

Capítulo 5. Trastornos depresivos

Tania Molina Jiménez, Claudia J. Juárez Portilla, Albertina Cortés Sol, Mónica Flores
Muñoz, Ofelia Limón Morales

Resumen

Los trastornos depresivos son un grupo de enfermedades mentales de gran importancia clínica debido a la alta discapacidad ocasionando que las personas pierdan las capacidades de realizar actividades y resolver problemas de la vida cotidiana, lo que reduce la calidad de vida y el bienestar no solo del paciente que padece el trastorno sino también de las personas que los rodean. Desde el punto de vista clínico, la detección, el diagnóstico, así como también la elección del tratamiento adecuado son aspectos difíciles de llevar a cabo debido a la heterogeneidad individual en la presentación de los síntomas. Es por ello que, en este capítulo, abordaremos algunos datos relevantes sobre la clasificación de los trastornos depresivos, la descripción de algunas pruebas de diagnóstico clínico y las terapias que se usan en la actualidad para tratar esta enfermedad psiquiátrica.

Criterios diagnósticos y características generales de los trastornos depresivos

La depresión es un trastorno psiquiátrico prolongado o recurrente, altamente incapacitante que deriva en el deterioro funcional de los sujetos que la padecen, a tal grado que afecta diversos aspectos del plano personal y laboral, al ser incapaces de afrontar de manera adecuada las situaciones que se presentan en la vida diaria. Dicho trastorno es el resultado de una compleja interacción genético-ambiental, motivo por el cual, factores extrínsecos tales como el entorno en que viven e incluso los hábitos de alimentación pueden influir de forma directa sobre el funcionamiento neuroquímico de las personas afectadas.

Como muchos de los trastornos mentales, la depresión es una enfermedad multifactorial y reconocida como un problema de salud pública a nivel mundial (World Health Organization, 2017). En la práctica clínica, la detección, el diagnóstico y el manejo de esta enfermedad no es nada fácil debido a la cantidad de variantes que presenta, el desarrollo en el tiempo de la enfermedad y principalmente la respuesta que cada individuo puede tener al tratamiento. Hasta el momento, existen

dos manuales que son utilizados para el diagnóstico de enfermedades psiquiátricas en donde se incluye a la depresión: el Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales (MDE) y el Manual de Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE).

En ambos manuales se considera a la depresión como un conjunto de síntomas que generan un deterioro funcional, donde los síntomas cardinales son el estado de ánimo deprimido y la incapacidad de disfrutar actividades que antes, o durante un lapso de por lo menos dos semanas, eran placenteras (anhedonia). La combinación de estos dos síntomas es lo que se conoce como episodio depresivo. Si los episodios depresivos perduran por periodos más largos, entonces podemos decir que la depresión es crónica. Además de los síntomas cardinales, también pueden presentarse cualquiera de los siguientes síntomas: sentimientos de inutilidad o culpa, cansancio o pérdida de energía, hipo o hiperactividad, alteraciones del sueño y del apetito, incapacidad de concentrarse o de tomar decisiones, así como ideación o intentos suicidas (Malhi & Mann, 2018).

Cabe mencionar que una de las formas más comunes de depresión es el denominado trastorno de depresión mayor, que se caracteriza por presentar periodos recurrentes de episodios depresivos. El riesgo de padecer depresión mayor incrementa en personas que han sufrido algún episodio depresivo en su vida; incluso, la probabilidad de recurrencia incrementa notablemente como parte de una posible predisposición genética (Moffitt et al., 2010).

Tanto el MDE como el CIE son utilizados ampliamente para clasificar y para diagnosticar trastornos depresivos a nivel clínico; no obstante, en la investigación es más común que se utilice el MDE. Es importante mencionar que existen algunas diferencias en cuanto a los criterios de clasificación de los trastornos del ánimo, por ejemplo, en el CIE definen a los trastornos depresivos como alteraciones del humor o afectividad que tiende a la depresión o a la euforia (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de Trastornos del Humor de la Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE-11 (Organización Mundial de la Salud, 2019).

Clasificación	Subtipo	Características
Episodio depresivo Disminución de ánimo, energía, interés, concentración, apetito y peso; baja capacidad de disfrutar, falta de autoestima, ideas de culpa y sentimiento de inutilidad, retraso psicomotor, agitación.	Episodio único leve depresivo leve	Cumplen los requisitos de un episodio. Un individuo con un episodio depresivo leve, normalmente tiene algún grado de dificultad, aunque no considerable, para continuar con el trabajo ordinario o las actividades sociales o domésticas, y no hay delirios ni alucinaciones.
	Episodio depresivo moderado sin síntomas psicóticos	Un episodio depresivo moderado, generalmente existe considerable dificultad para continuar con el trabajo ordinario y las actividades sociales o domésticas, pero el sujeto es capaz de funcionar en al menos algunas áreas.
	Episodio depresivo moderado con síntomas psicóticos	Un episodio depresivo moderado, generalmente tienen considerable dificultad para continuar con el trabajo ordinario y las actividades sociales o domésticas, pero el sujeto es capaz de funcionar al menos en algunas áreas. Existen delirios o alucinaciones.
	Episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos	En un episodio depresivo grave, muchos síntomas están presentes a un grado considerable o un gran número de síntomas depresivos de menor gravedad están presentes, y el individuo es incapaz de funcionar en lo personal, familiar, educacional, ocupacional o en otras áreas importantes, excepto en un grado muy limitado.
	Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos	La mayor parte de los síntomas de un episodio depresivo están presentes en un grado marcado, o un número menor de síntomas están presentes y se manifiestan en un grado intenso, y el individuo es incapaz de funcionar en lo personal, familiar, social, educativo, ocupacional o en otros dominios importantes, excepto en un grado muy limitado. Existen delirios o alucinaciones.
	Episodio único de gravedad no específica	Se cumplen los requisitos de un episodio depresivo, no hay antecedentes de episodios depresivos anteriores y no hay información suficiente para determinar la gravedad del episodio depresivo actual.
	Episodio único actualmente en remisión parcial	Ya no se cumplen todos los requisitos de definición de un episodio depresivo, pero permanecen algunos síntomas del estado de ánimo.
Trastorno depresivo recurrente (TDR) Episodios repetidos de depresión sin manía. Pueden existir episodios breves de hipomanía después de un episodio depresivo. La duración varía desde unas pocas semanas a varios meses.	Episodio único actualmente en remisión total	Se cumplen todos los requisitos de definición de un episodio depresivo y ya no hay síntomas significativos del estado de ánimo.
	Episodio actual leve	Se cumplen los requisitos de definición de trastorno depresivo recurrente y actualmente hay un episodio depresivo de un nivel de intensidad leve.
	Episodio moderado sin síntomas psicóticos	Episodios repetidos de depresión, episodio actual moderado y sin antecedentes de manía.
	Episodio moderado con síntomas psicóticos	Se cumplen los requisitos de definición del trastorno depresivo recurrente y actualmente hay un episodio depresivo de un nivel de gravedad moderado, con delirios o alucinaciones durante el episodio
	Episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos	Se cumplen los requisitos de definición del trastorno depresivo recurrente y actualmente hay un episodio depresivo de un nivel de gravedad moderado, pero no hay delirios ni alucinaciones durante el episodio.
	Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos	se cumplen los requisitos de definición del trastorno depresivo recurrente y el episodio actual es grave y hay delirios o alucinaciones durante el episodio
	Episodio actual, gravedad no especificada	Se cumplen los requisitos de definición de un episodio depresivo y hay antecedentes de episodios depresivos anteriores, pero no hay información suficiente para determinar la gravedad del episodio depresivo actual.
Trastorno distímico	TDR actualmente en remisión parcial	Los requisitos de definición completos de un episodio depresivo ya no se cumplen, pero se mantienen algunos síntomas del estado de ánimo.
	TDR actualmente en remisión completa	Se cumplen todos los requisitos de definición de un episodio depresivo y ya no hay síntomas significativos del estado de ánimo.
	Personalidad depresiva	Se caracteriza por un estado de ánimo depresivo persistente (es decir, que dura dos años o más), durante la mayor parte del día. En niños y adolescentes, el estado de ánimo depresivo puede manifestarse como una irritabilidad generalizada.

La reciente edición del MDE-V incluye como trastornos depresivos el trastorno de desregulación destructiva del estado de ánimo, el trastorno de depresión mayor, al trastorno depresivo persistente (distimia), el trastorno disfórico menstrual, el trastorno depresivo inducido por sustancias y el trastorno depresivo inducido por otra afección, dejando fuera el trastorno bipolar (tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de trastornos depresivos del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, MDE-V (American Psychiatric Association, 2013)

Trastorno	Características y diagnóstico
Trastorno de desregulación destructiva del estado de ánimo	Rabietas verbales y agresión física que persisten durante la mayor parte del día por 12 o más meses.
Trastorno de depresión mayor	Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, pérdida del interés/placer por casi todas las actividades, variaciones en el peso y apetito, insomnio o hipersomnia, agitación o retraso psicomotor, fatiga, sentimiento de inutilidad, sentimientos de culpa, baja concentración, pensamientos de muerte recurrentes e intento de suicidio. Para su diagnóstico se deben presentar cinco o más síntomas (incluido el estado deprimido y pérdida de interés) por dos semanas.
Trastorno depresivo persistente (distimia)	Estado de ánimo deprimido durante la mayor parte del día durante un mínimo de dos años, poco apetito o sobrealimentación, insomnio o hipersomnia, fatiga, baja autoestima, desesperanza, falta de concentración o dificultad para tomar decisiones. Para su diagnóstico debe presentar dos o más de los síntomas, además de que el sujeto nunca ha estado sin los síntomas más de dos meses seguidos.
Trastorno disfórico premenstrual	Labilidad afectiva, irritabilidad, enfado, conflictos interpersonales, estado deprimido, desesperanza, ansiedad, pérdida de interés por actividades habituales, pérdida de energía y concentración, alteraciones en la alimentación, hipersomnia o insomnio, dolor articular o muscular, tumefacción mamaria o aumento de peso. Para su diagnóstico debe presentar al menos cinco síntomas durante la semana anterior al inicio de la menstruación y que se hayan presentado en la mayoría de los ciclos menstruales del año anterior.
Trastorno depresivo inducido por una sustancia / fármacos	Estado de ánimo deprimido, disminución del interés o placer por actividades cotidianas. Estos síntomas se presentan durante o poco después de la intoxicación o abstinencia de una sustancia o después de la exposición a un medicamento; o en su defecto la sustancia/medicamento produce los síntomas mencionados. Sólo se hace el diagnóstico cuando los síntomas predominan en el cuadro clínico y sean suficientemente graves para justificar la atención clínica.
Trastorno depresivo debido a otra afección médica	Periodo persistente de estado de ánimo deprimido, disminución notable de interés o placer por actividades, deterioro en lo social y laboral. Existencia de evidencia de que el trastorno es la consecuencia fisiopatológica directa de otra afección médica.
Otro trastorno depresivo especificado	Predominan síntomas característicos de un trastorno depresivo causando malestar clínico y deterioro social y laboral. Aunque no cumple con los criterios de los trastornos ya antes mencionados.

Etiología

Una de las primeras hipótesis que trataban de explicar la fisiopatología de la depresión fue la “hipótesis de las monoaminas”. Las investigaciones a nivel clínico reportaron que la reserpina, utilizada como un tratamiento para la hipertensión, generaba síntomas depresivos cuando el consumo era crónico, ya que la reserpina se une de manera irreversible a las vesículas que contienen neurotransmisores monoaminérgicos (dopamina, noradrenalina y serotonina) generando una disminución drástica de las concentraciones de estas sustancias a nivel de sinapsis (Leith & Barrett, 1980). Esto permitió proponer que las causas de la depresión mayor podrían ser las alteraciones a nivel de síntesis, liberación o degradación de las monoaminas.

La teoría de las monoaminas se fortaleció con la llegada de los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la enzima monoaminoxidasa (IMAO's), ya que su mecanismo de acción incluye la inhibición de los transportadores de la recaptación de los neurotransmisores o la degradación de los mismos, respectivamente; es decir, estos fármacos incrementaban los niveles de monoaminas en la hendidura sináptica. Más tarde, a finales del siglo XX, surgió una nueva clase de antidepresivos que presentaban una mayor selectividad y menor cantidad de efectos secundarios al ser comparados con los antidepresivos tricíclicos. Dentro de esta nueva clase de antidepresivos encontramos la fluoxetina, un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina (ISRS). No obstante, los efectos terapéuticos de estos fármacos se aprecian hasta las tres o cuatro semanas de tratamiento, de tal manera que no explica el hecho de que algunos pacientes con depresión mayor respondan al tratamiento farmacológico con un tipo de antidepresivo en específico y otros pacientes no lo hagan. Probablemente este hecho se explique por la variabilidad existente en los mecanismos de acción del fármaco. Estas evidencias sugerían entonces que la fisiopatología del trastorno de depresión mayor era aún más compleja de lo que se consideraba anteriormente (Willner et al., 2013).

Es importante mencionar que los factores que desencadenan los episodios depresivos provienen de la presencia de estrés psicológico o físico. Como se sabe,

la respuesta de estrés está regulada por el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA), de tal manera que, ante una situación determinada existe un incremento de cortisol periférico para afrontar dicho evento de manera adecuada. Sin embargo, en pacientes con depresión mayor, se ha detectado que el eje HPA es disfuncional ya que existe un incremento en los niveles del factor liberador de corticotropina (CRF) y de cortisol. Por esta razón el CRF ha sido considerado un biomarcador importante para el diagnóstico de la depresión (Sher et al., 2013).

Recientemente, se ha reportado que la hipercortisolemia está más asociada a la depresión mayor severa que a otras variantes, por el contrario, los niveles de cortisol se mantienen basales en la depresión atípica y leve (Nandam et al., 2020). Desde el punto de vista neuroanatómico, algunos estudios indican que el exceso de glucocorticoides está asociado al decremento del volumen de estructuras cerebrales involucradas en procesos emocionales y cognitivos, tal es el caso del hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal. A su vez, este proceso de atrofia y pérdida de células nerviosas y gliales contribuyen de forma importante al proceso fisiopatológico de los trastornos depresivos y trastornos relacionados con el estrés (Dean & Keshavan, 2017).

Algunos componentes del sistema inmunitario como las citocinas proinflamatorias participan en funciones cerebrales como la cognición. Las citocinas atraviesan la barrera hematoencefálica y participan en la regulación del metabolismo, así como en la degradación de los neurotransmisores. Generalmente, las citocinas promueven la activación de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), la cual participa en el catabolismo del triptófano (aminoácido precursor de la serotonina) para generar ácido quinurénico. De este modo, las citocinas pueden activar la vía de proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK) para incrementar la expresión de los transportadores de recaptación de serotonina (SERT), noradrenalina (NAT) y dopamina (DAT). En ambos casos el resultado principal es un decremento de la disponibilidad de las monoaminas en la hendidura sináptica (C.-H. Liu et al., 2019; Miller & Raison, 2016). Por tanto, estos hallazgos

evidencian que la disfunción del eje HPA, así como la presencia de eventos inflamatorios son factores que contribuyen en el deterioro del tejido cerebral.

De forma contrastante, la exposición prolongada al estrés induce un decremento de neurotrofinas, principalmente el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, siglas en inglés), en estructuras como el hipocampo y la corteza prefrontal (Castrén & Rantamäki, 2010). Esta neurotrofina se encuentra implicada en procesos de neuroplasticidad, crecimiento neuronal, así como en el mantenimiento de circuitos nerviosos involucrados en procesos cognitivos y emocionales (Phillips, 2017). Lo interesante es que en pacientes con depresión mayor existe un decremento de los niveles de BDNF en la corteza prefrontal y el hipocampo, lo cual también está asociado a un decremento del volumen del hipocampo y de la corteza entorrinal (Ray et al., 2011; Steffens et al., 2000). Por consiguiente, el tratamiento con ISRS, o noradrenalina (ISRN) incrementan los niveles periféricos de BDNF en suero después de un periodo de 2 a 12 semanas, siendo la sertralina uno de los antidepresivos que incrementa los niveles de BDNF en un tiempo corto (Zhou et al., 2017).

Como podemos ver, los mecanismos fisiopatológicos de la depresión son complejos, motivo por el cual resultan necesarios más estudios que permitan explicar de forma más integrativa las bases biológicas de la enfermedad, ya que en la medida en que se conozca más acerca de la dinámica molecular, se contará con una mayor posibilidad de diseñar estrategias terapéuticas que permitan mitigar esta enfermedad.

Epidemiología

En el 2017 la World Health Organization reportó que existen 322 millones de personas con depresión en el mundo, siendo las mujeres las más afectadas (5.1 %) en comparación con los hombres (3.6%). Por su parte, estas cifras podrían estar asociadas a factores biológicos, psicológicos e incluso socioculturales de la población que se analice. Por ejemplo, existe una mayor prevalencia de depresión en países con mayores ingresos (37.7%) en comparación con aquellos países con

un ingreso medio-bajo (53.3%); aunque, desde el punto de vista biomédico el transcurso de éste trastorno psiquiátrico resulta crónico y recurrente, pareciendo ser un problema de salud independiente de la ubicación geográfica del país (Kessler & Bromet, 2013). Es por esto, que la posibilidad de que las personas de una población en cualquier lugar del mundo tiendan a presentar un episodio depresivo alguna vez en su vida, es más común de lo que pensamos, en otras palabras, el riesgo que presenta una persona de padecer depresión a lo largo de la vida es del 15% al 18% (Bromet et al., 2011).

De acuerdo a estas cifras, a pesar de que la tasa de prevalencia de la depresión alcanza su punto máximo en mujeres y hombres entre los 55 y 74 años, también puede ocurrir, pero en menor medida, en niños y adolescentes menores de 15 años (World Health Organization, 2017). Datos interesantes muestran que el primer episodio de depresión es más frecuente que suceda antes de los 20 años de edad (40%); aunque también es posible que el primer episodio ocurra hasta los 40 años de vida. El riesgo de padecer la enfermedad incrementa aún más en personas que ya han presentado algún episodio depresivo en su vida (Moffitt et al., 2010). Al respecto, se ha reportado que el 56% de los pacientes que tuvieron remisión por 2 años experimentaron recurrencia, mientras que el 43% continuó en remisión. Asimismo, la recurrencia ha permitido predecir características en pacientes que las presentaban; por ejemplo, al analizar el historial de los pacientes que presentaban recurrencia ya contaban con un primer episodio depresivo en edades tempranas. Por lo general los datos provenían de mujeres con altos niveles de estrés y con un bajo apoyo social, lo cual incrementaba su incapacidad para recuperarse totalmente. Al mismo tiempo, la presencia de síntomas como la ideación suicida y altos niveles de tristeza fueron síntomas importantes que ayudaron a detectar una posible recurrencia en estos pacientes (Deng et al., 2018).

Diagnóstico y evaluación

El diagnóstico del trastorno depresivo mayor se basa en las experiencias del paciente, el comportamiento que reportan sus familiares y amistades, y de forma más objetiva la evaluación del estado mental. Los síntomas de este trastorno inician

a presentarse entre los 20 y 30 años de edad; sin embargo, su mayor expresión se da entre los 30 y los 40 años de edad. Al respecto, se sabe que la edad es un factor importante que dicta el tipo de tratamiento al cual debe ser sometido el paciente, con el fin de mejorar la calidad de vida y la forma de enfrentarlo. En adultos mayores, las estrategias de tratamiento por lo general se basan únicamente en el uso de antidepresivos, aunque no debería ser así. Mientras que, en pacientes jóvenes el especialista puede recomendar una estrategia que va más allá del aspecto biológico de la enfermedad, por ejemplo, en esta población el tratamiento se complementa con terapias psicológicas o incluso la meditación.

Como es evidente, la organización del cerebro varía de acuerdo a la edad, motivo por el cual los síntomas también son diferentes; en niños, la depresión es identificada con un estado de ánimo irritable, apego a sus padres y ansiedad de separación de los mismos; en adolescentes los síntomas conductuales más frecuentes son el abuso de sustancias, promiscuidad, conducta antisocial y bajo rendimiento escolar. Sin embargo, en adultos mayores puede incluir la idea recurrente de suicidio (Mehler-Wex & Kölch, 2008).

La evaluación del trastorno depresivo incluye un examen del estado mental, tomando en cuenta parámetros como el estado de ánimo actual de la persona y el contenido de sus pensamientos, es decir, la presencia de pensamientos de desesperanza, pesimismo o suicidio, la ausencia de pensamientos o planes positivos, e inclusive como la presencia de autolesiones. Para ello, los manuales (MDE-V y CIE-10) resultan de gran ayuda para identificar la sintomatología de forma adecuada, sobre todo los síntomas cardinales: el estado deprimido y la presencia de anhedonia. Pero, además, existen pruebas psicométricas, que permiten detectar depresión en los pacientes, tal es el caso de 'la prueba de salud del paciente-9', la cual es un instrumento de detección de depresión ampliamente utilizado en ámbitos no psiquiátricos. Cabe destacar que la sensibilidad de las pruebas psicométricas puede variar debido a diferentes factores, por lo que se recomienda seleccionar aquella que sea más sensible dependiendo de las características del paciente (El-Den et al., 2018). No obstante, para obtener un mejor resultado y emplear un

tratamiento eficaz, la evaluación psicométrica podría complementarse con la identificación y medición de biomarcadores que corroboren el diagnóstico.

Factores de medición en los trastornos depresivos

Biomarcadores

El cobre es uno de los elementos necesarios para el correcto desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso central. Recientemente, se ha sugerido que el cobre podría servir como una especie de biomarcador del trastorno de depresión mayor; esto debido a que se ha detectado que en pacientes con depresión mayor existe una disminución del 11% de los niveles de cobre al compararse con los niveles de individuos control (Styczeń et al., 2016). El papel del cobre en este tipo de enfermedad aun no es muy clara, ya que existen otros estudios que sugieren que los niveles de cobre detectados en pacientes con depresión mayor son más altos en comparación con sujetos control, pudiendo estar relacionados con alteraciones a nivel neuronal en áreas del cerebro como la corteza prefrontal y el núcleo lentiforme (Liu et al., 2020).

Otro compuesto químico que ha sido foco de atención para el diagnóstico del trastorno de depresión mayor es la L-Acetil-Carnitina (LAC). Este compuesto orgánico constituye un importante transportador en la membrana interna de la mitocondria y permite que los ácidos grasos de cadena larga sean metabolizados de forma eficiente. Teniendo en cuenta que la LAC acelera el metabolismo de las células, así como su participación en la función mitocondrial, ha sido considerada una molécula neuroprotectora. En pacientes diagnosticados con trastorno de depresión mayor se ha encontrado una deficiencia de LAC; por lo tanto, la deficiencia de este compuesto ha permitido proponer un posible endofenotipo de la depresión, caracterizado además por antecedentes de trauma infantil, así como con la gravedad de la depresión y su expresión a una edad más temprana (Nasca et al., 2018).

Uno de los factores neurotróficos especialmente asociado a procesos de la plasticidad cerebral es el denominado BDNF. Este factor neurotrófico también ha sido propuesto, en algunos estudios clínicos, como un posible biomarcador

biológico para la detección de depresión, ya que sus niveles en suero y plasma de pacientes con depresión mayor son significativamente bajos. No obstante, los pacientes que reciben un tratamiento farmacológico con antidepresivos presentan niveles basales de BDNF (Gururajan et al., 2016). Datos provenientes de modelos animales son consistentes con las observaciones en humanos, dado que la exposición a diferentes estresores promueve un decremento de los niveles de BDNF a nivel cerebral específicamente en el hipocampo. A su vez, éste decremento podría estar asociado a la reducción del volumen hipocampal que ha sido observado en pacientes con depresión mayor (Duman, 2014). Por fortuna, cada vez existe más evidencia que apoya la medición de BDNF como un marcador importante de éste trastorno psiquiátrico.

Como ya se ha mencionado, dentro de la fisiopatología de la depresión, se encuentra la disrupción del eje HPA; al respecto, se sabe que la desregulación del HPA promueve un incremento de la concentración de la hormona liberadora de corticotropina y de cortisol, incluyendo la alteración del ritmo circadiano de secreción de cortisol como un mecanismo de compensación que presenta el organismo ante dicho desequilibrio (Schmidt et al., 2011). Estudios *postmortem* realizados en cerebros de individuos diagnosticados con la enfermedad han demostrado que existe una menor expresión de los receptores de glucocorticoides en estructuras cerebrales del sistema límbico (Klok et al., 2011), sugiriendo a estas sustancias como posibles biomarcadores para la detección de la enfermedad. Asimismo, la presencia de citocinas como IL-1, IL-6, IL-4, IL-10, TNF- α sugiere que el proceso de inflamación tiene un papel importante en la fisiopatología de la depresión, ya que estos componentes pueden regular el metabolismo de neurotransmisores monoaminérgicos y glutamatérgicos, además de regular la neurogénesis. En pacientes con depresión mayor los niveles de estas citocinas proinflamatorias se encuentran elevados, sin embargo, se sabe que posterior al tratamiento con antidepresivos la concentración de citocinas regresan a sus niveles basales (Young et al., 2014). En este sentido, estos componentes cumplen con un uso potencial como marcadores biológicos para el diagnóstico de depresión. Cabe destacar que los niveles elevados de citocinas han sido asociados con la ideación suicida en

algunos cuadros clínicos de depresión, de forma particular en aquellos pacientes que presentan resistencia al tratamiento farmacológico con antidepresivos. Mientras que el incremento de los niveles de la IL-6 y la proteína C-reactiva es principalmente asociada a cuadros de depresión melancólica (Karlović et al., 2012).

Con el afán de facilitar el diagnóstico de trastornos depresivos, cada vez más se analizan diferentes sustancias que puedan tener un uso potencial como marcadores biológicos de la depresión mayor. Este campo resulta interesante y con un futuro muy prometedor, sin embargo, es pertinente mencionar que al tratarse de una enfermedad psiquiátrica heterogénea, el cuadro clínico de la depresión puede tener un amplio espectro de variación, complicando a su vez su clasificación y su evaluación.

Fatores genéticos

Como ya se ha mencionado, el trastorno depresivo es una enfermedad de tipo multifactorial, por lo tanto, también cuenta con un componente genético. Este último ha sido analizado en gemelos monocigóticos indicando que entre el 40 y 50% de carga genética total es heredable. Así también, se ha demostrado que dentro del árbol genealógico de familias, en donde algún miembro presentó un cuadro depresivo, la descendencia posee un alto riesgo de desarrollar depresión mayor en algún momento de su vida (Hacimusalar & Eşel, 2018; Lohoff, 2010). En las últimas décadas, se han identificado diversos genes que podrían estar implicados en la fisiopatología de la depresión. Por ejemplo, existe evidencia del polimorfismo en genes asociados al transportador de serotonina, al receptor 5HT_{1A} así como a las enzimas monoaminoxidasa y triptófano hidroxilasa (TPH2), razón por la cual se ha especulado sobre la relación entre el gen que codifica la proteína transportadora de serotonina (5-HTT) y las mutaciones puntuales encontradas en sujetos experimentales que presentan síntomas de depresión (Caspi et al., 2003). Por otra parte, el polimorfismo (44-pb) en la región promotora del gen (5-HTTLPR) del transportador de serotonina, se ha asociado con la respuesta dada ante el tratamiento farmacológico con ISRS. Esta evidencia brinda una predicción de la respuesta que los pacientes puedan mostrar ante un tratamiento farmacológico

dado, así como a la remisión del trastorno psiquiátrico en pacientes diagnosticados con depresión mayor (Serretti et al., 2007). De forma complementaria, en pacientes con éste trastorno psiquiátrico se ha logrado determinar un polimorfismo funcional en el gen TPH2 (Arg441His); dicho polimorfismo se ha asociado con alteraciones en la síntesis de serotonina (Lohoff, 2010; Zhang et al., 2005).

Como podemos darnos cuenta, aún existe un camino largo para esclarecer las pautas del control genético de las enfermedades psiquiátricas, debido a que la mayoría de los resultados no son consistentes con otros estudios, tal es el caso de la depresión mayor. No obstante, la generación de conocimiento sobre el componente genético constituirá en un futuro no muy lejano una herramienta valiosa tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la depresión mayor de forma asertiva e incluso personalizada.

Pruebas estandarizadas

Actualmente, la forma de clasificar el trastorno depresivo se ha enfocado en la diferenciación de los subtipos a través de la identificación de síntomas característicos, además del empleo de criterios de inclusión y/o exclusión. En este aspecto, los indicadores estandarizados que permiten distinguir las variantes de este trastorno psiquiátrico, es el MED-V y CIE-11. Desde luego, se han desarrollado otros instrumentos de evaluación con el fin de detectar indicios de depresión en niños, adolescentes, adultos y adultos mayores. El objetivo del empleo de estos instrumentos psicométricos es detectar, de forma complementaria, la presencia o ausencia de los criterios y características de diagnóstico descritos en los manuales ya existentes. El inconveniente de este tipo de herramientas es la dificultad para obtener una sensibilidad de alto grado, así como su validación al ser utilizada en una población en particular.

Cabe destacar que algunas de las escalas más importantes y más utilizadas en la clínica e investigación, abarcan varios niveles y edades. Por ello, para poder utilizarlas de forma adecuada y acertada es importante dilucidar qué es lo que se busca con el instrumento, además de verificar que el instrumento haya sido validado para la población a la cual se desea aplicar. A continuación, en la tabla 3 se

describen algunos de los diferentes instrumentos de evaluación para el diagnóstico de la depresión dependiendo de la edad del individuo.

Tabla 3. Instrumentos de evaluación para el diagnóstico de depresión.

Prueba	Descripción	Edad	Cita
Inventario de depresión de Beck	Prueba de 21 elementos con respuestas múltiples. Se utiliza para detectar componentes cognitivos, afectivos conductuales y somáticos de la depresión, así como el nivel de severidad.	13 a 80 años	Beck et al., 1961; Osman et al., 2004
Escala de depresión del centro de estudios epidemiológicos	Actualmente es utilizada en entornos de atención primaria. Se caracteriza por presentar 20 elementos de autoinforme calificados en una escala de 4 puntos. Sirve para medir si existió una experiencia de depresión una semana previa a la evaluación.	6 años hasta edad adulta	Saracino et al., 2018
Escala de calificación de Hamilton para la depresión	Se utiliza para detectar depresión en individuos antes, durante y después de un tratamiento. Contiene 21 elementos, pero se califica en función de los primeros 17 elementos y se califica en escala de 5 a 3 puntos.	Adultos	Trajković et al., 2011
Escala de depresión de Montgomery-Åsberg	Mide la severidad de depresión en adultos mayores de 18 años. Cuenta con 10 elementos y se califican en una escala de 0 a 6.	18 años en adelante	Davidson et al., 1986
Inventario revisado de resolución de problemas sociales	Es un autoinforme que explora las fortalezas o debilidades de resolución de problemas sociales que puedan presentar las personas. Constan de 52 preguntas, aunque existe una versión de 25 preguntas.	13 años en adelante	D'Zurilla & Nezu, 1990
Sistema de evaluación de comportamiento para niños	Evalúa trastornos emocionales, la personalidad y el comportamiento. El comportamiento lo evalúa desde tres vertientes: maestro, padre y yo. Consta de cinco formularios de calificación con tres escalas.	2-21 años	Merenda, 1996
Perfiles de comportamiento infantil	Esta prueba fue diseñada para detectar información de competencia social y problemas de comportamiento. Es un cuestionario aplicados a padres. Existen versiones que incluyen el informe del maestro y el autoinforme del joven.	6 a 18 años	Kariuki et al., 2016
Inventario de depresión infantil	Es una modificación del inventario de depresión de Beck. Evalúa gravedad de depresión en niños y adolescentes. Además, evalúa problemas emocionales y funcionales. Tiene tres formularios para calificar de manera separada, el de los padres con 17 elementos, el de los maestros con 12 elementos y el autoinforme con 28 elementos.	7-17 años	Sun & Wang, 2015
Escala de calificación de la depresión infantil	Mide cambios en síntomas depresivos en niños. No obstante, se ha validado también en adolescentes. Es una adecuación de la escala de Hamilton.	6-12 años	Mayes et al., 2010
Escala de depresión geriátrica	Esta prueba detecta y mide la depresión en adultos mayores. Contiene 30 elementos con dos elecciones de respuesta: "sí" o "no". Se usa para personas con disfunción cognitiva. Se mide en el individuo en un período de tiempo específico.	Adultos mayores	Lopez et al., 2010

Perspectivas de atención

Terapias farmacológicas

Básicamente, las estrategias fármaco-terapéuticas para tratar la depresión mayor se basan en el uso de fármacos que actúan directamente sobre los sistemas de

neurotransmisión monoaminérgicos. Sin duda, la primera elección con fines terapéuticos son los antidepresivos de segunda generación tales como los ISRS (fluoxetina, paroxetina, sertralina) y los inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina y serotonina (IRSN) como la venlafaxina. Este criterio de selección además, coincide con el predominio de estas sustancias en el mercado y a los escasos efectos secundarios (Artigas, 2013; Vermeiden et al., 2017). En segundo lugar se encuentran los antidepresivos tricíclicos (imipramina, clomipramina) los cuales corresponden al grupo de fármacos que brindan una gran efectividad para atenuar los síntomas depresivos, pero dicha efectividad viene acompañada de efectos colaterales tales como toxicidad cardíaca y efectos neurales colinérgicos (mareos, visión borrosa y somnolencia), por mencionar algunos (Pereira & Hiroaki-Sato, 2018). En tercer lugar se encuentran los fármacos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO's), los cuales se consideran eficaces en cuanto al resultado del tratamiento y seguros en cuanto a la presentación de efectos secundarios (Shulman et al., 2013).

Cabe mencionar que, con el avance en el estudio de los mecanismos fisiopatológicos de la depresión, la atención se ha centrado en el funcionamiento del sistema glutamatérgico como sitio blanco de algunas moléculas con actividad antidepresiva, tal es el caso de la ketamina (antagonista no selectivo del receptor NMDA); cuyo mecanismo parece estar relacionado con la modulación del sistema monoaminérgico, el incremento de niveles de glutamato y el incremento de los niveles de BDNF. Sin duda, la ketamina es uno de los fármacos cuyo efecto terapéutico es rápido en comparación con los grupos previamente mencionados donde los efectos terapéuticos se pueden observar hasta la tercera o cuarta semana de tratamiento. Debido a que los ensayos clínicos han mostrado eficacia y sobre todo tolerabilidad en los pacientes con depresión resistente y con ausencia de ideación suicida, la *Food and Drug Administration* ha aprobado en el mercado la presentación de esketamina por vía de administración intranasal (Blackburn, 2019; Scheuing et al., 2015).

Hoy en día, existen diferentes estrategias farmacológicas para tratar los diversos cuadros clínicos que se presentan en la depresión, éstas se basan en: la

manipulación de la dosis, el cambio del agente antidepresivo, la implementación de combinaciones de antidepresivos e incluso la implementación en la terapia del uso de algún fármaco que mejore la eficacia del antidepresivo (Perez-Caballero et al., 2019). A pesar de ello, actualmente existen otras estrategias de terapias no farmacológicas tales como la terapia cognitivo-conductual y el uso de medicina alternativa (herbolaria), que han demostrado un efecto favorable en pacientes con depresión mayor (Chen & Shan, 2019).

Terapias no farmacológicas

Es importante recalcar que las terapias con antidepresivos pueden traer consigo efectos colaterales del fármaco, es decir, generar dependencia o efectos adversos en la salud, por esta razón es muy frecuente que los pacientes que sufren depresión prefieran un tratamiento de tipo no farmacológico. En estos casos los pacientes recurren a intervenciones terapéuticas diferentes como: la medicina complementaria, la alternativa, terapias de intervención biológica e incluso la medicina naturopática. Al respecto, existen estudios que han evaluado la eficacia de los tratamientos no farmacológicos, al ser comparados con la terapia cognitivo conductual, terapias integrativas o psicodinámicas, y de manera interesante el uso de estas nuevas técnicas parece tener una eficacia similar a los resultados mostrados con el uso de antidepresivos de segunda generación. En contra parte, las terapias alternativas (acupuntura, herbolaria, omega-3, s-adenosil-l-metionina, planta de San Juan) carecen de eficacia terapéutica al ser comparados con los tratamientos basados en antidepresivos (Gartlehner et al., 2017). Sin embargo, otro estudio reportó que las terapias cognitivo conductual, naturopática (acupuntura, herbolaria, omega-3, vitaminas) y terapias de intervención biológica (electroconvulsiva y estimulación transcraneal) son capaces de reducir los síntomas depresivos en comparación con terapias farmacológicas, mientras que la intervención únicamente a través de terapia psicológica y/o física carecen de ese efecto.

A pesar de que este tipo de terapias muestran tonos de eficacia terapéutica, desde el punto de vista de la severidad del trastorno (principalmente la depresión

severa), la terapia farmacológica continúa siendo la más adecuada. Sumado a ello, deja mucho que desear el hecho de que aún no se ha dilucidado en su totalidad el efecto de las terapias no farmacológicas sobre la respuesta clínica y la remisión del trastorno depresivo (Farah et al., 2016).

Conclusiones

Los trastornos depresivos constituyen un grupo de enfermedades psiquiátricas de naturaleza heterogénea, donde el más estudiado y representativo es el trastorno de depresión mayor. Actualmente, tanto la investigación básica como la investigación clínica han brindado evidencias relacionadas con los mecanismos neurobiológicos que subyacen a la depresión, dentro de ellos se incluyen elementos neuroendocrinos, inmunológicos, neuroanatómicos, neurofisiológicos y genéticos. Estas evidencias muestran lo complejo que resulta ser la evaluación, el diagnóstico y la elección de estrategias de tratamiento de los trastornos depresivos, ya sea con la intervención de terapias farmacológicas o no-farmacológicas. No obstante, la búsqueda de los mecanismos fisiopatológicos de la depresión ha permitido detectar moléculas que pueden ser utilizadas como marcadores biológicos y, de manera potencial servir como herramientas que faciliten el diagnóstico como complemento de las pruebas psicométricas. Finalmente, en la medida en que se conozca más acerca de la depresión, se podrán desarrollar más y mejores estrategias de diagnóstico que conlleven al desarrollo de tratamientos farmacológicos más eficaces y selectivos para la población afectada con esta enfermedad.

Referencias

- American Psychiatric Association., 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington, Virginia.
- Artigas, F. (2013). Serotonin receptors involved in antidepressant effects. *Pharmacology & Therapeutics*, 137(1), 119–131. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.09.006>
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*, 4(6), 561–571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>

- Blackburn, T. P. (2019). Depressive disorders: Treatment failures and poor prognosis over the last 50 years. *Pharmacology Research & Perspectives*, 7(3), e00472. <https://doi.org/10.1002/prp2.472>
- Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., Iwata, N., Karam, A. N., Kaur, J., Kostyuchenko, S., Lépine, J.-P., Levinson, D., Matschinger, H., Mora, M. E. M., Browne, M. O., Posada-Villa, J., ... Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, 9(1), 90. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-90>
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., & Poulton, R. (2003). Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science*, 301(5631), 386–389. <https://doi.org/10.1126/science.1083968>
- Castrén, E., & Rantamäki, T. (2010). The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. *Developmental Neurobiology*, 70(5), 289–297. <https://doi.org/10.1002/dneu.20758>
- Chen, C., & Shan, W. (2019). Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Psychiatry Research*, 281, 112595. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112595>
- Davidson, J., Turnbull, C. D., Strickland, R., Miller, R., & Graves, K. (1986). The Montgomery-Åsberg Depression Scale: Reliability and validity. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 73(5), 544–548. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1986.tb02723.x>
- Dean, J., & Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry*, 27, 101–111. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>
- Deng, Y., McQuoid, D. R., Potter, G. G., Steffens, D. C., Albert, K., Riddle, M., Beyer, J. L., & Taylor, W. D. (2018). Predictors of recurrence in remitted late-life depression. *Depression and Anxiety*, 35(7), 658–667. <https://doi.org/10.1002/da.22772>
- Duman, R. S. (2014). Neurobiology of Stress, Depression, and Rapid Acting Antidepressants: Remodeling Synaptic Connections. *Depression and Anxiety*, 31(4), 291–296. <https://doi.org/10.1002/da.22227>

- D’Zurilla, T. J., & Nezu, A. M. (1990). Development and preliminary evaluation of the Social Problem-Solving Inventory. *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 2(2), 156–163. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.2.2.156>
- El-Den, S., Chen, T. F., Gan, Y.-L., Wong, E., & O’Reilly, C. L. (2018). The psychometric properties of depression screening tools in primary healthcare settings: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 225, 503–522. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.060>
- Farah, W. H., Alsawas, M., Mainou, M., Alahdab, F., Farah, M. H., Ahmed, A. T., Mohamed, E. A., Almasri, J., Gionfriddo, M. R., Castaneda-Guarderas, A., Mohammed, K., Wang, Z., Asi, N., Sawchuk, C. N., Williams, M. D., Prokop, L. J., Murad, M. H., & LeBlanc, A. (2016). Non-pharmacological treatment of depression: A systematic review and evidence map. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 21(6), 214–221. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2016-110522>
- Gartlehner, G., Wagner, G., Matyas, N., Titscher, V., Greimel, J., Lux, L., Gaynes, B. N., Viswanathan, M., Patel, S., & Lohr, K. N. (2017). Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: Review of systematic reviews. *BMJ Open*, 7(6), e014912. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014912>
- Gururajan, A., Clarke, G., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2016). Molecular biomarkers of depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 64, 101–133. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.011>
- Hacimusalar, Y., & Eşel, E. (2018). Suggested Biomarkers for Major Depressive Disorder. *Archives of Neuropsychiatry*, 55(3), 280–290. <https://doi.org/10.5152/npa.2017.19482>
- Kariuki, S. M., Abubakar, A., Murray, E., Stein, A., & Newton, C. R. J. C. (2016). Evaluation of psychometric properties and factorial structure of the pre-school child behaviour checklist at the Kenyan Coast. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 10(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s13034-015-0089-9>
- Karlović, D., Serretti, A., Vrkić, N., Martinac, M., & Marčinko, D. (2012). Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF- α and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features. *Psychiatry Research*, 198(1), 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.12.007>

- Kessler, R. C., & Bromet, E. J. (2013). The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Annual Review of Public Health*, 34(1), 119–138. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409>
- Klok, M. D., Alt, S. R., Irurzun Lafitte, A. J. M., Turner, J. D., Lakke, E. A. J. F., Huitinga, I., Muller, C. P., Zitman, F. G., Ronald de Kloet, E., & DeRijk, R. H. (2011). Decreased expression of mineralocorticoid receptor mRNA and its splice variants in postmortem brain regions of patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 45(7), 871–878. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.12.002>
- Leith, N. J., & Barrett, R. J. (1980). Effects of chronic amphetamine or reserpine on self-stimulation responding: Animal model of depression? *Psychopharmacology*, 72(1), 9–15. <https://doi.org/10.1007/BF00433801>
- Liu, C.-H., Zhang, G.-Z., Li, B., Li, M., Woelfer, M., Walter, M., & Wang, L. (2019). Role of inflammation in depression relapse. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1), 90. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1475-7>
- Liu, X., Zhong, S., Li, Z., Chen, J., Wang, Y., Lai, S., Miao, H., & Jia, Y. (2020). Serum copper and zinc levels correlate with biochemical metabolite ratios in the prefrontal cortex and lentiform nucleus of patients with major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 99, 109828. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109828>
- Lohoff, F. W. (2010). Overview of the Genetics of Major Depressive Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 12(6), 539–546. <https://doi.org/10.1007/s11920-010-0150-6>
- Lopez, M. N., Quan, N. M., & Carvajal, P. M. (2010). A psychometric study of the Geriatric Depression Scale. *European Journal of Psychological Assessment*, 26(1), 55–60. <https://doi.org/10.1027/1015-5759/a000008>
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet*, 392(10161), 2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Mayes, T. L., Bernstein, I. H., Haley, C. L., Kennard, B. D., & Emslie, G. J. (2010). Psychometric Properties of the Children's Depression Rating Scale–Revised in Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 20(6), 513–516. <https://doi.org/10.1089/cap.2010.0063>
- Mehler-Wex, C., & Kölch, M. (2008). Depression in Children and Adolescents. *Deutsches Ärzteblatt International*, 105(9), 149–155. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2008.0149>

- Merenda, P. F. (1996). BASC: Behavior Assessment System for Children. *Measurement and Evaluation in Counseling and Development*, 28(4), 229–232.
- Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews. Immunology*, 16(1), 22–34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
- Moffitt, T. E., Caspi, A., Taylor, A., Kokaua, J., Milne, B. J., Polanczyk, G., & Poulton, R. (2010). How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychological Medicine*, 40(6), 899–909. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991036>
- Nandam, L. S., Brazel, M., Zhou, M., & Jhaveri, D. J. (2020). Cortisol and Major Depressive Disorder—Translating Findings From Humans to Animal Models and Back. *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00974>
- Nasca, C., Bigio, B., Lee, F. S., Young, S. P., Kautz, M. M., Albright, A., Beasley, J., Millington, D. S., Mathé, A. A., Kocsis, J. H., Murrough, J. W., McEwen, B. S., & Rasgon, N. (2018). Acetyl-L-carnitine deficiency in patients with major depressive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(34), 8627–8632. <https://doi.org/10.1073/pnas.1801609115>
- Organización Mundial de la Salud (04-2019). Clasificación Internacional de Enfermedades, 11.a revisión. <https://icd.who.int/es>
- Osman, A., Kopper, B. A., Barrios, F., Gutierrez, P. M., & Bagge, C. L. (2004). Reliability and Validity of the Beck Depression Inventory—II With Adolescent Psychiatric Inpatients. *Psychological Assessment*, 16(2), 120–132. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.16.2.120>
- Pereira, V. S., & Hiroaki-Sato, V. A. (2018). A brief history of antidepressant drug development: From tricyclics to beyond ketamine. *Acta Neuropsychiatrica*, 30(6), 307–322. <https://doi.org/10.1017/neu.2017.39>
- Perez-Caballero, L., Torres-Sanchez, S., Romero-López-Alberca, C., González-Saiz, F., Mico, J. A., & Berrocoso, E. (2019). Monoaminergic system and depression. *Cell and Tissue Research*, 377(1), 107–113. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2978-8>

- Phillips, C. (2017). *Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection* [Review Article]. *Neural Plasticity*; Hindawi. <https://doi.org/10.1155/2017/7260130>
- Ray, M. T., Weickert, C. S., Wyatt, E., & Webster, M. J. (2011). Decreased BDNF, trkB-TK+ and GAD67 mRNA expression in the hippocampus of individuals with schizophrenia and mood disorders. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 36(3), 195–203. <https://doi.org/10.1503/jpn.100048>
- Saracino, R. M., Cham, H., Rosenfeld, B., & Nelson, C. J. (2018). Confirmatory Factor Analysis of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale in Oncology With Examination of Invariance Between Younger and Older Patients. *European Journal of Psychological Assessment*, 1–8. <https://doi.org/10.1027/1015-5759/a000510>
- Scheuing, L., Chiu, C.-T., Liao, H.-M., & Chuang, D.-M. (2015). Antidepressant mechanism of ketamine: Perspective from preclinical studies. *Frontiers in Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00249>
- Schmidt, H. D., Shelton, R. C., & Duman, R. S. (2011). Functional Biomarkers of Depression: Diagnosis, Treatment, and Pathophysiology. *Neuropsychopharmacology*, 36(12), 2375–2394. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.151>
- Serretti, A., Kato, M., De Ronchi, D., & Kinoshita, T. (2007). Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Molecular Psychiatry*, 12(3), 247–257. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001926>
- Sher, L., Oquendo, M. A., Burke, A. K., Cooper, T. B., & John Mann, J. (2013). Combined dexamethasone suppression–corticotrophin-releasing hormone stimulation test in medication-free major depression and healthy volunteers. *Journal of Affective Disorders*, 151(3), 1108–1112. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.049>
- Shulman, K. I., Herrmann, N., & Walker, S. E. (2013). Current Place of Monoamine Oxidase Inhibitors in the Treatment of Depression. *CNS Drugs*, 27(10), 789–797. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0097-3>
- Steffens, D. C., Byrum, C. E., McQuoid, D. R., Greenberg, D. L., Payne, M. E., Blitchington, T. F., MacFall, J. R., & Krishnan, K. R. R. (2000). Hippocampal volume in geriatric depression. *Biological Psychiatry*, 48(4), 301–309. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00829-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00829-5)

- Styczeń, K., Sowa-Kućma, M., Siwek, M., Dudek, D., Reczyński, W., Misztak, P., Szewczyk, B., Topór-Mądry, R., Opoka, W., & Nowak, G. (2016). Study of the Serum Copper Levels in Patients with Major Depressive Disorder. *Biological Trace Element Research*, 174(2), 287–293. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0720-5>
- Sun, S., & Wang, S. (2015). The Children's Depression Inventory in worldwide child development research: A reliability generalization study. *Journal of Child and Family Studies*, 24(8), 2352–2363. <https://doi.org/10.1007/s10826-014-0038-x>
- Trajković, G., Starčević, V., Latas, M., Leštarević, M., Ille, T., Bukumirić, Z., & Marinković, J. (2011). Reliability of the Hamilton Rating Scale for Depression: A meta-analysis over a period of 49 years. *Psychiatry Research*, 189(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.12.007>
- Vermeiden, M., Kamperman, A. M., Hoogendijk, W. J. G., Broek, W. W. van den, & Birkenhäger, T. K. (2017). A randomized clinical trial comparing two two-phase treatment strategies for in-patients with severe depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 136(1), 118–128. <https://doi.org/10.1111/acps.12743>
- Willner, P., Scheel-Krüger, J., & Belzung, C. (2013). The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10, Part 1), 2331–2371. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.12.007>
- Young, J. J., Bruno, D., & Pomara, N. (2014). A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 169, 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.07.032>
- Zhang, X., Gainetdinov, R. R., Beaulieu, J.-M., Sotnikova, T. D., Burch, L. H., Williams, R. B., Schwartz, D. A., Krishnan, K. R. R., & Caron, M. G. (2005). Loss-of-Function Mutation in Tryptophan Hydroxylase-2 Identified in Unipolar Major Depression. *Neuron*, 45(1), 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.014>
- Zhou, C., Zhong, J., Zou, B., Fang, L., Chen, J., Deng, X., Zhang, L., Zhao, X., Qu, Z., Lei, Y., & Lei, T. (2017). Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression. *PLoS ONE*, 12(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172270>