en pacientes con trastorno depresivo resistente (TDR). Esto indica las propiedades antidepresivas activas y rápidas de esta medicación, en el TDR, considerando que la ketamina es una opción farmacológica novedosa y prometedora

para tratar a los pacientes con TDM y TRD, en contraste con la acción retardada de los medicamentos antidepresivos actualmente disponibles, que requieren varias semanas antes de actuar.

Sugieren que la ketamina puede considerarse una opción válida para el trastorno depresivo resistente, en función de sus ventajas, en términos de un rápido inicio de acción (por ejemplo: en la mayoría de los pacientes después de una sola infusión) sobre los síntomas depresivos centrales y la desesperanza. También exponen que la ketamina es eficaz para reducir el suicidio en pacientes con TDR. Específicamente, la ideación suicida en pacientes con TDR mejoró después de unos minutos de infusión de ketamina, y se mantuvo estable hasta 4 horas después de la infusión.

Por otro lado mencionan que, como la ketamina oral tiene una biodisponibilidad deficiente en comparación con la formulación intramuscular, la evidencia limitada investigó las propiedades antidepresivas de la formulación intramuscular de ketamina, e informan que a sujetos con depresión mayor divididos aleatoriamente en tres grupos (tomando ketamina intravenosa en la dosis de 0.5 mg / kg, ketamina intramuscular en la dosis de 0.5 mg / kg y ketamina intramuscular en la dosis de 0.25 mg / kg, respectivamente), los síntomas depresivos, según la evaluación de HDRS, se redujeron en 58.86%, 60.29% y 57.36% en cada grupo, dos horas después de la inyección de ketamina, y se observó una mejoría durante tres días.

La eficacia y la tolerabilidad de la ketamina también han sido confirmadas por algunos informes de casos, donde encontraron una mejora constante en las calificaciones depresivas a dosis bajas repetidas (a intervalos semanales durante 10 meses) de ketamina intramuscular. Los autores también informaron que después de la interrupción de la ketamina no hubo recurrencia de la depresión. Sin embargo, es de gran importancia, para los clínicos, probar la seguridad y la tolerabilidad de la ketamina, incluso más allá de la primera infusión de ketamina.

En el 2016, el trabajo Un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y con dosis de frecuencia de ketamina intravenosa en pacientes con depresión resistente al tratamiento, los autores Singh et al, exponen que, la ketamina, en una comparación contra placebo, administrada por vía intravenosa a 0,5 mg / kg de peso corporal, ya sea dos o tres veces por semana, pareció comparativamente eficaz, tanto para lograr un inicio rápido como para mantener la eficacia antidepressiva en pacientes con depresión resistente al tratamiento durante el período de evaluación de 15 días, para el criterio de valoración principal de eficacia. La mejora fue similar en los dos grupos de frecuencia.

Como generalmente se prefiere una administración de tratamiento menos frecuente para reducir la carga y los costos clínicos y del paciente, este resultado, junto con otros datos adquiridos, sugiere que el régimen de tratamiento dos veces a la semana administrado de 4 a 6 semanas puede inducir y mantener (hasta el día 15) un efecto antidepressivo robusto en la población de depresión resistente al tratamiento. En general, ambos regímenes de tratamiento fueron tolerables, con una atenuación significativa de los eventos adversos disociativos en infusiones repetidas. Se necesitan estudios de los efectos sostenidos durante periodos más largos.

Por otra parte, los autores Daly et al., en el presente año (2018), en el estudio Eficacia y seguridad de la esketamina intranasal complementaria al tratamiento con antidepressivos orales en la depresión resistente al tratamiento: un ensayo clínico aleatorizado, evaluaron pacientes con trastorno depresivo resistente, definido como respuesta inadecuada a 2 o más antidepressivos; se asignaron dosis de esketamina el enantiómero S de la ketamina de 28, 56 o 84 mg, dos veces por semana ellos observaron un efecto de tratamiento clínicamente significativo el efecto antidepressivo fue rápido en el inicio y relacionado con la dosis, con una relación significativa entre la dosis de esketamina y respuesta antidepressiva observada después de 1 semana de tratamiento.

La duración de la eficacia pareció ser más corta con la dosis de 28 mg, administrada dos veces por semana. Los resultados sugieren que la mejoría de los síntomas depresivos se pueden mantener con una frecuencia más baja (semanalmente o cada 2 semanas) de la

administración de esketamina. Las dosis intranasales de 56 y 84 mg de esketamina produjeron niveles plasmáticos de esketamina, que se encuentran en el rango farmacocinético alcanzado por la administración intravenosa de esketamina, 0,2 mg / kg, que produjo un resultado clínico similar al informado para la ketamina intravenosa, 0,5 mg / kg. En general, las dosis de esketamina evaluadas en este estudio (28, 56 y 84 mg) parecieron ser seguras, sin que se observaran problemas de seguridad nuevos o inesperados, y la mejora en los síntomas depresivos, a pesar de la frecuencia reducida de la dosificación, hasta 2 meses después de la cesación de la dosificación de esketamina. Por esto, la respuesta pareció persistir durante más de 2 meses, con una frecuencia de dosificación más baja. Los resultados respaldan la investigación adicional, acerca de la eficacia intranasal de la esketamina para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, en ensayos más grandes.

Con base en la información mencionada anteriormente, se puede demostrar que la ketamina es más efectiva que la duloxetina para tratar el trastorno depresivo resistente, ya que solo en un caso se mencionó que la duloxetina fuera efectiva y diera resultados positivos, y aun así, se menciona que se pudo haber debido a que se administró en conjunto con otros fármacos, además de que para esto también se tuvieron que aumentar las dosis; además, cabe recalcar que en los demás estudios este fármaco resultaba ser efectivo solo si se combinaba con otro, ya que inicialmente no se había alcanzado el objetivo terapéutico cuando se administró solo; sin embargo, se menciona que en una de las combinaciones se reportaron más efectos secundarios, y esto puede resultar muy incómodo para el paciente, haciendo que pueda abandonar el tratamiento y acarrear graves consecuencias.

Por otra parte, en todos los estudios de ketamina se mencionó que era efectiva y rápida para tratar la depresión resistente, y este efecto se describía como grande y rápido con una sola administración, además de que se mantenía varios días. Como ventajas cabe destacar, además de la rapidez y efectividad, la tolerancia de los pacientes, que se necesitaba una sola dosis para observar mejorías, que estas dosis eran muy bajas, por lo cual no se presentaban efectos secundarios significativos, además de que se podían administrar dosis repetidas.

Otro aspecto es que la ketamina es efectiva en la ideación suicida, una de las complicaciones difíciles de controlar, y que presenta un riesgo grave para los pacientes; por último, hacer referencia a que incluso si se administra ketamina vía intranasal en pacientes que no habían respondido a otros tratamientos, su efecto también es rápido, ya que se podría considerar que no, por no ser aplicado de forma intravenosa, con lo que se demostró que también puede ser muy efectiva, inclusive por otras vías.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el siguiente capítulo se recalcan las conclusiones obtenidas con base en los objetivos expuestos en el capítulo I, las cuales responden a las preguntas centrales de la investigación; además, se exponen recomendaciones dirigidas a varias entidades, profesionales en salud y estudiantes.

Conclusiones

- Se concluye que, con respecto al mecanismo de acción, por el cual la ketamina funciona como antidepresivo, es el que se da por el bloqueo ejercido sobre los receptores NMDA y, debido a esto, se da el efecto terapéutico de forma rápida.
- También, que hay otras vías y mecanismos, aparte del bloqueo de NMDA, que intervienen en la acción de este fármaco, para que se dé esta respuesta.
- Así mismo, que estas investigaciones de los diferentes mecanismos proporcionarán la identificación de nuevas dianas terapéuticas y posibles objetivos para el desarrollo de fármacos, para una acción antidepresiva efectiva.
- Además, que en el bloqueo de ciertos receptores pueden estar involucrados también en un papel clave, en el efecto antidepresivo sostenido y rápido de la ketamina.
- Se analizó que la ketamina, además de ser un fármaco indicado como anestésico y analgésico, es efectiva para tratar distintos tipos de depresión, incluida la depresión mayor, e incluso la que presenta problemas de resistencia para otros fármacos, y puede resultar como una nueva opción terapéutica efectiva y segura.

- Se señaló que, además de su aplicación intravenosa para tratar trastornos depresivos, este fármaco puede presentar otras vías de administración.
- Estas otras vías podrían representar una forma de medicación más fácil de utilizar para los pacientes con esta enfermedad.
- Son varios los beneficios que puede tener este fármaco como antidepresivo, ya que, a dosis muy pequeñas, resulta ser de rápida acción, efectivo, bastante seguro y bien tolerado por los pacientes.
- Si bien puede provocar efectos secundarios, estos resultan leves y no son persistentes, pues tienden a desaparecer rápidamente.
- Además, los efectos adversos que produce son dosis-dependientes, y estos son muy bajos, por lo que son mínimos y poco molestos para los pacientes.
- Es efectiva en depresión resistente, donde otros fármacos no lo han sido, su acción se da en cuestión de horas y se puede mantener por días, incluso semanas y meses, con infusiones repetidas.
- También, al ser dosis subanestésica, esta parece no producir dependencia en los pacientes que se han sometido al tratamiento.
- Además, reduce rápidamente la ideación suicida en pacientes con depresiones severas.
- La duloxetina, en algunos casos, no resulta ser efectiva para tratar el trastorno depresivo resistente.

- Por otro lado, la ketamina sí ha demostrado que resulta ser un fármaco muy efectivo, puede ser usado como una alternativa de tratamiento para tratar estos casos complicados y difíciles de manejar.
- No se han reportado casos en los que no haya sido efectivo este tratamiento hasta el momento.
- Incluso, demostró ser efectiva mediante otra vía de administración, no solo por medio de infusiones intravenosas, por lo que podría resultar en una mejor opción de tratamiento.

Recomendaciones

Estudiantes de farmacia

Realizar proyectos de investigación cuantitativos y cualitativos en relación con los tratamientos farmacológicos ya utilizados y los nuevos con opciones diferentes, en pacientes que presentan trastornos depresivos, tanto a nivel privado como público a nivel nacional.

Farmacéuticos

Se les recomienda estar en constante actualización con respecto al uso de nuevas estrategias farmacológicas, para tratar los trastornos depresivos, con el fin de poder darles recomendaciones farmacológicas a los pacientes.

Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica

Realizar charlas de actualización farmacéutica continuas con respecto a temas de los posibles nuevos tratamientos.

Caja Costarricense de Seguro Social

Se le recomienda a la institución realizar capacitaciones continuas a todo el profesional de salud, en nuevas terapias farmacológicas.

Población en general

Se les recomienda, a los pacientes con depresión, que deben tomarse o administrar los medicamentos tal y como los indica el médico, además de que deben informarle al médico cuando sienten que los medicamentos no están causándoles un efecto terapéutico efectivo.

Área investigativa

Con respecto al desarrollo de nuevas investigaciones relacionadas, es recomendable tomar en cuenta que se deben realizar estudios sobre la ketamina en tratamiento antidepresivo, para establecer nuevas dosis, rango terapéutico, frecuencia de dosis, determinar el tiempo adecuado de tratamiento, si se puede usar como tratamiento crónico o solo como agudo, y establecer con más exactitud todos estos parámetros.

Referencias

- Aan het Rot, M., Collins, K., Murrough, J., Pérez, A., Reich, D., Charney, D. and Mathew, S. (2010). Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biological psychiatry*, 67(2), 139-145.
- Aawell, B. R., Salvadore, G., Furey, M., Marquardt, C. A., Brutsche, N. E., Grillon, C. and Zarate, C. (2012). Synaptic potentiation is critical for rapid antidepressant response to ketamine in treatment-resistant major depression. *Biological psychiatry*, 72(7), 555-561.
- Alberich, S., Martínez, M., López, P., Zorrilla, I., Núñez, N., Vieta, E. y González, A. (2017). Eficacia y seguridad de la ketamina en depresión bipolar: una revisión sistemática. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 10(2), 104-112.
- Álvarez, M. (2011). Migración y depresión mayor en los adolescentes de la parroquia Luis Cordero en el año 2010-2011. (Tesis de Maestría). Ecuador: Universidad del Azuay.
- Álvarez, M., Pereira, V. y Ortuño, F. (2017). Tratamiento de la depresión. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(46), 2731-2742.
- Ball, S., Desai, D., Zhang, Q., Thase, M. and Perahia, D. (2013). Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in major depressive disorder: a review with expert commentary. *Drugs in Context*: 212245. doi:10.7573/dic.212245.
- Bailey, R., Mallinckrodt, C., Wohlreich, M., Watkin, J. y Plewes, J. (2006). Duloxetina en el tratamiento del trastorno depresivo mayor: comparaciones de seguridad y eficacia. *Revista de la Asociación Médica Nacional*, 98 (3), 437.

- Bella, M., Fernández, R. y Willington, J. (2010). Intento de suicidio en niños y adolescentes: depresión y trastorno de conducta disocial como patologías más frecuentes. *Revista Scielo*, 108(2), 124-129.
- Berenzon, S., Lara, M., Robles, R. y Medina, M. (2013). Depresión: estado del conocimiento y la necesidad de políticas públicas y planes de acción en México. *Revista Salud Pública de México*, 55, 74-80.
- Berbesi, D. y Segura, A. (2009). Factores sociodemográficos y eventos vitales asociados con la mejoría clínica de pacientes con depresión. *Investigaciones ANDINA*. Recuperado de <http://digitk.areandina.edu.co/repositorio/handle/123456789/332>
- Betés, M. (s.f.). Introducción a la farmacología. Conceptos generales. Recuperado de <http://media.axon.es/pdf/68800.pdf>
- Bochsler, L., Olver, J. and Norman, T. R. (2011). Duloxetine in the acute and continuation treatment of major depressive disorder. *Expert review of neurotherapeutics*, 11(11), 1525-1539.
- Bousoño, M., Baca E., Álvarez, E., Eguiluz, I., Martín, M., Roca, M. y Urretavizcaya, M. (2008). Complicaciones de la depresión a largo plazo. *Revista Actas Españolas de Psiquiatría*. Recuperado de: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/detail/>
- Bymaster, F., Lee, T., Knadler, M., Detke, M. and Iyengar, S. (2005). The dual transporter inhibitor duloxetine: a review of its preclinical pharmacology, pharmacokinetic profile, and clinical results in depression. *Current pharmaceutical design*, 11(12), 1475-1493.
- Cabrera, N., Zúñiga, M. y Coria, A. (2011). Depresión e ideación suicida en estudiantes de la FESI: un estudio piloto. *Revista Electrónica de Psicología Iztacala*, 14(4), 341-354.

- Caponi, S. (2009). Un análisis epistemológico del diagnóstico de depresión. *Revista Interface-Comunicação, Saúde, Educação*, 13(29), 327-338.
- Carlson, N. (1996). *Fundamentos de psicología fisiológica*. México: Prentice-Hall Hispanoamericana, S. A.
- Carn, M., Wiltse, C., Mallinckrodt, C., McNamara, R., Demitrack, M. and Bitter, I. (2004). Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo-and paroxetine-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*, 14(6), 457-470.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H. and Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389.
- Ceicedo, P. y Rosales, E. (2013). *Efectividad de la ketamina en depresión bipolar: revisión sistemática de la literatura*. Colombia: Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Escuela de Ciencias de la Salud Especialización en Psiquiatría.
- Cipriani, A., Koesters, M., Furukawa, T., Nosè, M., Purgato, M., Omori, I. M. and Barbui, C. (2012). Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *The Cochrane Library*.
- Cortiñas, M., Alonso, M., Errando, C., Alférez, I. y Carricondo, A. (2013). Efecto antidepressivo de dosis subanestésicas de ketamina en el postoperatorio de una paciente con depresión no controlada. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 60(2), 110-113.
- Cowen, P. y Anderson, I. (2015). Nuevos enfoques para tratar la depresión resistente [translation of “New approaches to treating resistant depression” by Rodolfo Zaratiegui]. *BJPsych Advances*, 21(5).

- Cruz, J., Giraldo, C., Fernández, E. y Tovar, O. (2009). Farmacología y uso clínico de la ketamina. *CES Medicina Veterinaria y Zootécnica*, Recuperado de: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=ae290822-c9ea-4e77-a5a7-7c0c0589cb05%40pdc-v-sessmgr01>
- Daly, E., Singh, J., Fedgchin, M., Cooper, K., Lim, P., Shelton, R. and Drevets, W. (2018). Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*, 75(2), 139-148.
- De Maricourt, P., Jay, T., Goncalvès, P., Lôo, H. and Gaillard, R. (2014). Ketamine's antidepressant effect: literature review on clinical use. *L'Encephale*, 40(1), 15-23.
- Del Casale, A., Girardi, P., Brugnoli, R., Sani, G., Di Pietro, S., Brugnoli, C. and Tatarelli, R. (2012). Duloxetine in the treatment of elderly people with major depressive disorder. *Rivista di psichiatria*, 47(6), 479-488.
- Díaz, N., Ibrahim, L., Brutsche, N., Ameli, R., Henter, I., Luckenbaugh, D. and Zarate, C. (2010). Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an NMDA antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(12), 1605.
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. and Lanctôt, K. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry*, 67(5), 446-457.
- Downing, E. (2002). Revisión del uso recreacional de la ketamina. *Adicciones*, 14(2), 177-189.

- Englisch, S., Knopf, U., Scharnholtz, B., Kuwilsky, A., Deuschle, M. and Zink, M. (2009). Duloxetine for major depressive episodes in the course of psychotic disorders: an observational clinical trial. *Journal of Psychopharmacology*, 23(8), 875-882.
- Escalas, J., Guerra, A. y Rodríguez, M. (2010). Tratamiento con psicofármacos de los trastornos psicodermatológicos. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 101(6), 485-494.
- Estalovski, B. (2004). Cómo vencer la depresión. Recuperado de <https://books.google.co.cr/books?id=Bkvv4NJvUJsC&pg=PA53&dq=tratamiento+no+farmacologico+de+la+depresion&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiD3cKLnJreAhVE26QKHROYAdwQ6AEITjAI#v=onepage&q=tratamiento%20no%20farmacologico%20de%20la%20depresion&f=false>
- Evrard, E., Escobar, E. y Tevar, J. (2010). Depresión, ansiedad y fibromialgia. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 17(7), 326-332.
- Fernández, P. y Hernández, I. (2003). Características farmacológicas de las drogas recreativas (MDMA y otras anfetaminas, ketamina, GHB, LSD y otros alucinógenos). *Adicciones*, 15(5), 51-76.
- Fond, G., Loundou, A., Rabu, C., Macgregor, A., Lançon, C., Brittner, M. and Roger, M. (2014). Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology*, 231(18), 3663-3676.
- Fornaro, M., Martino, M., Mattei, C., Prestia, D., Vinciguerra, V., De Berardis, D. and Fornaro, P. (2014). Duloxetine-bupropion combination for treatment-resistant atypical depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*, 24(8), 1269-1278.

- Gándara, J., Agüera, L., Rodés, E., Montalbán, S. y Herrero, H. (2010). Combinación de mirtazapina más duloxetina: Una opción para el tratamiento de depresiones resistentes. *Norte de Salud mental*, 8(37), 4.
- García, J. (2018). Tipos de depresión: sus síntomas y características. Recuperado de <https://psicologiyamente.com/clinica/tipos-de-depresion>
- García, M. (2000). *Lo que debes saber sobre tu salud*. Puerto Rico: Editorial de la Universidad de Puerto Rico.
- Girardi, P., Pompili, M., Innamorati, M., Mancini, M., Serafini, G., Mazzarini, L. and Baldessarini, R. (2009). Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 24(3), 177-190.
- Glick, I. y Yalom, I. (1999). *Tratamiento de la depresión: técnicas clínicas actuales*. España: Barcelona Granica.
- Goldstein, D., Lu, Y., Detke, M., Wiltse, C., Mallinckrodt, C. and Demitrack, M. (2004). Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *Journal of clinical psychopharmacology*, 24(4), 389-399.
- Gómez-Restrepo, C., Bohórquez, A., Pinto Masís, D., Gil Laverde, J. F., Rondón Sepúlveda, M. y Díaz, N. (2004). Prevalencia de depresión y factores asociados con ella en la población colombiana.
- Graham, E., Prakash, A., Zhang, Q., Pangallo, B., Bangs, M. and March, J. (2014). A double-blind efficacy and safety study of duloxetine fixed doses in children and adolescents with major depressive disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 24(4), 170-179.

- Graham, E., Wells, T., Prakash, A., Zhang, Q., Pangallo, B., Bangs, M. and March, J. S. (2015). Acute and longer-term safety results from a pooled analysis of duloxetine studies for the treatment of children and adolescents with major depressive disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 25(4), 293-305.
- Guadarrama, R. y Arceo, M. (2014). La depresión, la violencia y su relación en la práctica sexual en los alumnos de la licenciatura en nutrición del plantel Hidalgo, 2012-2013. (Tesis de Especialidad). México: Universidad Autónoma del Estado de México.
- Gueorguieva, R., Mallinckrodt, C. y Krystal, J.H. (2011). Trayectorias de la severidad de la depresión en ensayos clínicos de duloxetina: ideas sobre las respuestas a los antidepresivos y al placebo. *Archivos de psiquiatría general*, 68 (12), 1227-1237.
- Goodman, L. y Gilman, A. (2012). Goodman and Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Estados Unidos: McGraw-hill.
- Hernández, C., Lupercio, P., Collas, J. y Castro, E. (2016). Neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico. *Salud mental*, 39(1), 47-58.
- Islas, Á. A., Jorgensen, C. y Salinas Stefanon, E. (2017). Drogas del siglo XXI: ketamina, drogas recreativas y dinámicas moleculares. Recuperado de <http://www.elementos.buap.mx>
- Jerez, A. (2014). Depresión resistente al tratamiento. *Carta Médica*, 1(2), 31-37.
- Katalinic, N., Lai, R., Somogyi, A., Mitchell, P., Glue, P. and Loo, C. (2013). Ketamine as a new treatment for depression: a review of its efficacy and adverse effects. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 47(8), 710-727.

- Koike, H., Iijima, M. and Chaki, S. (2011). Participation of the AMPA receptor in the rapid and sustained antidepressant effects of ketamine in animal models of depression. *Investigation of the behavior of the brain*, 224 (1), 107-111.
- Kraus, C., Rabl, U., Vanicek, T., Carlberg, L., Popovic, A., Spies, M. and Willeit, M. (2017). Administration of ketamine for unipolar and bipolar depression. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 21 (1), 2-12.
- Laje, G., Lally, N., Mathews, D., Brutsche, N., Chernerinski, A., Akula, N. and Zarate, C. (2012). Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and antidepressant efficacy of ketamine in depressed patients. *Biological psychiatry*, 72(11), e27-e28.
- Lam, R. y Hernández, P. (2008). Los términos: eficiencia, eficacia y efectividad ¿son sinónimos en el área de la salud? *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 24(2), 0-0.
- Lapidus, K., Levitch, C., Pérez, A., Brallier, J., Parides, M., Soleimani, L. and Murrough, J. (2014). A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biological psychiatry*, 76(12), 970-976.
- Lara, D., Bisol, L. W. and Munari, L. R. (2013). Antidepressant, mood stabilizing and procognitive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(9), 2111-2117.
- León, H. (2016). Estudio de los factores relacionados con la adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes diagnosticados con depresión en la provincia de Limón en el periodo comprendido entre enero y abril del 2016. (Tesis de Licenciatura). Costa Rica: Universidad Internacional de las Américas.

- Leyva, R., Hernández, A, Nava, G. y López, V. (2007). Depresión en adolescentes y funcionamiento familiar. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 45(3).
- Little, A. (2009). Treatment-resistant depression. *Am Fam Physician*, 80(2), 167-72.
- Li, N., Lee, B., Liu, R., Banasr, M., Dwyer, J., Iwata, M. and Duman, R. (2010). MTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*, 329(5994), 959-964.
- López, J. y Sánchez, C. (2007). Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 14(1), 45-65.
- López, M. (2007). Ansiedad y depresión, reacciones emocionales frente a la enfermedad. En *Anales de Medicina Interna* (Vol. 24, No. 5, pp. 209-211). Arán Ediciones, S.L.
- Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J., Moro, M. y Portolés, A. (2008). *Velázquez Farmacología Básica y Clínica*. España: Editorial Médica Panamericana.
- McInnes, L. A., Spesny, S. L. y Muñoz, M. R. (2017). El papel de la ketamina como antidepressivo, un artículo de revisión. *Revista Cúpula*, 31(1), 8-17.
- Méndez, R. (27, 05, 2015). Análisis de sangre y neuroimagen para diagnosticar la depresión. Recuperado de <https://omicron.elespanol.com/2015/05/analisis-de-sangre-y-neuroimagen-para-diagnosticar-la-depresion/>
- Mendoza, E., McDonald, A., de Rivera, A., Brandshaw, R. and Cumbreña, A. (2018). Prevalencia, caracterización sociodemográfica, tratamiento y conductas de riesgo relacionadas a la Depresión en Panamá. *Revista Médica de Panamá-ISSN 2412-642X*, 37(3).

- Mendoza, N. (2008). *Farmacología médica*. México: Editorial Médica Panamericana.
- Misol, R. (2002). Detectar la depresión: el primer paso hacia un tratamiento más eficaz. Prevalencia y detección de los trastornos depresivos en atención primaria. Recuperado de <https://core.ac.uk/download/pdf/82796348>
- Monteggia, L., Gideons, E. and Kavalali, E (2013). The Role of Eukaryotic Elongation Factor 2 Kinase in Rapid Antidepressant Action of Ketamine. *Biological Psychiatry*, 73 (12), 1199-1203.
- Molina, L. y Arranz, B. (2010). *Comprender la depresión*. España: Editorial Amat, S. L.
- Mora, R., López, S., Villar, M., Palmer, R. y Rubio, B. (2017). Ketamina en el tratamiento de la ideación suicida asociada a depresión resistente. A propósito de un caso. *Psiquiatría Biológica*, 24(1), 24-27.
- Moreira, V. (2007). Significados posibles de la depresión en el mundo contemporáneo: Una lectura fenomenológica mundana. *Revista Psykhe*. 16(2), 129-137.
- Mori, N. y Caballero, J. (2010). Historia natural de la depresión. *Revista peruana de epidemiología*, 14(2).
- Moron, P. (1992). *El suicidio*. México: Lito Arte S. A.
- Murrough, J., Iosifescu, D., Chang, L., Al Jurdi, R., Green, C., Pérez, A. and Charney, D. (2013). Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 170(10), 1134-1142.
- Murrough, J., Pérez, A., Pillemer, S., Stern, J., Parides, M., Het Rot, M. and Iosifescu, D. (2013). Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biological psychiatry*, 74(4), 250-256.

- Naughton, M., Clarke, G., O'Leary, O., Cryan, J. and Dinan, T. (2013). A review of ketamine in affective disorders: current evidence of clinical efficacy, limitations of use and pre-clinical evidence on proposed mechanisms of action. *Journal of affective disorders*, 156, 24-35.
- Neira, F. y Ortega, J. (2004). Antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA en el tratamiento del dolor crónico. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 11(4), 48-60.
- Neira, F. y Ortega, J. (2016). La ketamina en el tratamiento del dolor crónico según medicina basada en la evidencia. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 23(6), 292-306.
- Nemeroff, C. (2009). Hallazgos recientes en la fisiopatología de la depresión. *Revista Psimonart*. Recuperado de: <http://www.clinicamontserrat.com.co/web/documents/>
- Oliván, B., Rubio, E., Magallón, R. y García, O. (2016). Correlación entre el diagnóstico de depresión y la sintomatología presentada en pacientes de atención primaria. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 44(2):55-63.
- Orozco, W. y Vargas, M. (2012). Abordaje de la depresión: intervención en crisis. *Revista Cúpula*, 26(2), 19-35.
- Ortiz, M. (2002). *Psicofarmacología para psicólogos. Síntesis*. Departamento de Psiquiatría. España: UAM, Madrid.
- Pérez, J. y Merino, M. (2009). Definición de efectivo. Recuperado de <https://definicion.de/efectivo/>
- Pérez, R. (2017). Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 60(5), 7-16.

- Pérez, V. y Arcia, N. (2008). Comportamiento de los factores biosociales en la depresión del adulto mayor. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 24(3), 0-0.
- Pochwat, B., Pałucha, A., Szewczyk, B., Pilc, A. and Nowak, G. (2014). NMDA antagonists under investigation for the treatment of major depressive disorder. *Expert opinion on investigational drugs*, 23(9), 1181-1192.
- Ramos, A. (2007). *Compendio médico: Herramientas para una efectiva práctica clínica*. Colombia: Editorial Médica Celsus.
- Ramos, R., Barreiro, J., Varela, P. y Vilar, A. (2007). Depresión vascular con síntomas melancólicos: respuesta a terapia electroconvulsiva. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 35(6).
- Rasmussen, K., Lineberry, T., Galardy, C., Kung, S., Lapid, M., Palmer, B. and Frye, M. (2013). Serial infusions of low-dose ketamine for major depression. *Journal of Psychopharmacology*, 27(5), 444-450.
- Ravindran, L., Eisfeld, B. and Kennedy, S. (2008). Combining mirtazapine and duloxetine in treatment-resistant depression improves outcomes and sexual function. *Journal of clinical psychopharmacology*, 28(1), 107-108.
- Reinstatler, L. and Youssef, N. (2015). Ketamine as a potential treatment for suicidal ideation: a systematic review of the literature. *Drugs in R&d*, 15(1), 37-43.
- Retamal, P. (1999). *Depresión*. Chile: Editorial Universitaria, S.A.
- Ríos, B. y Vicente, N. (2001). Mecanismo de acción de la terapia electroconvulsiva en la depresión. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 29(3), 199-207.

- Riveros, M., Hernández, H. y Rivera, J. (2007). Niveles de depresión y ansiedad en estudiantes universitarios de Lima Metropolitana. *Revista de investigación en psicología*, 10(1), 91-102.
- Robinson, M., Oakes, T., Raskin, J., Liu, P., Shoemaker, S. and Nelson, J. (2014). Acute and long-term treatment of late-life major depressive disorder: duloxetine versus placebo. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(1), 34-45.
- Rodríguez, I. (04, 04, 2017). CCSS otorgó 77.769 incapacidades por depresión en el 2016. Recuperado de <https://www.nacion.com/ciencia/salud/ccss-otorgo-77-769-incapacidades-por-depresion-en-el-2016/TCC3AEWH5RHIPJV6AY7PVFOBYU/story/>
- Rodríguez, N. H. (2015). Efectividad de los antidepresivos atípicos e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina frente a los clásicos inhibidores de la recaptación de serotonina. *Pharmaciencia*, 3(1), 39-42.
- Rodríguez, J., Butrón, M., Vargas, B. y Villamil, V. (2004). Estudio doble ciego con antidepresivo, psicoterapia breve y placebo en pacientes con depresión leve a moderada. *Revista Salud mental*, 27(5), 53-61.
- Rojtenberg, S. (2001). *Depresiones y antidepresivos: de la neurona y de la mente, de la molécula y de la palabra*. Argentina: Editorial Médica Panamericana.
- Ros, S., Comas, A. y García, M. (2010). Validación de la versión española del cuestionario PHQ-15 para la evaluación de síntomas físicos en pacientes con trastornos de depresión y/o ansiedad: estudio DEPRE-SOMA. *Actas españolas de psiquiatría*, 38(6), 345-357.

- Rosso, G., Rigardetto, S., Bogetto, F. and Maina, G. (2012). A randomized, single-blind, comparison of duloxetine with bupropion in the treatment of SSRI-resistant major depression. *Journal of affective disorders*, 136(1-2), 172-176.
- Sahili, L. (2010). *Psicología para el Docente: Consideraciones sobre los riesgos y desafíos de la práctica magisterial*. México: Universidad de Guanajuato.
- Sáiz, J. y Montes, J. (2005). Tratamiento farmacológico de la depresión. *Revista Clínica Española*, 205(5), 233-240.
- Salvadore, G. and Singh, J. (2013). Ketamine as a fast acting antidepressant: current knowledge and open questions. *CNS neuroscience and therapeutics*, 19(6), 428-436.
- Sánchez, A. (2013). *Psicofarmacología de la depresión*. CM de Psicobioquímica. Recuperado de: <http://www.psicobioquimica.org/documentos/cuadernos/REVISTA%20NUM%202%20DEPRESION.pdf#page=43>
- Sanjay, M., Asim, S., Lapidus, K., Clark, C., Jarun, N., Ostermeyer, B. and Murrough, J. (2012). Ketamine for treatment-resistant unipolar depression. *CNS drugs*, 26(3), 189-204.
- Schoevers, R., Chaves, T., Balukova, S., Rot, M. and KorteKaas, R. (2016). Oral ketamine for the treatment of pain and treatment-resistant depression. *The British Journal of Psychiatry*, 208(2), 108-113.
- Seguí, J., López, F., Alamo, C., Camarasa, X., García, P. and Pardo, A. (2010). Effects of adjunctive reboxetine in patients with duloxetine-resistant depression: a 12-week prospective study. *Journal of Psychopharmacology*, 24(8), 1201-1207.

- Sequeira, A. y Fornaguera, J. (2014). Diferencias individuales en modelos animales: un enfoque para el estudio de factores neurobiológicos relacionados con depresión. *Actualidades en Psicología*. 10.15517/ap.v28i117.14115.
- Serafini, G., Howland, R., Rovedi, F., Girardi, P. and Amore, M. (2014). The role of ketamine in treatment-resistant depression: a systematic review. *Current neuropharmacology*, 12(5), 444-461.
- Serra, M., Gastó, C., Navarro, V., Torres, X., Blanch, J. y Masana, G. (2006). Tratamiento electroconvulsivo de mantenimiento en la depresión unipolar psicótica del anciano. *Revista Medicina clínica*, 126(13), 491-492.
- Shelton, R., Osuntokun, O., Heinloth, A. and Corya, S. (2010). Therapeutic options for treatment-resistant depression. *CNS drugs*, 24(2), 131-161.
- Silva, H. (2002). Nuevas perspectivas en la biología de la depresión. On line ISSN 0717-9227, <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272002000500002>.
- Singh, J., Fedgchin, M., Daly, E., De Boer, P., Cooper, K., Lim, P. and Kurian, B. (2016). A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*, 173(8), 816-826.
- Soutullo, C. (2005). *Depresión y enfermedad bipolar en niños y adolescentes*. España: EUNSA S. A.
- Tamayo, J. M., Rosales, J., Villaseñor, S. y Rojas C. (2011). Definición e impacto de las depresiones resistentes/refractarias al tratamiento. *Salud mental*, 34(3), 247-255.
- Treviño, L., Sáiz, P. y Bobes, J. (2006). Suicidio y depresión. *Revista Humanitas*. Recuperado de <http://www.iatros.es/wp-content/uploads/humanitas/materiales/TM9>

- Valenti, M., Benabarre, A., Bernardo, M., Garcia, M., Amann, B. y Vieta, E. (2007). La terapia electroconvulsiva en el tratamiento de la depresión bipolar. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 35(3).
- Vázquez, C., Hernangómez, L., Hervás, G. y Nieto, M. (2005). *Manual para la evaluación cognitivo-conductual de los trastornos psicopatológicos*. Madrid: Pirámide.
- Vázquez, F., Muñoz, R. y Becoña, E. (2000). Depresión: diagnóstico, modelos teóricos y tratamiento a finales del siglo XX. *Psicología conductual*, 8(3), 417-449.
- Vela, R., Pérez, F., Cabrera, J., Ramírez Pérez, M. y González Enguita, C. (2003). Duloxetina y otros antidepresivos tricíclicos: efectos farmacodinámicos en el tracto urinario inferior. *Actas Urológicas Españolas*, 27(10), 751-766.
- Zandío, M., Ferrín, M. y Cuesta, M. (2002). Neurobiología de la depresión. En *Anales del sistema sanitario de Navarra*. Recuperado de: <https://www.cchaler.org/app/download/>
- Zarate, J.R., C., A. y Niciu, M. J. (s.f.). Ketamina para la depresión: evidencia, retos y promesa. *WPA*, 348.
- Zunszain, P, Horowitz, M, Cattaneo, A., Lupi, M. and Pariante, C. (2013). Ketamine: synaptogenesis, immunomodulation and glycogen synthase kinase-3 as underlying mechanisms of its antidepressant properties, *Molecular psychiatry*. 18 (12), 1236.