

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**CARRERA DE FARMACIA**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA SEGURIDAD Y  
EFICACIA DE LA KETAMINA Y LA VORTIOXETINA EN EL  
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DEPRESIÓN MAYOR**

**MÓNICA SOLANO MARTÍNEZ**

**SAN JOSÉ, COSTA RICA.**

**2020**

## Agradecimientos

Primeramente, a Dios por darme la fuerza y la valentía de salir adelante y cumplir este sueño, sin él yo no sería nada. Gracias, por ser mi guía y acompañarme en cada paso de este largo camino, por no dejarme caer y por bendecirme tanto día con día.

A mis padres, Marcelette y Johnny porque sin ellos nada de esto hubiese sido posible. Gracias papás por su infinito amor por no dejar de creer en mí nunca por levantarme siempre y enseñarme a no rendirme. Los amo infinitamente son mi fuerza e inspiración esto es de ustedes también.

A mi hermano Cris, por su complicidad, por estar siempre conmigo en todo momento por ser más que mi hermano mi confidente y mi apoyo, por nunca dejarme caer y por recordarme siempre quién soy y para dónde voy.

A mi pequeño hermano Johnny, por ser la luz de nuestras vidas por ser quien nos mantiene unidos, gracias hermanito por darnos tanto amor e inocencia.

También a mi amiga Daniela, gracias por estos 14 años juntas, por ser tan incondicional por siempre haber estado para mí y no abandonarme, por todos los momentos bonitos que hemos vivido y, más que todo, por ser quién eres, te quiero mucho.

Les doy las gracias a mis amigas, Marilys, María, Glenda y Hilary por haber estado conmigo en este proceso, son de las cosas más bonitas que me dejó la universidad, agradezco su amistad y todos los momentos bonitos que pasé con cada una de ustedes y su apoyo, las quiero mucho.

Gracias a mi tutor, Luis Diego Brenes, por ser un buen profesor, por su paciencia y por haberme guiado en todo este proceso.

## Dedicatoria

Esta tesis se la dedico primero a Dios por haberme dado la sabiduría y el entendimiento para salir adelante y culminar este trabajo de graduación, además por haberme guiado en toda mi carrera y nunca abandonarme en los momentos de dificultad.

También se lo dedico a mis padres, a mi madre, por siempre haber luchado conmigo, por siempre apoyarme en el camino, por ser mi mejor amiga y por su amor incondicional. A mi padre, por siempre haberme amado desde pequeña, por su esfuerzo y dedicación, por darme tanto sin esperar nada a cambio. Yo sin ustedes no sería nada, gracias por ser tan buenos conmigo, los amo y les estaré eternamente agradecida, son mi inspiración y mi mayor motivo para salir adelante, los amo y le doy gracias a Dios por tenerlos como mis padres.

*“Confía en el señor de todo corazón y no en tu propia inteligencia. Reconócelo en todos tus caminos y el allanará tus sendas”*

Proverbios 3:5-6

## Tabla de contenidos

<b><i>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN</i></b> .....	<b>11</b>
<b><i>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</i></b> .....	<b>11</b>
<b><i>OBJETIVOS</i></b> .....	<b>13</b>
<b>Objetivo General</b> .....	<b>13</b>
<b>Objetivos Específicos</b> .....	<b>13</b>
<b><i>JUSTIFICACIÓN</i></b> .....	<b>14</b>
<b><i>ANTECEDENTES</i></b> .....	<b>16</b>
<b>Antecedentes Históricos</b> .....	<b>16</b>
<b>Antecedentes Internacionales</b> .....	<b>17</b>
<b>Antecedentes Nacionales</b> .....	<b>20</b>
<b><i>PROYECCIONES</i></b> .....	<b>22</b>
<b><i>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</i></b> .....	<b>23</b>
<b><i>Sistema nervioso</i></b> .....	<b>23</b>
<b>Sistema Nervioso Central (SNC)</b> .....	<b>23</b>
<b>Sistema Nervioso Periférico (SNP)</b> .....	<b>24</b>
<b>El cerebro</b> .....	<b>25</b>
<b>Sistema Límbico</b> .....	<b>26</b>
<b>La neurona</b> .....	<b>27</b>
<b>Potencial de acción</b> .....	<b>28</b>
<b>Sinapsis</b> .....	<b>31</b>
<b>Neurotransmisores</b> .....	<b>34</b>
<b>Glutamato</b> .....	<b>35</b>
<b>Serotonina</b> .....	<b>39</b>
<b>Dopamina</b> .....	<b>41</b>
<b>Péptidos opioides</b> .....	<b>44</b>

Colinérgicos.....	45
<b><i>Depresión</i></b> .....	<b>49</b>
<b>Tipos de depresión</b> .....	<b>50</b>
Distimia. ....	50
Trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo (TDDEA).....	52
Trastorno Bipolar.....	54
Depresión psicótica. ....	56
Depresión Mayor. ....	57
<b><i>Tratamiento de la depresión</i></b> .....	<b>77</b>
<b>Tipos de antidepresivos</b> .....	<b>80</b>
Antidepresivos tricíclicos (ADT). ....	81
Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS). ....	83
Inhibidores de la recaptura de noradrenalina y serotonina (IRSN). ....	85
Inhibidores de la recaptura de noradrenalina y dopamina (IRND). ....	87
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).....	87
Antidepresivos atípicos. ....	88
Multimodales. ....	89
Antagonistas selectivos de la recaptación de 5-HT y noradrenalina (NaSSa). ....	89
<b>Duración del tratamiento</b> .....	<b>91</b>
<b>Esquema de tratamiento farmacológico</b> .....	<b>91</b>
<b>Tratamiento no farmacológico</b> .....	<b>94</b>
Terapia cognitivo conductual. ....	94
Terapia interpersonal. ....	95
Terapia electroconvulsiva.....	96
<b><i>Vortioxetina</i></b> .....	<b>97</b>
<b>Propiedades químicas</b> .....	<b>97</b>
<b>Características</b> .....	<b>98</b>
<b>Mecanismo de acción</b> .....	<b>99</b>

<b>Dosis</b> .....	<b>100</b>
<b>Efectos adversos</b> .....	<b>101</b>
<b>Interacciones</b> .....	<b>101</b>
<b><i>Ketamina</i></b> .....	<b><i>102</i></b>
<b>Propiedades químicas</b> .....	<b>102</b>
<b>Características</b> .....	<b>103</b>
<b>Ketamina en anestesia</b> .....	<b>103</b>
<b>Ketamina en analgesia</b> .....	<b>104</b>
<b>Ketamina en depresión</b> .....	<b>104</b>
Mecanismo de acción. ....	104
<b>Esketamina intranasal</b> .....	<b>107</b>
<b><i>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO</i></b> .....	<b><i>108</i></b>
<b>Enfoque de la investigación</b> .....	<b>108</b>
<b>Diseño de la investigación</b> .....	<b>108</b>
<b>Categorías de análisis</b> .....	<b>109</b>
<b>Criterios de inclusión</b> .....	<b>110</b>
<b>Criterios de exclusión</b> .....	<b>111</b>
<b>Proceso de recolección y análisis de datos</b> .....	<b>111</b>
<b><i>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS</i></b> .....	<b><i>112</i></b>
<b><i>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</i></b> .....	<b><i>134</i></b>
<b><i>REFERENCIAS</i></b> .....	<b><i>138</i></b>

## Índice de figuras

Figura 1. Partes del Sistema Nervioso.....	25
Figura 2. Propiedades eléctricas de la membrana celular.....	30
Figura 3. Estructura de la neurona.....	32
Figura 4. Sinapsis neuronal .....	33
Figura 5. Síntesis de glutamato .....	36
Figura 6. Sinapsis Glutaminérgica .....	37
Figura 7. Síntesis de serotonina.....	40
Figura 8. Sinapsis Serotoninérgica.....	41
Figura 9. Síntesis de dopamina.....	43
Figura 10. Sinapsis dopaminérgica.....	44
Figura 11. Vía de biosíntesis de acetilcolina .....	46
Figura 12. Síntesis, almacenamiento y secreción de la acetilcolina.....	47
Figura 13. Modelo tridimensional del canal iónico nicotínico regulado por acetilcolina .....	49
Figura 14. Representación esquemática de los principales participantes implicados en el desarrollo de la depresión.....	61
Figura 15. Sitio de acción de los antidepresivos .....	78
Figura 16. Mecanismo de acción de los antidepresivos tricíclicos .....	82
Figura 17. Mecanismo de acción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).....	84
Figura 18. Mecanismo de acción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) .....	86
Figura 19. Efectos farmacológicos de los distintos grupos de antidepresivos y su traducción clínica .....	90
Figura 20. Esquema de tratamiento de la depresión.....	93
Figura 21. Estructura química de la vortioxetina .....	97
Figura 22. Mecanismo de acción propuesto para vortioxetina y sus efectos sobre diversos neurotransmisores.....	100
Figura 23. Estructura química de la ketamina .....	102
Figura 24. Mecanismo de acción de la ketamina .....	106

**Índice de tablas**

Tabla 1. Criterios diagnósticos del episodio depresivo, DSM V .....	65
Tabla 2. Criterios diagnósticos para Episodio Depresivo, CIE-10.....	67
Tabla 3. Puntuación Escala Hamilton de Depresión .....	69
Tabla 4. Escala de Hamilton para la Depresión (HDRS) .....	69
Tabla 5. Criterios de diagnóstico MADRS.....	74
Tabla 6. Tipos de antidepresivos disponibles en la actualidad.....	80
Tabla 4. Unidad de análisis .....	109
Tabla 8. Beneficios del uso de Ketamina y Vortioxetina.....	125
Tabla 9. Riesgos del uso de Ketamina y Vortioxetina .....	131

**Lista de abreviaturas**

Abreviatura	Significado
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso periférico
ATP	Adenosina trifosfato
NYP	Neuropéptido Y
VIP	Péptido intestinal vasoactivo
SST	Somastatina
NO	Óxido nítrico
Gaba	Ácido gamma amino butírico
SNAT 2	Transportador de aminoácidos
IP3	Isonitol trifosfato
AMPA	amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol-propionato
NMDA	N-metil-D-aspartato
SER	Serotonina
5-HT	5- hidroxitriptamina
VMAT	Transportador de monoamina vesicular
SERT	Transportador de serotonina
MAO	Monoaminooxidasa
5-HIAA	ácido 5-hidroxiindolacético
NA	Noradrenalina
HA	Histamina
DA	Dopamina
L-DOPA	L-tirosina a 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina
TH	Tirosina hidroxilasa
AADC	aromático-L-aminoácido descarboxilasa
VMAT2	Transportador de monoamina vesicular 2
OCT	Transportadores de cationes orgánicos
DAT	Transportadores de dopamina
ALDH	Aldehído deshidrogenasa

COMT	Catecol O-metiltransferasa
HVA	Ácido homovanílico
POE	Péptidos opioides endógenos
Ach	Acetilcolina
CoA	Acetil coenzima A
ChAT	Colina acetiltransferasa
TDDEA	Trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DM	Depresión mayor
TDM	Trastorno depresivo mayor
CIE-10	Clasificación internacional de enfermedades, 10ª
HDRS	Hamilton depression rating scale
MADRS	Escala Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
ADT	Antidepresivos tricíclicos
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina
IRSN	Inhibidores de la recaptura de noradrenalina y serotonina
IRND	Inhibidores de la recaptura de noradrenalina y dopamina
IMAO	Inhibidores de la monoaminooxidasa
SERT	Transportadores de serotonina
NET	Transportadores de norepinefrina
NaSSa	Antagonistas selectivos de la recaptación de 5-HT y noradrenalina
TEC	Terapia electroconvulsiva
TIP	La terapia interpersonal
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro

## **CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Según Kupfer y Regier (2013), la depresión que es también conocida como trastorno depresivo mayor es una patología neuropsiquiátrica que afecta el ánimo y el afecto, además de la conducta, cognición y el pensamiento, ya que surgen ideas de minusvalía y culpa o ideaciones suicidas. Puede producir síntomas físicos como: alteraciones del sueño, fatiga, tensión y apetito o pérdida de este.

Esta enfermedad se encuentra entre las causas más comunes de discapacidad entre las personas de todo el mundo ya que, el trastorno depresivo mayor afecta a cerca del 16% de la población mundial. Según informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2030 se proyecta que la depresión será una de las principales causas de incapacidad en todo el mundo. (Cui, 2015)

Según la Organización de la Salud [OMS], (2020), la depresión es una enfermedad muy común que se presenta en todo el mundo y que afecta alrededor de 264 millones de personas. En el peor de los casos, este mal puede llevar al suicidio a muchos de quienes lo padecen, además cerca de 800 000 personas mueren por suicidio anualmente en todo el mundo. Es importante destacar que el suicidio es la segunda causa principal de muerte en individuos entre los 15 y 29 años.

Para el año 2014, la Dirección de Vigilancia del Ministerio de Salud de Costa Rica, en las estadísticas reportadas en su boletín de trastornos mentales de notificación obligatoria, registró los episodios de depresión, donde por cada 100 000 habitantes costarricenses hubo 37 902 casos de mujeres y 13 528 de hombres. En cuanto a la tasa de intentos de suicidio se registraron 743 de género femenino y 461 masculinos.

Mientras tanto, un año más tarde, para el 2015, la Dirección de Vigilancia del Ministerio de Salud de Costa Rica, indicó en sus estadísticas que por cada 100 000 habitantes costarricenses padecieron de depresión 40 179 mujeres y 12 748 hombres. Además, la tasa de intentos de suicidio

entre los pacientes con depresión indicó que, por cada 100 000 habitantes se reportaron 860 de género femenino y 548 de género masculino. Los casos de mujeres prevalecen por encima de los hombres ya que hay más casos de depresión e intentos de suicidio que en los masculinos, también las estadísticas evidenciaron el aumento significativo de casos de esta patología además de los intentos de suicidio cada año.

Según Duman (2013), en la Revista Oficial de la Asociación de Psiquiatría, desde hace 50 años cuando se descubrieron los antidepresivos inhibidores de la recaptación de monoamina, estos medicamentos han sido prescritos ampliamente en el tratamiento depresivo mayor y aunque son fármacos muy útiles para tratar diversas patologías, tienen ciertas limitaciones importantes como, por ejemplo, su inicio de acción tardío que puede tomar semanas o incluso meses.

De acuerdo con Gaviria, Martínez G, Martínez L, Ospina y Urrego (2017), los medicamentos antidepresivos se deben tomar varias semanas para lograr hacer efecto, estos se deben consumir al menos seis semanas más posteriores a la remisión de los síntomas para evitar la recurrencia de la patología. Por la prolongación de tiempo para la obtención de una respuesta terapéutica eficiente del tratamiento, en los primeros tres meses, entre un 30 y 70% de los pacientes dejan de tomar sus medicamentos y solo un 27,6% de los enfermos logran tomarse los medicamentos por más de tres meses. Los pacientes que no continúan sus tratamientos antidepresivos por más de 6 meses tienen un 77% de probabilidades de tener una recaída.

Según Mora, López, Rubio, Palmer y Villar (2016), actualmente se dispone de pocos tratamientos que sean rápidos, seguros y efectivos para reducir los síntomas de la depresión y la ideación suicida en estos pacientes. Por otra parte, la mejoría de la sintomatología de la depresión y de la ideación de los pensamientos suicidas con los tratamientos convencionales, generalmente, no es mantenida en el tiempo y los enfermos tienen recaídas.

De ahí surge la principal interrogante de esta investigación: ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la ketamina en comparación con la vortioxetina en el tratamiento de pacientes con depresión mayor?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Analizar la seguridad y eficacia de la ketamina versus la vortioxetina como antidepresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor.

### **Objetivos Específicos**

Determinar la eficacia y seguridad de la ketamina y la vortioxetina en el tratamiento de pacientes con depresión mayor como fármacos neuromoduladores.

Comparar la eficacia y seguridad de la ketamina y la vortioxetina en el tratamiento terapéutico de pacientes con trastorno depresivo mayor.

Describir los riesgos y beneficios del uso de la vortioxetina y la ketamina como alternativa terapéutica en el tratamiento de la depresión mayor.

## JUSTIFICACIÓN

Según Brunoni, Carvalho, Fava, Sharma, y Vieta (2016), los fármacos antidepresivos de nueva generación se utilizan como primera línea en el tratamiento de los trastornos depresivos mayores. A lo largo de los años se han desarrollado antidepresivos más eficaces y con mejores perfiles de seguridad y tolerabilidad que los antidepresivos de las antiguas generaciones. No hay diferencias inequívocas significativas clínicamente entre la eficacia de los diferentes agentes antidepresivos más nuevos.

En los últimos años, según Graves, Henter, Kadriu, Musazzi, y Zarate (2019), se han acumulado estudios convincentes que están a favor del sistema glutaminérgico como el mediador primario de las patologías psiquiátricas. La evidencia clínica y preclínica emerge en la relación deteriorada de la neurotransmisión glutaminérgica y la neuroplasticidad sináptica de los trastornos del estado de ánimo. También se ha convertido en una diana para la acción terapéutica de las drogas, particularmente, de los antidepresivos de acción rápida.

Con el desarrollo de una nueva línea de antidepresivos que contienen agentes dirigidos principalmente al sistema de monoaminas, se observa, simultáneamente, signos de innovación en el sistema del glutamato. Se puede esperar que los fármacos monoaminérgicos tengan perfiles de tolerabilidad y eficacia parecidos a los antidepresivos disponibles actualmente, mientras que los agentes moleculares novedosos pueden ofrecer, potencialmente, tratamientos más efectivos en pacientes que no tienen respuestas favorables con tratamientos tradicionales basados en monoaminas. (Charney y Murrrough, 2012)

Según Duman (2013), gran parte de los estudios realizados en ketamina representan uno de los descubrimientos más importantes en el campo de la patología de la depresión después de los fármacos inhibidores de la recaptación de la monoamina, ya que la ketamina es un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) esto hace que el efecto glutaminérgico produzca efectos antidepresivos en horas en pacientes resistentes a la terapia común. Este importante hallazgo clínico ha motivado la realización de estudios de los mecanismos neurobiológicos fundamentales de la acción de la ketamina, lo que ha proporcionado una serie de nuevas dianas farmacológicas para la

producción de nuevos fármacos antidepresivos más selectivos y con menos efectos secundarios que la ketamina.

Al Jurdi, Chang, Charney, Foulkes, Green, Iqbal, Mathew, Murrough, Perez, Pillemer, y Shah, (2013), describen que en pacientes resistentes al tratamiento (con síntomas depresivos moderados a severos y persistentes) una sola dosis baja de ketamina tiene un inicio de acción muy rápido en comparación con otros medicamentos que tienen efecto psicoactivo. La acción de la ketamina puede verse reflejada en horas o días en comparación con los antidepresivos comunes.

Charney y Murrough (2012), indican que las propiedades antidepresivas de la ketamina se destacaron inicialmente en dos estudios, en los cuales, pacientes hospitalizados con depresión recibieron una dosis baja de ketamina de 0.5 mg/kg vía intravenosa o solución salina. Se dio una disminución de 14 puntos en la escala Hamilton de depresión en comparación con una disminución nula en pacientes con placebo, la tasa de respuesta fue de un 25% un día después y del 50% 72 horas después de aplicado el fármaco.

Artigas, Asin y Sánchez (2015) mencionan la implementación de un nuevo sistema de clasificación de fármacos psicotrópicos propuesto por el grupo de trabajo del Colegio Europeo de Neuropsicofarmacología (ECNP), la vortioxetina es un antidepresivo con un mecanismo de acción multimodal. Este fármaco combina la modulación de la actividad de los receptores 5-HT con la inhibición de la SERT.

Recientemente se han desarrollado medicamentos que bloquean la recaptación de serotonina y también tienen efectos adicionales en una variedad de subtipos de receptores 5-hidroxitriptamina (5-HT). Como ejemplo está la vidazolina que tiene actividad antagonista de receptores 5-HT<sub>1A</sub>. mientras que la vortioxetina es antagonista de varios otros subtipos de receptores 5-HT (5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>1B</sub>, 5HT<sub>1D</sub>, 5HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>7</sub>). Además, sugiere que la vortioxetina tiene beneficios particulares con el deterioro cognitivo que puede llegar a producir la depresión. (Cowen, Duman y Harmer, 2017)

La eficacia de la vortioxetina en el trastorno depresivo mayor demostró reducción en los síntomas en pacientes adultos. Basados en la escala de depresión Hamilton (HAM-D) y *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) un número significativo de pacientes tratados con vortioxetina han logrado una disminución del 50% de los síntomas que produce la depresión y esta reducción puede intensificarse con el aumento de la dosis de este fármaco. (Barker y Berhan, 2014)

## ANTECEDENTES

### **Antecedentes Históricos**

Clayton y D'Angostino (2015) en el artículo "*Vortioxetine* (Brintellix): A new antidepressant", especifican que el 30 de setiembre del año 2013 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprueba el uso de la vortioxetina en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, bajo el nombre comercial de Brintillex. En ese momento, el mecanismo de acción exacto de la vortioxetina era desconocido. Según los autores, la vortioxetina funciona a través del bloqueo de la recaptación de serotonina, pero también determinaron que ésta es diferente, farmacológicamente, a otros ISRS ya que también funcionan en la modulación directa de diferentes tipos de receptores de serotonina.

Según Pérez (2017) en el artículo "Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones" describe que: "Hace más de 15 años se publicó el primer ensayo clínico controlado que mostró, como prueba de concepto, la disminución rápida y significativa en la sintomatología depresiva tras la administración de ketamina, un fármaco que modifica la neurotransmisión del Glutamato". (pp. 13-14)

Por otra parte, Georges (2017), en el artículo llamado "History of anaesthesia: The ketamine story-past, present and future" menciona que en el año 1972 Calvin Stevens produjo una excelente droga para la anestesia de acción corta. Esta fue seleccionada para realizar ensayos en humanos como CI-581 [2- (O -cloro-fenil) -2-metil-amino ciclohexanona], y como es una cetona junto a una amina fue denominada Ketamina.

### **Antecedentes Internacionales**

Los autores Dunlop, Edwards, Galendez, Garlow, Job, McDonald, Reiff, Riva, y Saah (2018), publican un trabajo de investigación llamado “Blood pressure safety of subanesthetic ketamine for depression: A report on 684 infusions” el cual tenía como objetivo evaluar la seguridad de la presión arterial de la ketamina en dosis subanestésicas en pacientes con depresión. El método utilizado fue administrar en 66 pacientes de psiquiatría 684 infusiones de ketamina entre los años 2014 y 2016. La ketamina se dosificó 0,5 mg/kg por 40 minutos y, posteriormente, se tomó la presión arterial cada 10 minutos durante la infusión y cada 15 minutos post infusión.

Como resultado obtuvieron que el 87,9% de los pacientes presentaban hipertensión esencial, las infusiones no fueron interrumpidas debido a la estabilidad de los signos vitales, los pacientes hipertensos presentaron picos de presión arterial durante la infusión y volvió a la normalidad luego del monitoreo posterior a la infusión. Como conclusión, los cambios en la presión arterial observados cuando la ketamina se administra durante 40 minutos a 0.5 mg/kg para el tratamiento de la depresión son pequeños, bien tolerados y clínicamente insignificantes. (Dunlop *et al.*, 2018)

Por su parte, Baldwin, Christensen, Floreal y Lidsten (2018) publicaron en el Journal of psychopharmacology, un metaanálisis llamado “Efficacy of vortioxetine on the physical symptoms of major depressive disorder”. Esta investigación fue realizada con cinco estudios multinacionales, doble ciego controlado total de 2105 pacientes ambulatorios con trastorno depresivo mayor en adultos (18-75 años) con un episodio depresivo mayor de aproximadamente 3 meses de duración. Solo los pacientes tratados con una dosis de 5 o 10 mg de vortioxetina (dosis terapéuticas) o placebo se incluyeron en este análisis. La evaluación de la eficacia en los síntomas físicos de la depresión incluyó los ítems de la escala Hamilton de depresión (HAM-D).

En los resultados obtuvieron una mejora significativa ( $p < 0.05$ ) de vortioxetina versus placebo en todos los ítems de HAM-D que miden los síntomas físicos, excepto los síntomas gastrointestinales somáticos y los ítems de pérdida de peso y como conclusión indican que los pacientes con depresión, incluidos aquellos con altos niveles de ansiedad tienen mejoras en los síntomas cuando son tratados con vortioxetina. (Baldwin *et al.*, 2018)

En este mismo año, Gartlehner, Klerings, Schultes, Teufer, Titscher, y Wagner, (2018) realizaron un estudio comparativo acerca de “Efficacy and safety of levomilnacipran, vilazodone and vortioxetine compared with other second-generation antidepressants for major depressive disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis”, el cual tenía por objetivo comparar los beneficios y los daños de vilazodona, levomilnacipran y vortioxetina entre sí, con otros antidepresivos de segunda generación.

Realizaron búsquedas en bases de datos electrónicas hasta el año 2017 y se limitaron a comparar cada medicamento con otro antidepresivo de segunda generación e indicaron que la eficacia es similar, aunque las tasas de eventos adversos generales y la interrupción debido a eventos adversos fueron similares, identificaron varias diferencias en algunos eventos adversos específicos. En general, concluyen que la evidencia disponible no indica si hay mayores beneficios o menos daños de levomilnacipran, vilazodona y vortioxetina en comparación con otros antidepresivos de segunda generación. (Gartlehner *et al.*, 2018)

En el año 2019, Priya y Swetha llevaron a cabo una investigación llamada “Antidepressant effects of ketamine depressed persons. A short review”, en la cual tuvieron como objetivo evaluar los efectos del tratamiento de un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) en pacientes con depresión. El método utilizado fue una revisión bibliográfica en la cual se obtuvo como resultado que la ketamina es un antagonista NMDA además de un potente antidepresivo de acción rápida, que tiene consistentes efectos antidepresivos a pocas horas o días de su administración.

Indican que la ketamina en dosis alta 1-2 mg/kg tiene un efecto de aproximadamente una hora con sensaciones de alucinación, sensación de flotación, depresión respiratoria, náuseas, mareos y dificultad para hablar. También para el tratamiento se administra en dosis bajas, menores a las que se utilizan como anestésico vía intravenosa, produciendo un efecto en 2 horas que puede durar semanas o meses. Concluyeron que la rápida acción de la ketamina puede disminuir los episodios de depresión, rápidamente, en semanas o meses. (Priya *et al.*, 2019)

Por otra parte, Asselt, Kamphuis, Rot, Schoevers, Smith, Town, y Veraart, realizaron una investigación en el año 2019 llamada: “Oral esketamine for treatment-resistant depression: rationale and design of a randomized controlled trial”, la cual tuvo como objetivo, examinar las propiedades antidepresivas de la esketamina oral en pacientes con trastorno depresivo resistente (TDR), es un estudio controlado aleatorizado triple ciego de 10 semanas, de las cuales seis son de medicación y cuatro de seguimiento. La investigación examina los efectos de la administración de la esketamina oral, que es un enantiómero de la ketamina como complemento de la medicación antidepresiva regular en pacientes con depresión. La administración oral de ketamina, en lugar de la administración intravenosa, muestra que tiene mayor eficacia vía oral ya que la administración intravenosa es más costosa y menos práctica para los pacientes, pero tiene una menor biodisponibilidad (17-23%).

En general, la vía oral tarda de días a semanas en hacer el efecto esperado, pero es mucho más constante en el tiempo, mientras que por vía intravenosa solo se necesitan algunas horas para tener efecto. La administración por vía oral posee un mayor control que la vía nasal ya que la ruta oral está menos asociada a la dependencia que puede producir por vía oral. La esketamina ha demostrado un mayor efecto ya que tiene un efecto antidepresivo más potente sobre el antagonismo del receptor NMDA. Por último, concluyen que la administración oral de la esketamina es efectiva y tolerada por los pacientes, lo que presenta ventajas importantes sobre la ketamina intravenosa. (Asselt *et al.*, 2019)

Según Eternod, Fonseca, García, González, Kobayashi, Lamas, Maltos, Martínez, Perez, Vargas, K y Vargas, M (2020), para la revista de la facultad de medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, en su investigación llamada “Ketamina, un nuevo agente terapéutico para la depresión” realizan una revisión bibliográfica, la cual tiene como objetivo discutir los mecanismos de acción antidepresiva de la ketamina y sus derivados, las interrogantes aún por resolver, y las implicaciones éticas, precauciones y preocupaciones respecto a su uso en esta población, describen en sus resultados que los receptores GABA y glutamato están involucrados en la fisiopatología de la depresión.

También proponen terapias no farmacológicas y farmacológicas, entre ellas, la ketamina como una posible alternativa terapéutica en la depresión y en pacientes que presentan ideas suicidas como una medida de urgencia. Los posibles mecanismos de acción por los cuales se puede dar una acción antidepresiva con la ketamina que involucran neurotransmisores glutamatérgicos y GABAérgicos, dopaminérgicos, monofosfato de adenosina cíclico, antiinflamatorios y mecanismos de acción homeostáticos cerebrales. La conclusión de esta revisión fue que es importante contar, recientemente, con una nueva herramienta terapéutica para el tratamiento de la depresión (ketamina o esketamina), pues brinda una gran oportunidad de explorar nuevos mecanismos de acción antidepresivos. (Eternod *et al.*, 2020)

### **Antecedentes Nacionales**

Alison, León y Radulovich (2017) de la Revista Cúpula, del Hospital Nacional Psiquiátrico de Costa Rica en el artículo “El papel de la ketamina como antidepresivo, un artículo de revisión” buscaban confirmar los beneficios de este tratamiento, ya que aún no se ha establecido un protocolo para su administración. Describen el mecanismo de acción de la ketamina como un antagonismo en el receptor glutaminérgico, lo cual lleva a una cascada de eventos que incluyen un rápido aumento de la liberación presináptica de glutamato y un cambio importante en la plasticidad y conectividad sináptica.

Además, describen el efecto antidepresivo posterior a una única dosis de 0,5 mg/kg administrado vía intravenosa la cual, reduce, rápidamente, los síntomas que produce la depresión, ya que cuatro de ocho pacientes demostraron que tienen una disminución del 50% mayor en la escala de Hamilton durante tres días posteriores a su administración, la ketamina comienza a tener un efecto antidepresivo 2-4 horas después de su administración y se mantienen 3-7 días post infusión. (Alison *et al.*, 2017)

También hablan acerca de la administración de la ketamina a repetición, administrada tres veces por semana por doce días después de la última infusión, la variación en el rango fue de 4-83 días. Los rápidos efectos antidepresivos de la ketamina han demostrado efectos positivos en distintos trastornos depresivos como bipolaridad, síndrome de estrés postraumático y tendencias suicidas, ya que se dio una disminución notable en los síntomas. Por último, concluyen que los

estudios revisados indican que además de presentar un efecto depresivo rápido, es útil en pacientes con ideación suicida y en pacientes resistentes a los antidepresivos comunes, además de que abre una ventana a nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento antidepresivo. (Alison *et al.*, 2017)

En el año 2018, en la Universidad Internacional de las Américas, Gallo realizó una investigación acerca del “Análisis comparativo de la efectividad del uso de ketamina versus duloxetina en el tratamiento del trastorno depresivo resistente”, el estudio tenía por objetivo analizar el uso de la ketamina como antidepresivo, cuando el tratamiento convencional (duloxetina) falla en pacientes con trastornos depresivos; fue llevado a cabo con una revisión bibliográfica con fuentes como: BINASS, SCIELO, PUB, MED, Google Académico, entre otras.

Como resultado se obtuvo información acerca de los diferentes mecanismos de acción favorables de la ketamina que intervienen en la depresión, además se describió el principal uso de este medicamento como anestésico y también su empleo como una terapia alternativa y su efectividad en distintos tipos de depresión, así como cuando los pacientes presentan resistencia a los tratamientos convencionales ya que, en algunos, la respuesta terapéutica se da en horas y puede mantenerse por días, incluso, por un par semanas. (Gallo, 2018)

Las infusiones repetidas de este fármaco manifiestan una mejora además del mantenimiento del tratamiento. Finalmente se concluye que, la ketamina es más eficiente que la duloxetina para el tratamiento del trastorno depresivo resistente, ya que la duloxetina necesita de otros fármacos para potenciar su efecto y ver resultados en el tratamiento de la depresión. Por su parte, la ketamina solo necesita dosis únicas y bajas para ser eficaz, además de eso, presenta menos efectos secundarios con respecto a la duloxetina por lo que tiene mayor adherencia terapéutica. (Gallo, 2018)

## PROYECCIONES

Con este trabajo de graduación se pretende conocer la seguridad y eficacia que poseen la ketamina y la vortioxetina ya que ambos fármacos tienen efectos neuromoduladores por sus múltiples mecanismos de acción en el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

También se busca obtener información de cuál de los dos fármacos, según su seguridad y eficacia, es mejor para tratar el trastorno depresivo mayor, ya que estos tienen diversos mecanismos de acción que pueden ayudar en el tratamiento de la patología.

Se desea conocer los riesgos y beneficios que tienen la ketamina y la vortioxetina y determinar si la ketamina en relación con la vortioxetina se puede considerar como una alternativa terapéutica.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **Sistema nervioso**

El sistema nervioso desempeña tres funciones importantes, la primera es la percepción, que es la traducción del mundo externo hacia las señales electroquímicas que el cerebro puede interpretar. La acción es la manera en la que el cerebro le permite al organismo interactuar con el ambiente que lo rodea al mover el cuerpo. Por último, la cognición comprende a todas las operaciones que interpretan las aferencias perceptivas, para entender el ambiente externo y planean la interacción con el medio ambiente por medio de acción. (Berkowitz, 2020)

En una visión general, el sistema nervioso incluye todo el tejido nervioso dentro del organismo. El sistema nervioso tiene dos subdivisiones importantes: el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP). En el caso del sistema nervioso central, es responsable de la integración, procesamiento y la coordinación de los impulsos sensitivos entrantes y los impulsos motores salientes. Mientras tanto, el sistema nervioso periférico proporciona la información sensitiva y conduce las órdenes motoras desde el sistema nervioso central hasta los tejidos y sistemas periféricos. (Martini, Nath y Tallitsch, 2017)

### **Sistema Nervioso Central (SNC)**

El sistema nervioso central está encerrado en el conducto vertebral y en el cráneo, está formado por una masa cerebral que se distingue en dos partes el encéfalo, el cual consta de tres partes tronco del encéfalo, cerebro y cerebelo, y la médula espinal. Tanto la médula espinal como el encéfalo están protegidos por unas cubiertas llamadas meninges y por el líquido cefalorraquídeo, este líquido baña tanto por dentro como por fuera el sistema nervioso, ocupando las cavidades y, a su vez, también los espacios meníngeos. (García y Hurlé, 2013)

El sistema nervioso central es el centro de control de todo el sistema nervioso, está comprendido por el cerebro y la médula espinal. Las sensaciones y cambios de todo el cuerpo deben ser enviados por los receptores y órganos sensoriales hacia el sistema nervioso central para poder ser interpretados por este y, posteriormente, dar una respuesta inmediata y eficaz si así lo considera necesario. (Rizzo, 2011)

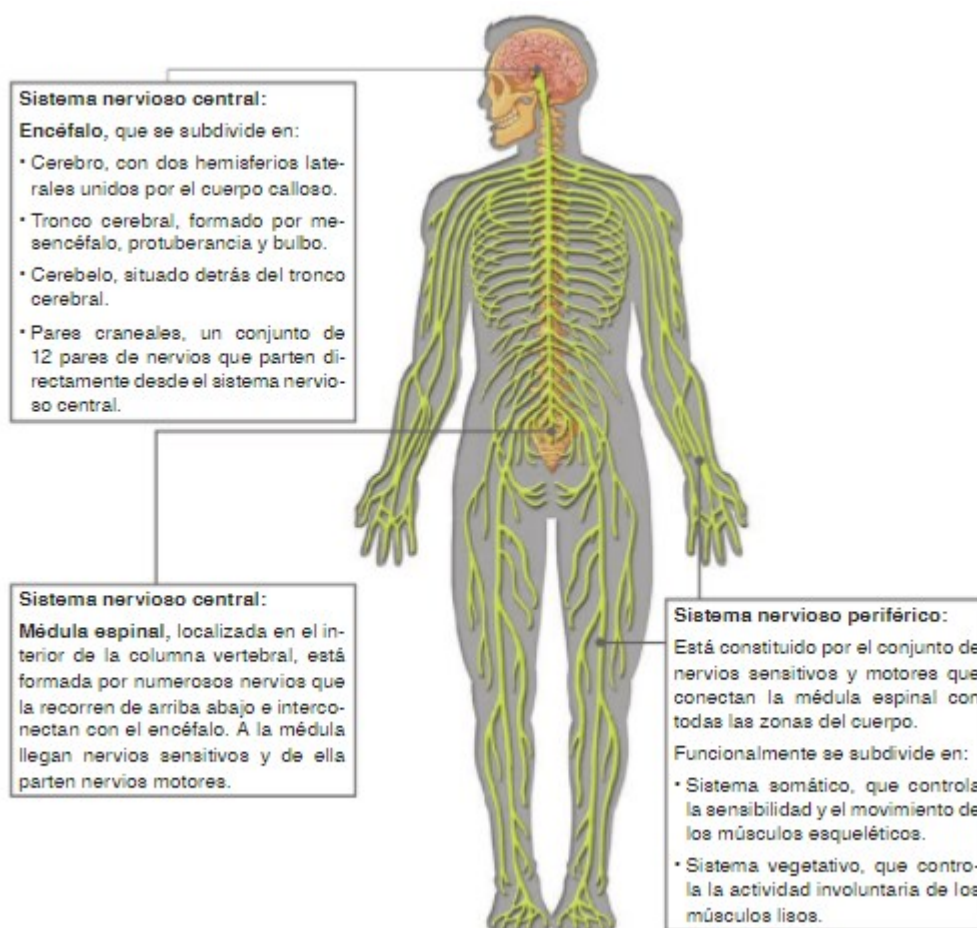
## **Sistema Nervioso Periférico (SNP)**

El sistema nervioso periférico se describe como la prolongación del órgano central hacia las estructuras periféricas de todo el organismo. Está constituido por lo que se conoce como nervios y ganglios, por lo que la mejor división para este sistema son tres grandes partes: los nervios espinales, los nervios craneales y el sistema nervioso vegetativo. A través de él, el encéfalo y la médula espinal envían las órdenes motoras para actuar y reciben toda la información sensorial del organismo. (García *et al.*, 2013)

El sistema nervioso periférico transmite información desde el SNC hacia los órganos efectores en todo el cuerpo. Contiene 12 pares de nervios craneales y 31 pares de nervios espinales. Los nervios craneales tienen funciones sensorial y motoras, bien definidas, mientras que los nervios espinales reciben su nombre con base en el nivel vertebral a partir del cual sale el nervio (cervicales, torácicos, lumbares, sacros y coccígeos). Estos nervios comprenden fibras motoras y sensitivas de músculos, la piel y glándulas en todo el organismo. (Levitzky y Raff, 2013)

Este sistema se divide en sistema nervioso autónomo y sistema nervioso somático. La parte somática, contiene neuronas sensitivas que lleva inervación a piel, músculos y articulaciones y, a su vez, llevan el informe hasta el sistema nervioso central acerca del estímulo. Por su parte, el autónomo contiene neuronas que inervan las glándulas, músculo liso visceral y vasos sanguíneos y, a su vez, tiene subdivisiones simpática y parasimpática. (Martin, 2013)

Figura 1. *Partes del Sistema Nervioso*



Fuente: Tomado de Cruz, Galindo y Tejido (2011)

## El cerebro

El cerebro es la región más grande del encéfalo, gran parte del cerebro está implicado en el procesamiento de la información sensitiva y motora. La información sensitiva somática, es transmitida al cerebro y logra alcanzar nuestra conciencia y las neuronas pueden ejercer un control directo y voluntario o indirecto e involuntario sobre las neuronas somáticas; por otra parte, el procesamiento sensitivo y el control motor visceral está situado en otras partes que, generalmente, están fuera de nuestra conciencia. (Martini *et al.*, 2017)

El cerebro es el órgano del pensamiento y funciona como sitio de control del sistema nervioso, este permite poseer cualidades comunes al ser humano asociadas a la conciencia, percepción, entendimiento y la memoria. A su vez, está compuesto por dos hemisferios cerebrales,

los cuales están divididos por una fisura cerebral longitudinal que los separa uno del otro, cada hemisferio está dividido en: lóbulos frontal, parietal, occipital y temporal. (Albertine, Foreman y Morton, 2018)

Los hemisferios cerebrales son los que ocupan la mayor parte del interior del cráneo, y representan cerca de un 80% del peso del cerebro, así como un 70% de las neuronas que componen el sistema nervioso. La cisura interhemisférica divide al cerebro en dos partes importantes, hemisferio derecho y hemisferio izquierdo, los cuales están unidas entre sí por fibras interhemisféricas de las cuales la más importante es el cuerpo calloso. El hemisferio izquierdo procesa estímulos relativamente tenues y en rápido movimiento; mientras que, el derecho procesa estímulos mucho más intensos e inmóviles, inclusive los estímulos claramente estáticos. (Romero, 2010)

El lóbulo frontal está situado en la fosa craneal anterior, la circunvolución anterior al surco central recibe el nombre de surco precentral y sirve como el área motora primaria del cerebro. El resto de lóbulo frontal se usa en la modificación de acciones motoras. Por otra parte, el lóbulo parietal, interpreta sensaciones provenientes del cuerpo. La circunvolución posterior al surco central, el surco postcentral, es el área primaria para la recepción de estas sensaciones. El lóbulo occipital está situado por arriba de la tienda del cerebelo, en la fosa craneal posterior, y se relaciona, principalmente, con la vista. El lóbulo temporal está situado en la fosa craneal media y se relaciona con la audición. (Albertine *et al.*, 2018)

### **Sistema Límbico.**

El sistema límbico es un conjunto de regiones corticales y subcorticales que son cruciales para la conducta normal del ser humano, responde a quién es el individuo (sus memorias, personalidad singular, pensamientos, emociones) depende en gran medida de las funciones de diversas regiones encefálicas que comprenden el sistema límbico. Prácticamente todas las enfermedades psiquiátricas implican la disfunción de estas estructuras. (Martin, 2013)

Las partes del encéfalo que parecen tener importancia trascendental en la fase neural de estados emocionales son el hipotálamo y el sistema límbico; este último consta de un grupo de

núcleos del prosencéfalo y tractos de fibras que forman un anillo alrededor del tronco encefálico. Entre los componentes del sistema límbico están: la circunvolución cingulada (parte de la corteza cerebral), el núcleo amigdaloides (o amígdala), el hipocampo y los núcleos septales. La circunvolución cingulada es un área gruesa de corteza que rodea el cuerpo calloso y está involucrada en las emociones (en particular emociones negativas asociadas con dolor y temor) y la motivación. Los estudios también demuestran que la ínsula anterior se activa junto con la corteza cingulada anterior durante experiencias emocionales. (Fox, 2016)

El sistema límbico, junto con las estructuras de la corteza frontal, procesa los estímulos emocionales y los integra a funciones cerebrales complejas, las cuales incluyen: decisiones racionales, expresión e interpretación de conductas sociales e incluso la generación de juicios morales, entendiéndose estos últimos como los actos mentales que afirman o niegan el valor moral frente a una situación o comportamiento. (Díaz, López, Mendoza y Yahya, 2009)

### **La neurona**

Las células del sistema nervioso son las neuronas, éstas mantienen infinidad de conexiones interneuronales que permiten, en conjunto, recibir, procesar, interpretar y almacenar toda la información que llega a través de los nervios sensitivos y dan una respuesta adecuada para mantener la homeostasis y para garantizar que haya adaptación con el entorno. Las neuronas se agrupan entre sí para realizar sus funciones, hay de diferentes tipos y, además, reciben diferentes nombres como lóbulos, centros nerviosos, núcleos. (Cruz *et al.*, 2011)

Las células nerviosas o somas están especializadas en la transmisión de mensajes desde una parte del organismo a otra, aunque no hay diferencias estructurales entre los distintos tipos de neuronas existentes tienen muchas características comunes propiamente entre ellas. Todas tienen un cuerpo o soma que contiene el núcleo, que es el centro metabólico y una o más prolongaciones alargadas que parten del soma. (Marieb, 2008)

Las neuronas pueden clasificarse de acuerdo con su función o estructura, la clasificación funcional, se basa en la dirección a la cual conduce el impulso. Las neuronas sensoriales, o aferentes, conducen impulsos desde receptores sensoriales hacia el SNC. Las neuronas motoras,

o eferentes, conducen impulsos hacia afuera del SNC hacia órganos efectores (músculos y glándulas). Las neuronas de asociación o interneuronas están localizadas por completo dentro del SNC y desempeñan las funciones de asociación, o integración del sistema nervioso. La clasificación estructural de las neuronas se basa en el número de prolongaciones que extienden desde el cuerpo celular de la neurona. (Fox, 2016)

La neurona es la unidad funcional del tejido nervioso, que está compuesta por diversas partes importantes, el soma es el cuerpo de la neurona y dentro de él se encuentra el núcleo de la célula. Del cuerpo de la neurona salen prolongaciones gruesas e irregulares llamadas dendritas y una más fina y larga denominada axón. El axón, generalmente, se divide en varias ramas y cada una de ellas termina en un ensanchamiento, el cual se denomina botón sináptico. (López, Tresguerres y Villanúa, 2009)

Estas terminales axónicas, o botón sináptico, contienen cientos de minúsculas vesículas o sacos membranosos que abarcan sustancias químicas conocidas como neurotransmisores. Los axones transmiten los impulsos nerviosos desde el soma y cuando estos impulsos alcanzan a las terminales axónicas, se estimula la liberación de estos neurotransmisores al espacio extracelular. Cada terminal axónica está separada por un minúsculo espacio y aunque las neuronas están muy cerca unas de otras, nunca llegan a tocarse entre sí. (Marieb, 2008)

Una propiedad fundamental de las neuronas es su capacidad para producir impulsos eléctricos y codificar la información que reciben y transmiten mediante cambios en la frecuencia de disparo de dichos impulsos. La frecuencia de disparo de potenciales de acción es fundamental para determinar la cantidad de neurotransmisor que es liberado por una neurona, porque determina la cantidad de calcio que entra a través de canales de calcio sensibles al voltaje en la membrana plasmática. Por ello, se ha estudiado cómo la liberación sináptica y la extrasináptica dependen de la frecuencia de disparo de la neurona. (Cercós y Trueta, 2012)

### **Potencial de acción**

Las células excitables, como las neuronas y las fibras musculares son así denominadas por ser eléctricamente activas. Estas sufren cambios repentinos por la permeabilidad de la membrana

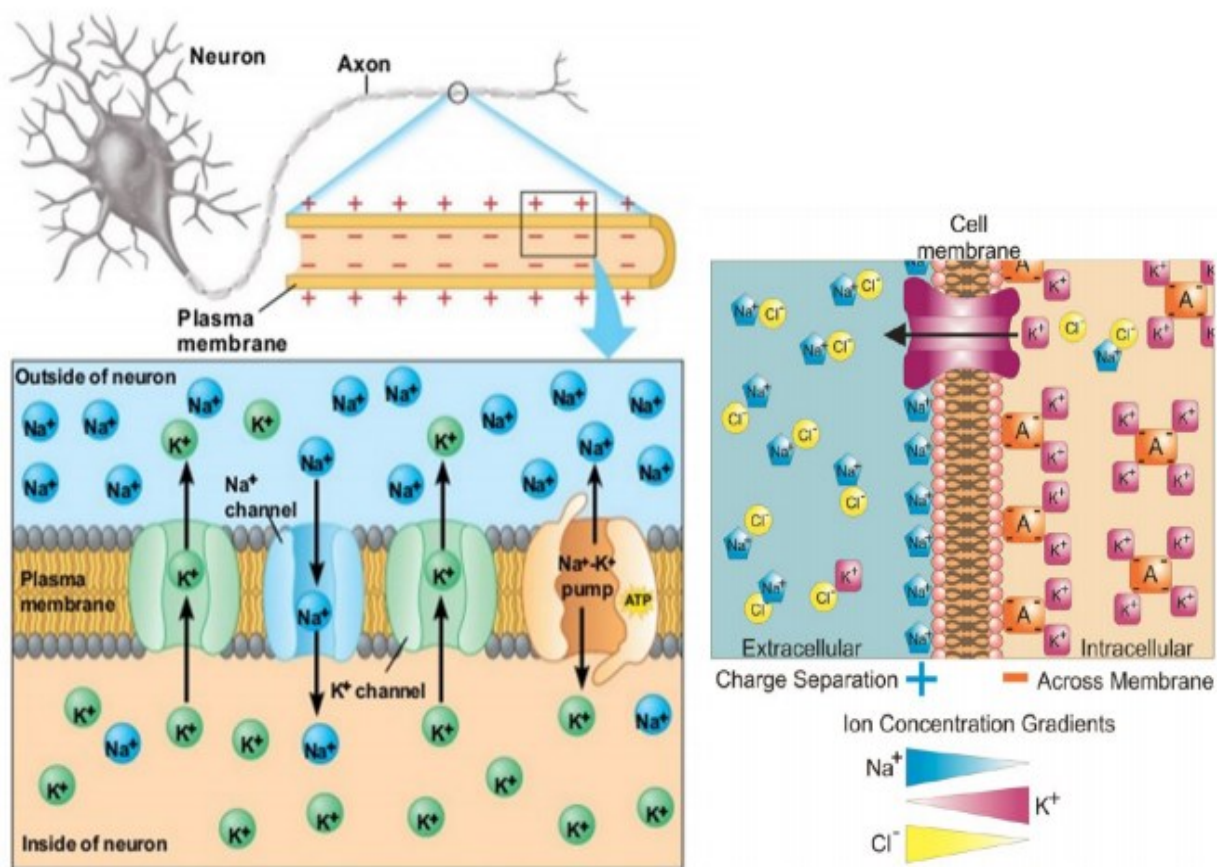
o de algún ion, esto altera el potencial de membrana alejándolo de forma momentánea del valor del potencial de reposo. A esta rápida alteración del potencial de membrana se le denomina potencial de acción o impulso nervioso, su forma, duración y amplitud varía de neurona a neurona. (Uchitel, 2007)

Los potenciales de acción son cambios en la energía de la membrana celular y se propagan a lo largo de células excitables. Se conocen bien en las células nerviosas y se caracterizan por ser de “todo o nada”, es decir, tienen un umbral para excitación y una duración que es predecible. Inmediatamente después de que se da un potencial de acción la célula excitable tiene un periodo refractario durante el cual es más difícil o casi imposible desencadenar un segundo potencial de acción. (Levitzky *et al.*, 2013)

Las neuronas responden a múltiples tipos de estímulos que actúan y se genera un impulso. La mayoría de las neuronas del organismo se estimulan por los neurotransmisores liberados por otras neuronas. Independientemente del estímulo, el resultado esperado siempre es el mismo, la permeabilidad de la membrana celular cambia por un tiempo muy breve. Generalmente los iones de sodio no se difunden en cantidades significativas, pero cuando se estimula adecuadamente la neurona se abren las puertas de los canales de sodio. (Marieb, 2008)

La membrana celular tiene unos poros o canales iónicos, los cuales no son selectivos al paso de algún determinado ion a través de ella. Los canales pueden abrirse o cerrarse al paso de este ion dependiendo de la diferencia del potencial eléctrico que haya en el momento a ambos lados de la membrana. Esto hace que el equilibrio pueda romperse por la apertura de estos canales, lo que provoca el paso de iones en un determinado sentido, intentando reestablecer el equilibrio para ese ion en específico. Dado que el equilibrio es diferente para cada especie iónica esto provoca que continuamente se pierda el equilibrio y haya fluidos de iones diferentes de un lado u otro de la membrana, lo que provoca la generación del potencial de acción. (Torres, 2020)

Figura 2. *Propiedades eléctricas de la membrana celular*



Fuente: Tomado de Torres (2020)

La membrana de las células nerviosas está estructurada de modo que exista una diferencia en el potencial eléctrico entre el interior que es negativo y el exterior que es positivo. El potencial eléctrico es resultado de su permeabilidad selectiva a los iones cargados, la membrana celular normalmente es muy permeable a los iones inorgánicos y casi impermeable a los iones orgánicos y proteínas. La diferencia del gradiente en la composición de iones dentro y fuera de la membrana celular se mantiene mediante bombas de iones, que mantienen una concentración casi constante de iones inorgánicos dentro de la célula. (Waxman, 2020)

La bomba que mantiene los gradientes de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, a través de la membrana, es Na, K-ATPasa; esta molécula de proteína especializada extruye Na<sup>+</sup> del compartimento intracelular, moviéndolo al espacio extracelular e importa K<sup>+</sup> del espacio extracelular, llevándolo a través de

la membrana hacia la célula. Para llevar a cabo esta actividad esencial, la bomba consume trifosfato de adenosina (ATP). (Waxman, 2020)

Las señales se propagan de manera eléctrica a lo largo de los axones, al igual que otras células, la neurona mantiene el tamaño celular y la osmolaridad, la  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPasa bombea activamente hacia afuera de las células  $\text{Na}^+$  a cambio de que entre  $\text{K}^+$  y tiene como resultado gradientes de concentración para  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  a través de la membrana celular. Las neuronas están altamente capacitadas para realizar cambios rápidos en el potencial de acción de membrana para generar las señales eléctricas, se logra mediante canales iónicos activados que permite el paso de iones de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  o  $\text{Cl}^-$  en respuesta a estímulos eléctricos o químicos. (Hammer, McPhee, 2015)

### **Sinapsis**

La sinapsis es la conexión funcional entre una neurona y una segunda célula, en el caso del SNC, otra célula significa otra neurona y en el caso del SNP puede ser una neurona u otra célula efectora dentro del músculo o la glándula. En la mayoría de la sinapsis, la transmisión va en una sola dirección, desde el axón de la neurona presináptica hacia la segunda neurona, la postsináptica. Con mayor frecuencia, la sinapsis ocurre entre el axón de la neurona presináptica y las dendritas o el cuerpo celular de la neurona postsináptica. (Fox, 2016)

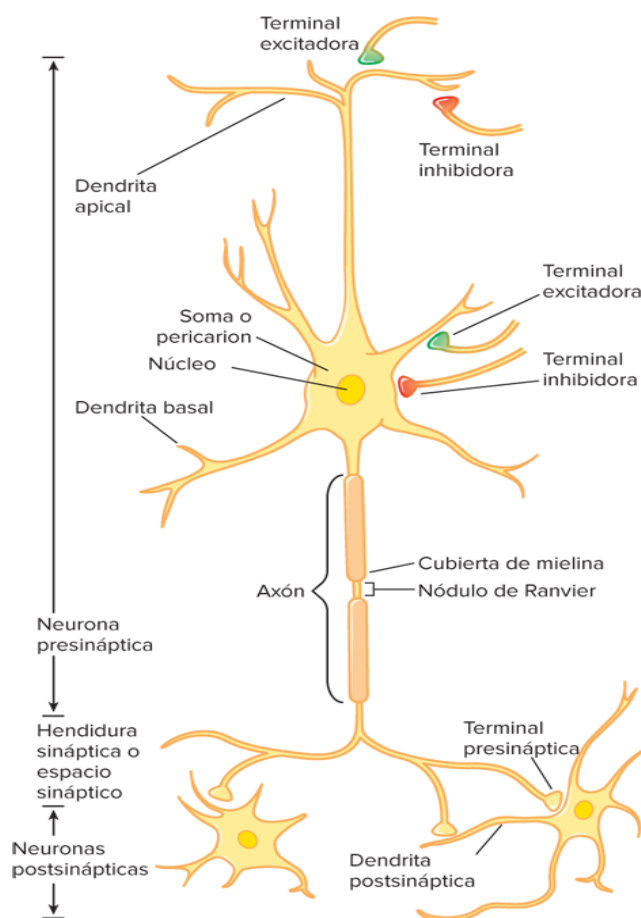
Una característica esencial de todo el sistema nervioso es la capacidad de remitir información de unas células a otras. El trasvase de información entre las neuronas se produce a nivel de una unión especializada denominada sinapsis, a través de ella, la actividad eléctrica de una neurona denominada neurona presináptica influencia la actividad de una segunda neurona llamada postsináptica. Las sinapsis que recibe una neurona se localizan, en su mayor parte, a nivel de las dendritas, sinapsis axo-dendríticas; en menor medida a nivel del soma, sinapsis axo-somáticas; y, en algunos casos, en el axón, sinapsis axo-axónicas. (Merino y Noriega, 2014)

El cerebro contiene miles de millones de neuronas que establecen contactos sinápticos, la cantidad de contactos entre células es variable. Se puede identificar miles de contactos que provienen de neuronas diferentes sobre la dendrita y el soma de la neurona motora de la médula

espinal, o solo un contacto entre un axón de la neurona motora que, a su vez, inerva la fibra muscular esquelética. (Uchitel, 2007)

Las neuronas se comunican entre sí a través de la sinapsis, la comunicación de la información de una neurona a otra se encuentra polarizada y esto ocurre en sitios especializados conocidos como espacios sinápticos. La neurona que envía la información es la presináptica y la que la recibe es la postsináptica, la información por lo general es traducida a nivel de sinapsis en una señal química que es recibida por los receptores de membrana especializados en las dendritas y el cuerpo celular de la neurona. (Martin, 2013)

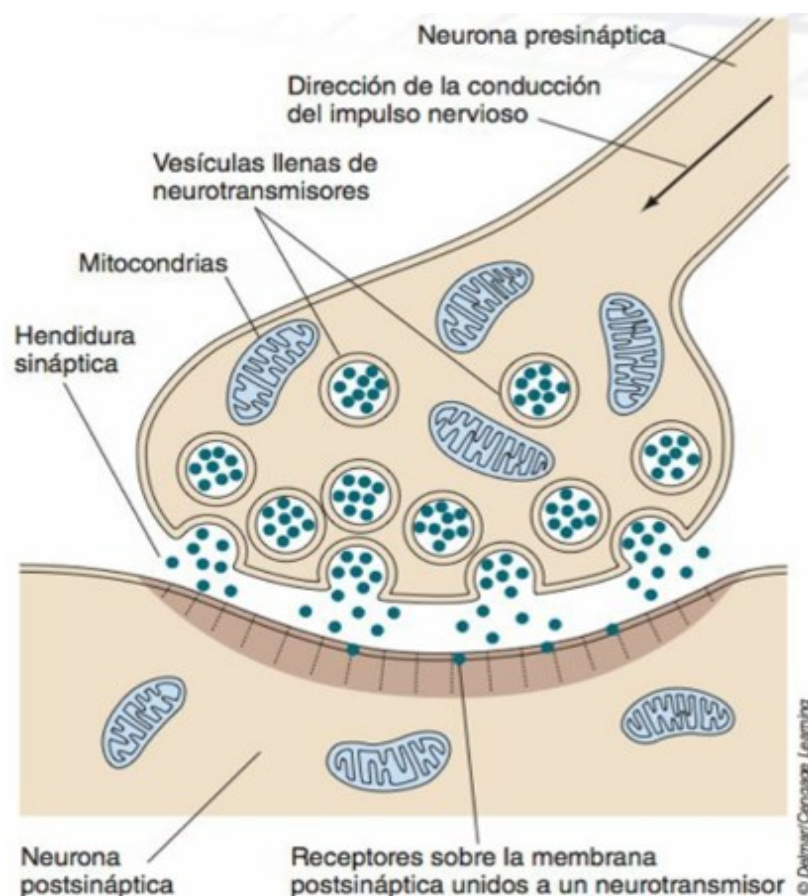
Figura 3. Estructura de la neurona



Fuente: Tomado de Brunton, Chabner y Knollman (2019)

La transmisión de la sinapsis se lleva a cabo por la liberación en muy pocas cantidades de químicos conocidos como neurotransmisores que se mueven a través de la hendidura sináptica que es el espacio entre las terminales de un axón y las terminaciones de las dendritas de otra neurona. Conforme el impulso nervioso viaja a través de la fibra, causa que las vesículas en las terminales axónicas de la neurona presináptica lleven a cabo la liberación del neurotransmisor, esto permite que el impulso viaje a través de la hendidura sináptica hacia la neurona postsináptica. En el sistema nervioso existen muchos tipos de neurotransmisores, algunas neuronas producen solo uno mientras que otras hasta dos o tres distintos. El más común en realizar esta acción es la acetilcolina, pero también existen otros importantes como la adrenalina, dopamina y serotonina. (Rizzo, 2011)

Figura 4. *Sinapsis neuronal*



Fuente: Tomado de Rizzo (2011)

## Neurotransmisores

Un neurotransmisor puede definirse como una sustancia que es producto de una célula nerviosa y es capaz de alterar el funcionamiento de otra célula de manera breve o duradera. Esto se da por medio de la ocupación de receptores específicos y por la activación de mecanismos iónicos y/o metabólicos. Además, puede estimular o inhibir de manera rápida o lenta, puede liberarse hacia otra neurona, sangre, glándula o músculo para actuar sobre varias células y a distancia del sitio donde se liberó. (Valdés, 2014)

Los neurotransmisores son mensajeros químicos endógenos que las neuronas utilizan para comunicarse entre sí. Existen criterios de clasificación basados en la función fisiológica de estos, puede ser excitatoria o inhibitoria, por su estructura molecular y modo de acción, ya sea directa o como neuromodulador. Las principales clases de moléculas a las que pertenecen los neurotransmisores en el cuerpo humano son los aminoácidos, es decir, ácido glutámico y tirosina, también las aminas biógenas como epinefrina, norepinefrina, dopamina y serotonina y, por último, los gases solubles que son óxido nítrico y sulfuro de hidrógeno. (Ardakani, M, Ardakani, T, Cristea, Hosu, Marrazza, 2019)

Anteriormente, se consideraba la hipótesis de que cada neurona contenía solo una sustancia transmisora; sin embargo, ahora se conoce que la transmisión sináptica puede estar mediada por la liberación de más de un neurotransmisor. También péptidos adicionales tales como, sustancia P, NPY, VIP y SST; purinas, tales como ATP y adenosina, y pequeñas moléculas, como el NO han sido encontradas en las terminaciones nerviosas junto con los neurotransmisores clásicos (aminas biogénicas). Estas sustancias pueden despolarizar o hiperpolarizar terminales nerviosas o células postsinápticas. (Brunton *et al.*, 2019)

Las moléculas de los neurotransmisores dentro de las terminaciones de una neurona presináptica están contenidas dentro de muchas vesículas sinápticas que, a su vez, están dentro de muchas vesículas rodeadas por pequeñas membranas. Para que los neurotransmisores que están dentro de las vesículas sean liberados, hacia la hendidura sináptica, la membrana de la vesícula debe fusionarse con la del axón en el proceso de exocitosis. Este proceso se desencadena por potenciales de acción que estimulan la entrada de  $\text{Ca}^+$ , cuando esto sucede, hay más entrada de  $\text{Ca}^+$

y, así, un mayor número de vesículas pasando por exocitosis y liberando moléculas del neurotransmisor. (Fox, 2016)

Una vez que las moléculas de neurotransmisor son liberadas desde las terminales de axón presinápticas se difunden con rapidez a través de la hendidura sináptica y llegan a la membrana de la célula postsináptica. A continuación, los neurotransmisores se unen a proteínas receptoras específicas que forman parte de la membrana post sináptica, estas proteínas receptoras tienen alta especificidad por su neurotransmisor que es está ligado a las proteínas receptoras. (Fox, 2016)

La cantidad y la diversidad de los neurotransmisores supera los centenares, estos pueden ser pequeñas moléculas neurotransmisoras que median respuestas rápidas o péptidos, cuyas respuestas generalmente son un poco más lentas. La alteración de la base de los neurotransmisores es la causa de muchas patologías neurológicas y psiquiátricas y su manipulación farmacológica es una de las principales herramientas terapéuticas. (Uchitel, 2007)

En sentido estricto, los neurotransmisores se comportan como hormonas de secreción paracrina a nivel neuronal. Según su interacción con los receptores celulares, dependiendo de la respuesta fisiológica que ejerzan pueden tener una función excitadora, inhibidora o incluso moduladora de la misma. Dentro de los neurotransmisores excitadores se encuentran la dopamina, noradrenalina, histamina, glutamato y las orexinas. Asimismo, los neurotransmisores inhibidores más representativos son el GABA (ácido gamma aminobutírico), adenosina e histamina. Por último, los neurotransmisores que ejercen una función moduladora más importantes son acetilcolina, serotonina y melatonina. (Díaz, 2013)

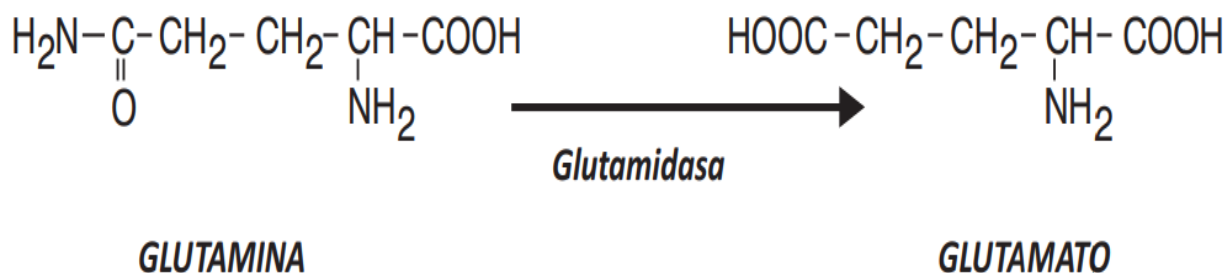
### **Glutamato.**

El aminoácido dicarboxílico L-glutamato es el mediador de la neurotransmisión excitadora en la mayoría de las sinapsis del sistema nervioso central. Este neurotransmisor actúa como mediador de la transmisión sináptica y de los cambios duraderos en la eficacia sináptica, conocidos como potenciadores a largo plazo y depresión a largo plazo, los cuales se consideran como los sustratos moleculares de los procesos de aprendizaje y de la memoria. Al igual, el glutamato es uno de los neurotransmisores más abundantes durante la formación del SNC, donde se hallan

involucrados procesos diversos como la proliferación, maduración y supervivencia neuronal, la migración neuronal, la formación, remodelación y eliminación de sinapsis, el establecimiento y refinamiento de las conexiones neuronales. (Luján, 2015)

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador, éste se sintetiza a partir del aminoácido L-glutamina, se libera por exocitosis y se recaptura mediante un transportador de aminoácidos excitadores que están localizados en las neuronas y células gliales. Este neurotransmisor tiene un circuito de regeneración para el neurotransmisor, el cual involucra la recaptura de glutamato por los astrocitos y su conversión a L-glutamina por acción de la glutamina sintetasa, como se observa en la figura 5. (Ávila y Pérez, 2016)

Figura 5. Síntesis de glutamato



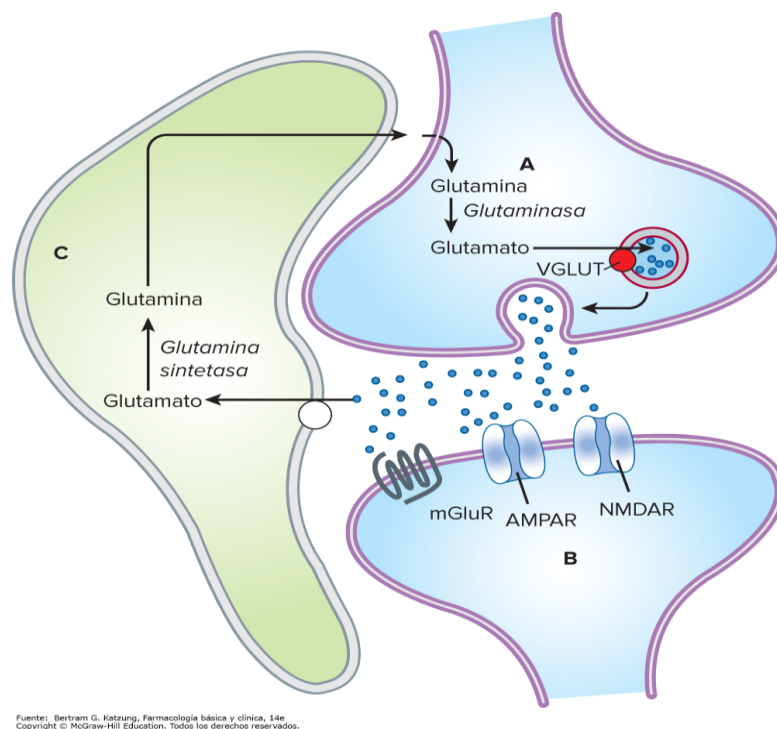
Fuente: Tomado de Díaz (2013)

Posteriormente, la L-glutamina es liberada de los astrocitos, por mecanismos dependientes o independientes de Na<sup>+</sup>, para ser recapturada por un transportador de aminoácidos neutros (SNAT2), que se localiza en las neuronas. Dentro de la neurona, la L-glutamina se convierte en glutamato por acción de la glutaminasa para volver a ser liberado. Este ciclo es necesario para mantener la actividad del sistema glutamatérgico, el cual se relaciona con diversas funciones. (Ávila *et al.*, 2016)

La transmisión sináptica excitadora está mediada por el glutamato, que está presente en concentraciones muy altas en las vesículas sinápticas excitadoras. El glutamato se libera en la hendidura sináptica por la exocitosis dependiente de Ca<sup>+2</sup>. El glutamato que se libera actúa sobre

los receptores de glutamato postsináptico y es eliminado por transportadores de glutamato encontrados en la glía, como se muestra en la figura 6. (Katzung, 2018)

Figura 6. Sinapsis Glutaminérgica



Fuente: Tomada de Katzung (2018)

El glutamato activa una gran familia de receptores que abren los canales catiónicos o impulsa la fosfolipasa C que activa al segundo mensajero. El flujo de  $\text{Na}^+$  y de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de canales catiónicos activados por el glutamato despolariza las células, mientras que  $\text{IP}_3$  estimula la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  desde los sitios de almacenamiento intracelular. El efecto de estos eventos es que se genera un potencial postsináptico excitador y aumenta la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular libre en el citosol de la neurona postsináptica. Esta señal de  $\text{Ca}^{2+}$  activa las enzimas sensibles al calcio y se termina rápidamente mediante la eliminación del glutamato de la sinapsis y por los mecanismos para el secuestro y la expulsión de calcio en la célula postsináptica. (Lomen y Shakkottai, 2015)

Los transportadores de glutamato son actores centrales en la regulación del tiempo de la sinapsis del glutamato, ya que tienen altos niveles de expresión y por su ubicación cerca de la

sinapsis. En un evento sináptico, la liberación del glutamato produce una corriente postsináptica excitadora, es decir, un flujo de cationes a través de la membrana mediada por la acción del glutamato postsináptico, lo que lleva a una despolarización de la célula. Bajo condiciones fisiológicas, la concentración y el tiempo del glutamato en la hendidura sináptica es bajo, alcanzando 1 Mm y durando 1,2 ms. Los receptores de glutamato de los tipos AMPA y NMDA, son los principales contribuyentes de las neurotransmisiones excitadoras mediadas por glutamato. (Dunpis, Grot, Oliet y Royal, 2017)

Los receptores de glutamato se clasifican en ionotrópicos y metabotrópicos, los ionotrópicos, a su vez, se subdividen en 3 tipos: NMDA, AMPA y kainato. De manera general, los receptores AMPA participan en la generación de corrientes postsinápticas excitadoras que son las responsables de iniciar los potenciales de acción. Asimismo, los receptores NMDA tienen un papel crítico en la plasticidad sináptica. Por otro lado, los receptores metabotrópicos a glutamato son moduladores de la neurotransmisión glutaminérgica. (Ávila *et al.*, 2016)

#### ***N-metil-D-aspartato (NMDA).***

Los receptores NMDA son canales iónicos activados por el glutamato y son de suma importancia en la comunicación celular. La composición de las subunidades de los NMDA resulta, en gran medida, de subtipos de receptores, y cada subtipo tiene distintas propiedades biofísicas, farmacológicas y de señalización distinta. Los subtipos individuales llevan a cabo funciones específicas en el sistema nervioso central tanto en condiciones normales como en condiciones patológicas y en trastornos psiquiátricos. (Bellone, Paoletti y Zhou, 2013)

Los receptores NMDA están presentes en casi todo el sistema nervioso central, a diferencia de otros receptores estos son altamente permeables al  $\text{Ca}^{2+}$  así como también al  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . Además de la unión del glutamato, para que el canal se abra, también requiere de la unión de la glicina a un sitio separado. Sólo cuando la neurona está fuertemente despolarizada, como ocurre con la activación intensa de la sinapsis o mediante la activación de las sinapsis vecinas, se expulsa el  $\text{Mg}^{2+}$ , lo que permite que el canal se abra. Por lo tanto, existen tres requisitos para que se dé la apertura del canal del receptor NMDA, el primero es que el glutamato y la glicina deben unirse al receptor. Seguido, la membrana debe despolarizarse, y por último, el aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular

que acompaña a la apertura del canal del receptor NMDA da como resultado una mejora de larga duración en la fuerza sináptica y se conoce como potenciación a largo plazo (LTP). (Katzung, 2018)

### **Serotonina.**

La serotonina, se usa como neurotransmisor por neuronas con cuerpos celulares en lo que se denomina los núcleos del rafe, están ubicados a lo largo de la línea media del tallo encefálico. La serotonina se deriva del aminoácido l-triptófano y las variaciones de la cantidad de este aminoácido en la dieta (los alimentos ricos en triptófano incluyen a la leche y el pavo) pueden afectar la cantidad de serotonina producida por las neuronas. Las funciones fisiológicas atribuidas a la serotonina implican la regulación del estado de ánimo y la conducta, el apetito y la circulación cerebral. (Fox, 2016)

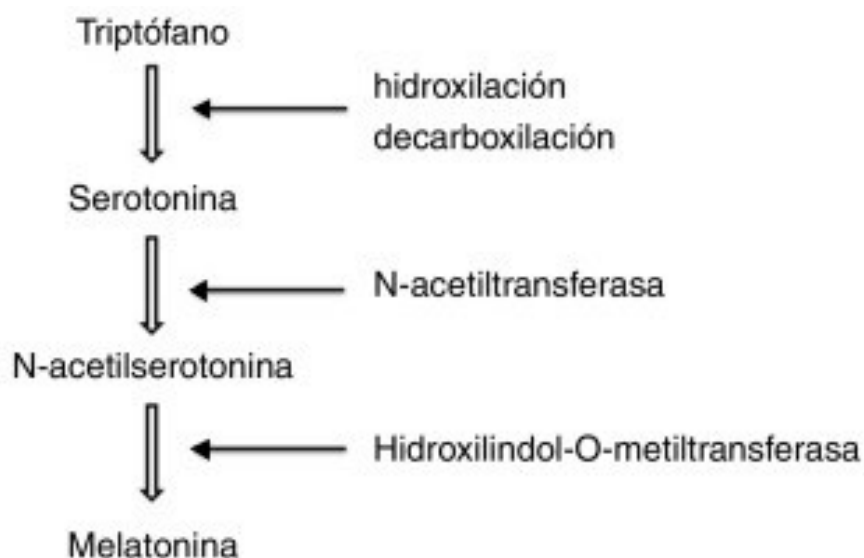
El 5-hidroxitriptamina (5-HT) conocido como serotonina, se sintetiza a partir del triptófano. Los receptores de serotonina funcionan en el intestino en la secreción, peristaltismo y en la contracción del músculo liso y están distribuidos en todo el sistema límbico del cerebro humano. En sus inicios, la serotonina fue identificada como una sustancia en el suero sanguíneo que produce vasoconstricción en los casos sanguíneos y de ahí se deriva su nombre. (Levitzky *et al.*, 2013)

Todos los subtipos de receptores 5HT se expresan en el cerebro, donde la 5HT influye en una multitud de funciones, incluyendo: sueño, cognición, percepción sensorial, actividad motora, regulación de la temperatura, nocicepción, estado de ánimo, apetito, comportamiento sexual y secreción de hormonas. Los principales cuerpos celulares de las neuronas 5HT están ubicados en los núcleos de rafe del tallo encefálico y se proyectan por todo el cerebro y la médula espinal. Además de liberarse en las sinapsis discretas, la liberación de serotonina parece ocurrir también en sitios de varicosidades axonales que no forman contactos sinápticos distintos. (Brunton *et al.*, 2019)

La serotonina se sintetiza a partir del aminoácido esencial triptófano, el paso que limita la velocidad es la conversión del aminoácido a 5-hidroxitriptófano por triptófano hidroxilasa, entonces se convierte en serotonina por la L- amino aromático descarboxilasa. La serotonina se transporta hacia las vesículas por el VMAT y después de la liberación por las neuronas

serotoninérgicas, gran parte de la serotonina liberada se capta nuevamente por el transportador de serotonina (SERT), como se representa en la figura 7. (Barman, Barret, Boitano y Brooks, 2016)

Figura 7. *Síntesis de serotonina*

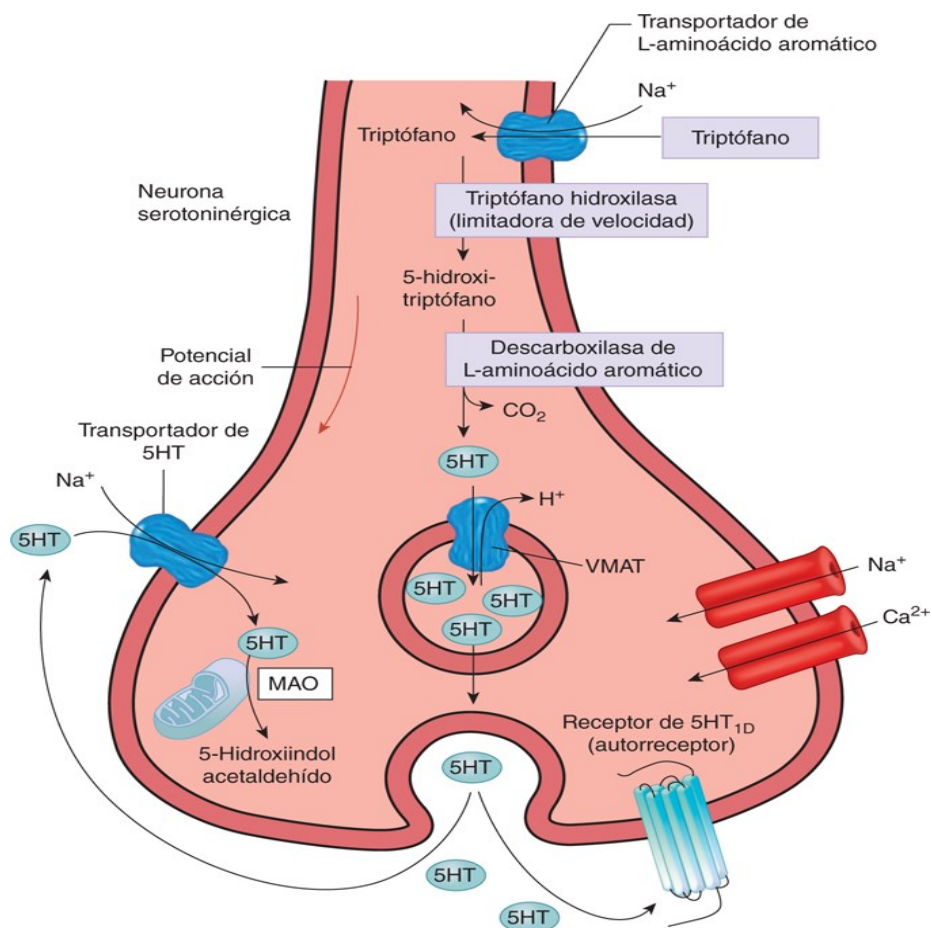


Fuente: Tomado de Albáz, Poza, Pujol y Romero (2018)

Una vez que la serotonina regresa a la terminación nerviosa se absorbe de nuevo hacia las micro vesículas o es inactivada por MAO para formar ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Esta sustancia es el principal metabolito de la serotonina que aparece en la orina y la eliminación urinaria de 5-HIAA se utiliza como un índice de la tasa de metabolismo de la serotonina en el organismo. (Barman *et al.*, 2016)

La elevación excesiva de los niveles de 5HT en el cuerpo puede causar síndrome de la serotonina, una constelación de síntomas que a veces se observan en pacientes que comienzan un tratamiento antidepresivo, nuevo o mayor, o que combinan un SSRI con un inhibidor de la recaptación NA o un triptano. Los síntomas pueden incluir inquietud, confusión, escalofríos, taquicardia, diarrea, espasmos musculares/rigidez, fiebre, convulsiones, pérdida del conocimiento e incluso la muerte. (Brunton *et al.*, 2019)

Figura 8. Sinapsis Serotoninérgica



Fuente: Tomado de Barman *et al.* (2016)

### Dopamina.

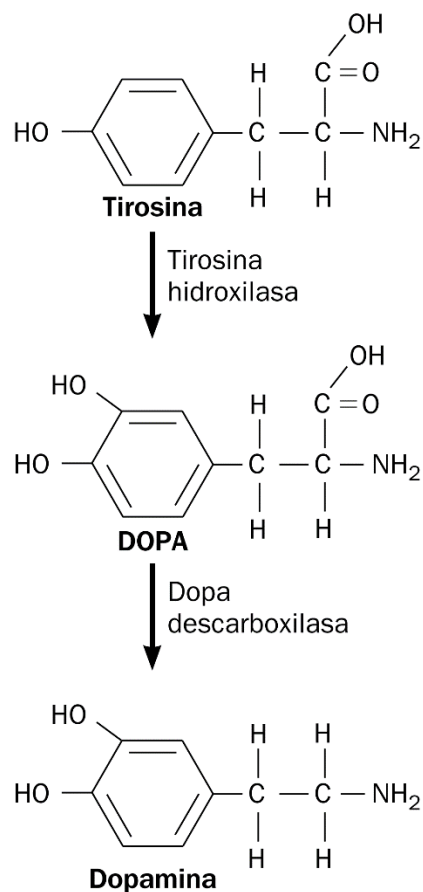
La dopamina, en el SNC, participa en la regulación de la función motora, la emotividad y la afectividad. Mientras tanto, en el sistema nervioso periférico se relaciona con la modulación de la función cardíaca, el tono vascular y la motilidad gastrointestinal. De entre todos los neurotransmisores, quizá la dopamina sea la principal implicada en trastornos neurológicos y psiquiátricos como la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Tourette, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, la esquizofrenia y la psicosis. (Ávila *et al.*, 2016)

La dopamina es un importante neurotransmisor central y un precursor de noradrenalina y adrenalina. Sin embargo, la mayoría de la dopamina circulante, en realidad, se deriva del tracto gastrointestinal a partir de la síntesis local y fuentes dietéticas. La concentración sérica alta de dopamina estimula los receptores D1 vasculares, causando vasodilatación e incremento del flujo sanguíneo renal. Se requiere concentración sérica extremadamente alta de dopamina para activar de manera suficiente los receptores  $\alpha_1$  vasculares para causar vasoconstricción. (Gardner y Shoback, 2018)

Las neuronas dopaminérgicas descargan de continuo sobre el núcleo estriado, ello estimula la vía directa e inhibe la indirecta. Sin embargo, bajo circunstancias especiales como la presencia de una recompensa o la anticipación del movimiento, se producen potenciales de acción de manera abundante y sincronizada. Otra, además, una liberación de dopamina extrasináptica, que actúa como estimulante general del funcionamiento neuronal en el estriado, actúa sobre receptores D2 localizados fuera de las sinapsis nigroestriatales de las neuronas que originan la vía indirecta. Por otro lado, se producen descargas fásicas de dopamina que actúan con predominancia sobre los receptores D1 de la vía directa. También debe destacarse que la dopamina tiene un rol importante en la plasticidad neuronal estriatal, al inducir ya sea potenciación o depresión a largo plazo. (Cachafeiro *et al.*, 2020)

La dopamina se forma inicialmente mediante la hidroxilación de L-tirosina a 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina (L-DOPA) por acción de la enzima tirosina hidroxilasa. La transformación de L-DOPA en dopamina es catalizada por la enzima DOPA descarboxilasa. Se han descrito hasta cinco tipos de receptores dopaminérgicos agrupados en dos familias, D1 y D2, todos ellos pertenecientes a la superfamilia de receptores asociados a proteínas G. Áreas como el cuerpo estriado, núcleo accumbens, sustancia negra; así como, el sistema límbico, tálamo o corteza son las que presentan mayor densidad de receptores dopaminérgicos. (Díaz, 2013)

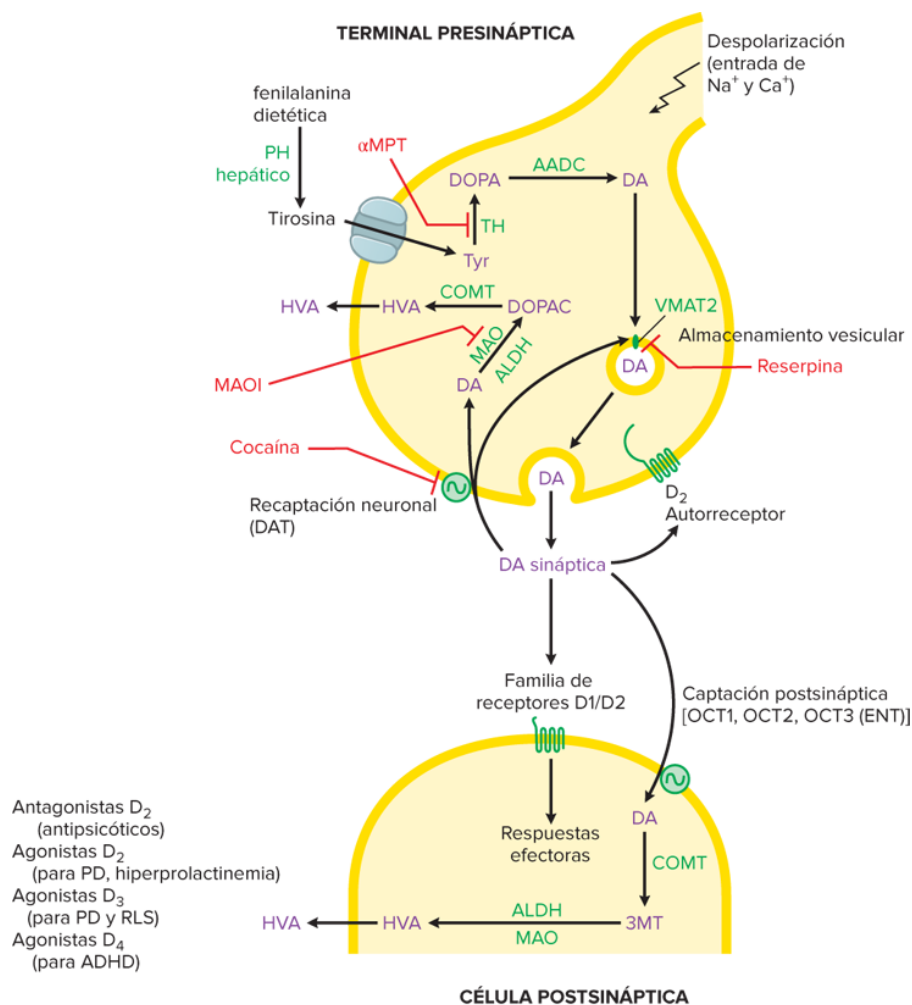
Figura 9. Síntesis de dopamina



Fuente: Tomado de Gardner *et al.* (2018)

La dopamina se sintetiza a partir de tirosina en la terminal nerviosa mediante las acciones secuenciales de TH y AADC. La dopamina es secuestrada por VMAT2 en gránulos de almacenamiento y liberada por exocitosis. La DA sináptica activa los autorreceptores presinápticos y los receptores postsinápticos, D1 y D2. La DA sináptica puede captarse en la neurona a través del transportador DA (DAT) o eliminarse mediante captación postsináptica a través de transportadores OCT. La dopamina citosólica está sujeta a degradación por MAO/ALDH en la neurona, y por COMT en células no neuronales; el producto metabólico final es HVA. (Brunton *et al.*, 2019)

Figura 10. Sinapsis dopaminérgica



Fuente: Tomado de Brunton *et al.* (2019)

### Péptidos opioides.

Los péptidos opioides endógenos (POE) son neurotransmisores que tienen una actividad semejante a los analgésicos opiáceos como la morfina. En la actualidad, el sistema opioide endógeno se subdivide en tres familias, las endorfinas, las encefalinas y las dinorfinas. Los POE se unen a tres tipos de receptores denominados mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) y kappa ( $\kappa$ ), todos ellos con siete segmentos transmembranales y acoplados a proteína G. (Florentino, 2010)

Existen tres clases de receptores opioides  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ , los cuales se han identificado y caracterizado con diferentes subtipos. Estos receptores difieren según sus efectos fisiológicos y en

la afinidad que poseen con diversos péptidos opioides. La activación de los receptores  $\mu$  aumenta la conductancia de  $K^+$ , hiperpolarizando las neuronas centrales y las aferentes primarias. La activación de los receptores  $\kappa$  y de los receptores  $\delta$  cierra los conductos del  $Ca^{2+}$ . (Barman *et al.*, 2016)

El cerebro y el tubo digestivo contienen receptores que se unen a la morfina. La búsqueda de ligandos endógenos para estos receptores condujo al descubrimiento de dos pentapéptidos relacionados llamados encefalinas que se enlazan con los receptores opioides. Estos y otros péptidos que se unen a los receptores opioides se llaman péptidos opioides. Las encefalinas se encuentran en las terminaciones nerviosas del tubo digestivo y en muchas partes diferentes del cerebro, y funcionan como transmisores sinápticos. Se hallan en la sustancia gelatinosa y tienen actividad analgésica cuando se inyectan en el tronco cerebral. También disminuyen la motilidad intestinal. (Barman *et al.*, 2016)

Las endorfinas son neuropéptidos opioides producidos, de manera natural, que sirven tanto para bloquear la percepción del dolor como para desempeñar un papel vital en el placer. El nombre endorfina deriva del término “morfina endógena”, que se refiere a la morfina producida internamente. Un aspecto interesante de las endorfinas es que puede conducir a una mayor comprensión del papel de los receptores opioides en la adicción, el placer y el dolor. (Maloney, 2018)

Los POE, una vez sintetizados, son almacenados en vesículas neuronales y pueden ser liberados al espacio intersináptico o hendidura sináptica, donde actúan como neurotransmisores en respuesta a un estímulo nervioso. La fisiología de los POE se ha relacionado con su secreción a nivel hipofisiario e hipotalámico en los sistemas neuronales involucrados con el dolor, con el control cardiovascular, el estrés y la respuesta inmune. (Florentino, 2010)

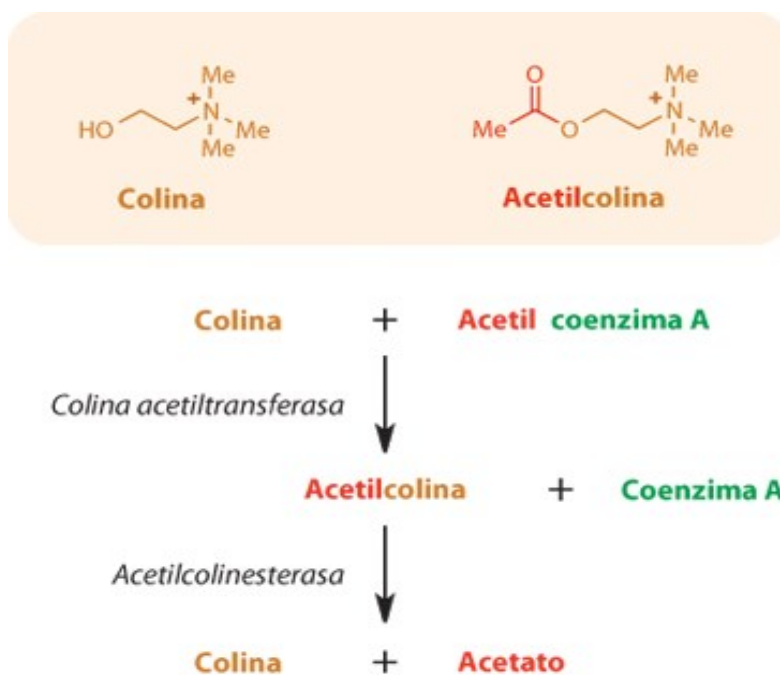
### **Colinérgicos.**

La acetilcolina (ACh) es un neurotransmisor de la unión neuromuscular, la sinapsis entre el nervio y el músculo. En el cerebro se produce por neuronas de proyección difusa que tienen los cuerpos celulares en el tronco encefálico y en el prosencéfalo basal y proyectan hacia la corteza

cerebral y el hipocampo. También es producida por interneuronas del estriado. La ACh en el encéfalo anterior influye sobre muchos procesos, incluyendo la motivación, el aprendizaje y la memoria. (Holtzman, Hyman, Malenka y Nestler, 2017)

La ACh se sintetiza en una reacción reversible en la cual un grupo acetilo se transfiere desde el acetil coenzima A (CoA) hasta la colina, gracias a la colina acetiltransferasa (ChAT). Su síntesis está regulada por la disponibilidad de colina. La colina se transporta hacia el interior de terminales neuronales, ya sea en su forma libre o ligada a fosfolípidos de membrana, por mecanismos de transporte distintos de alta afinidad y de baja afinidad. La mayor parte de la ACh se sintetiza en los terminales, que son ricos en ChAT, y también en las mitocondrias, que es donde se sintetiza el acetil CoA. De seguido se observa en la figura 11 la vía de biosíntesis de acetilcolina. (Holtzman *et al.*, 2017)

Figura 11. Vía de biosíntesis de acetilcolina

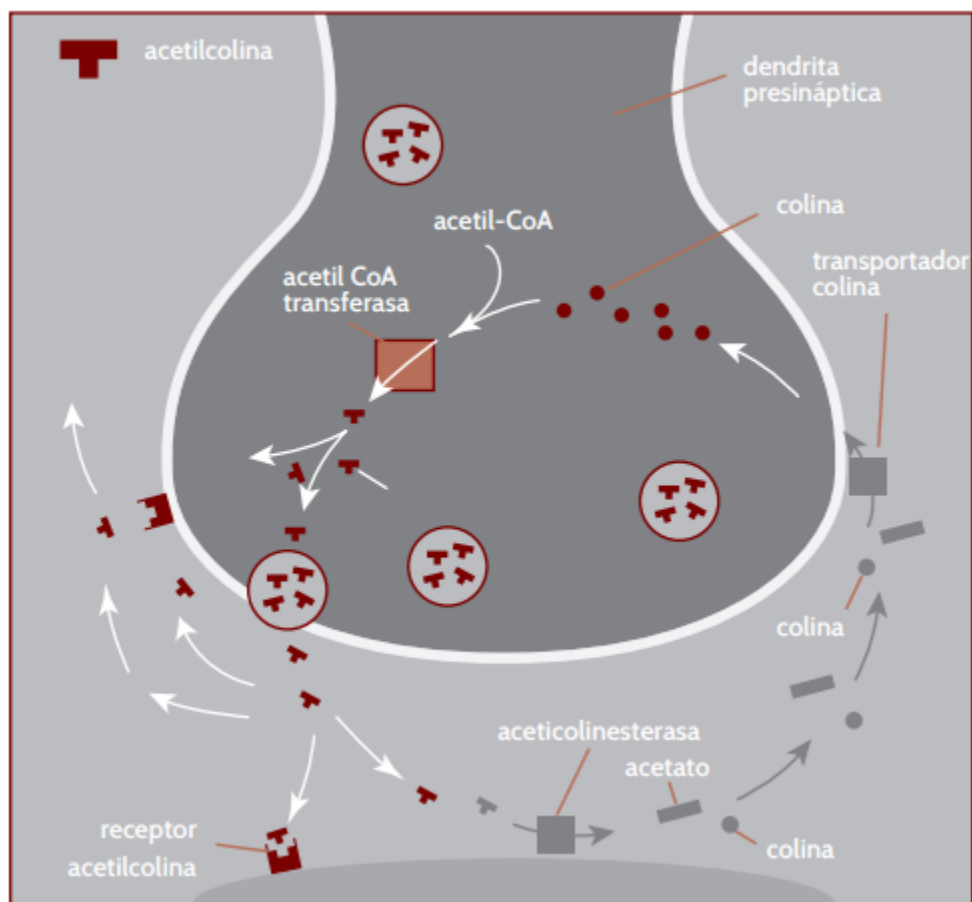


Fuente: Tomado de Holtzman *et al.* (2017)

La secreción de acetil colina se da a partir de la unión de la acetilcolina con el receptor en poco tiempo, ya que este complejo de monoamina se disocia rápidamente; sin embargo, la Ach persiste en el medio por lo que el complejo puede volver a formarse. En las sinapsis colinérgicas,

la acetilcolinesterasa se encuentra a nivel presináptico y postsináptico; mientras que, en células gliales, cercanas a la sinapsis, la butirilcolinesterasa es la principal enzima. Ambas enzimas son capaces de degradar hidrolíticamente a la acetilcolina, evitando así una posible desensibilización del receptor por la presencia mantenida. (Alvarado, Monge y Sanabria, 2017)

Figura 12. *Síntesis, almacenamiento y secreción de la acetilcolina*



Fuente: Tomada de Alvarado *et al.* (2017)

### ***Receptores nicotínicos.***

Los receptores de acetilcolina se dividen en dos importantes tipos, uno de ellos son los ganglios linfáticos y el músculo estriado, aquí la nicotina imita las acciones estimulantes de la acetilcolina. Estas acciones de la acetilcolina se denominan acciones nicotínicas y los receptores involucrados son los receptores colinérgicos nicotínicos. Los receptores nicotínicos se subdividen

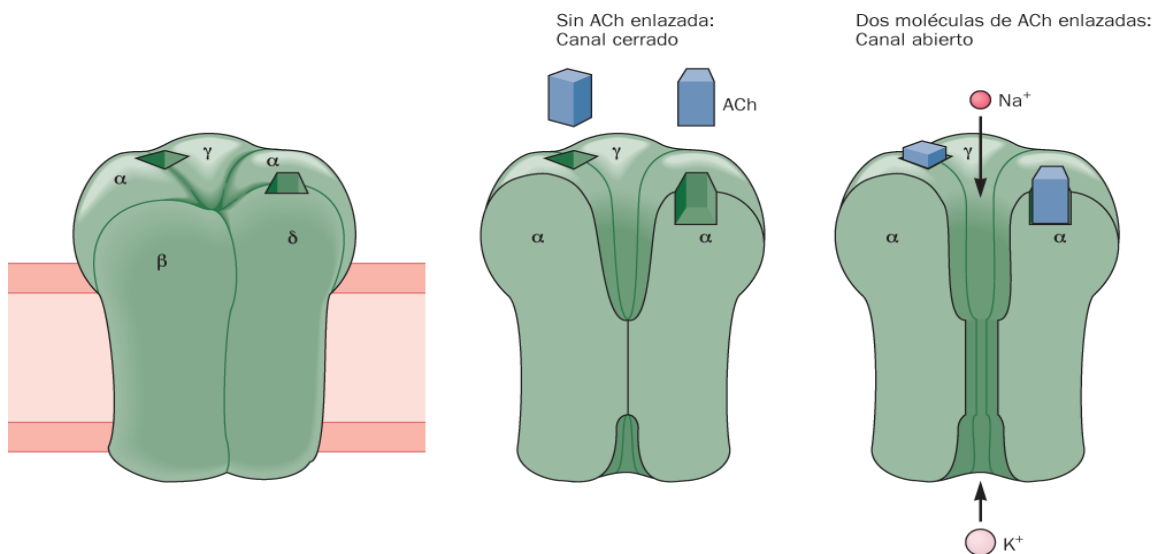
en aquellos que se encuentran en la unión neuromuscular y los que se encuentran en el SNC y los ganglios autónomos. (Barman *et al.*, 2016)

Existen dos tipos de receptores nicotínicos de Ach, los musculares que pueden ser encontrados en la parte post sináptica en la placa neuromuscular, y los de tipo neuronal que se encuentran en la parte postsináptica de los sistemas nerviosos central y periférico. Se sabe que ambos tipos están constituidos por 5 subunidades homólogas, formando un poro central por el cual transportan cationes, cuando se une su ligando natural, la acetilcolina. (López, 2010)

Los receptores nicotínicos de acetilcolina pertenecen a una familia de canales iónicos activados por ligandos (receptores ionotrópicos). Estos receptores colinérgicos se componen de cinco subunidades que forman un canal central, cuando el receptor se activa permite el paso de  $\text{Na}^+$ . Las cinco subunidades se denominan  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ . Cada subunidad  $\alpha$  tiene un sitio de unión para la acetilcolina, cada una de ellas induce un cambio conformacional en la proteína para que el canal se abra. (Barman *et al.*, 2016)

Esto aumenta la conductancia de  $\text{Na}^+$ , y la afluencia resultante de  $\text{Na}^+$  produce un potencial de despolarización. Una característica prominente de los receptores nicotínicos es su alta permeabilidad al  $\text{Ca}^{2+}$ . Muchos de los receptores en el cerebro están localizados de forma presináptica en las terminaciones de los axones secretores de glutamato y facilitan la liberación de este neurotransmisor, como se observa en la figura 13. (Barman *et al.*, 2016)

Figura 13. Modelo tridimensional del canal iónico nicotínico regulado por acetilcolina



Fuente: Tomado de Barman *et al.* (2016)

### ***Receptores muscarínicos.***

La muscarina, el alcaloide responsable de la toxicidad de los hongos, imita la acción estimulante de la acetilcolina sobre el músculo liso y las glándulas. Estas acciones de la acetilcolina se denominan acciones muscarínicas, y los receptores involucrados son los colinérgicos muscarínicos. Los receptores de acetilcolina tanto muscarínicos como nicotínicos se encuentran en el cerebro. (Barman *et al.*, 2016)

## **Depresión**

La depresión también llamada depresión clínica, o trastorno depresivo es un trastorno del estado de ánimo que causa síntomas de angustia, puede afectar cómo se siente, piensa y coordina las actividades diarias que se realizan comúnmente. Para recibir un diagnóstico certero de depresión los síntomas deben de estar presentes la mayor parte del día, casi todos los días, por al menos dos semanas. (National Institute of Mental Health, 2016)

La depresión es una alteración patológica del estado de ánimo, la cual repercute en el funcionamiento diario del individuo, perjudicando la esfera afectiva (ánimo bajo, astenia, adinamia, anhedonia, autoestima disminuida), también altera la parte somática (dolores

musculares, molestias gastrointestinales, disminución en el apetito sexual, alteraciones en el sueño y apetito) y, finalmente, la parte cognitiva (alteraciones de la concentración, atención y memoria). (Gulias, 2016)

### **Tipos de depresión**

Desde una perspectiva psicodinámica donde se involucran factores psicológicos y fisiológicos, que se ven influidos, naturalmente, tanto por acontecimientos externos como por estados de ánimo internos, la depresión es entendida como un trastorno del estado de ánimo que comprende tanto la distimia como la depresión psicótica. El conflicto inconsciente que causa los diferentes tipos de depresión es el narcisismo exacerbado del ideal del yo y se suman eventos desencadenantes del trastorno. (Bogaert, 2012)

#### **Distimia.**

La distimia es un trastorno depresivo crónico, para establecer su diagnóstico debe haber tristeza, pérdida de interés y abandono de las actividades comunes por un periodo de dos o más años con una evolución relativamente persistente. Por lo general, los síntomas son un poco más leves, pero mucho más duraderos que los de un episodio de trastorno depresivo mayor. (DeBatista y Williams, 2017)

La distimia se diferencia de la depresión en la duración del curso, dos años versus dos semanas; y en la menor severidad de los síntomas, tres o más síntomas presentes la mayoría del tiempo, versus cinco o más síntomas casi todos los días. Para diagnóstico clínico, existen dificultades en la distinción de ambos cuadros en algunas áreas específicas tales como la depresión crónica o depresión en remisión parcial. En estos casos, la severidad de los síntomas indica el diagnóstico de depresión o distimia. (Alvarado *et al.*, 2013)

El trastorno distímico se clasifica en dos subtipos: el primero se inicia antes de los 21 años, también llamada distimia de inicio temprano, y cuando inicia después de los 21 años considerado de inicio tardío. Cuando se presentan en niños y adolescentes manifiestan menos síntomas vegetativos a diferencia de los adultos. Cuando la distimia se inicia en la infancia, puede progresar hacia la adultez, de manera que el paciente desarrolla una visión pesimista del mundo y tiene una

pobre conciencia del estado de ánimo normal, por lo que las consecuencias de un pensamiento negativo continuo y la baja autoestima pueden ser importantes a lo largo de la vida. (Gallardo, González, Jiménez y Villaseñor, 2013)

El trastorno distímico es una forma crónica e incapacitante de depresión, la prevalencia es significativa y aumenta los riesgos de padecer a futuro el trastorno depresivo mayor. Está asociada a dificultades sociales, laborales, familiares y una elevada comorbilidad por lo que es necesario identificarla oportunamente y tratarla de forma adecuada. Por otra parte, se ha observado que los pacientes que la padecen tienen altas probabilidades de tener recaídas. (Gallardo *et al.*, 2013)

Más de la mitad de las personas que padecen de distimia, eventualmente, tienen un episodio de depresión mayor y aproximadamente la mitad de los pacientes tratados por depresión mayor padecen los dos tipos de depresión. Muchos enfermos que se recuperan parcialmente de una depresión mayor también tienen síntomas más leves que persisten durante años. Este tipo de depresión crónica es difícil de distinguir de la distimia. (Harvard Health Publishing, 2014)

Aproximadamente un 75% de los pacientes que padecen de distimia tiene una condición física o una psiquiátrica comórbida, es decir, están asociadas entre sí con trastornos de ansiedad, desórdenes de la personalidad o pueden presentar adicción a sustancias químicas. Este dato es importante ya que tanto la distimia como las condiciones comórbidas relacionadas se vuelven más resistentes al tratamiento, ya que cada uno exacerba la gravedad del otro. (Moch, 2011)

Se debe tener en cuenta que el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) ha consolidado la depresión mayor crónica y la distimia en un trastorno depresivo persistente; esto significa que un paciente puede cumplir con los criterios de trastorno depresivo persistente y trastorno depresivo mayor al mismo tiempo. La depresión tiene un impacto sustancial en la morbilidad y también en la mortalidad y es una causa muy común de morbilidad y de discapacidad. El trastorno depresivo persistente representa un trastorno de depresión crónica, y los resultados y el pronóstico no son similares, sino peor que el del trastorno depresivo mayor, dependiendo de si la enfermedad representa distimia o depresión mayor crónica. (Patel y Rose, 2020)

### ***Etiología.***

La etiología de este trastorno es compleja y multifactorial e involucra mecanismos biológicos, psicológicos y sociales. Hay diferentes hipótesis que tratan de explicar la causa de este trastorno, entre ellas, la genética, hasta ahora se han identificado algunos marcadores genéticos potenciales para los trastornos del ánimo en ciertos cromosomas, pero no se ha logrado distinguir un patrón específico. Por su parte, la hipótesis aminérgica sostiene que los trastornos depresivos son causados por una deficiencia de serotonina, noradrenalina y/o dopamina en el SNC o en la neurotransmisión de alguno de ellos. También se ha señalado que las experiencias estresantes o traumáticas inician una serie de cambios neuroquímicos que pueden incrementar la vulnerabilidad a la enfermedad depresiva. (Gallardo *et al.*, 2013)

### ***Manifestaciones clínicas.***

La distimia se caracteriza por la presencia del estado de ánimo depresivo a lo largo de los días, la mayor parte del día y con dos o más de los siguientes síntomas:

- a. Pérdida o aumento del apetito
- b. Insomnio o hiperinsomnia
- c. Fatiga
- d. Baja autoestima
- e. Pobre concentración
- f. Sentimientos de desesperanza

La distimia consiste en un cambio prolongado y persistente de baja del ánimo que generalmente es menos intenso, pero más crónico que la depresión mayor. Los síntomas se presentan como una variación del funcionamiento previo y se producen deterioro en las relaciones familiares y sociales, así como el rendimiento de las actividades cotidianas. Asimismo, los síntomas no deben ser atribuidos al abuso de sustancias, uso de medicamentos enfermedades médicas, duelo o cualquier evento de la vida que pueda causar tristeza. (González, 2013)

### **Trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo (TDDEA).**

El trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo (TDDEA) es una afección en la cual los niños o adolescentes experimentan arrebatos frecuentes e intensos de irritabilidad, ira y

mal temperamento. Los síntomas van más allá del “mal genio” y se consideran graves. Los jóvenes con TDDEA tienen problemas considerables en el hogar, la escuela y, a menudo, con sus compañeros. También tienden a mostrar altas tasas de uso de servicios de atención médica, hospitalización y suspensión escolar, y son más propensos a desarrollar otros trastornos del estado de ánimo. (National Institute of Mental Health, 2020)

A diferencia de los niños y adolescentes con trastorno bipolar que presentan episodios distintos de ánimo, depresión y manía o hipomanía, los pacientes con TDDEA no muestran episodios bien definidos. El TDDEA requiere un cambio persistente del estado del ánimo normal, según el DSM-5, no es posible realizar un diagnóstico de TDDEA antes de los 6, o después de los 10 años. Antes de los 6 años, las rabietas y arrebatos de cólera son normales, y los límites que definen si un arrebato debiera generar preocupación clínica aún son inciertos. (Biskup, Holtmann, Runiors y Zepf, 2017)

### ***Etiología.***

Se estudiaron los elementos que permitían predecir la presencia de un TDDEA a los 6 años. Se observó que sólo la “surgencia” o extraversión temperamental (un concepto nuevo que refleja altos niveles de actividad, búsqueda de recompensa, baja timidez e impulsividad) y un trastorno por abuso de sustancias en los padres durante la vida predecían la aparición de un TDDEA a los 6 años. También se constató que más de un 75% de los pacientes con un TDDEA tienen antecedentes familiares de problemas de salud mental, incluyendo trastornos de depresión mayor, TDAH y trastornos de ansiedad. Aunque la depresión materna ha sido asociada a la irritabilidad en los niños con TDDEA, ningún estudio ha encontrado evidencia que sugiera que la depresión parental u otra psicopatología tiene un papel en el desarrollo del TDDEA. (Biskup *et al.*, 2017)

### ***Manifestaciones clínicas.***

El rasgo principal del trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo es una irritabilidad crónica grave y persistente. Esta irritabilidad grave tiene dos manifestaciones clínicas relevantes, y la primera son los accesos de cólera frecuentes que ocurren típicamente en respuesta a la frustración y pueden ser verbales o conductuales. Estos deben de ocurrir de manera frecuente (al menos tres veces a la semana) en al menos un año en ambientes diferentes (casa, escuela) y

deben de ser inapropiados para el grado de desarrollo. La segunda manifestación de irritabilidad grave consiste en un estado de ánimo persistentemente irritable o enfadado, la mayor parte del día, casi a diario, debe ser apreciable por otras personas del entorno del niño. (Asociación Americana de Psiquiatría 2014)

### **Trastorno Bipolar.**

El trastorno bipolar, antes conocido como enfermedad maniaco-depresiva, se caracteriza por periodos de manía alternados con periodos de depresión. La alteración esencial del estado de ánimo es de euforia o irritabilidad. El paciente maniaco se siente “en la cima del mundo”, sociable y lleno de energía. Sin embargo, el estado es precario y es probable que los pacientes se vuelvan discutidores, hostiles, irritables y sarcásticos, sobre todo cuando sus planes se frustran. La evolución del trastorno bipolar es episódica y la duración, frecuencia y la regularidad de los episodios es muy variable. Por otra parte, los episodios depresivos son más frecuentes que los maníacos. (Cline *et al.*, 2013)

El trastorno bipolar es un trastorno mental que puede ser crónico o episódico lo que significa que ocurre ocasionalmente y a intervalos irregulares. Puede ocasionar cambios inusuales, a menudo extremos y fluctuaciones en el estado de ánimo, el nivel de energía y de actividad, y la concentración. Al trastorno bipolar a veces se le denomina trastorno maniaco-depresivo o depresión maníaca, que son términos más antiguos. (National Institute of Mental Health, 2019)

Esta afección es un trastorno afectivo que es caracterizado por la presencia de episodios maníacos, hipomaníacos, depresivos o mixtos. Los brotes tienen, generalmente, una evolución recurrente y se alternan con episodios de ánimo normal, pero, sin embargo, el carácter incompleto de las remisiones es frecuente. En el transcurso de los sucesivos episodios un paciente bipolar puede presentar síntomas que podrían aparecer en otros trastornos, un factor que ha contribuido al frecuente mal diagnóstico de la enfermedad. (Gómez, 2008)

Como cualquier otra enfermedad mental, el trastorno bipolar no es uniforme, de modo que, dependiendo de cómo se combinen los diferentes tipos de episodios afectivos hay distintas categorías nosológicas. Así que se habla de trastorno bipolar I cuando el paciente ha presentado al

menos un episodio maníaco; trastorno bipolar II cuando se produce una recurrencia de episodios depresivos e hipomaníacos; por último, los pacientes que muestran síntomas depresivos e hipomaníacos, sin llegar a cumplir criterios para los calificativos anteriores, se diagnostican como trastorno ciclotímico. (Gómez, 2008)

Los criterios del trastorno bipolar I representan la conceptualización moderna del clásico trastorno maniaco-depresivo o psicosis afectiva, se diferencia de la descripción clásica sólo en que ni la psicosis, ni la experiencia de un episodio depresivo mayor a lo largo de la vida son requisitos. Sin embargo, la mayor parte de los individuos, cuyos síntomas reúnen los criterios del episodio maníaco sindrómico completo, también experimentan episodios depresivos mayores durante el curso de sus vidas. (Asociación Americana de Psiquiatría, 2014)

El trastorno bipolar II, que requiere la presencia a lo largo de la vida de, al menos, un episodio de depresión mayor y, al menos, un episodio hipomaníaco, se ha dejado de considerar una afección "más leve" que el trastorno bipolar I, en gran parte por la cantidad de tiempo que los individuos con esta afección pasan con depresión y porque la inestabilidad del humor que experimentan se acompaña normalmente de un importante deterioro del funcionamiento laboral y social.

El diagnóstico de trastorno ciclotímico se realiza en los adultos que experimentan al menos 2 años, y en niños, un año de períodos tanto hipomaníacos como depresivos, sin llegar a cumplir nunca los criterios del episodio de manía, hipomanía o depresión mayor. (Asociación Americana de Psiquiatría, 2014)

### ***Etiología.***

La etiopatogenia de la bipolaridad se basa en el papel fundamental que ejercen los factores genéticos del trastorno bipolar, se ha comprobado que los familiares de enfermos bipolares corren un riesgo 10 veces mayor de presentar la enfermedad en comparación con los sujetos sanos. Por otra parte, algunas alteraciones del sueño, encuadradas obviamente en los hallazgos de carácter neurofisiológico, se han relacionado con el llamado fenómeno de kindling, que consiste en un

aumento progresivo de la respuesta y reactividad eléctrica del cerebro cuando éste se estimula de forma repetida. (Gómez, 2008)

### ***Manifestaciones clínicas.***

Los pacientes presentan dos episodios, el primero es el maniaco, el cual altera el sueño, pueden tener un estado de ánimo muy positivo o estar muy irritables. Pueden hablar rápidamente. El curso de su pensamiento puede acelerarse y también pueden tener pensamientos de grandeza. En el episodio depresivo se presentan los mismos síntomas de quienes sufren solo depresión, se sienten tristes en exceso y pierden el interés en sus actividades habituales. Sus movimientos y pensamientos se vuelven más lentos y se producen alteraciones del sueño, durmiendo más de lo habitual. Se sienten a veces abrumados por sentimientos frecuentes de desesperanza y culpa. (Elia, 2019)

El tipo I del trastorno bipolar se caracteriza por una historia de uno o más episodios de manía, muchas veces acompañados de uno o más episodios de depresión. Este grupo de pacientes presenta, predominantemente, más síntomas psicóticos y exaltados que estado de ánimo irritable.

Los pacientes con TB II presentan una menor proporción de severidad y, a menudo, inicialmente, se presentan con depresión. Su diagnóstico requiere la presencia de uno o más episodios de depresión mayor, y un mínimo de un episodio hipomaniaco en al menos los últimos 4 días. (Herrera y Vargas, 2018)

### **Depresión psicótica.**

La depresión psicótica se da cuando una persona tiene depresión grave y además de esto presenta algunas manifestaciones de psicosis, como, por ejemplo, tener creencias falsas, fijas y perturbadoras (delirios). También estos pacientes pueden escuchar o ver cosas que los inquietan que las demás personas no pueden escuchar, ver y percibir (alucinaciones). Debe distinguirse de la esquizofrenia y otros episodios psicóticos. (Lazcano y Rodríguez, 2011)

La depresión con síntomas psicóticos es un grave subtipo de trastorno depresivo. Los síntomas psicóticos consisten en delirios y alucinaciones que frecuentemente son congruentes con el humor depresivo de culpa e incapacidad. Habitualmente suelen ser congruentes con el estado de

ánimo, y con los sentimientos de minusvalía, desesperanza, culpa, castigo merecido. La depresión psicótica y la no psicótica se diferencian tanto en su diagnóstico como en el tratamiento y también el pronóstico. (Cano *et al.*, 2018)

Esta patología, por una parte, se concibe como una variante del trastorno depresivo mayor (DSM-V y CIE) y, por otra, se considera como una entidad clínica diferente por el hecho de presentar, además, síntomas psicóticos. Comparados con los pacientes sin síntomas psicóticos, los individuos con trastorno depresivo mayor que experimentan síntomas psicóticos demuestran peor rendimiento en las pruebas neuropsicológicas, de manera específica, en las tareas que implican velocidad del procesamiento cognitivo. Ello hace pensar en un sustrato estructural bastante distinto entre ambas entidades. (Lazcano *et al.*, 2011)

### **Depresión Mayor.**

La depresión mayor se define como un estado de ánimo deprimido o pérdida de interés o placer en casi todas las actividades (anhedonia) o ambos, esto se da por al menos dos semanas, acompañado de un mínimo de tres de los síntomas descritos como criterios diagnósticos, según el DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). Es una patología crónica, recurrente y con frecuencia familiar que, muchas veces, se manifiesta por primera vez en la niñez o la adolescencia. (Araya, 2007)

En la actualidad, el DSM-V describe que la característica esencial de un trastorno depresivo mayor es un curso clínico caracterizado por uno o más episodios depresivos mayores sin historia de episodios maníacos, mixtos o hipomaníacos, lo que provoca el cumplimiento de unos criterios estrictamente establecidos. Esta es una de las enfermedades psiquiátricas más comunes en la población que no solo se caracteriza por irregularidades del afecto y del estado de ánimo, sino también por anormalidades cognitivas, alteraciones en el apetito y el sueño, fatiga y otros trastornos metabólicos, endocrinos o inflamatorios, lo que la convierte en una enfermedad sistémica y multifactorial. De manera paralela es un trastorno que afecta tanto los esquemas de la vida, como el entorno. (Gallego *et al.*, 2017)

Este es un trastorno caracterizado por una agrupación de síntomas afectivos donde predomina el ánimo deprimido y también pueden estar presentes síntomas de tipo cognitivo y algunos somáticos, por lo que podría considerarse que existe un compromiso general de la psiquis. La clave para diferenciar estas alteraciones afectivas del estado de ánimo basal de un individuo es la persistencia y la severidad de los síntomas depresivos, y la alteración producida por ellos en las esferas social, laboral y personal del funcionamiento del individuo. (Alarcón, Castañeda y Moreno, 2010)

Los factores que sugieren que haya un aumento del riesgo de suicidio en los pacientes que sufren de trastorno mayor incluyen: ser varón, pérdida reciente de un conocido, no haberse casado nunca, edad avanzada, síntomas de depresión grave, ansiedad, desesperanza, psicosis, antecedentes de tentativas de suicidio, antecedentes familiares de suicidio, abuso activo de sustancias, presencia de síntomas psicóticos y pensamiento suicida. (Hernández, Martínez, Ramos y Vásquez, 2015)

### ***Fisiopatología.***

Al parecer, la base de la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos consiste en la teoría de la alteración del flujo normal de la neurotransmisión química, que provoca problemas conductuales o motores. La depresión se explicó, inicialmente, sobre la hipótesis monoaminérgica, que consideraba el trastorno debido a un déficit de los neurotransmisores monoaminérgicos. Se basaba en que ciertos fármacos que disminuían la cantidad de estos neurotransmisores podían inducir depresión, y, a su vez, los pacientes depresivos respondían a fármacos que potenciaban estos neurotransmisores (IMAO, ADT, ISRS). (Delgado y Gastelurrutia, 2003)

Como consecuencia de la falta de neurotransmisores en la sinapsis se produce una disminución de la neurotransmisión, lo que explica los síntomas propios de la depresión como insomnio, pérdida de apetito, pérdida de interés, entre otros aspectos, aunque tras décadas de investigación no parece que este déficit de neurotransmisores sea necesario o suficiente para que se presente un trastorno depresivo. (Delgado *et al.*, 2003)

La identificación de los circuitos neuronales es fundamental para conocer la fisiopatología del trastorno depresivo. En el ser humano, el control de las emociones está regulado por el sistema

límbico, este desencadena respuestas autónomas, endocrinas y del comportamiento ante los retos que comprometen la homeostasis. El funcionamiento del sistema límbico está regulado por diversas vías nerviosas que liberan neurotransmisores químicos como noradrenalina, serotonina y la acetilcolina, entre otros, los cuales interactúan de una manera compleja para dar origen tanto a las emociones placenteras como desagradables, debido a esto ha sido denominado “cerebro emocional”. (Cervantes, Hijuelos, Pérez, Pineda y Salgado, 2017)

Se han descrito diferentes alteraciones, la primera es la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal con la disminución de las hormonas folículo-estimulante, luteinizante, testosterona y de la melatonina. También se describe la desregulación en las aminas biogénicas, resultando en una alteración en los metabolitos monoamínicos como el ácido homovalínico HVA (derivado de la dopamina), el ácido 5-hidroxiindolacético 5-HIAA (derivado de la serotonina), el 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol MHPG (derivado de la noradrenalina) en sangre, orina y LCR. Por último, el incremento de citosinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF $\alpha$ ). Estas alteraciones tienen un efecto directo sobre las estructuras neuroanatómicas relacionadas con la regulación afectiva, las conductas volitivas, las funciones motrices y cognitivas como son el sistema límbico, el hipotálamo y los ganglios basales. (Gulias, 2016)

La hipótesis monoaminérgica es el marco conceptual predominante que aborda la fisiopatología de la depresión mayor y establece que el síndrome se origina por la menor disponibilidad de monoaminas en el cerebro, principalmente, de 5-HT y de noradrenalina. Recientemente se ha encontrado que los pacientes con DM muestran mayor expresión de la monoamina-oxidasa A (MAO-A), en la corteza prefrontal, la corteza temporal, el hipocampo, el tálamo y el mesencéfalo. Este hallazgo hace suponer que la mayor tasa de degradación de 5-HT y NA es uno de los mecanismos fisiopatológicos que atenúa la transmisión monoaminérgica. (Castro, Collas, Cruzblanca y Lupercio, 2016)

Además de las monoaminas el neurotransmisor excitador glutamato parece ser también importante en la fisiopatología de la depresión, estudios en pacientes han encontrado contenido elevado de glutamato en el líquido cefalorraquídeo de pacientes deprimidos y una disminución de las proporciones de glutamina/glutamato en su plasma. Además, los estudios *post mortem* han

revelado que existen aumentos significativos de la corteza prefrontal, frontal y dorsolateral en pacientes deprimidos. (Katzung, 2018)

Del mismo modo, los estudios de neuroimagen estructural han demostrado cambios volumétricos consistentes en áreas cerebrales de pacientes deprimidos en donde las neuronas de glutamato y sus conexiones son más abundantes. También se sabe que los antidepresivos comunes afectan la neurotransmisión del glutamato de varias maneras. El uso crónico de antidepresivos está asociado con la reducción de la transmisión glutamatérgica, incluyendo la liberación presináptica de glutamato en el hipocampo y las áreas corticales. (Katzung, 2018)

Además de las monoaminas, el neurotransmisor excitador glutamato parece ser importante en la fisiopatología de la depresión. Varios estudios de pacientes deprimidos han encontrado un contenido elevado de glutamato en el líquido cefalorraquídeo de pacientes deprimidos y una disminución de las proporciones de glutamina/glutamato en su plasma. Además, los estudios *post mortem* han revelado aumentos significativos en la corteza prefrontal, frontal y dorsolateral de los pacientes deprimidos. Del mismo modo, los estudios de neuroimagen estructural han encontrado cambios volumétricos consistentes en áreas cerebrales de pacientes deprimidos en las que las neuronas de glutamato y sus conexiones son más abundantes, incluyendo la amígdala y el hipocampo. (DeBatista *et al.*, 2017)

### ***Etiología.***

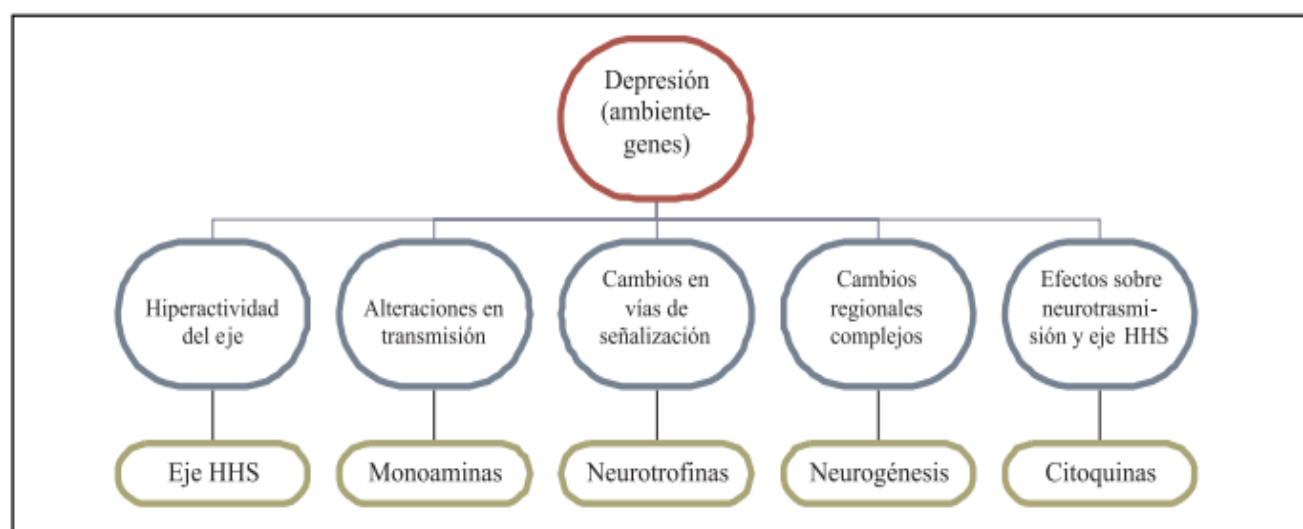
La depresión ha demostrado ser un fenómeno complejo de estudiar y los resultados de la investigación no han demostrado del todo en qué casos la depresión tiene un origen biológico, como, por ejemplo, una irregularidad hormonal o daños en el ADN que afecten los niveles de neurotransmisores. Tampoco se sabe en qué casos la desregulación neurotransmisora sería la causa de la inestabilidad hormonal o del daño del ADN y, por ende, de la depresión. (Campagne, 2012)

La etiología de la depresión es compleja y puede tener diferentes orígenes, como: genéticos, fisiológicos u hormonales, puede ser provocada por condiciones de estrés o factores psicológicos y sociales. Las primeras investigaciones se centraron en aminas biógenas (serotonina, norepinefrina y dopamina), en gran parte, el mecanismo de acción de los antidepresivos se basa en esta causa.

Posteriormente se reportó un mayor riesgo para las personas de desarrollar el trastorno depresivo por la interacción de la vulnerabilidad genética con el ambiente. Adicional a esto, se relacionó con el estrés crónico, lo que ocasionaba un deterioro en las neuronas que les impedía hacer las adaptaciones apropiadas para el funcionamiento normal del sistema nervioso central. (Cervantes *et al.*, 2017)

Se ha demostrado que en el trastorno depresivo mayor existe una modificación del sistema serotoninérgico, tal como lo indican las modificaciones del recambio de 5HT, el descenso del transportador de 5HT, el incremento de su proliferación, la activación de los receptores 5HT1A y la disminución de los 5HT7. Algunas de estas alteraciones son revertidas por el tratamiento con antidepresivos o mediante la combinación de antidepresivos y psicoterapia. De seguido, la figura 14 muestra los participantes implicados en una depresión. (Campos *et al.*, 2018)

Figura 14. Representación esquemática de los principales participantes implicados en el desarrollo de la depresión



Fuente: Tomado de Fornaguera y Sequeira (2009)

Los sistemas neuronales que trabajan con transmisores como son: la serotonina, la noradrenalina, la dopamina, la colina, la histamina, el ácido gamma aminobutírico (GABA) o el glutamato, se relacionan con la depresión, solos o en combinación. Ellos, en conjunto con otros sistemas neuroquímicos que modulan la transcripción génica y la síntesis de proteínas, desempeñan

un papel en la etiología de los síntomas depresivos. No está claro cuánto tiempo necesita un cerebro sano para reponer un déficit, y qué déficit lleva a una depresión crónica en ciertos casos, pero solo a episodios distímicos transitorios en otros. Los niveles de neurotransmisores relevantes en plasma no son muy fiables para determinar un déficit, ya que puede que no reflejen, de forma adecuada, los niveles intersinápticos que, hoy por hoy, difícilmente se pueden verificar de forma directa. (Campagne, 2012)

### ***Epidemiología.***

La prevalencia estimada del trastorno depresivo mayor es del 2% en niños y del 4 al 8% en adolescentes, después de la pubertad, el riesgo de padecer depresión aumenta aproximadamente 2 a 4 veces con una incidencia del 20% después de los 18 años. En proporción, por el género, en la niñez es de 1:1, y después de la pubertad, la proporción de mujeres/hombres aumenta a una proporción de 2:1. Lo anterior puede estar relacionado con las altas tasas de ansiedad en las mujeres, la testosterona y el estradiol en la pubertad o cuestiones socioculturales. Es importante destacar que se debe diferenciar la aparición de la depresión en la infancia y su aparición en la adolescencia, ya que cuando se da en la pubertad hay una mayor probabilidad de que haya episodios recurrentes en la edad adulta. (Ebert, Leckman y Petrakis, 2019)

La población que muestra consistentemente una incidencia más alta de trastornos depresivos es la mujer respecto al hombre. La mujer tiene más riesgo de un episodio de depresión mayor en comparación con los hombres, estas diferencias de género empiezan a manifestarse durante la adolescencia e incrementan el riesgo de otros episodios subsecuentes. Las posibles causas en las diferencias de género se deben a varios factores que incluyen la parte biológica/hormonal, el estado socioeconómico, el papel de la mujer como cuidadora de otros seres humanos, el riesgo al trauma y la exposición a la violencia de género. La mujer tiene un riesgo elevado de desarrollar episodios depresivos en los periodos de transición hormonal, como la menarquía, el embarazo y la perimenopausia. (Rueda, 2018)

### ***Manifestaciones clínicas.***

Los síntomas del trastorno depresivo mayor pueden provocar malestar significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas. No se deben a efectos fisiológicos secundarios a sustancias

u otro tipo de enfermedades médicas. Los pacientes pueden agravarse hasta presentar síntomas psicóticos como alucinaciones auditivas, sobre todo peyorativas (insultan, critican la autoestima), imperativas (dan órdenes, sobre todo de autolesionarse), ideas delirantes y de daño. (Centeno, Hernández, Martínez, Ramos y Vásquez, 2015)

La depresión tiene una amplia gama de síntomas emocionales, cognitivos y físicos, estos incluyen el llanto, la irritabilidad, el retraimiento social, la falta de lívido, fatiga, la disminución de la actividad o pérdida del interés y el disfrute de las actividades en la vida cotidiana, además, de los sentimientos de culpa e inutilidad. También, se encuentran a la baja los sentimientos de autoestima, existe una pérdida de la confianza, sentimientos de impotencia, y en una gran parte de la población que padece la depresión mayor, se presenta una ideación suicida, intentos de autolesión o de suicidio. (Cervantes *et al.*, 2017)

Los síntomas de los episodios depresivos, generalmente, se desarrollan en días o semanas, un periodo prodrómico puede incluir síntomas de ansiedad y sintomatología depresiva leve, que pueden durar semanas a meses, previos al comienzo del desarrollo completo del episodio depresivo mayor. La duración del episodio depresivo mayor también es variable. Un episodio no tratado, típicamente es de 4 meses o más, sin contemplar la edad de inicio. En la mayoría de los casos, existe una remisión completa de síntomas y la funcionalidad regresa al nivel premórbido. Algunos síntomas depresivos no cumplen criterios para un episodio depresivo mayor, pero pueden mantenerse por meses o años y pueden asociarse a discapacidad o malestar, la remisión parcial que sigue a un episodio depresivo mayor puede ser predictora del patrón de episodios posteriores. (Alvarado *et al.*, 2013)

La depresión es un trastorno complejo, etiológicamente multideterminado y clínicamente heterogéneo al cual se puede llegar a través de diversas vías, cuyas manifestaciones psicopatológicas se relacionan con la personalidad y que depende de la interacción entre factores genéticos y ambientales a lo largo del desarrollo. Independiente del mecanismo etiopatogénico involucrado en su origen y de las diversas formas que puede tomar, la verdadera depresión mantiene una coherencia entre sus manifestaciones clínicas, el estilo de personalidad y el contexto sociocultural. (Acuña, Botto y Jiménez, 2014)

### ***Diagnóstico.***

La depresión es uno de los trastornos mentales más comunes y relevantes e implica un grado de sufrimiento y discapacidad, constituyendo un verdadero problema de salud. Existe un sobrediagnóstico de la depresión al mismo tiempo que una proporción significativa de pacientes deprimidos no son detectados. Muchos pacientes no reciben un tratamiento adecuado y otros lo abandonan prematuramente. El seguimiento clínico a menudo es insuficiente y se pierde la oportunidad de monitorizar la eficacia del tratamiento y de ajustarlo cuando la respuesta no es satisfactoria. Las guías de práctica clínica que sistematizan las recomendaciones basadas en la evidencia ayudan al médico a tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas bien fundamentadas. (Aragónés, 2017)

Como se ha señalado anteriormente, la depresión y los problemas físicos guardan una estrecha relación y, en ocasiones, los pacientes presentan como quejas principales otras dolencias, principalmente, de carácter somático, sin hacer una atribución directa a sus problemas emocionales. En este sentido, algunos autores han mostrado cómo la probabilidad de presentar síntomas de dolor muscular, de cabeza o de estómago es entre 4 y 7 veces mayor en aquellos pacientes con diagnóstico de depresión, por lo tanto, la realización de un correcto diagnóstico no siempre es sencilla. (Cano, Dongil, Mae, Latorre y Salguero, 2012)

Seguidamente, se explican las herramientas empleadas en el área de la salud para ofrecer un diagnóstico a través de un sistema de clasificación de patrones de comportamiento, entre ellos: formas de pensar, interacción con los demás o emociones.

### ***Manuales de diagnóstico DSM-V y CIE-10.***

El manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V) incluye criterios similares para realizar el diagnóstico de un trastorno depresivo, cuya severidad es clínicamente importante, se conocen como episodio depresivo mayor en el DSM-V y episodio depresivo en el CIE-10; Sin embargo, los dos sistemas no son idénticos, los umbrales difieren, el DSM-V requiere un mínimo de 5 a 9 síntomas, que deben incluir afecto depresivo y/o anhedonia; y la CIE-10 requiere de 4 a 10 síntomas que deben incluir al menos dos de los siguientes: afecto depresivo, anhedonia y pérdida de energía. (Calvo y Jaramillo, 2015)

La tabla 1 explica los criterios diagnósticos del episodio depresivo DSM V y la N°2 los criterios de CIE-10.

Tabla 1. *Criterios diagnósticos del episodio depresivo, DSM V*

<p>A. Cinco (o más) de los siguientes síntomas han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer.</p> <p>Nota: No incluir síntomas que se pueden atribuir claramente a otra afección médica.</p>	<p>1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). (Nota: En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.)</p>
	<p>2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).</p>
	<p>3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más de un 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (Nota: En los niños, considerar el fracaso para el aumento de peso esperado.)</p>
	<p>4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.</p>
	<p>5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros, no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento).</p>
	<p>6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.</p>

	<p>7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).</p>
	<p>8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).</p>
	<p>9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.</p>
<p>B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.</p>	
<p>C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.</p>	<p><b>Nota:</b> Los Criterios A—C constituyen un episodio de depresión mayor.</p> <p><b>Nota:</b> Las respuestas a una pérdida significativa (p. ej., duelo, ruina económica, pérdidas debidas a una catástrofe natural, una enfermedad o discapacidad grave) pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, pérdida del apetito y pérdida de peso que figuran en el Criterio A, y pueden simular un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o considerarse apropiados a la pérdida, también se debería pensar atentamente en la presencia de un episodio de depresión mayor además de la respuesta normal a una pérdida significativa. Esta decisión</p>

	requiere inevitablemente el criterio clínico basado en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión del malestar en el contexto de la pérdida.
D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco.	
E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco	<b>Nota:</b> Esta exclusión no se aplica si todos los episodios de tipo maníaco o hipomaníaco son inducidos por sustancias o se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de otra afección médica.

Nota: Elaboración propia basada en la Asociación Americana de Psiquiatría (2020)

Tabla 2. *Criterios diagnósticos para Episodio Depresivo, CIE-10*

<p>A. El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas.</p> <p>B. No ha habido síntomas hipomaniacos o maniacos suficientes para cumplir los criterios del episodio hipomaniaco o maniaco en ningún período de la vida del individuo.</p> <p>C. Criterio de exclusión con más frecuencia: El episodio no es atribuible a abuso de sustancias psicoactivas o a trastorno mental orgánico.</p>	
<b>Síndrome Somático</b>	
Comúnmente se considera que algunos síntomas depresivos, de aquí denominados “somáticos” tienen un	1. Pérdida de interés o capacidad para disfrutar en actividades importantes que normalmente eran placenteras.

<p>significado clínico especial (en otras clasificaciones se usan términos como biológicos, vitales, melancólicos o endogenomorfos).</p> <p>Puede utilizarse un quinto carácter para especificar la presencia o ausencia del síndrome somático. Para poder codificar el síndrome somático deben estar presentes cuatro de los siguientes síntomas:</p>	2. Ausencia de reacciones emocionales ante acontecimientos o actividades que normalmente provocan una respuesta emocional.
	3. Despertarse en la mañana dos o más horas antes de la hora habitual.
	4. Empeoramiento matutino del humor depresivo.
	5. Presencia objetiva de enlentecimiento psicomotor o agitación (observada o referida por terceras personas).
	6. Pérdida marcada de apetito.
	7. Pérdida de peso (5% o más del peso corporal en el último mes).
	8. Notable disminución el lívido.

Nota: Elaboración propia basada en la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión, CIE-10. (2020)

#### *Escala Hamilton de Depresión.*

El diagnóstico no siempre es fácil, establecer si un paciente ha mejorado y cuánto, puede ser muy complicado, las escalas de valoración permiten evaluar ambos hechos. La escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) es una medida heteroaplicada, diseñada para ser utilizada en pacientes diagnosticados previamente de depresión, con el objetivo de evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas y valorar los cambios del paciente deprimido. Se valora de acuerdo con la información obtenida en la entrevista clínica y acepta información complementaria de otras fuentes secundarias. (Porruños, 2016)

Cada cuestionamiento tiene entre tres y cinco posibles respuestas, con una puntuación de 0-2 o de 0-4, respectivamente. La puntuación total va de 0 a 52. Pueden usarse diferentes puntos

de corte a la hora de clasificar el cuadro depresivo. La Guía de Práctica Clínica elaborada por el NICE, la describe como un manual con una alta calidad global en su elaboración y una puntuación de "muy recomendada". Se sugiere emplear los puntos de corte indicados en la tabla 3:

Tabla 3. *Puntuación Escala Hamilton de Depresión*

Estado	Puntuación
No deprimido	0-7
Depresión ligera/menor	8-13
Depresión moderada	14-18
Depresión severa	19-22
Depresión muy severa	>23

Fuente: Elaboración propia basada en Porruños (2020)

A continuación, la tabla 4 muestra la Escala Hamilton para la depresión.

Tabla 4. *Escala de Hamilton para la Depresión (HDRS)*

ítems	Criterios operativos de valoración
1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)	0. Ausente. 1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado. 2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente. 3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz, y la tendencia al llanto. 4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea.
2. Sensación de culpabilidad	0. Ausente. 1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente.

	<p>2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones.</p> <p>3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad.</p> <p>4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras.</p>
3. Suicidio	<p>0. Ausente.</p> <p>1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida.</p> <p>2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse.</p> <p>3. Ideas de suicidio o amenazas.</p> <p>4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)</p>
4. Insomnio precoz	<p>0. Ausente.</p> <p>1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora.</p> <p>2. Dificultades para dormirse cada noche.</p>
5. Insomnio medio	<p>0. Ausente.</p> <p>1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche.</p> <p>2. Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, entre otras.).</p>
6. Insomnio tardío	<p>0. Ausente.</p> <p>1. Se despierta a primeras horas de la madrugada, pero vuelve a dormirse.</p> <p>2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama.</p>
7. Trabajo y actividades	<p>0. Ausente.</p>

	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones.</li> <li>2. Pérdida de interés en su actividad, aficiones, o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación.</li> <li>3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad</li> <li>4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad.</li> </ol>
8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Palabra y pensamiento normales.</li> <li>1. Ligeros retrasos en el diálogo.</li> <li>2. Evidente retraso en el diálogo.</li> <li>3. Diálogo difícil.</li> <li>4. Torpeza absoluta.</li> </ol>
9. Agitación	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ninguna.</li> <li>1. «Juega» con sus manos, cabellos, entre otros.</li> <li>2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, entre otros.</li> </ol>
10. Ansiedad psíquica	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. No hay dificultad.</li> <li>1. Tensión subjetiva e irritabilidad.</li> <li>2. Preocupación por pequeñas cosas.</li> <li>3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla.</li> <li>4. Terrores expresados sin preguntarle.</li> </ol>
11. Ansiedad somática	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ausente.</li> <li>1. Ligera.</li> <li>2. Moderada.</li> <li>3. Grave.</li> <li>4. Incapacitante: Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad como:</li> </ol>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones.</li> <li>• Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias.</li> <li>• Respiratorios: hiperventilación, suspiros.</li> <li>• Frecuencia urinaria.</li> <li>• Sudoración.</li> </ul>
12. Síntomas somáticos gastrointestinales	<p>0. Ninguno.</p> <p>1. Pérdida del apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen.</p> <p>2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales.</p>
13. Síntomas somáticos generales	<p>0. Ninguno.</p> <p>1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad</p> <p>2. Cualquier síntoma bien definido se califica</p>
14. Síntomas genitales	<p>0. Ausente.</p> <p>1. Débil.</p> <p>2. Grave.</p> <p>3. Incapacitante.</p> <p>Síntomas como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de la libido.</li> <li>• Trastornos menstruales.</li> </ul>
15. Hipocondría	<p>0. No la hay.</p> <p>1. Preocupado de sí mismo (corporalmente).</p> <p>2. Preocupado por su salud.</p>

	<p>3. Se lamenta constantemente, solicita ayuda, entre otras.</p> <p>4. Ideas delirantes hipocondríacas.</p>
16. Pérdida de peso (completar A o B)	<p>A. Según manifestaciones del paciente (primera evaluación).</p> <p>0. No hay pérdida de peso.</p> <p>1. Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual.</p> <p>2. Pérdida de peso definida (según el enfermo)</p> <p>B. Según pesaje hecho por el psiquiatra (evaluaciones siguientes).</p> <p>0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana.</p> <p>1. Pérdida de peso de más de 500 g en una semana.</p> <p>2. Pérdida de peso de más de 1 kg en una semana (por término medio).</p>
17. Insight (conciencia de enfermedad)	<p>0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo.</p> <p>1. Se da cuenta de su enfermedad, pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, entre otros factores.</p> <p>2. Niega que esté enfermo.</p>

Fuente: Elaboración propia basada en Hamilton (2020)

*Escala Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS).*

La escala MADRS tiene elementos en común con la escala de Hamilton, son instrumentos heteroaplicados, tienen alta concordancia y estadifican la gravedad de la depresión de manera adecuada. Sin embargo, la MADRS tiene menos enunciados, se centra en aspectos cognitivos, afectivos y somáticos sin dar mayor prioridad a este último componente, lo que les proporciona mayor utilidad a pacientes adultos mayores o que padecen enfermedades médicas concomitantes. También ha mostrado mayor precisión para determinar la gravedad del episodio y además se ha

resaltado su mayor sensibilidad al cambio, lo que le confiere ventajas sobre la escala de Hamilton en el contexto de los estudios clínicos. (Cano, Restrepo y Rondón, 2016)

Tabla 5. *Criterios de diagnóstico MADRS*

Ítems	Criterios operativos de valoración
<p>1. Tristeza observada</p> <p>Representa el abatimiento, la melancolía y la desesperación (algo más que una simple tristeza normal y pasajera) que se refleja en la manera de hablar, la expresión facial y la postura. Evalúe el grado de incapacidad para animarse.</p>	<p>0. Sin tristeza.</p> <p>1.</p> <p>2. Parece decaído/a pero se anima sin dificultad.</p> <p>3.</p> <p>4. Parece triste y desgraciado/a la mayor parte del tiempo.</p> <p>5.</p> <p>6. Parece siempre desgraciado/a. Extremadamente abatido/a.</p>
<p>2. Tristeza declarada por el paciente</p> <p>Representa un estado de ánimo depresivo que se siente, sin tener en cuenta si se refleja en la apariencia o no. Incluye tristeza, abatimiento o el sentimiento de que no hay esperanza y nada ni nadie puede ayudarlo. Evalúe de acuerdo con la intensidad, la duración y la medida en que el estado de ánimo se ve influido por los acontecimientos.</p>	<p>0. Tristeza esporádica según las circunstancias.</p> <p>1.</p> <p>2. Triste o decaído/a, pero se anima sin dificultad.</p> <p>3.</p> <p>4. Sentimientos generalizados de tristeza o melancolía. El estado de ánimo todavía se ve influido por circunstancias externas.</p> <p>5.</p> <p>6. Abatimiento, desdicha o tristeza continuada o invariable</p>
<p>3. Tensión interna</p> <p>Representa sentimientos de malestar mal definido, irritabilidad, confusión interna y tensión mental hasta llegar al pánico, terror o</p>	<p>0. Apacible. Sólo tensión interna pasajera.</p> <p>1.</p> <p>2. Sentimientos ocasionales de nerviosismo y malestar indefinido.</p> <p>3.</p>

<p>angustia. Evalúe de acuerdo con la intensidad, frecuencia, duración y la medida en que se busca consuelo.</p>	<p>4. Sentimientos continuados de tensión interna o pánico intermitente que el sujeto sólo puede dominar con alguna dificultad.</p> <p>5.</p> <p>6. Terror o angustia tenaz. Pánico irresistible.</p>
<p>4. Sueño reducido</p> <p>Representa la reducción de la duración o profundidad del sueño comparada con las pautas normales del sujeto cuando se encuentra bien.</p>	<p>0. Duerme como siempre.</p> <p>1.</p> <p>2. Ligera dificultad para dormirse o sueño ligeramente reducido, sueño ligero o perturbado.</p> <p>3.</p> <p>4. Sueño reducido o interrumpido durante al menos 2 h.</p> <p>5.</p> <p>6. Menos de 2 o 3 h de sueño.</p>
<p>5. Apetito reducido</p> <p>Representa la sensación de pérdida de apetito comparada con el que tiene cuando se encuentra bien. Evalúe según la pérdida del deseo por la comida o la necesidad de forzarse a sí mismo/a para comer.</p>	<p>0. Apetito normal o aumentado.</p> <p>1.</p> <p>2. Apetito ligeramente reducido.</p> <p>3.</p> <p>4. Sin apetito. La comida es insípida.</p> <p>5.</p> <p>6. Necesita persuasión para comer algo.</p>
<p>6. Dificultades para concentrarse</p> <p>Representa las dificultades para centrar los pensamientos en algo hasta llegar a la falta de concentración incapacitante. Evalúe según la intensidad, frecuencia y grado de incapacidad resultante.</p>	<p>0. Ninguna dificultad para concentrarse.</p> <p>1.</p> <p>2. Dificultades ocasionales para centrar los pensamientos.</p> <p>3.</p> <p>4. Dificultades para concentrarse y seguir una idea que reduce la capacidad de leer o mantener una conversación.</p> <p>5.</p> <p>6. Incapaz de leer o mantener una conversación si no es con gran dificultad.</p>
<p>7. Lاسitud</p> <p>Representa la dificultad para empezar algo o la lentitud para</p>	<p>0. Casi sin dificultad para empezar algo. Sin apatía.</p> <p>1.</p> <p>2. Dificultades para empezar actividades.</p>

<p>iniciar y realizar las actividades diarias.</p>	<p>3. 4. Dificultades para empezar actividades rutinarias sencillas que se llevan a cabo con esfuerzo. 5. 6. Lاسitud total. Incapaz de hacer nada sin ayuda.</p>
<p>8. Incapacidad para sentir. Representa la experiencia subjetiva de un menor interés por el entorno o por actividades que habitualmente dan placer. La capacidad para reaccionar con la emoción adecuada a las circunstancias o personas se ve reducida.</p>	<p>0. Interés normal por el entorno y por otras personas. 1. 2. Menor capacidad para disfrutar de las cosas que normalmente le interesan. 3. 4. Pérdida de interés por el entorno. Pérdida de sentimientos respecto a los amigos y conocidos. 5. 6. La experiencia de estar emocionalmente paralizado, incapacidad para sentir enfado, pena o placer y una total o incluso dolorosa falta de sentimientos hacia los parientes próximos y amigos.</p>
<p>9. Pensamientos pesimistas Representa los pensamientos de culpabilidad, inferioridad, autorreproche, pecado, remordimiento y ruina.</p>	<p>0. Sin pensamientos pesimistas. 1. 2. Ideas variables de fracaso, autorreproche o autodesprecio 3. 4. Autoacusaciones persistentes o ideas definidas, pero aún racionales, de culpabilidad o pecado. Cada vez más pesimista respecto al futuro. 5. 6. Alucinaciones de ruina, remordimiento o pecado irredimible. Autoacusaciones que son absurdas e inquebrantables.</p>
<p>10. Pensamientos suicidas. Representa el sentimiento de que no vale la pena vivir, que desearía que le llegara una muerte natural,</p>	<p>0. Disfruta de la vida o la acepta tal como viene. 1. 2. Cansado de vivir. Sólo pensamientos suicidas pasajeros 3.</p>

pensamientos suicidas y preparativos para el suicidio. Los intentos de suicidio en sí no deberían influir en la evaluación.		4. Probablemente estaría mejor muerto/a. Los pensamientos suicidas son habituales, y se considera el suicidio como una posible solución, pero sin ninguna intención o plan específico. 5. 6. Planes explícitos de suicidio cuando se presente una oportunidad. Preparativos activos para el suicidio.		
Puntos de corte	No depresión	Leve	Moderada	Grave
	0-6	7-19	20-34	35-60

Fuente: Elaboración propia, basada en la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de la depresión en el adulto (2020)

## Tratamiento de la depresión

### Tratamiento Farmacológico

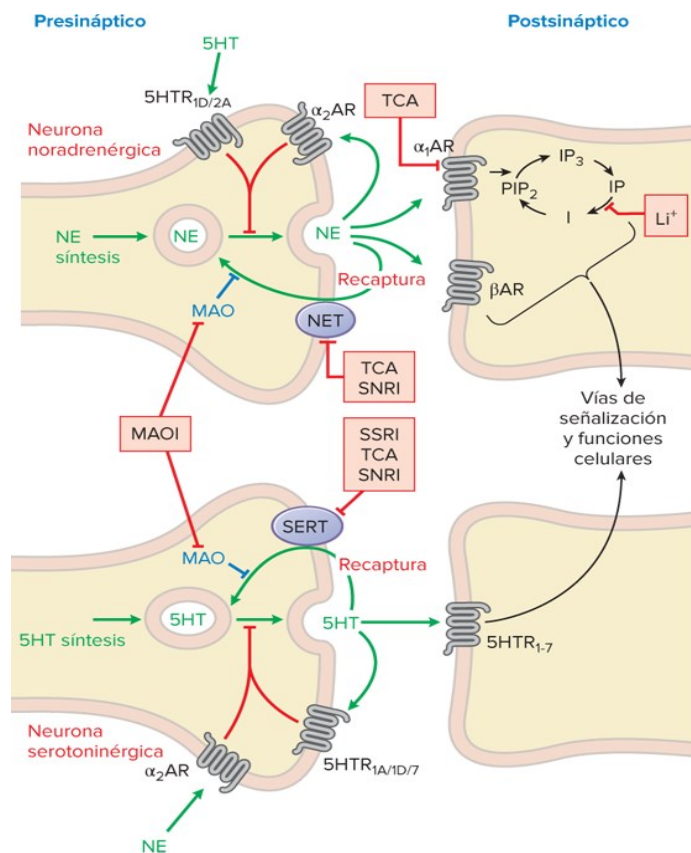
El medicamento antidepresivo está indicado para aquellos pacientes que han sido diagnosticados con depresión leve, moderada o intensa, combinada con psicoterapia, para devolverle a la persona un adecuado funcionamiento, ya sea, igual o semejante, al que presentaba antes del inicio de la enfermedad. Todos los antidepresivos actuales disponibles en el mercado tienen una efectividad similar y es importante destacar que, debe utilizarse una dosis suficiente y por un tiempo de administración mínimo de un año. Algunos pacientes con cuadros recurrentes de episodio depresivo pueden requerir más tiempo de prescripción y algunos de por vida. (Fuente y Heinze, 2018)

En las formas más leves de depresión casi nunca es necesaria la terapia farmacológica y pueden manejarse con psicoterapia y el paso del tiempo. En los casos más graves, sobre todo cuando los signos son vegetativos y los síntomas persisten por algunas semanas, normalmente el tratamiento con antidepresivos es eficaz. Otro elemento importante que sugiere la necesidad de farmacoterapia es un antecedente familiar de depresión mayor, en primer grado de consanguineidad o el antecedente personal de episodios previos. (DeBatista *et al.*, 2017)

La depresión parece estar asociada a la existencia de niveles bajos de determinadas sustancias neurotransmisoras a nivel cerebral como la serotonina, noradrenalina o dopamina. Es por esto por lo que los fármacos antidepresivos intentan aumentar los niveles cerebrales de alguna o varias de estas sustancias a nivel cerebral a través de diferentes mecanismos de acción. La mayor parte de los antidepresivos actúan sobre la recaptación de monoaminas, aunque existen diferentes tipos actualmente. (Benedí y Romero, 2015)

Así como la acción antidepresiva de los fármacos se relaciona con el bloqueo de la recaptación de los neurotransmisores (serotonina, noradrenalina y dopamina), el aumento de la concentración y tiempo de acción de estos en el espacio sináptico son consecuencia del bloqueo de receptores muscarínicos, histaminérgicos, alfa-adrenérgicos y serotoninérgicos por lo que, a menor afinidad en el bloqueo de estos receptores, menores reacciones adversas va a producir el fármaco. (Quintana y Velazco, 2018)

Figura 15. Sitio de acción de los antidepresivos



Fuente: Tomado de Brunton *et al.* (2019)

Los antidepresivos constituyen un amplio grupo de fármacos que con el tiempo se han incrementado y diversificado, pero hasta la fecha ninguno ha mostrado mayor capacidad terapéutica en depresión. Es importante considerar que se piensa de manera equivocada que los antidepresivos más recientes son los más efectivos, es cierto que los nuevos tienen menor cantidad de efectos colaterales peligrosos, además de su especificidad para modificar los neurotransmisores, lo cual permite una prescripción más adecuada. También es importante considerar que los antidepresivos tienen una capacidad terapéutica muy similar y aún no existe evidencia de que tarden menos de dos o tres semanas en producir efecto. (Uriarte, 2010)

La respuesta del tratamiento con medicamentos antidepresivos, generalmente, tiene un retraso terapéutico que dura de tres a cuatro semanas, antes de que sea evidente un efecto terapéutico medible. No obstante, algunos síntomas se alivian más rápido que otros, si bien parte del retraso es por la farmacocinética, es probable que un componente esté relacionado con los cambios postsinápticos, después de la fase inicial de tratamiento es típica una fase de tratamiento mantenido de seis a doce meses y, posteriormente, los medicamentos se retiran de forma gradual. Si un paciente está deprimido crónicamente es (por más de dos años) es aconsejable el tratamiento de por vida con antidepresivos. (Brunton *et al.*, 2019)

En las personas, comúnmente, los antidepresivos no producen efectos muy aparentes, salvo ligera euforia y discreta sedación o somnolencia inicial, cansancio, efectos anticolinérgicos y dificultad para la concentración, principalmente con los antidepresivos tricíclicos. En cambio, en pacientes con depresión, luego de un periodo de latencia de dos a tres semanas, el estado de ánimo comienza a mejorar, el humor también mejora, y aparece paulatinamente una sensación de bienestar, los trastornos del sueño tienden a desaparecer y disminuye el número de veces que el paciente se despierta. (Malgor y Valsecia, 2003)

Como se ha descrito, el abordaje médico del trastorno depresivo mayor se ha limitado a la modificación y regulación de la neurotransmisión mediada por monoaminas. Los tratamientos antidepresivos farmacológicos actuales tienen algunas limitaciones. En primer lugar, existe una latencia en el inicio de la mejoría temprana clínica de alrededor de tres semanas, lo cual resulta importante al conocer el grado de disfunción que ocasiona este tipo de trastorno y en casos

especiales en donde se requieren efectos más rápidos como por ejemplo el riesgo de suicidio. (Pérez, 2017)

### Tipos de antidepresivos

La tabla 6 muestra los tratamientos antidepresivos que se encuentran disponibles en la actualidad.

Tabla 6. *Tipos de antidepresivos disponibles en la actualidad*

<b>Tipo de tratamiento</b>	<b>Modo de acción</b>
Antidepresivos tricíclicos	Inhibición de la recaptura de 5-HT, de NA, o mixta.
Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS)	Inhibición selectiva de la recaptación de la 5-HT.
Inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina ISRN	Inhibición selectiva de la recaptación de la NA.
Inhibidores de la recaptura de noradrenalina y serotonina (IRSN)	Inhibidores mixtos de los transportadores de la recaptura de la NA y 5-HT.
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)	Inhibición de la monoaminoxidasa. Impiden que la 5-HT y la NA se metabolicen.
Inhibidores de la recaptura de noradrenalina y dopamina (IRND)	Inhibición de la recaptación de noradrenalina y dopamina.
Antidepresivos atípicos	Aunque estos fármacos han supuesto mecanismos basados en la monoamina, estas acciones no son necesariamente los mecanismos que subyacen los beneficios de la droga.
Multimodal	Presenta diferentes mecanismos de acción, inhiben diferentes transportadores.
(NaSSa)	Antagonistas selectivos de la recaptación de 5-HT y noradrenalina.

Nota: Elaboración propia basada en Cervantes *et al.* (2020)

### **Antidepresivos tricíclicos (ADT).**

Los antidepresivos tricíclicos, son uno de los grupos más antiguos de fármacos antidepresivos que existen. Estos inhiben la recaptación de serotonina, noradrenalina, dopamina acetilcolina e histamina de manera específica por lo cual provocan varios efectos secundarios y también pueden producir dependencia. Pese a ser de los fármacos más antiguos dan buen resultado y se siguen utilizando en la práctica clínica y su efecto terapéutico se deja ver al mes después de iniciado el tratamiento. (Cañadas, 2019)

La función de este tipo de fármacos se basa en bloquear el transporte de serotonina, noradrenalina y en menor cantidad a la dopamina, de forma que estos neurotransmisores no pueden ser enviados de vuelta a la neurona que envía señales para ser reutilizados, consiguiéndose así una mayor concentración de neurotransmisor, aumentando el nivel de la actividad neuronal y, por lo tanto, ocurre una mejora en el estado de ánimo. Los ADT tienen buena absorción oral y su pico máximo es de dos a seis horas, la vida media es de 16 a 72 horas, se consideran muy efectivos, consiguen mejorar las alteraciones del sueño propias de la depresión. (García y González, 2019)

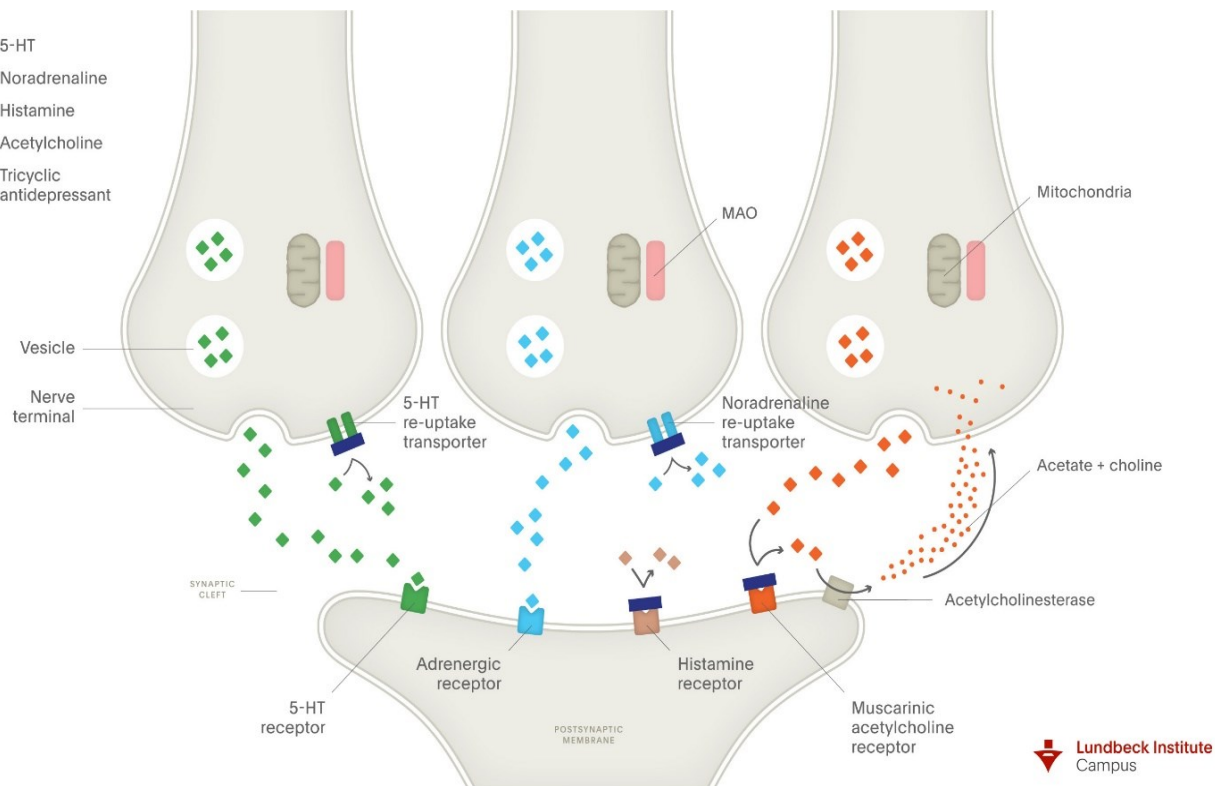
Los antidepresivos tricíclicos ejercer su acción terapéutica a través del bloqueo de las bombas de recaptación de serotonina y de noradrenalina, con mayor o menor potencia de cada una de ellas, según el fármaco, pero el bloqueo de otros receptores es la causa de efectos secundarios. El bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos (su acción anticolinérgica) causa síntomas diversos como: sequedad en la boca, estreñimiento, retención urinaria y visión borrosa por alteración del reflejo de acomodación; el de los receptores adrenérgicos alfa 1 provoca hipotensión ortostática y mareo; el de los receptores histamínicos (H1) ocasiona sedación y el aumento de peso; y el bloqueo de los canales de sodio puede causar arritmias cardíacas y parada en sobredosis. También se comprobó que disminuían el umbral convulsivo. (Sánchez, 2013)

Los compuestos tricíclicos también son anticolinérgicos potentes, lo cual explica sus efectos secundarios más importantes y molestos como hipotensión ortostática, flacidez vesical, somnolencia, confusión, visión borrosa y boca seca. En ocasiones pueden inducir también excitación del SNC, lo que tiene como efecto insomnio, agitación e inquietud, aunque estos efectos

suelen controlarse fácilmente con pequeñas dosis de benzodiacepinas, suministradas de manera concurrente o por las noches. (Klein, Prasad, Ropper y Samuels, 2019)

El mecanismo de acción de los antidepresivos tricíclicos se centra en su capacidad de reducir la recaptación de la noradrenalina y la serotonina y bloquear los receptores histamínicos y acetilcolínicos muscarínicos. Su primera acción da lugar, tras la administración repetida, a una regulación a la baja de los receptores postsinápticos, que se ha relacionado con su acción terapéutica, como se ilustra en la figura 16. (Bravo y López, 2019)

Figura 16. *Mecanismo de acción de los antidepresivos tricíclicos*



Fuente: Tomado del Lundbeck Institute (2016)

### **Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS).**

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina son fármacos antidepresivos que actúan modificando los valores de serotonina en el cerebro. Son eficaces y seguros y también representan un gran avance en el tratamiento de la depresión. La incidencia de efectos adversos es menor y, por lo general, son efectos leves que desaparecen en las primeras semanas del tratamiento. Los efectos más comunes se observan con frecuencia en la zona gastrointestinal. Los principales fármacos de este grupo son la fluoxetina, paroxetina, sertralina y citalopram. (Carretero, 2008)

Los antidepresivos ISRS son el tratamiento de elección para la depresión, los trastornos de angustia, de ansiedad generalizada, obsesivo-compulsivo, de estrés postraumático, disfórico premenstrual y la bulimia nerviosa. Los pacientes deprimidos muestran una actividad menor a la normal del neurotransmisor serotonina, la inhibición de la recaptura de la serotonina sobre los receptores serotoninérgicos presinápticos 5HT1A, 5HT2C y 5HT3C aumenta la neurotransmisión en este sistema. La desensibilización de los autorreceptores 5HT1A y la regulación hacia abajo de los receptores 5HT2 acoplados a la proteína G, efecto tardío de los ISRS, dan por resultado la mejoría de los síntomas depresivos. (Chávez, Ontiveros y Serrano, 2008)

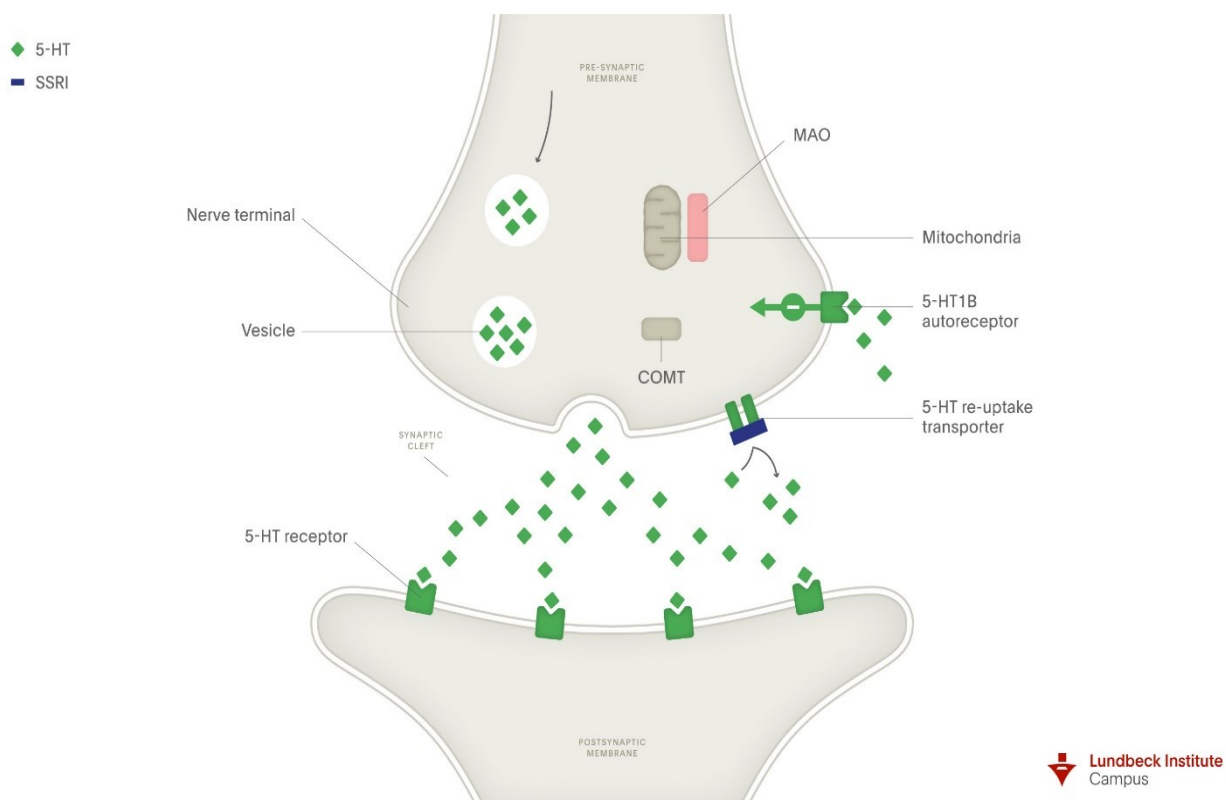
Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina representan una clase químicamente diversa de agentes farmacológicos que tienen como acción primaria la inhibición del transportador de serotonina. La fluoxetina se convirtió en uno de los medicamentos más recetados en la práctica médica, su desarrollo surgió de la búsqueda de sustancias químicas que tenían una gran afinidad por los receptores de monoaminas, pero carecían de la afinidad por la histamina, la acetilcolina y los adrenorreceptores  $\alpha$ . (DeBatista *et al.*, 2017)

Actualmente hay varios tipos de ISRS disponibles, y son los antidepresivos más comunes en el uso clínico. Además de su uso en la depresión mayor, los ISRS tienen diferentes indicaciones, la popularidad de estos fármacos proviene en gran parte de su facilidad de empleo, la seguridad de la sobredosis, la tolerabilidad relativa y un amplio espectro de usos. (DeBatista *et al.*, 2017)

Su mecanismo de acción principal es la inhibición de la recaptación de serotonina a nivel presináptico lo que determina una neurotransmisión serotoninérgica aumentada y prolongada. Esta

mayor disponibilidad del neurotransmisor estimula a muchos subtipos de receptores serotoninérgicos postsinápticos, presinápticos y somato-dendríticos que pueden regular la modulación de serotonina y otros neurotransmisores en el sistema nervioso central, así como otros mediadores y aún la propia expresión del transportador de serotonina. El efecto antidepressivo de los ISRS comienza de forma tardía, probablemente vinculado a modulaciones más allá de su mecanismo receptorial de acción, por efectos adaptativos a nivel del sistema nervioso central y modificaciones a nivel genómico. (Ormaechea, Pérez, Speranza y Tamosiunas, 2016)

Figura 17. Mecanismo de acción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)



Fuente: Tomado del Lundbeck Institute (2016)

A pesar de su eficacia antidepressiva y latencia en el inicio de acción de los “nuevos” conocidos como de “segunda generación”, los ISRS no difieren del resto de los fármacos antidepressivos, se consideran fármacos con características tanto farmacocinéticas como

farmacodinámicas diferentes, que le otorgan un mejor perfil de seguridad a los pacientes y una monitorización más sencilla que los antidepresivos clásicos. Entre sus principales atributos se destacan mayor selectividad por los receptores y, por tanto, menor modulación de otros sistemas de neurotransmisión como los sistemas colinérgicos, histaminérgicos o noradrenérgicos, menor cardiotoxicidad, menor alteración del umbral convulsivo, mayor rango terapéutico y menor riesgo de interacciones graves. (Ormaechea *et al.*, 2016)

Todos los inhibidores de la recaptación de 5-HT pueden interactuar con los antidepresivos tricíclicos y producir efectos adversos de sobredosis o intoxicación por tricíclicos de acuerdo con el mecanismo metabólico. Lo mismo puede ocurrir, y a través del mismo sistema, con el uso simultáneo de neurolépticos. La administración conjunta de estos agentes con fármacos inhibidores de la monoaminoxidasa IMAO pueden acusar importantes efectos adversos, el principal es el llamado “síndrome de la serotoninérgico”. (Malgor *et al.*, 2003)

### **Inhibidores de la recaptura de noradrenalina y serotonina (IRSN).**

Los inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina y serotonina (IRSN) son una clase de medicamentos utilizados en el tratamiento de la depresión y otros trastornos del estado de ánimo. En algunas ocasiones también son utilizados para tratar trastornos obsesivos compulsivos, trastornos por déficit de hiperactividad y las neuralgias crónicas. Estos fármacos actúan sobre dos neurotransmisores importantes en el estado de ánimo. (Alvarado, 2016)

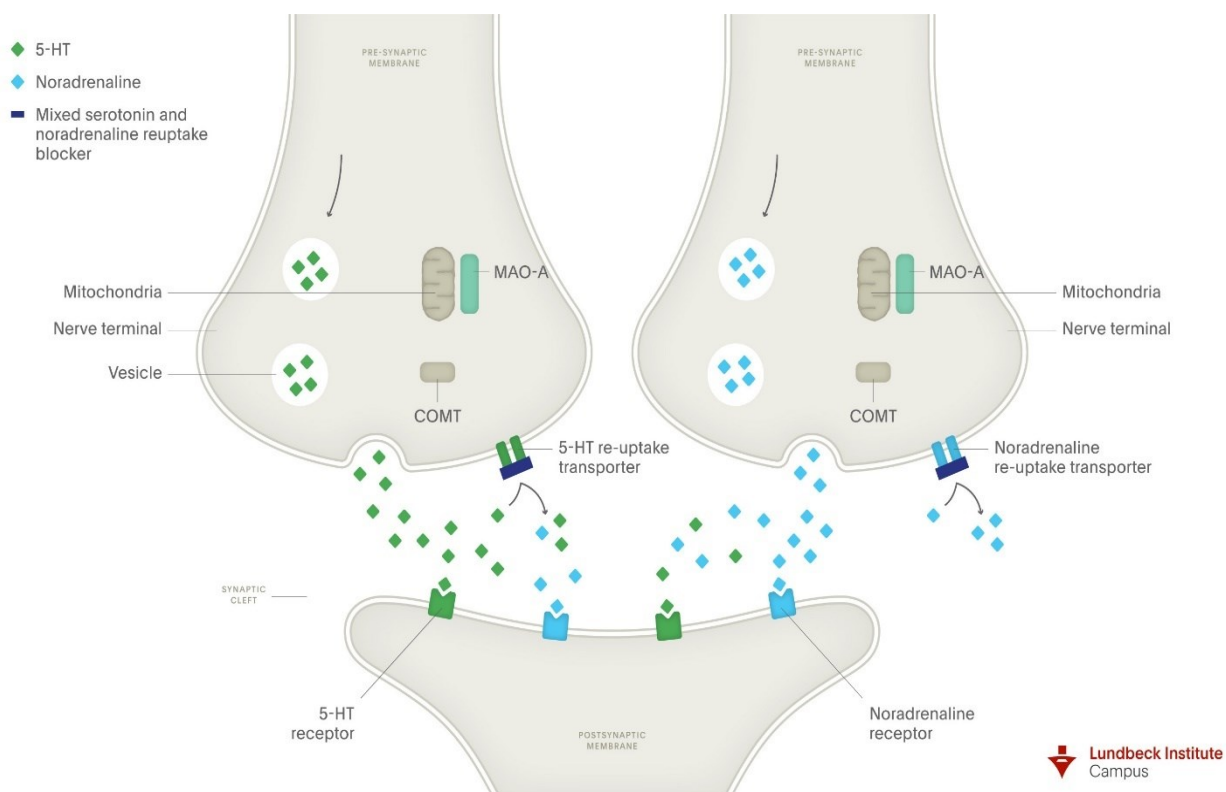
Adicional al bloqueo de serotonina de los ISRS, éstos bloquean el transportador de noradrenalina (NAT), razón por la cual son conocidos como antidepresivos “duales”. Esto no sólo incrementa las concentraciones sinápticas de 5-HT y noradrenalina, sino que también aumenta las concentraciones de dopamina a nivel de corteza prefrontal, ya que en esta región la dopamina es recapturada por el NAT, y no por el transportador de dopamina (DAT). (Pérez, 2017)

Los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina disponibles son la venlafaxina, la desvenlafaxina, la duloxetina y un nuevo agente llamado el levomilnacipran. Estos medicamentos corresponden, principalmente, a los inhibidores no selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina con una posibilidad muy pequeña de inhibir la recaptación de

dopamina. Estos fármacos no tienen efecto directo importante sobre los receptores de neurotransmisores presinápticos o postsinápticos. (Cline *et al.*, 2013)

Funcionalmente estos fármacos se emparentan con el mecanismo de acción de los antidepresivos tricíclicos; no obstante, estos no ejercen acción significativa sobre los receptores muscarínicos, histaminérgicos o alfa-adrenérgicos (como se observa en la figura 18). Debido a ello no se generan efectos significativos a nivel autonómico, ni reacciones colinérgicas, sedantes, hipnóticas o cardiovasculares, como si ocurre con los antidepresivos tricíclicos clásicos. (Alvarado, 2016)

Figura 18. Mecanismo de acción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)



Fuente: Tomado del Lundbeck Institute (2016)

### **Inhibidores de la recaptura de noradrenalina y dopamina (IRND).**

Los inhibidores de la recaptura de norepinefrina y dopamina (IRND) son un tipo de medicamento antidepresivo que aumenta los niveles de norepinefrina y dopamina inhibiendo su reabsorción o recaptación en las células. Al igual que otros antidepresivos el mecanismo de acción no está claro; sin embargo, existe la teoría de que este aumento en los niveles ayuda a mejorar la neurotransmisión y con ello elevar y mejorar el estado de ánimo. (Alvarado, 2016)

Este tipo de antidepresivos ejerce su acción a través de la inhibición de los transportadores de noradrenalina y dopamina (NAT y DAT), lo que incrementa las concentraciones sinápticas de noradrenalina y dopamina. Su acción sobre dopamina le otorga propiedades antidepresivas activantes o estimulantes, mientras que al no actuar directamente sobre 5-HT carece de efectos adversos relacionados como la disfunción sexual. El único fármaco disponible de este grupo es el bupropión. (Pérez, 2017)

El bupropión es un antidepresivo atípico con algunas acciones de tipo ansiolítico, está indicado, principalmente, en casos de depresión que no responden al tratamiento con inhibidores de la recaptura de serotonina o en pacientes intolerantes a estos fármacos. De manera particular, este antidepresivo actúa a través de la inhibición de la recaptura de dopamina y en menor medida en la noradrenalina. Adicionalmente, este fármaco antagoniza receptores de acetilcolina nicotínicos; aunque no se conoce el mecanismo preciso de acción. (Alcántara, Contreras, Hernández y Gutiérrez, 2010)

El bupropión es un antidepresivo de acción dual que inhibe la recaptación tanto de noradrenalina como de dopamina, aumentando la concentración de estos neurotransmisores en la hendidura sináptica. Por si misma, esta recaptación es muy débil, pero es metabolizada en varios metabolitos activos, algunos de los cuales son más potentes para inhibir la recaptación de noradrenalina y mantiene la eficacia sobre la dopamina. (Madueño, 2011)

### **Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).**

Los inhibidores de monoaminoxidasa fueron la primera clase de fármacos categorizados como antidepresivos, pero el uso actual de estos medicamentos se limita de modo primordial a

tratar casos de depresión atípicos y pacientes que son resistentes al tratamiento. Actualmente existen nuevos antidepresivos que tienen características más favorables en cuanto a los efectos secundarios, menor toxicidad en las sobredosis y carecen de restricciones dietéticas. (Cline *et al.*, 2013)

El primer IMAO, la iproniazida, fue originalmente desarrollado como un tratamiento para la tuberculosis, observándose además que tenía propiedades antidepresivas en los pacientes que lo recibían, después se desarrollaron otros IMAO con distintas propiedades farmacológicas en relación con su reversibilidad y al subtipo de enzima que inhiben. A pesar de su comprobada eficacia como antidepresivos han caído en desuso por sus potenciales interacciones farmacológicas con agentes simpatomiméticos, anestésicos, agentes serotoninérgicos, tricíclicos y algunos opiáceos. (Pérez, 2018)

Las enzimas moniaminoxidasa (MAOs) son vitales para la inactivación de los neurotransmisores monoaminérgicos; la serotonina, noradrenalina y adrenalina son degradadas, principalmente, por la MAO-A, en tanto que la fenetilamina es degradada por la MAO-B, ambas degradan a la dopamina. Existen fármacos que inactivan selectivamente cada isoenzima (MAO-A o MAO-B) y otras que lo hacen en ambas; a este grupo de fármacos se les denomina “IMAOs” (inhibidores de monoaminooxidasas). Su indicación inicial y más difundida fue como antidepresivos, en específico, los inhibidores de la isoenzima A. (Coral, 2011)

### **Antidepresivos atípicos.**

Al contrario de los ISRS e ISRN, otro grupo de fármacos han sido empleados para el trastorno de depresión mayor, son los antipsicóticos atípicos, los cuales aumentan la recaptura selectiva de la 5-HT y de la NA. Entre ellos se encuentran la quetiapina, olanzapina, risperidona, tianeptina y la ziprasidona, que han demostrado ser eficaces en pacientes deprimidos, un caso especial es el tianeptina, fármaco que incrementa la recaptura de la 5-HT, pero que también afecta a la transmisión sináptica glutamatérgica, y que ha mostrado la debilidad de la hipótesis monoaminérgica de la depresión mayor. (Cervantes *et al.*, 2017)

### **Multimodales.**

Introducidos recientemente a la terapéutica psiquiátrica, estos fármacos ejercen su efecto antidepresivo a través de una combinación de múltiples mecanismos de acción, los cuales son inhibición de los transportadores de serotonina (SERT), dopamina (DAT) y de norepinefrina (NET), agonismo de receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5HT<sub>1B/D</sub>, antagonismo de 5-HT<sub>7</sub> y 5-HT<sub>3</sub>. Entre ellos, se encuentra la vortioxetina, que además de su efecto antidepresivo, promete mejorar los síntomas cognitivos del trastorno depresivo mayor con un perfil más tolerable de efectos adversos. (Pérez, 2017)

### **Antagonistas selectivos de la recaptación de 5-HT y noradrenalina (NaSSa).**

Los NaSSa son fármacos que comúnmente no son utilizados en la primera línea terapéutica, aunque podrían tener utilidad en el trastorno depresivo. Sin embargo, estos medicamentos son ampliamente utilizados para aumentar los efectos de otros antidepresivos. Actualmente, el antidepresivo comercializado antagonista selectivo de la recaptación de 5-HT y noradrenalina es la mirtazapina, la cual tiene diferentes mecanismos de acción. (Madueño, 2011)

La mirtazapina es un antagonista potente de los receptores 5-HT de la serotonina y de los  $\alpha$ -2 adrenérgico a nivel central. Este último se considera que es su mecanismo de acción principal y causante de la mayor liberación de serotonina y noradrenalina, pues el receptor  $\alpha$ -2 funciona como autorreceptor en el soma de la neurona presináptica que frena la liberación de monoaminas. (García y Licon, 2018)

Este fármaco, al bloquear estos receptores, genera una disminución de los efectos adversos reportados comúnmente para los antidepresivos ISRS, ISNR y ADT como las náuseas, la disfunción sexual o el mareo. También goza de propiedades antagonistas importantes ante el receptor H<sub>1</sub> de histamina; esta propiedad en conjunto con el antagonismo del receptor 5-HT puede mejorar el sueño y hacerlo restaurador, así como aumentar el apetito en conjunto con el bloqueo del receptor 5-HT. (García *et al.*, 2018)

La figura 19 resume los efectos farmacológicos de los distintos grupos de antidepresivos.

Figura 19. Efectos farmacológicos de los distintos grupos de antidepresivos y su traducción clínica

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 <sub>1</sub> /MT <sub>2</sub>	Agomelatina	Antidepresivo, ansiolítico	Náusea, mareo, somnolencia, cefalea
A $\alpha$ <sub>2</sub>	Antagonismo $\alpha$ -2	Mirtazapina	Antidepresivo, ansiolítico	Aumento de apetito, boca seca, constipación, sedación, mareo, hipotensión
AIRS	Inhibición de SERT y antagonismo 5HT <sub>2A/2C</sub>	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 <sub>1A/1B/1D</sub> , antagonista 5-HT <sub>7</sub>	Vortioxetina	Antidepresivo, procognitivo, ansiolítico	Náusea, cefalea, mareo, boca seca

Fuente: Tomado de Pérez (2017)

### **Duración del tratamiento**

La fase primaria o la aguda del tratamiento dura un mínimo de 6 a 12 semanas, durante esta fase, los objetivos del tratamiento son inducir la remisión de los síntomas y lograr un retorno completo al nivel de funcionamiento inicial del paciente. Además del manejo psiquiátrico general, el tratamiento puede consistir en farmacoterapia u otro tipo de terapias somáticas como la electroconvulsiva (TEC), psicoterapia centrada en la depresión o la combinación de las dos anteriores. (Fochtmann, 2010)

La duración del tratamiento antidepresivo depende de cada paciente, la depresión puede durar desde varias semanas hasta varios meses o incluso años. Tras un segundo episodio depresivo, la duración del tratamiento suele prolongarse durante dos o tres años, aproximadamente, mientras tanto en los pacientes con tres o más episodios se aconseja que el tratamiento sea de por vida. El motivo de que estos tratamientos sean tan prolongados es que los episodios depresivos tienen una alta tendencia a repetirse. (Valcárcel, 2019)

### **Esquema de tratamiento farmacológico**

Durante el inicio del tratamiento, en la fase aguda, se debe tener como meta una mejoría o remisión de la sintomatología del trastorno para devolver al paciente un funcionamiento semejante al que tenía antes de iniciar este padecimiento. El tratamiento inicial debe seleccionarse de acuerdo con las características clínicas que presente el paciente, la intensidad de los síntomas, la coexistencia de otras patologías, así como la respuesta previa a tratamientos específicos y la preferencia del paciente a cierto tipo de tratamientos psicoterapéuticos.

En la realidad, existen pocas diferencias en cuanto a la eficacia de los diferentes antidepresivos así que la efectividad del fármaco no debe ser el único factor que debe considerarse cuando se hace su selección. En el caso de las depresiones moderadas y graves, la farmacoterapia es la primera línea de indicación para su tratamiento. (Fuente *et al.*, 2018)

La elección del fármaco es en función de la respuesta anterior o ausencia de ella, si se cuenta con dicha información. El antecedente familiar positivo de respuesta a un medicamento en particular sugiere que el paciente puede reaccionar de una manera similar, si no se dispone de esta

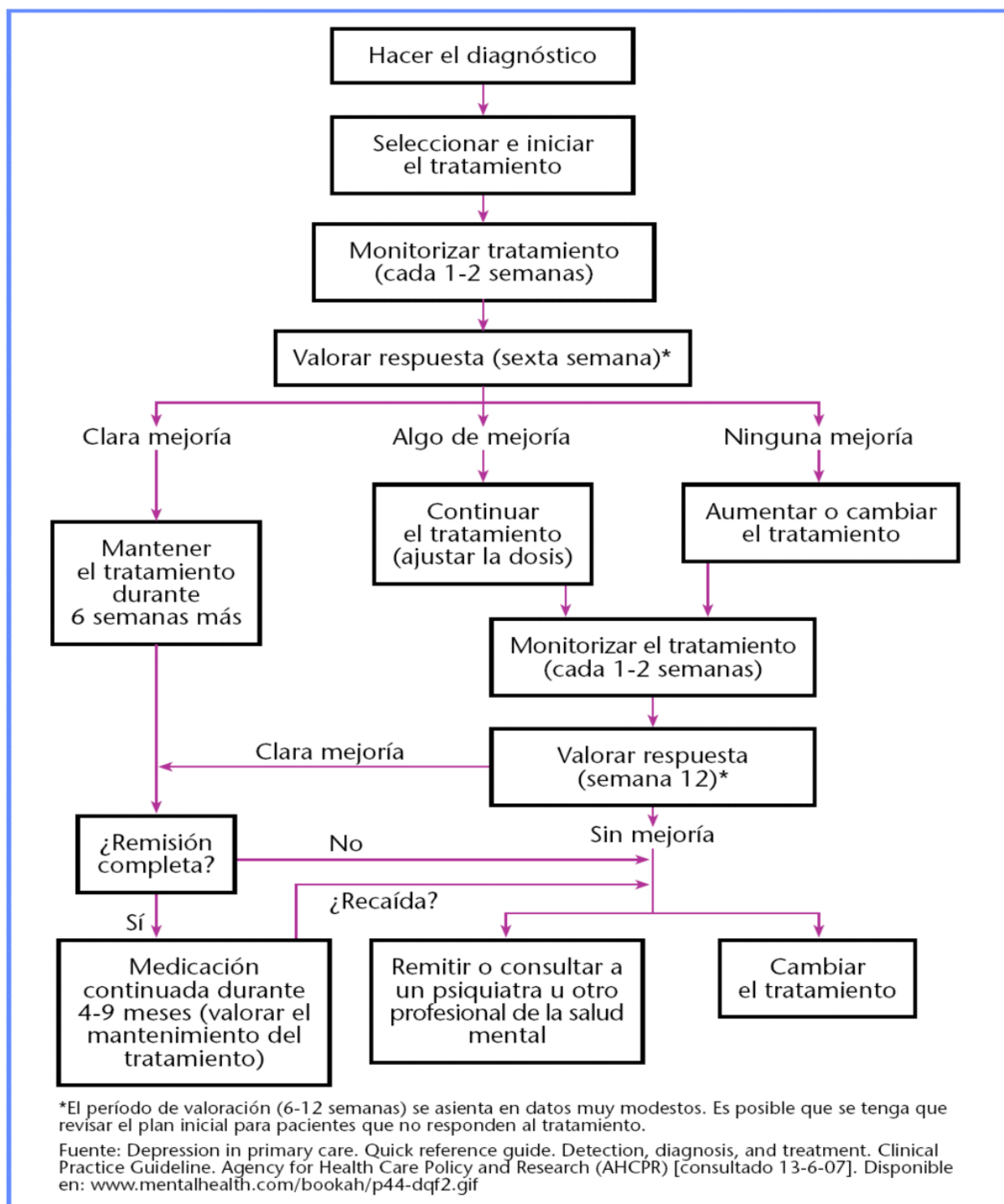
información se podría elegir un fármaco como por ejemplo la sertralina en dosis diarias de 25 mg por vía oral y aumentarlas, paulatinamente, hasta llegar a 200 mg, o venlafaxina en dosis de 37.5 mg/día y aumentarla, poco a poco, hasta un máximo de 225 mg/día y emprender un lapso de prueba completo. La prueba farmacológica debe vigilarse en busca del empeoramiento del estado de ánimo o ideación suicida, con valoraciones cada una a dos semanas hasta la sexta semana. (DeBatista *et al.*, 2017)

Los pacientes que sufren un episodio de depresión mayor y reciben tratamiento antidepressivo, con frecuencia experimentan una mejoría en sus síntomas. Cuando esta mejoría llega a reducir en un 50% o más la intensidad de la sintomatología depresiva se considera que el paciente ha respondido y cuando los síntomas prácticamente desaparecen se considera que el paciente ha remitido, si esta mejoría se mantiene de 6 a 12 meses, se considera recuperación. La remisión y la recuperación son los objetivos actuales del tratamiento de la depresión. (Álvarez, Ortuño y Pereira, 2017)

No se cuenta actualmente con estudios que permitan asegurar la superioridad o indicación selectiva de ninguno de los fármacos antidepressivos disponibles en el mercado, de modo que la decisión de cuál antidepressivo se debe utilizar se sigue basando en el criterio clínico y en la consideración de la tolerancia y el perfil de efectos secundarios que se presente en cada tipo de pacientes. Se ha señalado que el diagnóstico de depresión mayor conduce a resultados equívocos en los ensayos terapéuticos. (Herrera, 2015)

Actualmente, las estrategias con las que se cuenta a la hora de manejar una depresión que no responde, de forma correcta, a un tratamiento antidepressivo, van desde el cambio del medicamento que pueden ser de la misma familia o de una distinta hasta dar la asociación de antidepressivos de la misma familia o de una familia diferente. No existen datos concluyentes de cuál de las estrategias utilizadas es más eficiente o en cuál orden deben de ser utilizados, si bien el objetivo principal de la terapia siempre va a ser alcanzar la remisión lo antes posible. (Madueño, 2011)

Figura 20. Esquema de tratamiento de la depresión



Fuente: Tomado de Carretero (2007)

## **Tratamiento no farmacológico**

La psicoterapia es un tratamiento planificado que utiliza diversas técnicas derivadas de principios psicológicos que varían según el tipo de terapia. Todas las técnicas psicoterápicas incluyen aspectos de apoyo psicológico, psicoeducación y adquisición de estrategias de afrontamiento. Si se compara con los fármacos, la efectividad del tratamiento psicoterápico ha sido menos estudiada. Todos los tipos de psicoterapia son al menos ligeramente más efectivos que el tratamiento habitual, es decir, el tratamiento que hubiera recibido el paciente con su médico. (Álvarez *et al.*, 2017)

La psicoterapia es el conjunto de técnicas curativas, utilizadas en el tratamiento de las enfermedades mentales y médicas, se basa en la palabra y otras influencias de origen psíquico. Esto implica establecer una relación operativa del terapeuta con el paciente y el uso de diferentes recursos, entre ellos: hipnosis, sugestión, reeducación, persuasión e interpretación. Está integrada por tres componentes importantes: un agente sanador, un ser humano que sufre y una relación terapéutica. La psicoterapia se sustenta en el uso sistemático de una relación humana con propósitos terapéuticos o el alivio del padecimiento emocional al propiciar cambios duraderos en los sentimientos y la conducta del paciente. (Fuente *et al.*, 2018)

Desde un inicio, la terapia psicológica en unión con la farmacoterapia suele ser la más apropiada, en la fase aguda del tratamiento, sobre todo en depresiones moderadas a intensas, en combinación de medidas terapéuticas. Entre las psicoterapias enfocadas a los tratamientos depresivos están las siguientes: la cognitivo-conductual, interpersonal, psicodinámica y enfocada a la resolución de problemas. La psicoterapia puede ser individual, familiar o de grupo. (Fuente *et al.*, 2018)

Seguidamente, se explicarán algunas terapias o tratamientos no farmacológicos que han demostrado ser eficaces en el tratamiento de las depresiones.

### **Terapia cognitivo conductual.**

Dentro del ámbito de las psicoterapias, la cognitivo conductual es la que ha demostrado ser más eficaz, mostrando una reducción significativa de la sintomatología depresiva prácticamente

equivalente a muestras tratadas con antidepresivos como, por ejemplo, la fluoxetina. Hasta el momento, estudios recientes muestran que los beneficios de las terapias combinadas - farmacológica y psicológica- están más que demostradas en el abordaje integral de la patología. (Rosique y Sanz, 2013)

La mayoría de las guías alientan al uso de la psicoterapia como tratamiento complementario a la farmacoterapia, pero también puede ser probado como tratamiento de primera línea, especialmente, cuando existen preocupaciones sobre el riesgo de efectos secundarios de los fármacos. Las psicoterapias más comunes y eficaces incluyen la terapia cognitivo conductual que tiene como objetivo ayudar a los pacientes a cambiar los patrones de conducta que provienen del pensamiento disfuncional, eliminando o reduciendo pensamientos y comportamientos negativos. (Kane, Malone, Ouslander y Resnick, 2018)

Las teorías en las que se basa la terapia cognitiva pueden aplicarse a todos los ámbitos de la vida como, por ejemplo, en la manera que el cerebro recibe y procesa la información sensorial o el razonamiento lógico para la toma de decisiones. La psicología cognitiva ha demostrado ser de utilidad para tratar la pérdida de memoria, los trastornos de atención selectiva y los trastornos conductuales. La terapia cognitiva busca cambiar patrones de pensamiento negativo, la conductual reemplazar comportamientos inútiles por acciones positivas que cambien sentimientos subyacentes. (Hennessy, 2019)

### **Terapia interpersonal.**

La terapia interpersonal es una terapia específica y breve para los cuadros depresivos, la cual destaca por su trabajo en los problemas interpersonales que presentan los pacientes y su relación con el malestar afectivo actual. La terapia interpersonal (TIP) trata de aliviar los síntomas de pacientes mediante el desarrollo de diferentes estrategias adecuadas de resolución de las situaciones conflictivas que están viviendo en el presente. Finalmente, la TIP se enfatiza en que lo decisivo es lo que se persigue con la terapia, una mayor capacidad de afrontamiento, y no tanto las técnicas, las cuales se eligen y se usan de forma puntual. (Romero, Povez y Vucínovich, 2012)

Las metas de la terapia interpersonal son reducir o eliminar los síntomas psiquiátricos al mejorar la calidad de las relaciones interpersonales y del funcionamiento social. Se trabaja con el presente y se busca cambiar la forma como el enfermo reacciona en sus relaciones, y no, otras conductas tales como pensamientos distorsionados, culpa excesiva o cogniciones negativas que, si bien pueden ser patogénicas para el paciente, no involucran a otras personas. (Fuente *et al*, 2018)

### **Terapia electroconvulsiva.**

La terapia electroconvulsiva (TEC) es un tratamiento antidepresivo eficaz en los episodios depresivos mayores, tanto en el contexto de la depresión unipolar como la depresión bipolar. En la práctica clínica se aceptan como primera elección de TEC en la depresión aquellas patologías relacionadas con la urgencia psiquiátrica como el riesgo de suicidio o conductas autolesivas, factores médicos relacionados, presencia de psicosis, la edad avanzada del paciente, la presencia de catatonía, episodios mixtos maniacodepresivos y depresión resistente a antidepresivos. (Alcoverro, Díez, Hurtado y Rojo, 2014)

La TEC es una herramienta terapéutica efectiva y segura utilizada con frecuencia como tratamiento de múltiples patologías mentales. A pesar de su eficiencia, la técnica se ha ido modificando con el fin de reducir los riesgos y los efectos secundarios, los cuales tenían una alta mortalidad y una morbilidad aún más alta, que llevó a desestimular su uso y promovió la mitificación y estigmatización de su aplicación. En la actualidad, la TEC se realiza bajo anestesia general y relajación muscular para disminuir los riesgos asociados a la convulsión, como distermias, deshidratación, fracturas, arritmias, broncoaspiración, apnea y coma, los cuales se presentaban con las técnicas iniciales. (Acero, Guzmán, Romero, Ruiz y Tejeda, 2018)

La terapia electroconvulsiva debe considerarse como una posible opción de tratamiento para todos los pacientes con TDM con características psicóticas o catatonía y para aquellos con una necesidad urgente de respuesta como los pacientes con tendencias suicidas o comprometidos nutricionalmente. Esta terapia también puede ser la modalidad de tratamiento de elección para pacientes con trastorno depresivo que tienen un alto grado de síntomas graves o que presenten condiciones médicas generalmente concurrentes, que impiden el uso de medicamentos

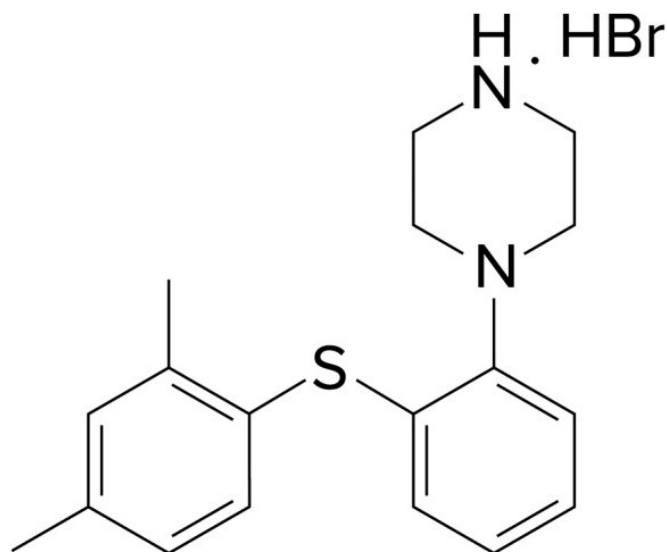
antidepresivos o de respuesta positiva al TEC, considerando la preferencia del paciente. (Fochtman, 2010)

## Vortioxetina

### Propiedades químicas

La vortioxetina es un antagonista de 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> y 5-HT<sub>7</sub>, un agonista de 5-HT<sub>1A</sub> y un agonista parcial de 5-HT<sub>1B</sub> con una fórmula química de 1- [2- (2,4- Dimetilfenilsulfanil) -fenil] -piperazina. Está disponible en comprimidos recubiertos con película ovalados de color rosa, amarillo, naranja y rojo, el color se basa en la concentración, que están impresos con su fuerza en un lado. Los ingredientes inactivos incluyen manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio y una película de recubrimiento que consiste en hipromelosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 400, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo. (English, D'Agostino y Rey, 2015)

Figura 21. Estructura química de la vortioxetina



Fuente: Tomado de: English *et al.* (2015)

## Características

Las acciones multimodales de la vortioxetina en diferentes receptores 5-HT, incluidos 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT3, y los receptores 5-HT7 pueden contribuir a los aumentos inducidos por la vortioxetina en los niveles de 5-HT. Las acciones combinadas de la vortioxetina sobre los receptores SERT y 5-HT pueden explicar los aumentos significativos de los niveles de serotonina en comparación con los ISRS que solo se dirigen a SERT y tienen una alta afinidad por los receptores 5-HT. (Gonda, Sharma y Tarazi, 2018)

El tratamiento con vortioxetina aguda aumenta selectivamente la dopamina en la corteza frontal y el hipocampo, estos aumentos pueden resultar de la vortioxetina, efectos indirectos sobre los receptores 5-HT1A, que se sabe que aumentan los niveles extracelulares de dopamina tras la estimulación. Además, la administración de vortioxetina aumenta extracelulares niveles de acetilcolina e histamina en el prefrontal corteza, también tiene una afinidad insignificante por los receptores colinérgicos e histaminérgicos por lo que estos aumentos observados en ambos niveles de neurotransmisores también pueden reflejar los efectos indirectos del receptor serotoninérgico multimodal y activación del transportador en neuronas colinérgicas o GABA interneurona para acetilcolina y sobre receptores 5-HT4 para histamina. (Gonda *et al.*, 2018)

La vortioxetina es un antidepresivo serotoninérgico, el cual, es el único que se cree que tiene una actividad multimodal que inhibe la recaptación de serotonina, pero también actúa como un agonista y antagonista mixto directamente sobre los receptores de serotonina (5-HT). Se ha demostrado que es eficaz para aliviar los síntomas de depresión en pacientes con trastorno de depresión mayor. (Livertox, 2020)

La vortioxetina (Lu AA21004) es un antidepresivo relativamente nuevo que se cree que funciona de dos maneras principales, la primera es modulando directamente los receptores 5-HT, y la segunda es inhibiendo el transportador de serotonina. Este fármaco tiene un perfil farmacológico distinto al de opciones de tratamiento actuales. Los estudios preclínicos sugieren que la vortioxetina es un antagonista del receptor 5-HT3, 5-HT7 y 5-HT1D, un parcial agonista del receptor 5-HT1B y un agonista del receptor 5-HT1A. Estos estudios indican que la vortioxetina

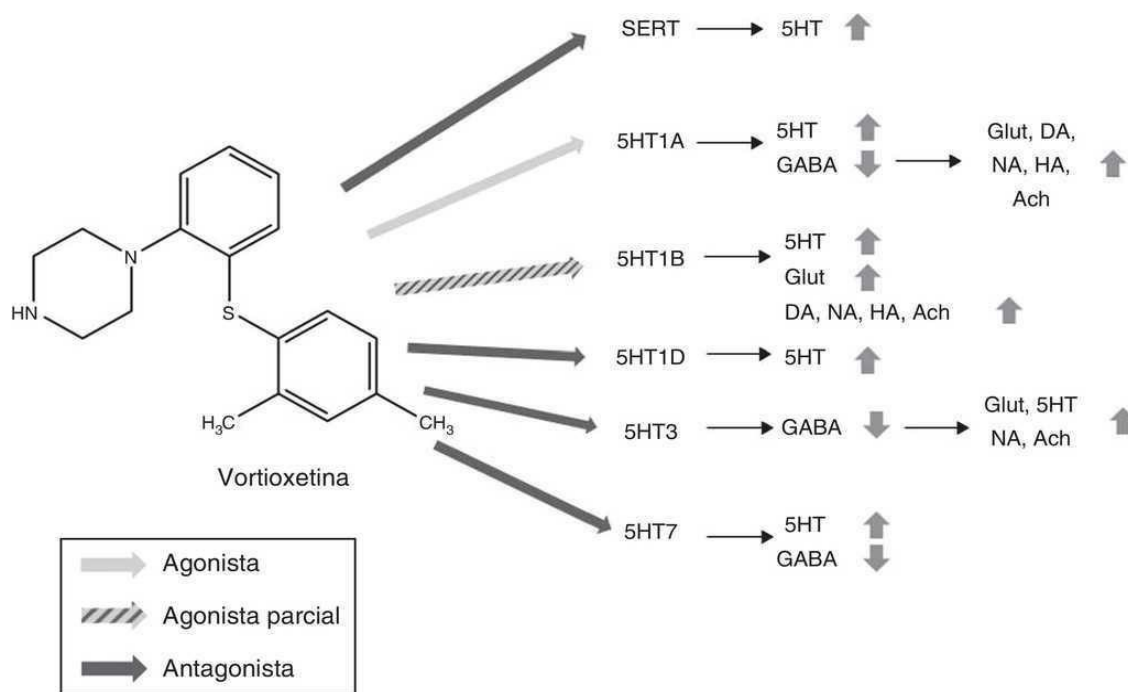
puede elevar niveles de serotonina, norepinefrina, dopamina y acetilcolina en el cerebro. (Aritomi, Kitagawa, Mahableshwarkar, Nishimura y Sasai, 2018)

### **Mecanismo de acción**

La vortioxetina presenta un mecanismo de acción único y complejo. Al igual que los ISRS convencionales, es capaz de aumentar los niveles de serotonina a través de la inhibición de los SERT; no obstante, su acción sobre los diversos subtipos de receptores de 5HT le otorga unas propiedades diferentes y esto hace que sea considerado un antidepresivo multimodal. (Grande, Sánchez, Salagre, Solé y Vieta, 2018)

El mecanismo de acción de la vortioxetina se considera que está relacionado con su actividad multimodal, es decir, que es de acción selectiva. Este fármaco bloquea la recaptación de serotonina inhibiendo al transportador SERT y modula directamente la actividad de los receptores de serotonina (5-HT), como se ilustra en la figura 22. Los estudios *in vitro* han demostrado que la vortioxetina se une con alta afinidad al SERT y a algunos receptores de serotonina como 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> y 5-HT<sub>1B</sub>. (Dakta *et al.*, 2017)

Figura 22. Mecanismo de acción propuesto para vortioxetina y sus efectos sobre diversos neurotransmisores



Fuente: Tomado de Grande *et al.* (2018)

Las neuronas 5HT abundan en el cerebro, especialmente en la corteza prefrontal y en el hipocampo, que son áreas involucradas con los síntomas afectivos y cognitivos de TDM, estas interactúan con un gran número de neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas. Se supone que la vortioxetina inhibiría la liberación de GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio del organismo, a través de la estimulación de los receptores 5HT1A y esto provocaría, de manera secundaria, la liberación de dopamina (DA), noradrenalina (NA), histamina (HA) y acetilcolina (Ach) en el córtex prefrontal. (Grande *et al.*, 2018)

## Dosis

La dosis inicial recomendada de vortioxetina es de 10 mg una vez al día y esta puede administrarse con o sin alimentos. La dosis debe aumentarse según lo indicado hasta la dosis máxima de 20 mg al día, ya que se demostró que las dosis tenían una eficacia mejorada en los ensayos clínicos. Para pacientes que no toleran las dosis más altas de los medicamentos debido a

los efectos secundarios, se puede reducir, según se indique clínicamente, sin embargo, la dosis más baja posible al día es de 5 mg. (Macaluso y Schwasinger, 2018)

### **Efectos adversos**

Los efectos adversos más comunes de la vortioxetina son serotoninérgicos e incluyen efectos gastrointestinales dependientes de la dosis, en particular las náuseas, así como la disfunción sexual. Las dosis más altas de vortioxetina tienden a aumentar la tasa de efectos secundarios gastrointestinales y sexuales. No se conocen los riesgos teratogénicos de la vortioxetina, pero, como la mayoría de los otros antidepresivos, se considera un agente de categoría C. (DeBatista *et al.*, 2017)

La reacción adversa más común que han notificado los pacientes tratados con vortioxetina fueron las náuseas relacionadas con la dosis, de intensidad leve a moderada y se dan más comúnmente en mujeres. El efecto se produjo dentro de la primera semana de tratamiento, los pacientes experimentaron náuseas después de 1 a 2 días del tratamiento cuando se les administró una dosis de 10-20 mg. (Macaluso *et al.*, 2018)

En el caso de la sobredosis con vortioxetina, los únicos casos reportados fueron de pacientes que accidentalmente consumieron de 40-75 mg de la medicación habitual. Con esta dosis, los pacientes informaron náuseas, mareos, diarrea, malestar abdominal, prurito, somnolencia y enrojecimiento. No existen antídotos conocidos para la vortioxetina, y el tratamiento de una sobredosis se centra en atención sintomática. (Macaluso *et al.*, 2018)

### **Interacciones**

Dado que la vortioxetina es un agonista y antagonista de múltiples receptores de serotonina, pueden ocurrir interacciones potenciales con algunos medicamentos que alteren las vías serotoninérgicas. Existe un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico cuando se usa la vortioxetina en combinación con otros agentes serotoninérgicos. Los medicamentos que deben evitarse debido al mayor riesgo de síndrome serotoninérgico cuando se combinan con vortioxetina incluyen: IRSN, ISRS, ATC, triptanos, IMAO, linezolid, azul de metileno, meperidina, fentanilo, pentazocina, litio, tramadol y agentes antipsicóticos. La hierba de San Juan y el dextrometorfano, medicamentos

comunes de venta libre, también deben evitarse debido a sus efectos serotoninérgicos. (D'Agostino, English y Rey, 2015)

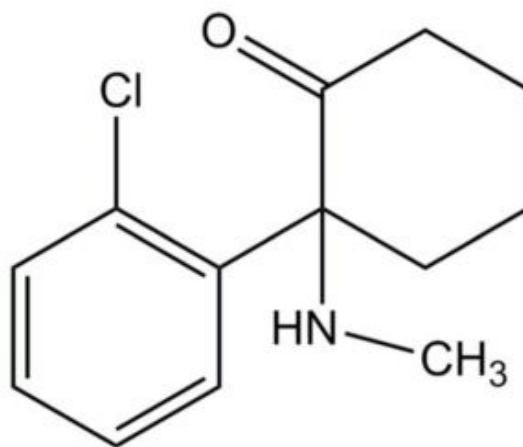
### **Ketamina**

Los medicamentos estabilizadores del estado de ánimo son los tratamientos farmacológicos más recetados para los trastornos depresivos en el mundo. Los antidepresivos suelen tomar varias semanas antes de obtener beneficios terapéuticos. Estudios recientes han dado esperanza a la posibilidad de una nueva generación de agentes antidepresivos de acción rápida y más eficaz que puede resultar beneficiosa para el tratamiento de los trastornos del ánimo. (Cervantes *et al.*, 2017)

### **Propiedades químicas**

La (*R,S*)-ketamina (en lo sucesivo denominada ketamina) es un derivado de fenilciclohexilamina (peso molecular = 237,73) que consta de sus dos enantiómeros ópticos, (*S*) - y (*R*) - cetamina. Llegó a estar disponible comercialmente para uso humano en 1970 como anestésico intravenoso de acción rápida. La ketamina se obtuvo de la fenciclidina (PCP) con el objetivo de disminuir los efectos secundarios psicotomiméticos / psicodislépticos graves y el potencial de abuso del fármaco original. Sin embargo, la ketamina todavía induce efectos disociativos tiene potencial de abuso por lo que debe utilizarse con precaución. (Albuquerque *et al.*, 2018)

Figura 23. Estructura química de la ketamina



Fuente: Tomado de Bes (2019)

## **Características**

El antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) no competitiva llamado ketamina es un anestésico disociativo aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA), a diferencia de los antidepresivos monoaminérgicos, que a menudo requieren de semanas a meses para lograr la máxima eficacia, una sola dosis subanestésica de ketamina tiene una eficacia antidepresiva rápida en horas y su efecto dura una semana. Como resultado, se han realizado numerosos esfuerzos para mantener la eficacia antidepresiva de la ketamina más allá de esta ventana de una semana. (Ballard, 2015)

La ketamina es un antagonista del receptor NMDA dependiente de voltaje que inhibe el flujo de cationes (calcio, sodio) en presencia de los coagonistas glutamato y glicina. Los enantiómeros *S*(+) y *R*(-) tienen una alta afinidad diferencial por el receptor de NMDA, teniendo el enantiómero *S*(+) una mayor potencia biológica, como lo demuestra la disminución de la concentración plasmática media al finalizar la anestesia satisfactoria. La ketamina también afecta a otros neurotransmisores, como la noradrenalina, la acetilcolina y la serotonina. (Charney, Henter, Luckenbaugh, y Niciu, 2015)

## **Ketamina en anestesia**

La ketamina es un anestésico disociativo que actúa como antagonista competitivo de la fenciclidina, por el receptor excitatorio del Glutamato N-metil Daspártato (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. (López y Sánchez, 2007)

La ketamina sirve como un buen anestésico de campo porque este proporciona efectos rápidos y no causa hipotensión y depresión respiratoria. Hasta el día de hoy es el fármaco de elección para inducir anestesia en condiciones de campo cuando no hay anestesiólogo o no hay equipo de monitoreo disponible. Gracias a sus efectos excitadores sobre el sistema cardiovascular, la ketamina es el fármaco de elección cuando se requiere anestesia rápida de emergencia en pacientes en shock o hipotensos. (Borczyk y Nowacka, 2019)

### **Ketamina en analgesia**

La ketamina es un potente analgésico, el cual actúa como un antagonista NMDA, lo que produce analgesia disociativa. Sin embargo, se ha demostrado que a dosis más bajas desensibiliza las vías del dolor y modula los receptores opioides. Varios estudios han demostrado que la administración de dosis pequeñas de ketamina peroperatoriamente puede reducir los requerimientos de opioides hasta en un 50%. (Gales y Maxwell, 2018)

La ketamina es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, y su uso intraoperatorio podría atenuar los fenómenos de tolerancia aguda a opiáceos e hiperalgesia, reducir los requerimientos de opiáceos en el periodo postoperatorios y prolongar la demanda de analgesia postoperatoria. Estudios recientes han demostrado que el uso de ketamina a dosis bajas durante el intraoperatorio de cirugía abdominal mayor reduce las necesidades intraoperatorias de remifentanilo y el consumo postoperatorio de morfina. (Calderón *et al.*, 2010)

### **Ketamina en depresión**

La ketamina es un antagonista del receptor NMDA recetado como anestésico, pero también se usa fuera de la etiqueta para tratar el dolor crónico. Después de un estudio que demostró que una dosis subanestésica de ketamina, cuando se administra por vía intravenosa durante 40 minutos, puede tener un rápido inicio del efecto antidepresivo en pacientes con trastorno depresivo mayor, la ketamina ha sido un foco de atención como un nuevo antidepresivo con un nuevo objetivo. (Kim y Shiny, 2020)

Desde entonces, la evidencia se ha ido acumulando con muchos ensayos en pacientes con TDM. Las acciones antidepresivas de acción rápida de la ketamina tienen varios mecanismos moleculares y celulares complejos, incluida la señalización mediada por el receptor NMDA, la inhibición de los receptores NMDA extrasinápticos y las acciones de los metabolitos de la ketamina, así como el bloqueo de los receptores NMDA en la sinapsis. (Kim *et al.*, 2020)

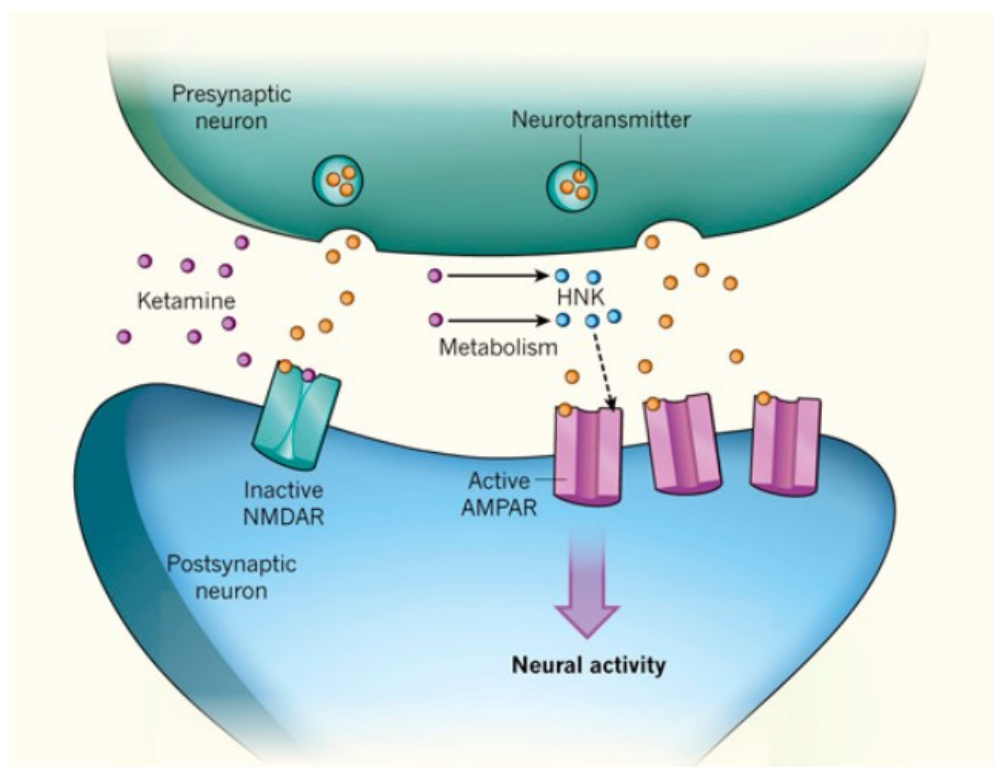
#### **Mecanismo de acción.**

Uno de los mecanismos antidepresivos principales propuestos para la ketamina es la inhibición de las interneuronas GABA en la corteza prefrontal, lo que permite la activación

glutamatérgica de neuronas piramidales a través de receptores AMPA y consecuente activación del complejo de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR), lo que finalmente induce mayor liberación y expresión de BDNF. Este factor de crecimiento favorece la sinaptogénesis en áreas cerebrales relacionadas con la depresión. El antagonismo NMDAR, además produce inhibición de la estructura cerebral llamada habénula lateral (LHb), implicada en la codificación de emociones negativas y fisiopatología de la depresión. (Eternod *et al.*, 2020)

El mecanismo de acción antidepressivo de la ketamina implica la siguiente cascada de eventos secuenciales, la ketamina tiene una mayor afinidad por los receptores NMDA en  $\gamma$ -interneuronas del ácido aminobutírico (GABA), que son neuronas inhibitoras y actúan para suprimir la excitación de las neuronas glutamatérgicas. Como resultado del antagonismo del receptor NMDA, la ketamina previene la activación de las interneuronas GABA y provoca la desinhibición de las neuronas glutamatérgicas en sentido descendente y el consiguiente aumento de glutamato. El aumento de glutamato extracelular inicia la activación de los receptores de AMPA postsinápticos, lo que conduce a la potenciación de las vías de señalización de BDNF y mTORC1. Las vías antes mencionadas culminan en el aumento de la plasticidad y la fuerza sináptica, como se muestra en la figura 24. (Baker *et al.*, 2020)

Figura 24. Mecanismo de acción de la ketamina



Fuente: Tomado de Malinow (2016)

### Efectos secundarios

A nivel de sistema nervioso, la ketamina tiene actividad simpaticomimética indirecta y produce distintos efectos conductuales. El estado cataléptico inducido por la ketamina se acompaña de nistagmo con dilatación pupilar, salivación, lagrimeo y movimientos espontáneos de las extremidades con un incremento del tono muscular. Los pacientes son amnésicos e insensibles a los estímulos dolorosos. (Brunton *et al.*, 2019)

En el caso cardiovascular a diferencia de otros anestésicos, la dosis de inducción de ketamina aumenta la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco. Los efectos cardiovasculares son indirectos y probablemente estén mediados por inhibición de la recaptación de catecolaminas, tanto central como periférica. La ketamina tiene actividad inotrópica y vasodilatadora negativa directa, pero estos efectos son generalmente contrarrestados por la acción simpaticomimética indirecta. (Brunton *et al.*, 2019)

### **Esketamina intranasal**

Recientemente la FDA aprobó la esketamina intranasal para el tratamiento de pacientes con depresión. La esketamina es el enantiómero S de la ketamina racémica, un fármaco descubierto en el año 2017. Su amplia utilización como anestésico y analgésico en medicina y veterinaria llevó a la ketamina a estar incluida en la lista modelo de la OMS de medicamentos esenciales (listado que contempla los medicamentos estrictamente necesarios para un sistema básico de atención de salud). El mecanismo de acción de la esketamina se basa en el antagonismo del receptor NMDA, lo que conlleva la modulación de la transmisión excitatoria del glutamato y la liberación de BDNF, activando la señalización neurotrófica y la sinaptogénesis. (González, 2020)

No se trata de un nuevo medicamento, sino de uno de los estereoisómeros (S) de un fármaco, la ketamina, usada desde hace muchos años como anestésico. El curso de tratamiento recomendado con esketamina (Spravato®) consiste en la administración por inhalación dos veces por semana, durante 4 semanas, con dosis de refuerzo (técnicamente: «dosis de rescate») si no se consigue un control adecuado. El tratamiento con esketamina se debe asociar a un tratamiento base con alguno de los clásicos antidepresivos por vía oral. (López, 2019)

## CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

### **Enfoque de la investigación**

La presente investigación es de tipo cualitativo, según Hernández, Fernández y Baptista (2014), ya que:

Los estudios cualitativos pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y el análisis de los datos. Con frecuencia, estas actividades sirven, primero, para descubrir cuáles son las preguntas de investigación más importantes; y después, para perfeccionarlas y responderlas. (p.7)

Se pretende describir la seguridad y eficacia de la ketamina en comparación con la vortioxetina en el tratamiento de la depresión mayor. Esto con el fin de conocer si la ketamina también podría considerarse como una alternativa de tratamiento para esta patología, ya que es un fármaco neuromodulador que trabaja a nivel de distintos receptores al igual que la vortioxetina. Esta investigación se llevará a cabo basándose en estudios realizados a nivel mundial acerca de estos dos fármacos, los cuales demuestran la seguridad, eficacia, riesgos y beneficios que tienen los pacientes en su uso, para así poder compararlos entre sí.

### **Diseño de la investigación**

Según Hernández, Fernández y Baptista (2014), el diseño de esta investigación es descriptivo pues:

Consiste en describir fenómenos, situaciones, contextos y sucesos; esto es, detallar cómo son y se manifiestan. Con los estudios descriptivos se busca especificar las propiedades, las características y los perfiles de personas, grupos, comunidades, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis. (p.92)

Por otra parte, según Hernández, Fernández y Baptista (2014), el diseño correlacional tiene como finalidad: “conocer la relación o grado de asociación que exista entre dos o más conceptos, categorías o variables en un contexto específico.” (p.98)

La investigación, según estos autores, posee dos tipos de diseño de investigación, primeramente, el descriptivo ya que busca determinar la seguridad y eficacia de la ketamina y la vortioxetina en el tratamiento de la depresión mayor, así como los riesgos y beneficios que poseen ambos fármacos en la patología. Además, es correlacional, porque pretende comparar la ketamina versus la vortioxetina para el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor y conocer con cuál de los dos fármacos se obtiene un mayor beneficio.

### Categorías de análisis

Tabla 7. *Unidad de análisis*

Objetivo específico	Unidad de análisis	Definición conceptual	Instrumento
Determinar la eficacia y seguridad de la ketamina y la vortioxetina en el tratamiento de pacientes con depresión mayor como fármacos neuromoduladores.	Eficacia	Eficacia La eficacia se puede definir como “la capacidad de producir un efecto” (Lynch, 2016)	Artículos científicos.
	Seguridad	La seguridad es asumida como la ausencia de lesiones innecesarias en los pacientes en el proceso de atención de la salud. (Amariles, Benjumea y Ospina, 2011)	
Comparar la eficacia y seguridad de la ketamina y la vortioxetina en el tratamiento terapéutico de	Eficacia	La eficacia se puede definir como “la capacidad de producir un efecto” (Lynch, 2016)	Artículos científicos.
	Seguridad	La seguridad, es asumida como la	

pacientes con trastorno depresivo mayor.		ausencia de lesiones innecesarias en los pacientes en el proceso de atención de la salud. (Amariles, Benjumea y Ospina, 2011)	
Describir los riesgos y beneficios del uso de la vortioxetina y la ketamina como alternativa terapéutica en el tratamiento de la depresión mayor.	Riesgos	Los riesgos son la probabilidad de que ocurran efectos nocivos y manifestaciones de un fármaco. (Carné, Dal-Re, y García, 2013)	Artículos científicos.
	Beneficios	Los beneficios son soluciones que se pueden dar a los problemas o necesidades que tienen los pacientes, por medio de medicamentos. (Bhattacharya, Doan, Lievano, Renz y Scarazzini, 2019)	

Fuente: Elaboración propia (2020)

### **Criterios de inclusión**

En esta investigación se tomarán en cuenta artículos científicos, del 2010 al 2020, en su mayoría, en idioma inglés, tomados de bases de datos como: PubMed, Binnasss, EBSCO host, Elsevier, Scielo, entre otras. Estos artículos científicos son estudios preclínicos y clínicos, así como revisiones bibliográficas disponibles acerca del uso de la ketamina y la vortioxetina como

tratamiento farmacológico en pacientes con trastorno depresivo mayor a nivel mundial, así como la seguridad y eficacia de ambos fármacos en esta patología.

### **Criterios de exclusión**

Para este trabajo no se utilizarán artículos de revista, revisiones bibliográficas y estudios clínicos, entre otras fuentes, que no sean de los años 2010 al 2020 y que no se encuentren disponibles en idioma español o inglés. También es importante resaltar que no serán tomados en cuenta artículos que no respondan a las palabras claves de esta investigación como: “ketamina en depresión”, “seguridad y eficacia de la ketamina en depresión”, “seguridad y eficacia de la vortioxetina en depresión”, “riesgos y beneficios de la ketamina en depresión”.

### **Proceso de recolección y análisis de datos**

Para los primeros dos objetivos, las unidades de análisis son eficacia y seguridad; en el primer objetivo se pretende determinar estas características, para la ketamina y la vortioxetina y, posteriormente, se realiza una comparación entre ambos medicamentos, como se indica en el segundo objetivo. Para ello, la recolección de datos se llevará a cabo mediante estudios y artículos científicos publicados en revistas especializadas acerca de la seguridad y eficacia de estos fármacos en el tratamiento de la depresión, para obtener la información necesaria y compararla entre sí.

En el tercer objetivo, las unidades de análisis son riesgos y beneficios del uso de la ketamina y la vortioxetina. Para ello, también se recopilarán artículos y estudios realizados con estos medicamentos, que hayan sido publicados en revistas científicas, con el fin de obtener información que pueda funcionar para identificar los riesgos y beneficios de ambos fármacos en el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo se procederá a analizar toda la información recolectada en los distintos estudios y artículos encontrados como parte de los resultados relacionados con cada uno de los objetivos específicos, detallados anteriormente. Cada uno de los objetivos específicos propuestos posee una categoría de análisis que será respondida por medio de artículos científicos o estudios, como se explicará a continuación, para un mejor entendimiento.

El primer objetivo específico de esta investigación es determinar la eficacia y seguridad de la ketamina y la vortioxetina en el tratamiento de pacientes con depresión mayor como fármacos neuromoduladores. El segundo objetivo específico busca comparar la eficacia y seguridad de la ketamina y la vortioxetina en el tratamiento terapéutico de pacientes con trastorno depresivo mayor. Para estos dos objetivos se derivan las mismas categorías de análisis, las cuales son eficacia y seguridad, por lo que se procederá a describir estas características en ambos fármacos, para así realizar una comparación entre ellos.

### **Categoría 1. Eficacia de la ketamina y la vortioxetina en depresión mayor**

La primera categoría de análisis de estos dos objetivos específicos trata de explicar la eficacia que poseen ambos medicamentos para así poderlos comparar de forma objetiva. Se explicarán las principales características de cada fármaco y su eficacia en el trastorno depresivo mayor basados en estudios clínicos realizados en diferentes grupos de pacientes.

#### **Ketamina**

Como ya se ha descrito anteriormente, la depresión es una de las primeras causas de discapacidad en el mundo, que afecta a millones de personas, por lo que Anand y Mattew, 2011, describen la necesidad de nuevas alternativas terapéuticas eficientes para tratar esta patología tan incapacitante. Ellos afirman que el sitio del receptor de glutamato (NMDA) posee acciones mínimas sobre otros receptores de glutamato como el AMPA y kainato.

También se ven afectados otros sistemas neurotransmisores como el colinérgico, GABAérgico, monoaminérgico y opioide que, posiblemente, están relacionados con efectos

analgésicos y anestésicos. Además de lo anterior, sus efectos neurofisiológicos incluyen el circuito corticolímbico del estado de ánimo que puede ser la base de su efecto antidepresivo y de otros efectos neuropsicológicos. Estos dos autores describen que los estudios iniciales con ketamina, como un agente farmacológico para psicosis, resultó en efectos euforigénicos inmediatos.

Según Pérez (2017), los efectos clínicos rápidos y sostenidos que posee la ketamina abren la puerta para una nueva generación de tratamientos farmacológicos dirigidos a sistemas de neurotransmisión distintos a los monoaminérgicos y la posibilidad de utilizarse en situaciones de emergencias psiquiátricas.

De acuerdo con Gould, Zarate y Thompson (2019), múltiples estudios controlados con ketamina durante las últimas dos décadas han descrito la respuesta antidepresiva rápida y sólida y relativamente sostenida que tiene la ketamina después de una sola infusión en dosis subanestésicas a pacientes con trastorno depresivo mayor. Por ejemplo, a las personas con trastorno depresivo a quienes se les administró vía intravenosa 0,5 mg/kg de ketamina, obtuvieron tasas de respuesta a las 4, 24 y 48 horas de un 50%, 70% y 35% respectivamente.

También se ha encontrado que la ketamina tiene efectos anti-suicidas rápidos y significativos, la acción terapéutica de la ketamina para la rápida reducción de los pensamientos suicidas siguió siendo significativa al controlar los efectos de la ketamina sobre otros síntomas depresivos. La ketamina mejora rápidamente la anhedonia de los pacientes deprimidos, la reducción de estos pensamientos suicidas asociados con el tratamiento con ketamina se correlaciona con la respuesta antianhedónica, independientemente, de la mejora de la depresión.

En otro estudio realizado en el cual se les administró 0,5 mg/kg de ketamina a los pacientes en un periodo de 12 días, dieron como resultado un efecto antidepresivo sostenido. Dentro de las primeras dos horas posteriores a la primera dosis de ketamina se dio una mejora grande y significativa en la puntuación de la escala Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). La respuesta significativa de la gran parte de los pacientes era notoria a las 4 horas posteriores a la infusión y a las 24 horas ya era más grande. (Charney *et al.*, 2013)

Aunado a lo anterior, los autores manifestaron reducciones significativas en la tristeza, tensión interna, pensamientos pesimistas y pensamientos suicidas, finalmente, determinaron que el efecto antidepresivo de la ketamina es evidente y muy temprano en el curso del tratamiento. Además, si la respuesta de la primera infusión es rápida es altamente predictivo una respuesta sostenida en las infusiones posteriores.

Boche *et al.* (2016) realizaron un estudio donde se comparó el efecto antidepresivo de la ketamina con placebo, donde se le administró a un grupo, al azar, 0.2 mg/kg de ketamina, y a otro se le suministró 2 ml de solución salina, ambos por dos minutos. Los pacientes que recibieron el placebo no tuvieron cambio alguno en los síntomas, mientras que los pacientes que recibieron ketamina obtuvieron una mejora significativa en cuanto a los síntomas de desesperanza y el suicidio, de forma aguda.

En el estudio existía la preocupación de que pudiera existir efecto rebote y que los pacientes volvieran a generar la ideación suicida; sin embargo, este comportamiento no se observó en la hospitalización ni en el seguimiento de los pacientes. Los datos anteriores sugieren que la ketamina intravenosa puede ser un medio eficaz para mejorar la forma aguda de la ideación suicida, además de la depresión en la población.

Por otra parte, Fyre *et al.* (2013) encontraron en su análisis que hubo una reducción de al menos la mitad (50%) en los puntos de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) en los pacientes que completaron un total de cuatro infusiones con ketamina. Lograron establecer que algunos pacientes requirieron solo una infusión para obtener una respuesta, mientras que otros necesitaron al menos dos, para obtener los primeros resultados de mejoría en los síntomas.

Además, indican que limitar los ensayos con ketamina a una sola infusión podría resultar en tasas menores de remisión a las que se podrían obtener con infusiones seriadas, ya que una parte de los pacientes que recibieron varios regímenes además de terapia psicotrópica concomitante después de un mes de seguimiento mantuvieron la remisión de los puntos en la escala MADRS. Se destaca que es importante investigar estrategias de continuación después de completada la serie de

infusiones iniciales, ya que la tasa de recaída en algunos de los casos se dio con bastante rapidez después de la respuesta al tratamiento.

Según Carr *et al.* (2013), en este estudio se evaluó la eficacia de la ketamina cuando es administrada vía oral, lo que se obtuvo como resultado es que la ketamina oral tiene una mejora significativa con una tasa de respuesta similar (57%) a otros estudios en los cuales se administra el fármaco por vía intravenosa (14% -85%); sin embargo, a diferencia de lo que se demostró anteriormente el efecto de la ketamina administrada por vía oral tiene un efecto más prolongado y sostenido que el encontrado con infusiones intravenosas.

Estos autores sugieren que los resultados positivos con la dosificación oral repetida son muy prometedores, ya que la administración oral es mucho más práctica y mucho menos invasiva. También es importante la capacidad de administrar dosis repetidas y mantener una respuesta durante un período de tiempo prolongado, lo que es más factible con la administración oral. Además, quizás sea necesario inducir una respuesta con ketamina parenteral, que luego podría mantenerse con la dosificación oral.

Estos hallazgos preliminares positivos evidenciaron la eficacia potencial de la ketamina para los síntomas de depresión y ansiedad, disminución de los síntomas somáticos, como altas tasas de respuesta y la respuesta rápida en comparación con los antidepresivos estándar. Es importante destacar que se observaron pocos eventos adversos o aumentos en los síntomas somáticos, de hecho, en este estudio, todos los síntomas somáticos disminuyeron significativamente.

Por otra parte, en el 2018, Daly *et al.* realizaron un estudio llamado “Eficacia y seguridad de la esketamina intranasal complementaria al tratamiento con antidepresivos orales en la depresión resistente al tratamiento: un ensayo clínico aleatorizado, donde se evaluaron pacientes con trastorno depresivo resistente”. A estos pacientes se les aplicó una dosis de 28, 56 o 84 mg de esketamina, el cual es el enantiómero de la ketamina, dos veces por semana y se observó un efecto significativo. El efecto antidepresivo fue rápido al inicio, con una relación significativa entre la dosis de esketamina y la respuesta antidepresiva observada, después de una semana de tratamiento. La

duración de la eficacia pareció ser más corta con la dosis de 28 mg, administrada dos veces por semana.

Por otro lado, las dosis administradas vía intranasal de 56 y 84 mg de esketamina produjeron niveles plasmáticos de esketamina, que se encuentran dentro del rango farmacocinético alcanzado por la administración intravenosa de esketamina, 0,2 mg / kg, lo que es importante ya que se produjo un resultado clínico similar al informado en otros estudios para la ketamina intravenosa (0,5 mg / kg).

La mejora de los síntomas depresivos fue numéricamente mayor en los pacientes tratados con esketamina, y 24 horas después de la primera dosis se observaron diferencias significativas. Los resultados sugieren que la esketamina intranasal puede ser un tratamiento eficaz para la reducción rápida de los síntomas depresivos, incluida la ideación suicida, en pacientes que han sido evaluados en riesgo inminente de suicidio. Además, la puntuación en la escala MADRS disminuyó mejorando a los pacientes desde la línea base hasta cuatro horas después de la primera dosis de esketamina.

Finalmente, en el 2012, Carricondo, García, Menoyo, Oyonarte y Sáenz, describen la ketamina como un anestésico disociativo con efecto neuromodulador y un mecanismo de acción múltiple. Lo anterior se debe a que, según un estudio realizado en una mujer con cáncer de seno y diagnóstico de trastorno depresivo mayor, a quien se le administró 0,5 mg/kg por infusión intravenosa de ketamina, se observó una disminución inmediata y notoria de los síntomas depresivos de la paciente.

El principal hallazgo es que el empleo de ketamina intravenosa en una única dosis y posterior infusión continua durante 5 días conllevó una rápida disminución de la sintomatología depresiva y del dolor. Los autores inciden en el rol que posee la ketamina en dolor crónico de tipo neuropático, mientras concluyen que dosis bajas de ketamina son efectivas para el dolor oncológico de tipo neuropático intratable.

### **Vortioxetina**

En el 2012 se realizó un estudio, donde se evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de Lu AA21004 (vortioxetina) en dosis de 5 y 10 mg/día, aleatoriamente, durante el resto del período de tratamiento frente a placebo, usando venlafaxina XR como referencia activa en diferentes dosis administradas, paulatinamente, hasta los 225 mg/día en pacientes con trastorno depresivo mayor. La eficacia y tolerabilidad fueron evaluadas por seis semanas y luego de la reducción paulatina dos semanas más, estos indicaron que el criterio de evaluación de la eficacia predefinido fue significativamente superior al placebo. (Álvarez, Artigas, Dragheim, Loft, Pérez, 2012)

Otro dato significativo en este estudio fue que hubo una diferencia significativa desde el inicio del tratamiento en la MADRS en comparación con el placebo a favor de Lu AA21004 desde la semana dos para pacientes con 10 mg y la tercera semana para los pacientes a quienes se les administraron 5 mg. Finalmente, la investigación indica que hay una diferencia estadísticamente significativa con respecto al placebo desde la semana 1 en adelante. Para la sexta semana, los pacientes que respondieron al tratamiento tenían disminuido al menos la mitad de los puntos en la escala MADRS y al menos 10 puntos en los parámetros de remisión.

En el año 2015, los autores Chan, Jacobsen, Mahableshwarkar, Serenko, y Trivedi, realizaron un estudio en el cual se les administraron 10 y 20 mg de vortioxetina vía oral o de placebo a pacientes con trastorno depresivo mayor durante 8 semanas. Determinaron que 20 mg de vortioxetina tienen una respuesta significativa con respecto al placebo en los puntos de la escala Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) posterior a las 8 semanas de tratamiento, la dosis de 10 mg no demostró tener el mismo resultado.

La respuesta MADRS a las ocho semanas fue de un 50%, además, las puntuaciones totales de MADRS para los sujetos en ambos grupos de vortioxetina comenzaron a demostrar una diferencia paralela con el placebo en la semana 2, y los valores se separaron del placebo en la semana 4. La separación estadísticamente significativa de los puntos en la escala para el grupo de dosis de 20 mg se mantuvo durante 6 y 8 semanas. Para el grupo de 10 mg grupo de dosis, la separación estadísticamente significativa continuó solamente hasta la semana 6.

En un metaanálisis realizado por Baldwin, Cronquist, Florea y Lindsten (2018) llamado “Eficacia de la vortioxetina sobre los síntomas físicos del trastorno depresivo mayor”, se recopilaron estudios sobre la eficacia de la vortioxetina. En este metaanálisis de cinco ensayos clínicos aleatorizados a corto plazo en pacientes, los autores describen que, quienes se sometieron a tratamiento con la vortioxetina obtuvieron una mejora significativa de la mayoría de los síntomas físicos de la depresión, según la medición de la escala Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D y HAM-A). Además, en el subconjunto de pacientes con TDM con altos niveles de ansiedad iniciales, también se observaron mejoras en los síntomas físicos.

Estos autores describen que se ha observado un efecto significativo de la vortioxetina frente al placebo en los elementos HAM-D como la disminución del insomnio temprano, medio y tardío, de los síntomas somáticos generales y de los síntomas genitales. Por otra parte, se evidenció un efecto significativo de vortioxetina versus placebo en los síntomas físicos medidos por la escala HAM-A, en el ítem muscular somático, ítem genitourinario y autonómico.

En el estudio nombrado “Vortioxetina intravenosa para acelerar la aparición del efecto en el trastorno depresivo mayor: un estudio de 2 semanas, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo”, se les administró a algunos pacientes una única dosis de 17 mg de vortioxetina intravenosa y posterior a esto se les administró 10 mg vía oral por dos semanas más y a otros se les dio placebo en la infusión intravenosa. Los resultados describen que desde el inicio del tratamiento los pacientes con vortioxetina mostraron mejoras considerables y una importante reducción de al menos 14 puntos en la escala MADRS posterior a la administración. (Areberg, Ettrup, Florea, Schmidt, Vieta, 2019)

Es importante destacar que hubo un cambio notorio en la mejoría de los síntomas, ya que los primeros tres días, ésta fue más notoria con un cambio de 7,2 puntos en la escala MADRS para la vortioxetina intravenosa más la vortioxetina oral, mientras que a los pacientes que se les administró placebo más vortioxetina oral obtuvieron 5,9 puntos en la escala. Lo anterior significa que la administración intravenosa favorece el efecto antidepresivo del fármaco en los pacientes con trastorno depresivo mayor.

Según Grande, Sánchez, Salagre, Solé y Vieta en el 2018, en su artículo describen que, en los diversos estudios recopilados, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de ideación o comportamientos suicidas en el grupo de pacientes de vortioxetina a diferencia de los pacientes a los que se le había administrado a placebo.

Los estudios de microdiálisis in vivo mostraron que la vortioxetina tiene como mecanismo de acción que aumenta la concentración extracelular de serotonina (5-HT) más que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en áreas relacionadas con la depresión, como en la corteza prefrontal medial y en el hipocampo. La vortioxetina también aumenta la concentración extracelular de noradrenalina, dopamina, acetilcolina e histamina, por lo que según los autores trabaja a nivel de diferentes neurotransmisores, lo que le confiere la propiedad de la neuromodulación. (Álvarez, Artigas y Pérez, 2014)

Tabla 8. *Resumen comparativo de la eficacia de la ketamina y la vortioxetina*

Ketamina	Vortioxetina
Efectos neurofisiológicos resultan en efectos euforigénicos inmediatos.	
Las dosis subanestésicas da tasas de respuesta rápida. El efecto antisuicida es rápido y mejora la anhedonia. No se observa efecto rebote en la ideación suicida a pesar de su rápido efecto.	En los artículos consultados no se evidencia que el riesgo de suicidio disminuya significativamente con el tratamiento de vortioxetina
La respuesta notoria se da en 4 horas y en 24 horas es más significativa. Reduce los síntomas de tristeza pensamiento pesimista y suicida. Si la primera respuesta es rápida se predice que la respuesta será sostenida en las siguientes.	Entre mayor sea la dosis (20 mg) más sostenida es la respuesta del tratamiento. La administración intravenosa más la administración oral tiene cambios en la puntuación de la escala MADRS más significativos que solamente administración oral.

Reducción de al menos un 50% en la escala MADRS.	Efecto en los síntomas se observa desde la semana 2, y se reduce la mitad de los puntos de la escala MADRS en la semana 6.
En la vía oral la respuesta es más prolongada y sostenida y se da la disminución de los síntomas somáticos.	Se da la disminución de la mayoría de los síntomas físicos según la escala HAM.
Efecto neuromodulador (disminución de síntomas de patologías diferentes, trabaja en diferentes neurotransmisores).	Efecto neuromodulador (trabaja en la regulación de diferentes neurotransmisores).

Nota: Elaboración propia (2020)

De acuerdo con la información recopilada, sí se puede afirmar que ambos fármacos poseen eficacia para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, ya que tienen una reducción significativa de los síntomas, pues ambos reducen al menos el 50% de los signos en la escala MADRS, además, también pueden reducir la ideación suicida. Sin embargo, la información indica que, el fármaco que posee mayor eficacia para el tratamiento de este padecimiento es la ketamina, ya que actúa con mayor rapidez y los efectos positivos en los pacientes son casi inmediatos por lo que sería una buena elección en el tratamiento de estos pacientes, ya que lo más importante es tratar a tiempo la patología por el riesgo que corren la mayoría de los afectados.

Además, la ketamina es efectiva para tratar la ideación suicida de los pacientes, esta es una complicación de la patología difícil de tratar, ya que los antidepresivos comunes tardan algunas semanas en hacer efecto, mientras que la ketamina tiene menor duración por lo que podría utilizarse en situaciones de riesgo como un medicamento de rescate y no posee efecto rebote en los pensamientos suicidas. Cabe destacar que los pacientes a quienes se les administra ketamina toleran muy bien el tratamiento, además con una sola dosis baja se observa la mejoría, y con dosis repetidas se ha observado que los pacientes mantienen la remisión de los síntomas.

Ambos fármacos en algunos estudios indican que la disminución de los síntomas físicos es muy efectiva, en el caso de la vortioxetina, los síntomas físicos eran los primeros en resolverse, pero tardan algunas semanas. Mientras tanto en el caso de la ketamina la mejoría de los síntomas es casi inmediata para la mayoría de los pacientes, ya que en 24 horas se puede ver el cambio.

Finalmente, se confirma que ambos fármacos poseen efecto neuromodulador ya que son capaces de regular distintos tipos de neurotransmisores al mismo tiempo.

### **Categoría 2. Seguridad de la ketamina y la vortioxetina en depresión mayor**

La segunda categoría de análisis de estos dos objetivos específicos trata de explicar la seguridad que poseen ambos tipos de medicamentos para así poderlos comparar de forma objetiva. Se describirán las principales características de cada fármaco y su seguridad en el trastorno depresivo mayor basándose en estudios clínicos realizados en diferentes grupos de pacientes.

#### **Ketamina**

Según Al Jurdi *et al.* (2013) en su estudio describen que los eventos adversos más comunes de los pacientes a quienes se les administra ketamina son náuseas, hiperhidrosis, boca seca, dolor de cabeza, entre otros; hasta las 4 horas posteriores a la infusión fueron: mareos, visión borrosa, dolor de cabeza, náuseas o vómitos, sequedad de boca, mala coordinación, falta de concentración e inquietud. Estos síntomas se resolvieron rápidamente horas después de su administración.

Se observaron cambios transitorios leves de la presión arterial el mismo día de la perfusión. La presión arterial se normalizó dentro de los 10 minutos posteriores al cese de la infusión, por lo que el riesgo es de leve a moderado. En el otro caso, hubo hipotensión y bradicardia transitorias, pero pronunciadas, que se resolvieron sin secuelas y fueron seguidas de observación durante la noche en el hospital por lo que determinaron que los pacientes no tienen riesgo cardiovascular al administrar ketamina, ya que estos efectos se resuelven rápidamente.

De acuerdo con Charney *et al.* (2013) algunos pacientes a quienes se les administró ketamina reportaron sensaciones de debilidad y fatiga, y fueron más prevalentes después de la segunda semana. En general, ninguno de los pacientes informó que los síntomas eran mayores, pues indicaron que eran levemente modestos, después de la primera infusión algunos pacientes informaron verbalmente que el dolor de cabeza era de leve a moderado. Otro paciente informó que presentaba alteraciones del sueño, pero que eran moderadas.

Según Batten *et al.* (2019) los pacientes tratados con ketamina no informaron eventos adversos graves, las alteraciones más comunes que presentaron fueron efectos cardiorrespiratorios, entumecimiento u hormigueo, disociación, mareos y alteraciones visuales. Durante las infusiones de ketamina los participantes experimentaron una elevación transitoria de la presión arterial y la frecuencia cardiaca, pero estos valores volvieron a la normalidad 40 minutos después de la infusión.

En otro estudio, los autores Gessert, Haller, Larson, Messer y Pattison (2010) indican que no observaron deterioro cognitivo, dificultades con la memoria o problemas de concentración asociados a las infusiones con ketamina. Los pacientes tampoco presentaron supresión respiratoria, además estos autores utilizaron el uso del peso corporal ideal para calcular la dosis adecuada de los pacientes, lo que evitó la sedación.

También durante las infusiones observaron una elevación de la presión arterial en al menos 10 mmHg, pero esta volvió a los valores previos al tratamiento en las 3 horas posteriores a la infusión. No se observaron problemas hipoxia ni problemas con la frecuencia cardíaca. Los sujetos mostraron un leve efecto de intoxicación durante las infusiones de ketamina, con locuacidad y disminución de la inhibición. Sin embargo, estos síntomas no persistieron más allá de las 2 horas posteriores al cese de la infusión.

En general, en el estudio del uso de la esketamina intranasal, las dosis utilizadas (28, 56 y 84 mg) no mostraron problemas de seguridad nuevos o inesperados, y la mejora de los síntomas depresivos, a pesar de la frecuencia reducida de la dosificación, persiste hasta 2 meses después de finalizada la dosificación de esketamina. Por esta razón, 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. (Daly *et al.*, 2018)

### **Vortioxetina**

Según Álvarez, Artigas, Dragheim, Loft y Pérez (2012), los efectos más comunes informados en los grupos de tratamiento activo fueron: náuseas, dolor de cabeza, hiperhidrosis y sequedad de boca. Para Lu AA21004 (vortioxetina), las náuseas se dieron en ambas dosis de 5 y 10 mg, mientras que la hiperhidrosis y los vómitos se dieron en la dosis de 10 mg y fueron los

únicos notificados con una incidencia estadísticamente significativamente mayor que el placebo. En la mayoría de los pacientes que informaron náuseas, éstas fueron transitorias y de intensidad leve o moderada.

Los efectos graves notificados por al menos dos de los participantes en cualquier grupo de tratamiento con Lu AA21004 incluyeron, la cefalea intensa, en tres de los pacientes en el grupo de 10 mg de Lu AA21004; además en el grupo de 5 mg de Lu AA21004 un par de pacientes presentaron fatiga severa. No se encontraron efectos posiblemente relacionados con el suicidio en la búsqueda de datos durante todo el estudio. Por último, se observó, desde el inicio, una disminución en la puntuación del ítem 10 de la escala MADRS (pensamientos suicidas) en todos los grupos de tratamiento en todas las semanas.

Además, no se observaron en los grupos de tratamiento activo, tendencias inconsistentes para los signos vitales, el peso, los valores de laboratorio clínico o el electrocardiograma (ECG), y tampoco se presentaron diferencias marcadas entre los pacientes que recibieron tratamiento activo y los que recibieron placebo. La incidencia de valores potencialmente significativos desde el punto de vista clínico fue bajo y se distribuyó, uniformemente, entre los grupos de tratamiento para los signos vitales, el peso o los valores de laboratorio clínico.

Al igual que el estudio descrito anteriormente, los autores Chan, Jacobsen, Mahableshwarkar, Serenko, y Trivedi (2015) describen que las tasas de efectos adversos de 10 y 20 mg de vortioxetina obtuvieron un 73,5% y 68,7, respectivamente. Los efectos notificados con mayor frecuencia fueron de náuseas, dolor de cabeza, diarrea, mareos, estreñimiento, vómitos, infecciones virales del tracto respiratorio superior y fatiga. De lo anterior el síntoma más común fueron las náuseas, los demás efectos tuvieron una gravedad de leve a moderada.

En otro estudio, Chan, Chrones, Harper, Jacobsen, Mahableshwarka (2015), evaluaron la seguridad y la tolerabilidad de la vortioxetina en dosis de 15 o 20 mg más altas de lo usual por 52 semanas. Con esta dosis se puso a prueba la seguridad del fármaco con el que no hubo mortalidad y tampoco se observó ningún riesgo de hepatotoxicidad con respecto al uso prolongado de la

vortioxetina. Los signos vitales, los resultados del examen físico y las lecturas de ECG tampoco revelaron tendencias de preocupación clínica. Se evidenció un intervalo QT corregido prolongado.

Los autores Areberg, Ettrup, Florea, Schmidt, Vieta (2019) en su estudio administraron la vortioxetina por vía intravenosa y vía oral, comparándolo con placebo más vortioxetina vía oral, lo que concluyó que, en ambos grupos el efecto más común fueron náuseas en episodios de leves a moderados. Este síntoma comenzó a presentarse 24 horas posteriores de la administración IV. Uno de los pacientes, en el grupo de placebo, informó disfunción sexual emergente del tratamiento, mientras que ninguno de los pacientes informó insomnio o sedación. Sin embargo, los efectos anteriores no parecen ser de riesgo para quienes toman el tratamiento.

Con la información recopilada anteriormente, se puede afirmar que tanto la ketamina y la vortioxetina presentan seguridad farmacológica, ya que ambos fármacos presentaron pocos efectos secundarios y estos se resolvían inmediatamente, en el caso de la ketamina se resuelven en un tiempo muy corto luego de la administración. En el caso de la vortioxetina, los síntomas son muy comunes y los pacientes los toleran bien por lo que no pone en riesgo la vida de ninguna persona.

El tercer objetivo específico de esta investigación es describir los riesgos y beneficios del uso de la vortioxetina y la ketamina como alternativa terapéutica en el tratamiento de la depresión mayor. De este objetivo se derivan las categorías de análisis de riesgos y beneficios, las cuales serán descritas por medio de artículos científicos o estudios acordes con este trabajo.

### **Categoría 3. Beneficios del uso de Ketamina y Vortioxetina en pacientes con trastorno depresivo mayor.**

La tercera categoría de análisis del tercer objetivo específico habla sobre los beneficios que presentan ambos medicamentos en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Se procederá a explicar los principales beneficios de cada fármaco en el trastorno depresivo mayor basados en estudios clínicos realizados en diferentes grupos de pacientes, como se muestra en la tabla 8.

Tabla 9. *Beneficios del uso de Ketamina y Vortioxetina*

Ketamina	Vortioxetina
Alteraciones cognitivas en pacientes con trastorno depresivo mayor.	Alteraciones cognitivas en pacientes con trastorno depresivo mayor.
Respuesta al tratamiento de pacientes con trastorno depresivo resistente.	Mecanismo de acción único.
Mejora de la ideación y síntomas suicidas	
Cambios en el volumen de las estructuras subcorticales del cerebro.	

Fuente: Elaboración propia (2020)

### **Ketamina**

En la tabla 8 se pueden observar algunos beneficios de la ketamina y la vortioxetina en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Primeramente, en el estudio llamado “Efectos neurocognitivos de seis infusiones de ketamina y la asociación con respuesta antidepresiva en pacientes con depresión unipolar y bipolar”, la respuesta de los pacientes fue igual a la que ya se ha descrito anteriormente. Esta respuesta fue una reducción de al menos un 50% en la escala HAM- durante los primeros días, y, al finalizar el estudio, hubo un descenso de un 31%, lo que se consideran cifras positivas, tomando en cuenta la duración del tratamiento en hacer efecto. (Chen *et al.*, 2018b)

Después de las infusiones, los pacientes obtuvieron una mejora importante en dos dominios neurocognitivos: la velocidad de procesamiento y la capacidad de la comunicación verbal. Otros aspectos del rendimiento cognitivo no presentaron mejoras significativas después de las seis infusiones, estos resultados se explican, principalmente, por la mejora en la gravedad de los síntomas depresivos a lo largo del tiempo.

Albott *et al.* (2014) indican que en los resultados que obtuvieron de su estudio, hubo cambios en el rendimiento neurocognitivo a lo largo del tiempo después de completar seis infusiones de ketamina. Se encontró una mejora significativa en la memoria visual, memoria de trabajo simple y compleja; la finalización de seis infusiones de ketamina produjo cambios en el rendimiento neurocognitivo durante 4 semanas posteriores de seguimiento, esto se explica por la mejora

en la gravedad de los síntomas depresivos con el tiempo. Finalmente, el efecto neurocognitivo agudo de las infusiones repetidas de ketamina no se asoció con la probabilidad de una recaída posterior durante el seguimiento a corto plazo.

Por otra parte, otro beneficio presentado por la ketamina es que puede ser utilizada en el tratamiento de la depresión resistente, ya que según Chen *et al.* (2018b) a los pacientes que se les administró ketamina intravenosa obtuvieron como respuesta, una reducción del 50% en la escala MADRS, esta reducción en las puntuaciones de la escala de calificación depresiva ocurrió el día 4 y día 5 para el trastorno depresivo resistente en pacientes tratados con 0,5 mg / kg de perfusión de ketamina.

En otro ensayo, Batten *et al.* (2019) administraron ketamina y midazolam a pacientes con trastorno depresivo resistente, el estudio reveló que los pacientes a quienes se les administró ketamina presentaron una puntuación más baja en cada punto de la escala MADRS posterior a la infusión. En el criterio evaluado como principal que fue la eficacia 24 horas después de administrado el tratamiento, los pacientes obtuvieron una disminución promedio de 10,9 puntos en la escala, lo cual es favorable.

Después de las infusiones repetidas aplicadas a los pacientes se obtuvieron resultados significativos, ya que, aunque los puntos en la escala MADRS disminuyeron, algunos pacientes cumplieron los criterios de respuesta antidepressiva mientras que otros lograron la remisión completa del padecimiento. El estudio mostró que hay restauración antidepressiva con el uso de la ketamina en pacientes que han tenido recaídas en los síntomas depresivos.

En un estudio nombrado “Rendimiento neurocognitivo y ketamina subanestésica intravenosa en serie en la depresión resistente al tratamiento” se les administraron infusiones repetidas de ketamina por 12 días a pacientes resistentes al tratamiento de la depresión, como resultado se observó una variación estadísticamente significativa en la puntuación de la escala MADRS después de seis infusiones de este medicamento. Además, la gravedad de los síntomas depresivos que presentaron al inicio disminuyó después de la última infusión. (Albott *et al.*, 2014)

Según Ameli *et al.* (2014), otro beneficio de la ketamina es la mejora de la ideación suicida, ya que los cambios en esta tendencia se encuentran asociados, significativamente, con los cambios en los síntomas depresivos. Además, la ketamina tuvo un impacto en el aumento del deseo de vivir y la disminución del deseo de morir, dos aspectos cognitivos de la ideación suicida que se ha demostrado que predicen la muerte posterior por suicidio.

Además, en otro estudio, los pacientes presentaban depresión resistente al tratamiento y también ideación suicida, a ellos se les administró una infusión de ketamina y se midió la sintomatología con las escalas HAM-A y HAM-D, MADRS y la Escala de Ideación Suicida (SSI). En cada escala, las puntuaciones fueron significativamente más bajas a los 40 minutos y permanecieron, significativamente, más bajas a los 230 minutos. Además, algunos pacientes con puntuaciones iniciales de SSI más altas cayeron por debajo de una puntuación de SSI de 4 dentro de las primeras horas después de la infusión, el tiempo medio necesario para que estos individuos alcanzaran una puntuación de SSI inferior a 4 fue de 44 minutos.

Los autores Ning *et al.* (2020), en el estudio “Cambios volumétricos en las estructuras subcorticales después del tratamiento repetido con ketamina en pacientes con trastorno depresivo mayor: un análisis longitudinal”, donde se les administró ketamina en varias dosis a un grupo de pacientes y se les realizó una resonancia magnética un día antes y otra después del estudio; demostraron que hubo un aumento en los volúmenes del hipocampo derecho y la amígdala izquierda después de seis infusiones de ketamina en pacientes con TDM. Es importante mencionar que la amígdala juega un papel crucial en el comportamiento emocional, la respuesta al estrés y la vulnerabilidad a la depresión.

Otro hallazgo importante fue que los pacientes con mayores volúmenes del tálamo derecho y la cabeza del subículo del hipocampo izquierdo, antes del tratamiento, tienen más probabilidades de beneficiarse de las infusiones repetidas de ketamina y existe la posibilidad de obtener la remisión completa de los síntomas.

En un estudio realizado el presente año 2020, los autores Lan *et al.*, explican que los pacientes que recibieron una dosis subanestésica de ketamina 0,5 mg/kg, mostraron que hubo un

aumento en los volúmenes del hipocampo derecho y la amígdala izquierda después de seis infusiones de ketamina en pacientes con TDM. Otro hallazgo importante fue que los pacientes con mayores volúmenes del tálamo derecho y la cabeza del subículo del hipocampo izquierdo antes del tratamiento tienen más probabilidades de beneficiarse de las infusiones repetidas de ketamina.

Por último, otro estudio de pacientes con depresión mayor a quienes se les administró una dosis de ketamina, se encontró una asociación significativa entre el volumen del hipocampo izquierdo y una rápida mejora en la gravedad de la depresión, de modo que, los pacientes con un hipocampo izquierdo, relativamente más pequeño, tuvieron una mayor reducción en las puntuaciones de depresión 24 horas después de la infusión de ketamina. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el volumen basal del hipocampo derecho y la respuesta a la ketamina. (Abdallah *et al.*, 2015)

### **Vortioxetina**

Chen, Keefe, Jacobson, Mahableshwarkar y Zajecka (2015), afirmaron que la vortioxetina y la duloxetina produjeron una mejora estadísticamente significativa en la subpuntuación de atención, concentración y planificación, organización del cuestionario de déficit percibido informado por el paciente, una medida de resultado subjetiva de la función cognitiva informada por el paciente, medida por la diferencia con el placebo en la semana.

Por otra parte, McIntyre, Lophaven y Olsen (2014) realizaron un estudio en el cual se les administró a los pacientes vortioxetina en diferentes dosis de 10 y 20 mg y mientras que a otros placebo. Ambas dosis de vortioxetina fueron, significativamente, superiores al placebo en el análisis de eficacia secundario clave predefinido de la puntuación de la prueba de sustitución de símbolos de dígitos (DSST), lo que apunta a una mejora de la función cognitiva. Además, la disociación entre la mejora en la función cognitiva y la mejora de los síntomas depresivos se vio respaldada por análisis post tratamiento que indicaron que ambas dosis de vortioxetina mejoraron el rendimiento cognitivo.

En otro estudio, Harrison, Lophaven y Olsen (2016) evaluaron la función cognitiva de un grupo de pacientes, al inicio del tratamiento y después de 8 semanas, y valoraron diferentes

dominios cognitivos. Los datos obtenidos en este análisis mostraron que los déficits cognitivos en pacientes con trastorno depresivo mayor pueden tratarse con el uso de intervenciones farmacológicas como la vortioxetina, ya que la medición de las ocho semanas mostró una mejora en el rendimiento cognitivo en pacientes con TDM en varios dominios, incluida la función ejecutiva, la atención/velocidad de procesamiento y la memoria, lo que confirma el resultado.

Según Stahl (2015), la vortioxetina es un antidepresivo con múltiples modos de acción farmacológica que mejoran la liberación de dopamina, norepinefrina, acetilcolina e histamina. La vortioxetina tiene un mecanismo de acción complejo que incluye, no solo la inhibición de los transportadores de serotonina (5HT y SERT), sino también acciones directas en múltiples subtipos de receptores 5HT (5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT3 y 5HT7). La vortioxetina tiene acciones directas en los heteroreceptores 5HT1A y 5HT1B que pueden explicar en parte cómo la vortioxetina provoca la liberación de todos los neurotransmisores mencionados.

Esta liberación mejorada de los neurotransmisores, 5HT, NA, DA, ACh y HA, por parte de la vortioxetina, podría mejorar la eficiencia del procesamiento de la información en los circuitos cerebrales desadaptativos, al facilitar la potenciación de estos a largo plazo, la plasticidad sináptica y la actividad neuronal, lo que conduce a una mejora no solo del estado de ánimo sino también de los síntomas cognitivos del TDM.

Resumiendo lo anterior, los múltiples lugares de acción de la vortioxetina lograrían incrementar los niveles de 5HT, DA, NA, Ach y HA en diversas redes neuronales cerebrales. Asimismo, su capacidad para aumentar la liberación de serotonina a través de la modulación de varios receptores, y no, únicamente, sobre los SERT, permite que la vortioxetina a dosis terapéuticas lleve a cabo el bloqueo de los SERT en una menor cantidad que los ISRS, lo que favorecería una mejor tolerancia. (Grande *et al.*, 2018)

Con la información obtenida acerca de los beneficios de la ketamina y la vortioxetina se puede deducir que ambos fármacos tienen importantes beneficios y que coinciden en que los dos pueden mejorar la función cognitiva de los pacientes con depresión mayor, ya que los estudios indican que se han visto resultados importantes en aspectos como la memoria, los cuales se

mantiene semanas después del tratamiento. Además de lo anterior, estudios demuestran que la ketamina tiene beneficios importantes como la respuesta obtenida en pacientes con trastorno depresivo resistente, ya que presentan una mejora significativa en los síntomas 24 horas post tratamiento, en algunos casos.

La ketamina, además, es capaz de mejorar la ideación suicida de los pacientes en un corto plazo, de acá se destaca la importancia para situaciones de emergencia, ya que los pacientes con trastorno depresivo resistente tienen mayor posibilidad de suicidio y algunos estudios indican que los síntomas de ideación suicida pueden desaparecer pocas horas después de administrar este medicamento. También otro efecto importante de la ketamina es que se pueden producir cambios volumétricos importantes en las estructuras subcorticales, obteniendo un aumento significativo en el hipocampo derecho y en la amígdala izquierda.

Por su parte, la vortioxetina tiene un beneficio diferente a los antidepresivos comunes, ya que ésta posee un mecanismo de acción diferente a los demás fármacos que existen hoy en día en el mercado. Este no solo es capaz de inhibir los transportadores de serotonina, sino que también es capaz de mejorar la liberación de otros importantes neurotransmisores. Finalmente, este fármaco permite que esta inhibición sea más selectiva que los antidepresivos comunes lo que favorece su tolerancia lo que puede producir que haya un mayor apego al medicamento y los pacientes no interrumpan sus tratamientos con este fármaco.

#### **Categoría 4. Riesgos del uso de Ketamina y Vortioxetina en pacientes con trastorno depresivo mayor**

La cuarta categoría de análisis a desarrollar del tercer objetivo específico habla sobre los riesgos que representan el uso de ambos tipos de medicamento en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Se procederá a explicar los principales riesgos de cada fármaco en el trastorno depresivo mayor basados en estudios clínicos realizados en diferentes grupos de pacientes.

Tabla 10. *Riesgos del uso de Ketamina y Vortioxetina*

Ketamina	Vortioxetina
Dependencia farmacológica.	Disfunción sexual en algunos pacientes del género masculino.
Autoadministración crónica causa consecuencias neurocognitivas.	
Disminución de la conectividad talamo-cortical.	

Fuente: Elaboración propia (2020)

### **Ketamina**

En la tabla 9, se pueden observar algunos riesgos al utilizar ketamina. Según Amaro, Salinas, y Ordóñez (2010) en la literatura se describía hasta hace pocos años que no había dependencia física a ketamina. Sin embargo, informes recientes y una serie de casos mostraron la presencia de un síndrome de abstinencia caracterizado por intranquilidad, ansiedad marcada, síntomas psicóticos, hiperactividad autonómica, pesadillas y sueños de consumo.

Por otra parte, Lizasoain y Lorenzo (2013) describen que la ketamina es conocida en la jerga de los drogadictos como “Special K o Vitamina K”. Los efectos buscados por los consumidores son euforia y revelaciones místicas, como alucinaciones y sensaciones placenteras. Los consumidores de Ketamina experimentan, generalmente, deterioro de los procesos cognitivos, vértigos, incoordinación motora, lenguaje incoherente y confusión. Son frecuentes los “flashbacks” recurrencia de experiencias psíquicas vividas en la época en que se consumió la droga. Este fenómeno ha sido descrito también en pacientes que utilizaron la Ketamina con fines médicos.

En el artículo “El papel del entorno para el abuso de ketamina: evidencia clínica y preclínica. Reseñas en Neurociencias”, Badiani, De Luca, Meringolo y Spagnolo, (2012), informaron que, según los usuarios, la ketamina es más fácil de consumir que otras drogas alucinógenas y que sus efectos son más manejables debido a una predecible curva de dosis/respuesta y su vida media relativamente corta. La ketamina es altamente lipofílica y se puede tomar a través de varias vías de administración, aunque aspirarla es la ruta de administración más popular.

Según los autores, los usuarios indicaron que en dosis bajas presentaban sensaciones como fundirse con el entorno, alucinaciones visuales, experiencias extracorporales y risas. Mientras que, en dosis altas, la ketamina los inducía a una disociación más severa, conocida como K-hole, donde se experimenta un intenso desapego hasta el punto de que su percepción parece ser completamente separada de su realidad anterior.

Según Curran, Morgan y Morgan, Muetzelfeldt (2010), algunas de las consecuencias que pueden tener las personas que se autoadministran ketamina periódicamente, son las limitaciones en la función cognitiva. Además, sugirieron que los pacientes tenían disminuciones persistentes en la memoria de trabajo, memoria de reconocimiento y en la memoria de patrones. Aunado a lo anterior, los pacientes tienen tendencia a un peor desempeño en el reconocimiento de la memoria verbal por lo que disminuye su fluidez.

También para las medidas del rendimiento cognitivo, fue más bajo para los usuarios frecuentes de ketamina, pues su uso se correlacionó con un peor desempeño. En el caso del bienestar psicológico de estos pacientes hubo evidencia de un efecto de respuesta sobre la sintomatología delirante con los usuarios frecuentes, por encima de los usuarios poco frecuentes o los abstinentes. Los usuarios frecuentes mostraron mayor evidencia de sintomatología disociativa que el grupo sin drogas.

Para los autores Chan *et al.* (2013), el principal hallazgo fue que los usuarios que utilizan polidrogas de ketamina tienen deficiencias significativas en la memoria visual y verbal, en comparación con los pacientes que no han utilizado ningún tipo de drogas ilícitas. Indican que las funciones de la memoria visual para los consumidores de ketamina están dañadas además de que no mejora el rendimiento cognitivo por lo que se muestran deficiencias similares en la memoria verbal y visual.

En otro estudio, se verificó los patrones de conectividad talamocortical en seis zonas diferentes en pacientes dependientes de ketamina y en otros libres de drogas por medio de resonancias magnéticas, cada región cortical en los pacientes libres de drogas estaba conectada a diferentes partes del tálamo. Se demostró un patrón similar en los sujetos dependientes de ketamina,

sin embargo, se demostraron diferencias cualitativas entre los sujetos dependientes de ketamina y los sujetos de control libres de drogas. (Chen *et al.*, 2016a)

Las diferencias grupales en la conectividad talamocortical se resumieron en que los sujetos dependientes de ketamina muestran significativamente conectividad entre el núcleo específico del tálamo y las regiones corticales de interés, incluidas la corteza prefrontal, la corteza motora y la corteza parietal posterior. No se observó un aumento de la conectividad talámica para los sujetos dependientes de ketamina en comparación con los sujetos de control.

### **Vortioxetina**

Citrome (2013) en un estudio habla respecto a la influencia en la esfera sexual, la incidencia global de acontecimientos comunicada con vortioxetina fue 1,6% (0,9% con placebo, 4,5% con duloxetina y 12,4% con venlafaxina). Los acontecimientos más frecuentes fueron disminución del libido, disfunción eréctil y eyaculación retrasada. Cuando la función sexual se exploró, específicamente, en la escala ASEX (Arizona Sexual Experience Scale) el 38% de los pacientes tratados con vortioxetina comunicaron acontecimientos adversos relacionados versus 48% duloxetina y 32% placebo. La incidencia para las dosis de 15 mg (43%) y 20 mg (46%) fueron similares a duloxetina. Por lo que determinó que la vortioxetina también puede producir disfunción sexual en los pacientes, al igual que otros antidepresivos.

En resumen, la ketamina es un fármaco que tiene diversas funciones, la principal es la anestésica, al igual que muchos fármacos ésta puede causar dependencia en algunos pacientes y puede ser utilizada como una droga de uso recreativo, se ha encontrado que ésta puede producir alucinaciones o efectos placenteros entre los consumidores. Es comúnmente usada por aspiración, aunque las personas adictas la utilizan en cualquier tipo de presentación, es más fácil de consumir y es más gustada debido a su respuesta y corta duración.

Por otra parte, se habla de que la ketamina en dosis elevadas y cuando se da la autoadministración puede producir daños en la función cognitiva y daños en la memoria, además de afectar el estado psicológico de los pacientes. Por último, se encontró que la ketamina produce diferencias en la conectividad talamocortical de los consumidores de altas dosis de ketamina.

En el caso de la vortioxetina se encontró que el único riesgo que presenta es que puede producir disfunción eréctil, pero este medicamento la puede producir en menos grado que algunos otros tipos de antidepresivos.

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

Para finalizar este trabajo se presentarán las conclusiones y recomendaciones obtenidas a lo largo de la investigación, los datos de mayor relevancia en el análisis de resultados de cada objetivo específico, descritos previamente en el capítulo anterior.

### **Conclusiones**

Debido a los buenos resultados que han demostrado los estudios, la ketamina posee eficacia para ser utilizada en el trastorno depresivo mayor, ya que actúa en menor tiempo que los antidepresivos comunes, su efecto es inmediato y disminuye significativamente la ideación suicida de los pacientes; además si se administran repetidas infusiones, el tratamiento es más eficaz y mantenido a través del tiempo, en algunos casos se logra la remisión.

La vortioxetina es un fármaco que demuestra ser eficaz en el trastorno depresivo mayor, pues conforme se aumenta la dosis, los resultados son mejores, además los pacientes que utilizan este fármaco demuestran una mejora significativa en las primeras dosis de tratamiento, en plazos más cortos que otros antidepresivos.

Si se comparan, ambos fármacos son eficaces en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, ya que son capaces de reducir la puntuación en un 50% en la escala MADRS, los pacientes poseen una mejora significativa, y además ambos medicamentos poseen distintos mecanismos de acción por los que pueden considerarse como fármacos neuromoduladores.

Por otra parte, si se compara el tiempo de duración para hacer efecto, la ketamina tiene una eficacia más rápida que la vortioxetina, ya que funciona el mismo día que se administra el tratamiento y es capaz de reducir la ideación suicida el mismo día de su administración; mientras que la vortioxetina necesita de algunas semanas para hacer efecto, lo que es un aspecto muy importante, ya que el tiempo es esencial en esta patología.

Tanto la vortioxetina como la ketamina demuestran seguridad farmacológica para ser utilizadas como tratamiento del trastorno depresivo mayor, ya que los estudios no demostraron tener efectos adversos graves o fuera de lo común, que puedan causar daños severos o mortalidad, por lo que ambos fármacos pueden considerarse seguros.

Entre los beneficios de la ketamina y de la vortioxetina están que los dos fármacos comparten una importante propiedad, pueden mejorar el rendimiento cognitivo de los pacientes con trastorno depresivo mayor, lo que ayuda a mejorar el comportamiento y la capacidad de procesamiento.

La ketamina posee beneficios importantes aparte del anterior, ya que puede ser utilizada en pacientes con depresión resistente al tratamiento, que además poseen ideación suicida, porque se ha demostrado su eficacia inmediata en estos casos y es capaz de hacer una reducción significativa en las primeras horas de tratamiento.

Un hallazgo importante es que la ketamina es capaz de aumentar las vías subcorticales del cerebro, las infusiones repetidas demuestran que al tener mayores volúmenes del hipocampo y de la amígdala es más sencillo obtener la remisión de los síntomas.

Por otra parte, los pacientes a quienes se les administran infusiones repetidas de ketamina y que obtuvieron cambios volumétricos en las vías subcorticales tienen la posibilidad de obtener la remisión completa de los síntomas, además estos cambios son importantes, pues algunas vías subcorticales tienen un papel importante en el control de las emociones.

La vortioxetina posee un beneficio importante, el cual es su mecanismo de acción único, ya que tiene la propiedad multimodal de inhibir los transportadores de serotonina, produciendo un aumento importante en la liberación de otros tipos de neurotransmisores, aspecto que podría mejorar la eficiencia del procesamiento de la información.

La ketamina no posee riesgos significativos; sin embargo, su empleo debe monitorearse, ya que puede causar dependencia y adicción, es decir, debe tener un uso controlado, pues es de fácil empleo y los efectos obtenidos son alucinógenos y efectos placenteros a corto plazo por la vida media que posee este fármaco

Otro riesgo de la ketamina es que puede producir daños de algunos tipos de memoria y deterioro de la función cognitiva si es administrada sin prescripción y en dosis elevadas además de que su efecto es predecible con base en la curva de dosis/respuesta. Además, los pacientes que consumen ketamina presentaron diferencias grupales cualitativas en la conectividad talamocortical.

Mientras que los pacientes que utilizan vortioxetina corren el riesgo de padecer difusión eréctil si se les administra este fármaco; no obstante, éstas son las mismas posibilidades que muchos otros antidepresivos de uso común.

Por último, se entiende que la ketamina es un fármaco con propiedades terapéuticas antidepresivas de corta duración que ha demostrado, en diversos estudios, ser más eficaz para tratar esta patología en dosis subanestésicas y que además el tiempo en hacer efecto es en horas, a diferencia de la vortioxetina que puede tardar algunas semanas; ambos medicamentos poseen la cualidad de que puede obtenerse remisión en los síntomas. Sin embargo, los dos fármacos presentan acción multimodal, lo cual es destacable ya que, aunque poseen mecanismos de acción diferentes son capaces de trabajar en diferentes dianas a la vez y producir un mejor efecto. En el caso de la seguridad, ambos fármacos son seguros para utilizarse en el trastorno depresivo mayor ya que, según los estudios, ninguno presentó riesgos significativos en el rango de dosis utilizado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

## **Recomendaciones**

Realizar más investigaciones sobre la seguridad y eficacia que poseen los antidepresivos de acción rápida o análogos de la ketamina, ya que el factor del tiempo en los pacientes con trastorno depresivo mayor es de suma importancia.

Comparar los diferentes fármacos de acción rápida con otros antidepresivos comunes para tener una mayor carta de opciones para el tratamiento de la depresión y así saber si los antidepresivos de corta duración puede ser una nueva generación de antidepresivos o ser utilizados como antidepresivos de emergencia.

Investigar sobre vías de administración más accesibles para los antidepresivos de acción rápida que sean accesibles tanto como para los pacientes y el personal médico en caso de requerirse.

Fomentar la utilización de diferentes terapias farmacológicas en el tratamiento de la depresión mayor, para saber si se obtienen resultados más precisos y eficaces.

Monitorear si la ketamina puede ser utilizada como un antidepresivo de uso diario o solo de emergencia por la probabilidad de producir dependencia en los pacientes.

A los profesionales de la salud, estudiar el uso de la ketamina como una alternativa terapéutica a considerarse en pacientes con trastorno depresivo mayor, en especial, cuando hay resistencia al tratamiento o riesgo de ideación suicida.

A los profesionales en farmacia, actualizarse sobre las nuevas terapias aprobadas a nivel mundial para estar al tanto de las nuevas alternativas y así poder educar mejor a los pacientes.

## REFERENCIAS

- Abdallah, C., Salas, R., Jackowski, A., Baldwin, P., Sato, J., y Mathew, S. (2015). Hippocampal volume and the rapid antidepressant effect of ketamine. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(5), 591–595.
- Acero, A., Guzmán, Y., Romero, A., Ruiz, L., y Tejada, P. (2018). Prácticas, actitudes y conocimientos en relación a la terapia electroconvulsiva. *Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia*, 66(3), 320.
- Acuña, J., Botto, A., y Jiménez, J. (2014). La depresión como un diagnóstico complejo. Implicancias para el desarrollo de recomendaciones clínicas. *Revista Médica de Chile*, 142, 1301.
- Amariles, P., Benjumea, D., y Ospina, A. (2011). Problemas de proceso y resultado relacionados con los medicamentos: evolución histórica de sus definiciones. *Redalyc*, 29(3), 330.
- Amaro, J., Ordoñez, C., y Salinas, J. (2010). Dependencia a ketamina y cocaína: Reporte de un caso. *Revista de Neuropsiquiatría*, 73(2), 62-65.
- Ameli, R., Ballard, E., Brutsche, N., Furey, M., Ionescu, D., Luckenbaugh, D., Niciu, M., Richards, E., Vande Voort, J., y Zarate, C. (2014). Improvement in Suicidal Ideation after Ketamine Infusion: Relationship to Reductions in Depression and Anxiety. *Journal of psychiatric research*, 58(1), 160-166
- Ameli, R., Brutsche, N., Diaz, N., Henter, I., Ibrahim, L., Machado, R., Luckenbaugh, D., y 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), 1605–1611.
- Anand, A., y Mattew, S. (2011). Ketamine Treatment for Major Depression. *Psychopharm Review*, 46(12), 89-96.
- Alarcón, R., Castañeda, J., y Moreno, A. (2010). Diferenciación clínica entre la depresión mayor y la depresión en el trastorno afectivo mayor. *Revista Médica de Risaralda*, 16(1), 31
- Albertine, K., Foreman, B., y Morton, D. (2018). *Anatomía macroscópica: Un panorama general*. McGraw-Hill.

- Albott, S., Johns, B., Lim, K., Shiroma, P., Thuras, P., Wels, J. (2014). Neurocognitive performance and serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment-resistant depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(11), 1805–181.
- Albuquerque, E., Georgiou, P., Gould, T., Highland, J., Moaddel, R., Morris, P., Pereira, E., Riggs, Thomas, C., Zanos, P., Zarate, C. (2019). Farmacología de la ketamina y el metabolito de la ketamina: conocimientos sobre los mecanismos terapéuticos. *Pharmacological reviews*, 70(3), 621–660
- Alcántara, M., Contreras, C., Gutiérrez, A., Hernández, M. (2010). Efectos del bupropión sobre depresión, ansiedad y abstinencia a nicotina. *Archivos Neurociencia*, 15(8), 261.
- Alcoverro, O., Díez, C., Hurtado, G., y Rojo, E. (2014). Factores predictivos de respuesta a la terapia electroconvulsiva en la depresión. *Psiquiatría Biológica*. 21(2), 73.
- Alison, M., León S., y Radulovich M. (2017). El papel de la ketamina como antidepresivo, un artículo de revisión. *Revista Cúpula del Hospital Nacional Psiquiátrico de Costa Rica*, 31(1), 8-17.
- Al Jurdi, R., Chang, L., Charney, M., Foulkes, A., Green, C., Iqbal, S., Mathew, S., Murrrough, J., Perez, A., Pillemer, S., Y Shah, A. (2013). Antidepressant Efficacy of Ketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Two-Site Randomized Controlled Trial. *American Psychiatric Association*, 170 (10), 7.
- Alphs L., Canuso C., Drevets W., Fedgchin M., Hough D., Manji H., Lane R., Lim P., Pinter C., Sanacora G., y Singh J. (2018). Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 175(7), 620-630.
- Alvarado, M. (2016). Inhibidores selectivos de la recaptación de la dopamina-noradrenalina. Tesis doctoral. Universidad autónoma de Santo Domingo. República Dominicana
- Alvarado, R., Alvarado, R., Alvear, P., Borhero, F., Castillo, M., Castillo, I., Dembowski, N., Garcés, C., Gramegna, G., Figueroa, E., Florenzano, R., Fuentes, D., Kramer, P., Martínez, V., Moral, M., Pemjean, A., Román, A., Rojas, G., Rojas, I., Silva, H., Toha, D., Troncoso, F., Urrutia, L., Valenzuela, C., Vergara, G., Vitrol, V. (2013). Guía Clínica Depresión en personas de 15 años y más. Ministerio de Salud de Chile.

- Alvarado, I., Monge, C., y Sanabria, A. (2017). Neurotransmisión Colinérgica Central: Aspectos Moleculares. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 18(2), 77-78.
- Álvarez, E., Artigas, F., Dragheim, M., Loft, H., y Pérez, V. (2012). Un estudio de referencia activo, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de Lu AA21004 en pacientes con trastorno depresivo mayor. *Revista Internacional de Neuropsicofarmacología*, 15 (5), 589-600.
- Álvarez, E., Artigas, F., y Pérez, V. (2014). Pharmacology and clinical potential of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10, 1297-1307.
- Álvarez, M., Ortuño, F., y Pereira, V. (2017). Tratamiento de la depresión. *Medicine: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(46), 2731-2742.
- Aragónés, E., Cavero, M., Comín, E., Molina, C., Palao, D., y Peréz, V. (2017). Un sistema computarizado de apoyo a las decisiones clínicas para el manejo de la depresión en Atención Primaria. *Atención Primaria*, 49(6), 360.
- Araya, S. (2007). Prevalencia de la depresión mayor unipolar no diagnosticada en la población entre los 15 y los 35 años. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica*, 64(578), 27.
- Ardakani, T., Ardakani, M., Cristea, C., Hosu, O., y Marrazza, G. (2019). Latest Trends in Electrochemical Sensors for Neurotransmitters: A Review. *Sensors*, 19(9), 1.
- Areberg, J., Ettrup, A., Florea, I., Schmidt, S., y Vieta, E. (2019). Intravenous vortioxetine to accelerate onset of effect in major depressive disorder: a 2-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology*, 34(4), 153–160.
- Aritomi, Y., Kitagawa, T., Mahableshwarkar, A., Nishimura, A., y Sasai, K. (2018). Randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy, safety, and tolerability of 5, 10, and 20 mg/day vortioxetine in adults with major depressive disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 72(2), 64–72.
- Artigas, F., Asin, K., y Sánchez C. (2015). Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data. *Pharmacology & Therapeutics*, 145, 44.
- Asselt, A., Kamphuis, J., Rot, M., Schoevers, R., Smith, S., Town, D., y Veraart, J. (2019). Oral esketamine for treatment-resistant depression: rationale and design of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*, 19(1), 1-9.

- Asociación Americana de Psiquiatría. (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5®)*. Editorial Panamericana
- Ávila, H., y Pérez, I. (2016). Glutamato para principiantes. *Archivos de Neurociencia*, 21(3), 26.
- Ávila, H., y Pérez, I. (2016). Dopamina para principiantes. *Archivos de Neurociencia*, 22(1), 55-56.
- Badiani, A., De Luca, M., Meringolo, M., y Spagnolo, P. (2012). El papel del entorno para el abuso de ketamina: evidencia clínica y preclínica. *Reseñas en Neurociencias*, 23(5-6), 769–780.
- Baldwin, D., Christensen, M., Floreal, L., y Lidsten, A. (2018). “Eficacia de Vortioxetina sobre los síntomas físicos del trastorno depresivo mayor”. *Journal of psychopharmacology*, 32(10), 1086-1097.
- Ballard, E., Brutsche, N., Furey, M., Ionescu, D., Luckenbaugh, D., Niciu, M, Richards, E., Vande Voort, J, y Zarate, C (2014). La eficacia antidepresiva de la ketamina se extiende durante al menos cuatro semanas en sujetos con antecedentes familiares de trastorno por consumo de alcohol. *Revista internacional de neuropsicofarmacología*, 18 (1).
- Baker, G., Dursun, S., Khullar, A., MacKay, M., Matveychuk, D., Swainson, J., y Thomas, R., (2020). Ketamine as an antidepressant: overview of its mechanisms of action and potential predictive biomarkers. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 10
- Barker, A., y Berhan, A. (2014). Vortioxetine in the treatment of adult patients with major depressive disorder: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Psychiatry*, 14, 5.
- Barman, S., Barret, K., Boitano, S., y Brooks, H. (2016). *Ganong. Fisiología médica*. McGraw-Hill.
- Batten, L., Blier, P., Birmingham, M., Hatchard, T., Hatchard, S., Norris, S., Ortiz, A., Owwoeye, O., Phillips, J., y Talbot, J. (2019). Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Psychiatry*, 176(5), 401-409.
- Benedí, J., y Romero, C. (2015). Antidepresivos. *Farmacia profesional*, 19(10), 76.
- Bellone, C., Paoletti, P., y Zhou, Q. (2013). NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nature Review Neuroscience*, 14, 383
- Berkowitz, A. (2020). *Neurología clínica y neuroanatomía. Un enfoque basado en la localización*. McGraw-Hill.

- Bes, S. (2019). Efectos no analgésicos del clorhidrato de ketamina. Nuevas indicaciones: aplicaciones en psiquiatría. *Anestesia*.
- Bhattacharya, M., Doan, T., Lievano, F., Renz, C., y Scarazzini, L. (2019). *Farmacovigilancia. Un enfoque práctico*. DRK Edición.
- Biskup, C., Holtmann, M., Runiors, K., y Zepf, D. (2017). Trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo. Manual de Salud Mental Infantil y Adolescente de la IACAPAP
- Boche, B., Burguer, J., Capobianco, M., Darracq, M., McLay, R., Lovern, R., y Ross, E. (2016). Un estudio piloto de dosis sub-disociativa de ketamina, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en el tratamiento de la depresión aguda y el suicidio en un departamento de emergencias militares. *Medicina militar*, 181(10), 1195–1199.
- Bogaert, H. (2012). La depresión etiología y tratamiento. *Revista de ciencia y sociedad*, 37(2), 185-186.
- Borczyk, M., y Nowacka, A. (2019). Ketamine applications beyond anesthesia – A literature review. *European Journal of Pharmacology*, 860, 1-9.
- Bravo, M., y López, F. (2019). *Manual de psicofarmacología para profesionales de la salud mental*. Síntesis.
- Brignone, M., Dachenko, P., Diamand, F., Florea, L., Jacobsen, P., Thase, M., y Vieta, E. Comparative Evaluation of Vortioxetine as a Switch Therapy in Patients with Major Depressive Disorder. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 27(8), 775.
- Brunoni, A., Carvalho, A., Fava, G., Sharma, M., y Vieta G. (2016). The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom*, 85, 271.
- Brunton, L., Chabner, B., y Knollman, B. (2019). *Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica*. McGraw-Hill.
- Cachofeiro, V., Cardinali, D., Delpón, E., Díaz, E., Escrich, E., Fernández, J., Lahera, V., Mora, F., y Romano, M. (2020). *Fisiología humana*. McGraw-Hill.
- Campagne, D. (2012). Causas orgánicas y comórbidas de la depresión: el primer paso. *Semergen*, 38(5).
- Campos, J., Mata, S., Lavie, R., Lima, L., Resler, G., y Urbina, M. (2008). Síntesis de serotonina y presencia de hidroxilasa de triptófano en linfocitos de pacientes con depresión mayor

- tratados con fluoxetina y ácido fólico. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 27(2), 115.
- Cano, A., Dongil, E., Mae, C., Latorre, J., y Salguero, J. (2012). La depresión en atención primaria: prevalencia, diagnóstico y tratamiento. *Papeles del psicólogo*, 33(1), 4.
- Cano, J., Francés, N., Lull, J., Naharro, M., Roselló, R., y Pascual, C. (2018). Depresión psicótica: más allá del trastorno depresivo mayor. Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría, 1.
- Cano, J., Gómez, C., y Rondón, M. (2016). Validación en Colombia del instrumento para evaluación de la depresión Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 45(3), 146–155
- Cañadas, D. (2019). *Fármacos antidepresivos*. Canal Salud.
- Calderón, E., Gracia, N., Llorens, R., Torres, L., Wendt, T y Ysasi, A. Efecto de dosis bajas de ketamina en la analgesia postoperatoria y consumo de morfina tras cirugía de revascularización miocárdica. *Revista de la Sociedad Española de Dolor*. 17(4), 190-195.
- Calvo, J., y Jaramillo, L. (2015). Detección del trastorno depresivo mayor en atención primaria. Una revisión. *Revista de la facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia*, 63(3), 472.
- Castro, E., Collas, J., Cruzblanca, H., y Lupercio, H. (2016). Neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico. *Salud Mental*, 39(1), 48-52.
- Carné, X., Dal-Re., y García, D. (2013). *Luces y sombras de la investigación clínica*. Triascastella.
- Carretero, M. (2007). Depresión mayor. *Offarm*, 26(8), 111.
- Centeno, M., Hernández, A., Martínez, D., Ramos, I., y Vasquéz, R. (2015). *Curso de actualización médica (CAM)*. McGraw-Hill.
- Cercós, M., y Trueta. C. (2012). Regulación de la liberación de serotonina en distintos compartimientos neuronales. *Salud mental*, 35(5), 436.
- Cervantes, V., Hijuelos, N., Pérez, E., Pineda, J., y Salgado, H. (2017). Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión mayor. *Revista Biomédica*, 28(2), 75-75.
- Chan, F., Lau, C., Liang, HJ, Tang, A., Tang, W., y Ungvari, G. (2013). Deficiencias cognitivas en consumidores de polifármacos ketamina. *Comportamientos adictivos*, 38 (11), 2661–2666.
- Chan, S., Chrones, L., Harper, L., Jacobsen, P., y Mahableshwarka, A. (2015). Safety and tolerability of vortioxetine (15 and 20 mg) in patients with major depressive disorder:

- results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *International Clinical Psychopharmacology*, 30(5), 255–264.
- Chan, S., Jacobsen, P., Mahableshwarkar, A., Serenko, M., y Trivedi, M. (2015). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder. *Journal Clinical Psychiatry*, 76(5), 575-82.
- Charney, D., Henter, I., Luckenbaugh, D., Niciu, M., y Zarate, C y (2014). Antagonistas del receptor de glutamato como alternativas terapéuticas de acción rápida para el tratamiento de la depresión: ketamina y otros compuestos. *Revisión anual de farmacología y toxicología*, 54, 119-139.
- Charney, D., y Murrough, J. (2012). Is There Anything Really Novel on the Antidepressant Horizon, *Current Psychiatry Reports*, 14(6), 647.
- Charney, D., Collins, K., Dennis, M., Iosifescu, D., Murrough, J., Parides, M., Perez, A., Pillemer, S., Rot, M., Sanjay, K., y Stern, J. (2013). Rapid and Longer-Term Antidepressant Effects of Repeated Ketamine Infusions in Treatment-Resistant Major Depression. *Biological Psychiatry*, 74(4), 250-6.
- Chávez, E., Ontiveros, M., y Serrano, C. (2008). Los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS, ISR-5HT). *Salud Mental*, 31(4), 307.
- Chen, H., Chen, X., Deng, Q., Hao, W. Johnson, M., Liao, Y., Liu, J., Liu, T., Song, M. Tang, J., Wang, X., Xiang, X., Xie, A., y Yang, M. (2016). Disminución de la conectividad talamocortical en usuarios crónicos de ketamina. *PloS uno*, 11 (12).
- Chen, L., Ning, Y., Li, M., Li1, H., Liu, W., Wang, C., Zhan, Y., Zhou, Y., y Zheng, W. (2018). Neurocognitive effects of six ketamine infusions and the association with antidepressant response in patients with unipolar and bipolar depression. *Journal of Psychopharmacology*, 32 (10), 1118-1126.
- Chen Mu, H., Cheng, T., Wei-Chena, L., Chen-Jeea, H., Pei-Chia, T., Ya-Meia, B., Chih-Minga., y Tung-Ping, S. (2018). Rapid inflammation modulation and antidepressant efficacy of a low-dose ketamine infusion in treatment-resistant depression: A randomized, doubleblind control study. *Psychiatry Research*, 269, 207-211.
- Chen, Y., Keefe, R., Jacobson, W., Mahableshwarkar, A., y Zajecka, J. (2015). A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy

- of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder. *American College of Neuropsychopharmacology*, 40(8), 2025–2037.
- Citrome, L. 2013. Vortioxetina para el trastorno depresivo mayor: una revisión sistemática del perfil de eficacia y seguridad de este antidepresivo recientemente aprobado: ¿cuál es la cantidad necesaria para tratar, la cantidad necesaria para dañar y la probabilidad de recibir ayuda o daño?. *Clinical practice*, 68(1), 60-82.
- Clayton, D., y D'Angostino, A. (2015). "Vortioxetine (Brintellix): A new antidepressant. *Pharmacy and Therapeutics*. 40 (1), 36.
- Cline, D., Ma, J., Meckler, G., Stapczynski., Tintinalli., y Yearly, J. (2013). *Tintinalli. Medicina de urgencias*. McGraw-Hill.
- Coral, R., García, S., Meza, E., López B., Lucino, J., y Villagómez A. (2011). *Medicina Interna de México*, 27(2), 173.
- Cowen, P., Duman, R., y Harmer, K. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. (2017). *Lancet Psychiatry*, 4(5), 2.
- Cruz, C., Galindo, E., y Tejjido, F. (2011). *Anatomofisiología y patología básicas*. McGraw-Hill.
- Cui, R., Li, B., Wang, Y., Yang, L., Zhang, X., y Zhao Y. (2015). The Effects of Psychological Stress on Depression. *Neuropharmacology*, 13(4), 494.
- Curran, H., Morgan, C., y Muetzelfeldt, L., (2010). Consecuencias de la autoadministración crónica de ketamina sobre la función neurocognitiva y el bienestar psicológico: un estudio longitudinal de 1 año. *Adicción*, 105 (1), 121-133.
- Datka, W., Jaeschke, R., Koperny, M. Misztak, P., Pańczyszyn-Trzewik, P., Sendek, K., Sowa-Kućma, M., y Styczeń, K. (2017). Vortioxetine: A review of the pharmacology and clinical profile of the novel antidepressant. *Pharmacological reports: PR*, 69(4), 595–601.
- D'Agostino, D., English, C., y Rey, A. (2015). Vortioxetina (Brintellix): un nuevo antidepresivo serotoninérgico. *P & T: una revista revisada por pares para la gestión de formularios*, 40 (1), 36–40.
- DeBatista, C., y Williams, N. (2017). *Diagnóstico clínico y tratamiento*. McGraw-Hill.
- Delgado, A y Gastelurrutia, M. (2003). Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre depresión.
- Díaz, A. (2013). Bases bioquímicas implicadas en la regulación del sueño. *Archivos de neurociencia*, 18(1), 42-50.

- Díaz, M., López, D., Mendoza, V., y Yahya, V. (2009). El Sistema Límbico y las Emociones: Empatía en Humanos y Primates. *Psicología Iberoamericana* 17(2), 60-69.
- Dirección Vigilancia de la Salud. (2014). Boletín Estadístico de Trastornos Mentales Costa Rica, 2014. *Ministerio de Salud*.
- Dirección Vigilancia de la Salud. (2015). Boletín Estadístico de Trastornos Mentales Costa Rica, 2015. *Ministerio de Salud*.
- Duman, R. (2013). Avances neurobiológicos identifican nuevas dianas de tratamiento antidepressivo. *Revista Oficial de la Asociación de Psiquiatría*, 12(3), 207.
- Dunlop, B., Edwards, J., Galendez, G., Garlow, S., Job G., McDonald, W., Reiff, C., Riva, P., y Saah, T. Blood pressure safety of subanesthetic ketamine for depression: A report on 684 infusions. *Journal Afect Disord*, 236, 291-297.
- Dunpis, J., Groc, L., Oliet, H., y Royal C. (2017). Astroglial Glutamate Transporters in the Brain: Regulating Neurotransmitter Homeostasis and Synaptic Transmission. *Journal of Neuroscience Research*, 95(11), 2142-2143.
- Ebert, M., Leckman, J., y Petrakis, I. (2019). *Diagnóstico y tratamiento actual: Psiquiatría*. McGraw-Hill.
- Elia, J. (2019). Trastorno bipolar en niños y adolescentes (enfermedad maníaco-depresiva). Manuales MSD.
- Eternod, S., Fonseca, A., Garcia, A., González, L., Kobayashi, L., Lamas, R., Maltos, F., Martínez, M., Perez, R., Vargas, K., y Vargas, M. (2020). Ketamina, un nuevo agente terapéutico para la depresión. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 63(1), 6-11.
- Fochtmann, L. (2010). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. American Psychiatric Association.
- Florentino, E. (2010), Péptidos Opioides Endógenos, Dolor y Adicción. *BUN Synapsis*, 3(1), 33
- Fornaguera, J., y Sequeira, A. (2009). Neurobiología de la depresión. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 10(6), 463.
- Fox, S. (2016). *Fisiología Humana*. McGraw-Hill.
- Fuente, J., y Heinze, G. (2018). *Salud mental y medicina psicológica*. McGraw-Hill.
- Fyre, M., Galardy, C., Hanson, A., Kung, S., Lapid, M., Palmer, B., Rasmussen, K., Ritter, M., Schak, K., y Sola, C. (2013). Serial infusions of low-dose ketamine for major depression. *Journal of Psychopharmacology*, 27(5), 444-450.

- Gardner, D., y Shoback, D. (2018). Greenspan. Endocrinología básica y clínica, Décima edición. McGraw-Hill.
- Gales, A., y Maxwell, S. (2018). Ketamina: Evidencia y Usos Corrientes. *Anaesthesia Tutorial of the Week*.
- Gallardo, G., González, A., Jiménez, M., y Villaseñor T. (2013). La distimia en el contexto clínico. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 42(2), 213.
- Gallego, D., Marín, J., Martínez, L., Restrepo, M., Sánchez, E., y Vélez, M. (2017). Trastorno depresivo mayor: una mirada genética. *Revistas diversitas*, 13(2), 281.
- Gallo, J. (2018). Análisis comparativo de la efectividad del uso de ketamina versus duloxetine en el tratamiento del trastorno depresivo resistente. (Tesis licenciatura). Universidad Internacional de las Américas. Costa Rica.
- García, A., y González, L. (2019). Mecanismos de acción de los fármacos antidepresivos. *Revista de divulgación científica y tecnológica de la Universidad Autónoma de Nuevo León*, 22(93).
- García, J., y Hurlé, J. (2013). *Anatomía humana*. McGraw-Hill.
- García, A., Martínez, C., Menoyo, A., Oyonarte, E., y Sáenz, C. (2012). Efecto antidepresivo 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.
- García, E., y Licon, G. (2018). Usos potenciales de la mirtazapina en cuidados paliativos más allá de su efecto antidepresivo. *Revista de la sociedad española del dolor*, 25(1), 38.
- Gartlehner, G., Klerings, I., Schultes, M., Teufer, B., Titscher, V y Wagner, G. (2018) Efficacy and safety of levomilnacipran, vilazodone and vortioxetine compared with other second-generation antidepressants for major depressive disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis, *Journal of Affective Disorders*, 228, 1-12.
- Gaviria, J., Martínez, G., Martínez, L., Ospina, S., y Urrego, A. (2017). Adherencia a los antidepresivos: reto terapéutico para mejores desenlaces clínicos en pacientes con depresión. *Archivos de medicina*, 17(1), 155.
- Georges, M. (2017). The ketamine story – past, present and future. *European Journal of Anaesthesiology*, 34(9), 572.
- Gessert, C., Haller, I., Larson, P., Messer, M., y Pattison, J. (2010). The Use of a Series of Ketamine Infusions in Two Patients with Treatment-Resistant Depression. *The journal of neuropsychiatry*, 22(4), 442-444.

- Gómez, A. (2008). Enfermedad bipolar, Clínica y etiopatogenia. *OFFARM*, 27(6), 69.
- Gonda, X., Sharma, S y Tarazi, F. (2018). Vortioxetine: a novel antidepressant for the treatment of major depressive disorder. *Expert opinion*, 14(1), 81–89.
- González, A. (2013). La distimia como entidad nosológica. Algunas consideraciones clínicas, epidemiológicas, etiológicas y de utilidad diagnóstica. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 14(4), 216-217.
- González, A. (2020). Esketamina intranasal: un nuevo abordaje para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento. *Psiquiatría biológica*, 27(1), 9-15
- Gould, T., Thompson, S y Zarate, S. (2019). Farmacología molecular y neurobiología de los antidepresivos de acción rápida. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 59, 213–236.
- Grande, I., Sánchez, J, Salagre, E., Solé, B., y Vieta, E. (2018). Vortioxetina: una nueva alternativa en el trastorno depresivo mayor. *Vortioxetina: una nueva alternativa en el trastorno depresivo mayor. Journal of Psychiatry and Mental Health*, 11(1), 48-59.
- Graves, M., Henter, I., Kadriu, B., Musazzi, L., Popoli, M., y Zarate, C. (2019). Glutamatergic Neurotransmission: Pathway to Developing Novel Rapid-Acting Antidepressant Treatments. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(2), 120.
- Gulias, A. (2016). *Manual de terapéutica médica y procedimientos de urgencias*. McGraw-Hill.
- Hammer, G., y McPhee, S. (2015). *Fisiopatología de la enfermedad: Una Introducción a La Medicina Clínica*. McGraw-Hill.
- Harrison, J., Lophaven, S., y Olsen, C. (2016). ¿Qué dominios cognitivos mejoran con el tratamiento con vortioxetina?. *Revista internacional de neuropsicofarmacología*, 19(10), 1-6.
- Harvard Health Publishing. (2014). Distimia. Harvard Medical School. [https://www.health.harvard.edu/newsletter\\_article/dysthymia](https://www.health.harvard.edu/newsletter_article/dysthymia)
- Hennessy, K. (2019). *Como funciona la psicología*. Dorling Kindersley Ltd.
- Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, P. (2014). *Metodología de la investigación*. McGraw Hill.
- Herrera, C., y Vargas, M. (2018). Trastorno bipolar en niños y adolescentes. Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social.

- Herrera, N. (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. *Revista Farmaciencia*, 3(1), 40.
- Holtzman, R., Hyman, S., Malenka, R., y Nestler, E. (2017). *Neurofarmacología molecular. Fundamentos de neurociencia clínica*. McGraw-Hill.
- International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. (2015). Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión, CIE-10.
- Irwin, S., Iglewicz, A., Nelesen, R., Lo, J., Carr, C., Romero, S., y Lloyd, L. (2013). Ketamina oral diaria para el tratamiento de la depresión y la ansiedad en pacientes que reciben cuidados paliativos: un ensayo de prueba de concepto abierto de 28 días. *Revista de medicina paliativa*, 16 (8), 958–965.
- Kane, R., Malone, M., Ouslander, J., Resnick, B. (2018). *Principios de geriatría clínica*. McGraw-Hill.
- Katzung, B. (2018). *Farmacología básica y clínica*. McGraw-Hill.
- Kim, Y., y Shin, C. (2020). Ketamine in Major Depressive Disorder: Mechanisms and Future Perspectives. *Psychiatry investigation*, 17(3), 181–192.
- Klein, J., Prasad, S., Ropper, A y Samuels, M. (2019). *Principios de neurología*. McGraw-Hill.
- Kupfer, D., y Regiel, D. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Sheridan Books, Inc.
- Lazcano, G., y Rodríguez, R. (2011). *Práctica de la Geriatría*. McGraw-Hill.
- Levitzky, M., y Raff, H. (2013). *Fisiología médica. Un enfoque por aparatos y sistemas*. McGraw-Hill.
- Lan, X., Liu, W., Ning., Wang, C., Wu, F., Zhan, Y., Zheng, W., y Zhou, Y. (2020). Cambios volumétricos en las estructuras subcorticales después del tratamiento repetido con ketamina en pacientes con trastorno depresivo mayor: un análisis longitudinal. *Psiquiatría traslacional*, 10 (1), 264.
- Lizasoain, P., y Lorenzo, I. (2013). Características farmacológicas de las drogas recreativas (MDMA y otras anfetaminas, Ketamina, GHB, LSD y otros alucinógenos). *Adicciones*, 15(2), 65.
- Lomen, C., y Shakkottai, V. (2015). *Trastornos del sistema nervioso*. McGraw-Hill.
- López, A., Tresguerres, J., y Villanúa, M. (2009). *Anatomía y fisiología del cuerpo humano*. McGraw-Hill.

- López, E. (2010). Los receptores nicotínicos de acetilcolina y las  $\alpha$ -conotoxinas. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 29(1), 8-9.
- López, J., Sánchez, C. (2007). Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. *Revista Social Española del Dolor*, 14(1), 47.
- Lundbeck Institute. (2016). El mecanismo de acción de los antidepresivos tricíclicos (ADT).
- Luján, R. (2015). Receptores metabotrópicos de glutamato: nuevas dianas moleculares en la terapia de enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Centro Regional de Investigaciones Biomédicas. Facultad de Medicina. Universidad Castilla-La Mancha, 40(1), 43.
- Lynch, S. (2016). Drug Efficacy and Safety. Manual Merck Sharp & Dohme. <https://www.msmanuals.com/es/professional/farmacolog%C3%ADa/c3%ADnca/conceptos-farmacoterap%C3%A9uticos/eficacia-y-seguridad-del-f%C3%A1rmaco>
- Madueño, A. (2011). *Guía de buena práctica clínica en algoritmos de decisión en depresión*. International Marketing communication. S.A.
- Macaluso, M., y Schwasinger., E (2019). Other Antidepressants. Handbook of experimental pharmacology, 250, 325–355.
- Malgor, L., y Valsecia, M. (2003). Farmacología General: Interacciones entre Drogas. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina Universidad Nacional del Nordeste.
- Maloney, W. (2018). Endorfinas, encefalinas y dinorfinas: el papel de los opioides endógenos en el control del dolor en el cuerpo humano. *Revista odontológica de la Ciudad de México*, 120.
- Marieb, E. (2008). *Anatomía y fisiología humana*. Pearson Educación SA.
- Martin, J. (2013). *Neuroanatomía texto y atlas*. McGraw-Hill.
- Martini, F., Nath, J., y Tallitsch, R. (2009). *Anatomía humana*. Pearson Educación S.A.
- McIntyre, R., Lophaven, S., y C., (2014). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 17(10), 1557–1567.
- Merino, J., y Noriega, M. (2014). Fisiología General, Comunicación Neuronal: Sinapsis. *Revista de la Universidad de Cantabria*, 1-3.
- Moch, S. (2011). Distimia: más que depresión leve. *Revista Farmacéutica de Sudáfrica*, 78(3), 38.

- Mora, R., López, S., Rubio, B., Palmer, R., y Villar, M. (2016). Ketamina en el tratamiento de la ideación suicida asociada a depresión resistente. A propósito de un caso. *Revista española de Psiquiatría*, 24(1), 24.
- National Institute of Mental Health. (2016). Depresión: Información básica. *MedlinePlus*, 19, 2.
- National Institute of Mental Health. (2019). Depresión. 19, 2.
- National Institute of Mental Health. (2019). Trastorno bipolar. 19, 1.
- National Institute of Mental Health. (2020). Trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo: Conceptos básicos, 20, 1.
- Ning, Y., Lang, X., Liu, W., Wang, C., Wu, F., Zhan, Y., Zheng, W., y Zhou, Y. (2020). Volumetric changes in subcortical structures following repeated ketamine treatment in patients with major depressive disorder: a longitudinal analysis. *Translational psychiatry*, 10(1), 264.
- Organización Mundial de la Salud. (OMS). (2020). Depresión.
- Ormaechea, G., Pérez, C., Speranza, N., y Tamosiunas, G. (2016). Perfil de riesgo de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). *Revista uruguaya de medicina interna*, 3, 26.
- Ortega, J., Poza, J., Pujol, M., y Romero, O. (2018). Melatonina en los trastornos de sueño. *Neurología*,
- Patel, R., y Rose, G. (2020). Trastorno depresivo persistente (distimia). *StatPearls Publishing*.
- Pérez, R. (2017). Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 60(5), 13-14
- Priya, J., y Swetha.S. (2019). Antidepressant effects of ketamine in depressed persons - A short review. *Drug invention today*, 13(1), 110-112.
- Purriños, M. (2016). ESCALA DE HAMILTON - Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). <https://meiga.info/escalas/depresion-escala-hamilton.PDF>
- Quintana, I., y Velazco, Y. (2018). Reacciones adversas de los antidepresivos: consideraciones actuales. *Revista Médica Electrón*, 40(2), 423.
- Rizzo, D. (2011). *Fundamentos de anatomía y fisiología*. Cengage Learning Editores, SA
- Romero, H. (2010). El dominio de los hemisferios cerebrales. *Revista Ciencia UNEMI*, (3)4, 10-11.
- Romero, R., Poves, S y Vucínovich, N. (2012). La terapia interpersonal de la depresión en la esquizofrenia: una propuesta de tratamiento. *Norte de salud mental*, 5(44), 29.

- Rosique, M., Sanz, T. (2013). Tratamiento cognitivo-conductual en depresión mayor, distimia e ideación autolítica persistente. *Análisis y Modificación de Conducta*, 39(159-160), 18.
- Rueda, M. (2018). Depresión en la mujer. *Revista Colombiana de Cardiología*, 25(1), 60.
- Sánchez, A. (2013). Psicofarmacología de la depresión. *Revista CM de Psicobioquímica*, 2, 44.
- Stahl, S. (2015). Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): actions at serotonin receptors may enhance downstream release of four pro-cognitive neurotransmitters. *CNS Spectrums*, 20, 515–519
- Torres, J. (2020). Redes de Neuronas. *Revista de Neurología Argentina*, 15, 5-6
- Uchitel, O. (2007). *El lenguaje de las neuronas*. EUDEBA
- Uriarte, V. (2010). *Manual clínico de los antidepresivos*. Alfil.SA
- Valcárcel, J. (2019). *Tratamiento para la depresión*. Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
- Valdés, A. (2014). Neurotransmisores y el impulso nervioso. *Revista de la Universidad Marista de Guadalajara*.
- Vortioxetine. (2020). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- Waxman, S. (2020). *Neuroanatomía clínica*. McGraw-Hill.