



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Potenciales estrategias en el tratamiento de la
depresión.**

Potencial strategies in depression treatment.

Autor: D. Manuel Grande Fernández

**Director/es: Dña. María Fuencisla
Pilar Cuéllar**

Santander, Mayo 2020

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	1
1. Definición DSM-V del trastorno depresivo mayor	2
2. Etiopatogenia y neurobiología de la depresión	3
2.1 Factores genéticos implicados en la depresión	4
2.2 Áreas implicadas	5
2.3 Hipótesis	7
3. Tratamientos actuales de la depresión	13
4. Estrategias para el manejo de la depresión resistente	14
5. Nuevos tratamientos y líneas potenciales para el tratamiento de la depresión	18
5.1 Ketamina	18
5.2 Antagonistas de las subunidades GluN2A y B del receptor NMDA	22
5.3 Fármacos antiinflamatorios/anticuerpos monoclonales/minociclina	23
5.4 Ácidos grasos Omega-3	29
5.5 Cannabidiol	32
5.6 Moduladores mitocondriales (melatonina, acetil-L-carnitina)	35
5.7 Potenciadores neurotróficos	36
5.8 Microbiota y probióticos	37
CONCLUSIONES	38
REFERENCIAS	39
AGRADECIMIENTOS	63

RESUMEN

El **trastorno depresivo mayor (MDD)** representa una de las principales causas de discapacidad, morbilidad y suicidio en todo el mundo. Aunque no se conoce su etiopatogenia, se propuso inicialmente la **hipótesis monoaminérgica** como principal causa. No obstante, con el tratamiento farmacológico de primera línea, basado en la inhibición de la recaptación de monoaminas, únicamente un tercio de los pacientes presenta mejoría, además de que empieza a hacer efecto pasadas 2-3 semanas. Es por esto que se han propuesto nuevas hipótesis que junto a la monoaminérgica, podrían explicar la fisiopatología del MDD. Unido a lo anterior, en esta revisión nos centraremos en los fármacos, que actuando a través de esas nuevas vías, han demostrado una potencial mejoría en **estudios preclínicos** con animales de experimentación y/o **clínicamente** en pacientes con MDD. Es cierto que existen terapias no farmacológicas, como la terapia electroconvulsiva (ECT), la estimulación magnética transcraneal (TMS) o la estimulación cerebral profunda (DBS), que se emplean en la actualidad como **potenciales estrategias** para el tratamiento de la depresión, pero en esta revisión nos centraremos en las estrategias farmacológicas.

Palabras clave: Trastorno depresivo mayor (MDD), antagonistas NMDA, antiinflamatorios, cannabinoides.

ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) represents one of the main causes of disability, morbidity, and suicide worldwide. Although its etiopathogenesis is not known, the **monoaminergic hypothesis** was initially proposed as the main cause. However, with first-line pharmacological treatment, based on the inhibition of monoamine reuptake, only a third of patients show improvement, in addition to starting to take effect after 2-3 weeks. This is why new hypotheses have been proposed that, together with monoaminergic, could explain the pathophysiology of MDD. In addition to the above, in this review we will focus on drugs, which acting through these new pathways, have shown potential improvement in **preclinical studies** with experimental animals and / or **clinically** in patients with MDD. It's true that there are non-pharmacological therapies, like electroconvulsive therapy (ECT), transcranial magnetic stimulation (TMS) or deep brain stimulation (DBS), that are currently used as **potential strategies** for the treatment of depression, but in this review we will focus on pharmacological strategies.

Key words: major depressive disorder (MDD), NMDA antagonists, anti-inflammatory, cannabinoids.

1. DEFINICIÓN DSM – V DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

La depresión es una enfermedad mental cuya prevalencia se estima en un 3-5% de la población, y a lo largo de la vida puede afectar al 10-20% de la población adulta, siendo el riesgo dos o tres veces mayor en mujeres. Afecta a más de 300 millones de personas en el mundo (World Health Organisation, 2017). Contribuye al 2,5% de la carga mundial de enfermedad, y es una de la principales causas de discapacidad en todo el mundo (Hay et al., 2017). Además, se asocia con mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y menor esperanza de vida (Chang et al., 2011; Laursen et al., 2016).

Los trastornos depresivos son enfermedades heterogéneas (Ferrari et al., 2017) e incluyen el trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo, el trastorno de depresión mayor (MDD), el trastorno depresivo resistente (distimia), el trastorno disfórico premenstrual, el trastorno depresivo inducido por una sustancia o medicamento, el trastorno depresivo debido a otra afección médica, otro trastorno depresivo especificado y otro trastorno depresivo no especificado. El rasgo común es la presencia de tristeza, vacío o irritabilidad acompañado de cambios somáticos y cognitivos que repercuten notablemente sobre la capacidad funcional de la persona. Se diferencian unos de otros en la duración, presentación temporal o la supuesta etiología, que como veremos más adelante en el caso del trastorno depresivo mayor no está clara. Del mismo modo debemos diferenciarlo del trastorno bipolar.

El trastorno depresivo mayor representa el trastorno más típico y clásico de este grupo. Se caracteriza por episodios determinados de al menos dos semanas de duración, que implican cambios claros en el afecto, cognición y funciones neurovegetativas, y presentan remisiones interepisódicas. Es posible el diagnóstico con un solo episodio, pero suele ser recurrente. De la misma manera, es esencial para el diagnóstico diferenciar entre la tristeza normal y la tristeza patológica.

Centrándonos en el trastorno depresivo mayor los criterios diagnósticos según el **DSM-V** son:

- A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han de estar presentes durante un período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo. Al menos uno de estos síntomas debe ser (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o placer (anhedonia):
 1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día.
 2. Disminución importante del interés o placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día.
 3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (más del 5% de peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito.
 4. Insomnio o hipersomnia.
 5. Agitación o retraso psicomotor.

6. Fatiga o pérdida de energía.
 7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (puede ser delirante).
 8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones.
 9. Pensamientos de muerte recurrentes (no únicamente miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.
- B. Los síntomas suelen causar malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

Los criterios A-C constituyen un episodio de depresión mayor.

Las respuestas a una pérdida significativa (duelo, ruina económica, pérdidas debidas a discapacidad grave, trastorno natural o enfermedad) pueden incluir síntomas como sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, pérdida de apetito y pérdida de peso que figuran en el apartado A y simular un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden resultar congruentes con la pérdida se debe valorar atentamente la presencia de un episodio depresivo mayor.

- 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 los trastornos psicóticos.
- E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco que serían indicativos del trastorno bipolar.

2. ETIOPATOGENIA Y NEUROBIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

En la actualidad se desconocen con exactitud las bases etiopatogénicas de la depresión, así como los mecanismos determinantes de la eficacia clínica de los fármacos antidepresivos (Pitsillou et al., 2020). Se sabe que en la etiopatogenia están involucradas complejas interacciones entre factores biológicos o genéticos, y ambientales (psicosociales, conductuales y culturales) a lo largo de la vida de un individuo (Clark et al., 2017).

En el trastorno depresivo mayor están alterados el procesamiento de la información y la capacidad de regulación de las emociones (Disner et al., 2011; Park et al., 2019). El sistema límbico está implicado de manera sustancial en estos procesos, existiendo una interconexión recíproca con diferentes áreas corticales en condiciones normales (Dean

et al., 2017a). En pacientes con depresión existe una desregulación del sistema corticolímbico, incluyendo áreas como la corteza prefrontal dorsolateral (dlPFC), la corteza prefrontal ventrolateral (vlPFC), la corteza cingulada anterior, la amígdala y el hipocampo. En este trastorno, el sistema límbico que regula las funciones endocrinas y autónomas en respuesta a estímulos emocionales está hiperactivado, mientras que existe una desregulación de las redes cognitivas (Mayberg et al., 1999; Korgaonkar et al., 2013; Smith et al., 2018) (**Figura 1**).

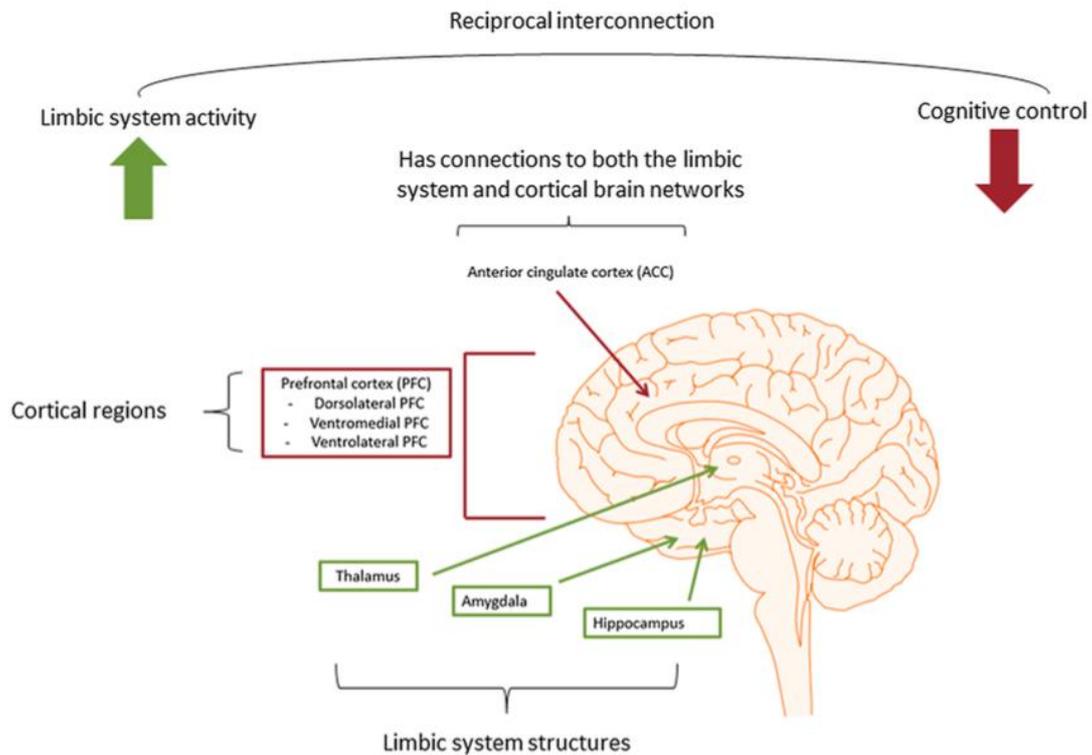


Figura 1. Interconexión entre el sistema límbico y las redes cognitivas/corticales. Tomado de Pitsillou et al., 2020.

2.1 Factores genéticos implicados en la depresión.

No todos los estudios publicados hasta la fecha han encontrado interacciones gen-ambiente en la etiopatogenia de la depresión. Sin embargo, la combinación de ambos factores predice de manera más precisa el riesgo que un individuo tiene de sufrir un trastorno depresivo mayor mejor que los genes o el entorno únicamente.

A pesar de que la etiología de la depresión es en gran medida desconocida, se considera que el 40-50% del riesgo de depresión es genético. Diversos estudios de farmacogenómica intentan caracterizar cambios en la expresión de genes o polimorfismos que puedan estar implicados tanto con el desarrollo de la enfermedad como en la sensibilidad o respuesta a diversos fármacos antidepresivos, si bien no se han identificado genes específicos responsables (Shadrina et al., 2018).

Con los avances que se han hecho en secuenciación genética, se han hallado polimorfismos en varias de las vías fisiopatológicas involucradas en el trastorno depresivo mayor (Sullivan et al., 2000). En el sistema serotoninérgico, los genes candidatos que pueden influir en el riesgo de MDD incluyen el polimorfismo del transportador de serotonina (5-HTTLPR), los polimorfismos de la triptófano hidroxilasa (TPH2) y los polimorfismos en receptores de serotonina (Heils et al., 1996; Lesch et al., 1996; Lohof et al., 2010). Además, se han descrito polimorfismos de repetición en tándem de número variable (VNTR) dentro del gen de la monoaminooxidasa A (MAO-A) y su asociación con la respuesta al tratamiento antidepressivo (Yu et al., 2005).

Las neurotrofinas, implicadas en la modulación de muchos procesos neurológicos y entre las que destaca el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), también presentan polimorfismos asociados con la depresión, como es el cambio de valina por metionina en el codón 66 (Val66Met) (Neves-Pereira et al., 2002; Liu et al., 2012). Del mismo modo, los estudios de asociación han identificado relaciones entre ciertos polimorfismos en la vía de respuesta al estrés y el desarrollo de depresión, como los presentes en el gen FKBP5 (Ferrer et al., 2018; Piechaczek et al., 2019; Xu et al., 2019), o la mutación en el gen que codifica para el receptor de vasopresina V1b, neuropéptido que actúa en la amígdala y el sistema límbico potenciando la acción del CRF (factor liberador de corticotropinas), lo que proporciona resistencia frente a la depresión. Además se han descrito los polimorfismos BCII y ER22/23EK en el gen para el receptor de glucocorticoides asociados a una mayor susceptibilidad de padecer depresión (Mardomingo, 2015).

Es además esencial mencionar la importancia de factores epigenéticos que contribuyen a desarrollar la depresión, como puede ser la activación de la metilación y acetilación de histonas y la metilación del DNA, observadas en modelos animales de depresión (Shadrina et al., 2018).

2.2 Áreas implicadas

Desde mediados del siglo pasado se ha hecho un gran esfuerzo para dilucidar qué áreas del cerebro se encuentran implicadas en el control de las emociones y en la fisiopatología de la depresión y del resto de trastornos del estado de ánimo. Los estudios en animales y humanos han indicado la implicación del sistema límbico, incluido el hipocampo, la circunvolución cingular, la amígdala y diferentes estructuras corticales. Estas estructuras se encuentran interconectadas por dos redes principales, la red orbital y la red prefrontal medial, siendo esta última la más significativamente implicada en los trastornos del estado del ánimo.

Se desconocen con precisión las áreas cerebrales implicadas en el trastorno depresivo, pero pueden deducirse a partir de los síntomas más relevantes. Dicha afectación puede ser que presente solamente un componente funcional sin tratarse de una alteración morfológicamente visible. Los estudios de neuroimagen se han focalizado en los sistemas neurales que ayudan al procesamiento y regulación de las emociones, y los sistemas de gratificación y recompensa, siendo ambos los más implicados en la depresión. En su conjunto parecen indicar que en MDD la atención del individuo se encuentra dirigida en mayor grado hacia los estímulos emocionales negativos

(amígdala, estriado ventral, corteza prefrontal medial), y por el contrario está deteriorada hacia los estímulos positivos que promueven el premio y la gratificación (estriado prefrontal y corteza prefrontal dorsolateral).

Los estudios clínicos han demostrado la importancia de la corteza prefrontal en el estado de ánimo. Se ha descrito que personas que presentan una lesión cortical muestran dificultad para experimentar emociones y, respuestas autónomas anómalas ante estímulos que en condiciones normales despiertan emociones. La corteza prefrontal se encuentra íntimamente relacionada con otras áreas implicadas en la conducta emocional, y está integrada en los circuitos neuroquímicos cerebrales a los que proyectan, entre otros, los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico procedentes del tronco del encéfalo (**Figura 2**).

En pacientes con patología depresiva se ha descrito una reducción de la sustancia gris en el hipocampo y la corteza prefrontal, estructuras relacionadas con aspectos cognitivos (memoria de trabajo, atención y motivación), emoción e ideación suicida. También tiene relevancia el papel de la amígdala, importante en el procesamiento de la memoria emocional y los estímulos aversivos (miedo y ansiedad), y el hipotálamo, responsable de la regulación de multitud de funciones neuroendocrinas y neurovegetativas alteradas en la depresión (Ferrari et al., 2017; Pitsillou et al., 2020).

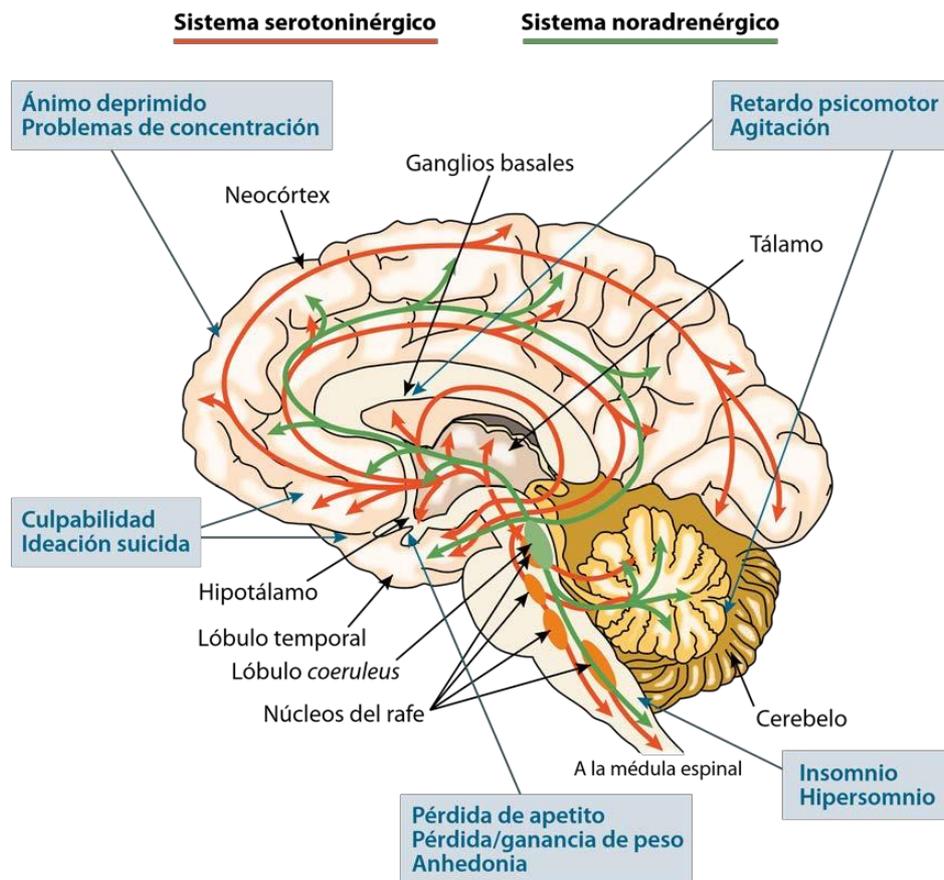


Figura 2. Distribución de neuronas noradrenergicas y serotoninérgicas en el sistema nervioso central. Implicación de cada área en los diferentes síntomas asociados con la depresión. Modificado de Flórez y Pazos (2014).

2.3 Hipótesis

Como se ha mencionado existen múltiples teorías e hipótesis acerca de la etiopatogenia de la depresión, que engloban los diferentes cambios bioquímicos, moleculares y comportamentales asociados a la depresión. Entre ellas destacan la teoría monoaminérgica o de modulación de la neurotransmisión monoaminérgica; la hipótesis neurotrófica; la teoría inflamatoria; las alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal; o la hipótesis glutamatérgica.

Hipótesis monoaminérgica de la depresión

Esta teoría fue la inicialmente propuesta para tratar de explicar la fisiopatología en la depresión (Schildkraut, 1965). Deriva inicialmente de los hallazgos, a mediados de los años cincuenta, de que la reserpina, usada como antihipertensivo, mediante la depleción de las vesículas de las catecolaminas, desencadenaba síndromes depresivos en un 15% de los pacientes (Ferrari et al., 2017). Posteriormente se comprobó que la isoniazida, inicialmente desarrollada como antituberculoso y que inhibe la monoaminoxidasa (MAO), elevaba el estado de ánimo, al igual que fármacos como la iproniazida y la imipramina. En 1965 se descubrió que estos fármacos actúan a través de sistemas monoaminérgicos, aumentando los niveles de monoaminas.

La hipótesis monoaminérgica propone que la depresión podría deberse a un déficit en la actividad de los sistemas de monoaminas cerebrales, en particular serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA). Por el contrario, fármacos que incrementan los niveles de monoaminas producirían un efecto antidepresivo. El equilibrio químico dentro del cerebro es esencial para su correcto funcionamiento y, aunque no es la única causa que explique la fisiopatología del trastorno depresivo mayor ha contribuido al desarrollo de los fármacos antidepresivos (Pitsillou et al., 2020).

Los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico desempeñan un papel esencial en el mantenimiento del tono afectivo y vital, de manera que si se alteran sus proyecciones corticales y límbicas se pueden originar cuadros depresivos, ansiosos, obsesivos-compulsivos, de agresividad y/o ideación suicida (Rot et al., 2009; Ferrari et al., 2017).

Los somas de las neuronas serotoninérgicas se encuentran en los núcleos del rafe y los de las neuronas noradrenérgicas en el *locus coeruleus*. Ambas proyectan a la corteza prefrontal, los ganglios basales, el hipocampo, la médula espinal y el hipotálamo. Además, existe una interacción funcional entre ambos sistemas de neurotransmisión. Por un lado, las proyecciones noradrenérgicas influyen en la actividad de las neuronas serotoninérgicas del núcleo dorsal del rafe debido a la existencia de receptores $\alpha 1$ - (excitatorios) y $\alpha 2$ -adrenérgicos (inhibitorios) en este núcleo (Pudovkina et al., 2003). Por otro lado el sistema serotoninérgico también regula la funcionalidad de las neuronas noradrenérgicas, produciendo su inhibición al actuar sobre heterorreceptores 5-HT₂ (en neuronas GABAérgicas), y su excitación mediante la activación de heterorreceptores 5-HT_{1A} presentes en axones glutamatérgicos procedentes de áreas corticales y que establecen contacto sináptico con las neuronas GABAérgicas del *locus coeruleus* (Haddjeri et al., 1997).

Los fármacos antidepresivos de elección se dirigen al sistema de monoaminas y tienen como finalidad aumentar la disponibilidad de serotonina, noradrenalina y dopamina. Aunque los fármacos que se dirigen al sistema de monoaminas constituyen la primera línea de tratamiento en los pacientes con depresión, hay un porcentaje de pacientes que no responden completamente, y los que sí responden requieren de 3 a 4 semanas para que se produzca una mejoría clínica (Babb et al., 2018).

El mecanismo que se ha propuesto para explicar su efectividad sólo tras tratamiento crónico, es la necesidad de que se produzca la desensibilización de los autorreceptores de serotonina 5-HT_{1A} (Blair et al., 1988). Estos receptores 5-HT_{1A} existen como autorreceptores somatodendríticos en las neuronas del núcleo del rafe, así como heterorreceptores postsinápticos (Yohn et al., 2017). En condiciones normales el receptor 5HT_{1A} en las neuronas del núcleo del rafe actúa disminuyendo la activación de las mismas. Se ha sugerido que la desensibilización del autorreceptor 5HT_{1A} conduce a la desinhibición de la neurona presináptica, facilitando la descarga de neuronas serotoninérgicas, y por lo tanto aumentando los niveles de serotonina (Seth et al., 1997).

Sin embargo, los cambios moleculares y neuroquímicos asociados con la depresión van más allá de la neurotransmisión monoaminérgica, por lo que se han postulado nuevas hipótesis que tratan de explicar la MDD.

Hipótesis neurotrófica y neuroplástica de la depresión

A finales de los años 90 del siglo pasado se propuso una nueva hipótesis para explicar la fisiopatología de la depresión mayor basándose en mecanismos moleculares de la neuroplasticidad (Duman et al., 1997). Esta teoría se basa en la neurodegeneración y atrofia que se ha observado en algunas áreas cerebrales como el hipocampo y la corteza prefrontal (Duman et al., 2016; Ferrari et al., 2017).

La hipótesis de la neuroplasticidad se postuló en base a varios hallazgos:

- El primero mostraba como el estrés disminuye la neurogénesis del hipocampo y la plasticidad sináptica en PFC (Duman et al., 1999; Czéh et al., 2001; Malberg et al., 2003; Warner-Schmidt and Duman, 2006). Por el contrario, los tratamientos antidepresivos utilizados actualmente en clínica estimulan la proliferación de células progenitoras del hipocampo, lo que constituye la primera etapa de la neurogénesis del hipocampo adulto. La contribución de la proliferación hipocampal a la patogénesis de la depresión está lejos de ser comprendida completamente (Sahay y Hen, 2007; Morais et al., 2017).
- En segundo lugar, en estudios de neuroimagen del hipocampo de pacientes con depresión se ha observado una pérdida de volumen y alteraciones en la materia gris. Mientras que algunos estudios muestran que esto podría asociarse con la disminución en la neurogénesis adulta, otros sugieren que la reducción del volumen del hipocampo puede deberse a cambios en el neuropilo, el número glial y/o la complejidad dendrítica, y no necesariamente a una disminución de la proliferación celular (Sahay et al., 2007a; Sahay et al 2007b).

- En tercer lugar, diferentes vías intracelulares relacionadas con la proliferación y la neuroplasticidad parecen tener implicación en la acción de los antidepresivos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Duman et al., 2008), la vía de Wnt/ β -catenina (Madsen et al., 2003) o la vía de mTOR (Li et al., 2010).

Los marcadores más estudiados en relación con estos cambios plásticos en el cerebro son los factores tróficos, entre los que destaca el BDNF, relacionado con fenómenos de supervivencia celular (Murray et al., 1996). Este factor se encuentra reducido tanto en áreas como hipocampo y corteza, y en el plasma de los pacientes con depresión, así como en modelos animales de esta patología. Esto se relaciona con una pérdida de plasticidad sináptica en respuesta al estrés como consecuencia de una menor expresión de factores neurotróficos (como BDNF), y con una menor capacidad para mantener el nivel de neurogénesis en cerebro adulto (Flórez y Pazos, 2014). Sin embargo, no está claro si la reducción de BDNF es suficiente para producir síntomas depresivos (Lindholm y Castren, 2014). Se propone que una reducción de la expresión de BDNF y de su liberación, produce atrofia y apoptosis de las neuronas del hipocampo y del PFC, lo que puede conducir a la depresión, cronicidad y falta de respuesta antidepresiva (Pilar-Cuéllar et al., 2013).

Los tratamientos antidepresivos crónicos (pero no agudos) y la terapia electroconvulsiva (TEC) aumentan la proliferación neuronal en el giro dentado, y producen un incremento de los niveles de BDNF, fundamentalmente en el hipocampo. Parece que en esta respuesta están implicados dos sistemas: la vía del AMPc a través del factor de transcripción CREB (cAMP response element-binding), y la activación de BDNF a través de receptores de tropomiosina quinasa B (TrkB) y la cascada de MAPK (proteína quinasa activada por mitógenos). Además, se ha descrito que la infusión de BDNF en el hipocampo produce efectos antidepresivos en roedores (Siuciak et al., 1997; Shirayama et al., 2002). Los tratamientos antidepresivos convencionales también aumentan la expresión de CREB en el hipocampo, mientras que la sobreexpresión de éste en el giro dentado induce efectos antidepresivos.

Por el contrario, en modelos animales de depresión se ha encontrado aumento de BDNF y arborización dendrítica en la amígdala. Esta estructura se encarga de inhibir la proliferación hipocampal, por lo que el aumento de su actividad en pacientes con depresión podría contribuir a la disminución de la neurogénesis en áreas límbicas (Pilar-Cuéllar et al., 2013).

Aún se debate el papel exacto de la neuroplasticidad en la depresión, sobre todo en lo referido al patrón temporal de mejora clínica.

Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

Bajo condiciones de estrés, la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) conlleva la secreción de CRF en el hipotálamo, estimulando la secreción de ACTH en la hipófisis anterior, la cual estimula la síntesis de corticoides en la corteza adrenal. El correcto funcionamiento del eje está controlado por los corticoides, mediante mecanismos de retroalimentación o *feedback* negativo. La alteración de esto último, puede provocar un incremento de niveles de CRF en líquido cefalorraquídeo (LCR),

disminución de densidad de receptores para CFR en PFC, aumento de liberación de ACTH en la hipófisis y de la liberación de cortisol, reflejando una hiperactivación del eje HPA, que se ha visto que está implicada en la depresión. De esta manera, el incremento de los niveles de cortisol puede producir ansiedad, insomnio y disminución de libido y apetito, similar a lo observado en pacientea con depresión. Además, a nivel hipocampal, el exceso de corticoides conlleva a una disminución de la neurogénesis y factores neurotróficos (BDNF), produciéndose atrofia neuronal, que resulta en un incremento de la vulnerabilidad neuronal y la reducción del volumen hipocampal (Sapolsky, 2000).

Hipótesis glutamatérgica de la depresión

En los últimos años se ha acumulado evidencia suficiente a favor de que el sistema glutamatérgico es un mediador primario de la patología psiquiátrica, y por tanto un objetivo para la acción farmacológica, particularmente de antidepresivos de acción rápida (Sanacora et al., 2008; Duman et al., 2012; Sanacora et al., 2012; Mussazi et al., 2013; Duman et al., 2016; Lener et al., 2017; Murrough et al., 2017).

La hipótesis glutamatérgica de la depresión postula que la interrupción estructural y funcional de las sinapsis o circuitos de glutamato está asociada con la psicopatología relacionada con la depresión y el estrés (Duman et al., 2012; Sanacora et al., 2012; Duman et al., 2016; Murrough et al., 2017). Esta teoría postula la existencia de una alteración en dos neurotransmisores: glutamato (excitatorio) y GABA (inhibitorio). La hipótesis ha sido formulada en base a alteraciones descritas en pacientes con diagnóstico de depresión mayor y el hecho de que la ketamina, antagonista no competitivo de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) de glutamato, es un antidepresivo de acción rápida.

Hipótesis inflamatoria de la depresión

En los últimos años varias líneas de investigación destacan el papel de la inflamación como mecanismo etiopatogénico en el trastorno depresivo (Dantzer et al., 2008; Miller et al., 2016; Ferrari et al., 2017; Jha et al., 2018).

Los pacientes con MDD exhiben todas las características cardinales de una respuesta inflamatoria, así como una mayor expresión de citocinas proinflamatorias y sus receptores, y un mayor nivel de reactantes de fase aguda, quimiocinas y moléculas de adhesión solubles en LCR y sangre periférica (Maes, 1999; Miller et al., 2009). De este modo, se han descrito perfiles de expresión de genes en sangre periférica compatibles con un fenotipo macrófago "M1" proinflamatorio y una sobrerrepresentación de las vías inducidas por interferón tipo I (IFN I), IL-6 e IL-8 (Mostafavi et al., 2013; Brambilla et al., 2014; Drago et al., 2015). Además, se ha encontrado mayor expresión de genes y proteínas de la inmunidad innata, tales como interleucinas 1 β (IL-1 β), IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), Toll-like receptor 3 (TLR3) y TLR4, en muestras cerebrales *postmortem* de pacientes con depresión que cometieron suicidio (Maes, 1995; Miller et al., 2009; Brambilla et al., 2014; Drago et al., 2015).

Por otro lado, varios estudios han demostrado que las enfermedades somáticas inflamatorias como las infecciones o los procesos autoinmunes se asocian con un

mayor riesgo de padecer depresión (Benros et al., 2013). La administración de citocinas proinflamatorias o sus inductores produce síntomas depresivos en individuos control (Bonaccorso et al., 2002; Capuron et al., 2002; Harrison et al., 2009a).

Diferentes metaanálisis ponen de manifiesto que un incremento en citocinas como la IL-1 β , IL-6 y la proteína C reactiva (PCR) de sangre periférica son los biomarcadores de inflamación más fiables en pacientes con MDD (Miller et al., 2009). Además, los polimorfismos en genes de citocinas inflamatorias, incluyendo PCR, también se han asociado con la depresión y la respuesta al tratamiento (Bufalino et al., 2012).

Por el contrario, se ha demostrado que la inhibición o bloqueo de citocinas proinflamatorias como el TNF α , o bien de componentes de la cascada inflamatoria como la ciclooxigenasa 2 (con antiinflamatorios no esteroideos, AINES, por ejemplo), reduce los síntomas depresivos en personas con MDD y/o con afectación médica que produce síntomas depresivos como pueden ser el cáncer, la artritis reumatoide y la psoriasis (Kohler et al., 2014; Abbott et al., 2015).

Recientemente, se han encontrado asociaciones más específicas entre el aumento de la inflamación y la mayor gravedad de la depresión, evaluando los síntomas neurovegetativos como el sueño y el apetito (Jokela et al., 2016). Niveles elevados de marcadores inflamatorios como el TNF α , se han asociado con la falta de respuesta al tratamiento antidepresivo (Cattaneo et al., 2013; Miller et al., 2013; Slavich et al., 2014; Eurelings et al., 2015; Michopoulos et al., 2015; Strawbridge et al., 2015). Por el contrario, el tratamiento crónico con fármacos antidepresivos produce una reducción de la respuesta inflamatoria.

Los mecanismos moleculares mediante los cuales las citocinas impactan sobre el comportamiento (**Figura 3**) son:

1. Las citocinas proinflamatorias como IFN I y II, TNF- α , y IL-1 β pueden reducir la disponibilidad de serotonina, dopamina y noradrenalina, lo que se relaciona con la fisiopatología de la depresión (Gillespie et al., 2009). Esta disminución parece estar mediada por una hiperfunción de los transportadores de monoaminas, mediante la activación de la vía MAPK (Zhu et al., 2010), así como la reducción de la síntesis de monoaminas por una disminución de cofactores tales como la tetrahidrobiopterina (BH4), muy sensible al estrés oxidativo e involucrada en la producción de óxido nítrico (NO) por la NO sintasa (NOS). (Neurauter et al., 2008). Muchas citocinas proinflamatorias pueden activar el enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), que se encarga de transformar el triptófano (principal precursor de la serotonina) en quinurenina (Raison et al., 2010; Maes et al., 2011) (**Figura 3A**).
2. La activación de la microglía puede convertir la quinurenina en ácido quinolínico. Este ácido quinolínico al unirse al receptor NMDA, junto con la inhibición de la recaptación glutamatérgica por los astrocitos y un aumento en su liberación (en parte por la inducción de especies de oxígeno reactivas), puede generar un exceso de glutamato que conduce a una disminución de niveles de BDNF y a excitotoxicidad por la unión a los receptores NMDA

extrasinápticos (**Figura 3B**), lo que se relaciona con la hipótesis glutamatérgica (Hardingham et al., 2002; Tavares et al., 2002; Tilleux et al., 2007).

En este sentido se han descrito niveles elevados de glutamato en ganglios basales y cortex cingulado anterior dorsal (dACC) en pacientes que reciben IFN α , así como en pacientes en los que aumenta la actividad inflamatoria (PCR > 3 mg/L) en comparación con pacientes con baja PCR (< 1 mg/L). Estos niveles elevados de glutamato se correlacionan con aumento de los síntomas depresivos como la anhedonia y la disminución de la velocidad psicomotora (Haroon et al., 2014; Haroon et al., 2016).

3. El efecto inhibitorio que ejercen las citocinas neuroinflamatorias sobre los niveles de BDNF en el giro dentado del hipocampo, también pueden afectar a aspectos como la neurogénesis, la arborización dendrítica y la potenciación a largo plazo, afectando en última instancia a procesos de aprendizaje y memoria (**Figura 3C**) (Duman et al., 2006; Hodes et al., 2014).

Los efectos de las citocinas sobre los neurotransmisores (especialmente dopamina), pueden estar implicados en la afectación de los circuitos de recompensa nigrostriatales mediante la anhedonia y la inhibición de la motivación a nivel de ganglios basales, la corteza prefrontal ventromedial (vmPFC), cortex cingulado anterior subgenual (sgACC) y dorsal (dACC) (Eisenberger et al., 2010; Capuron et al., 2012; Felger et al., 2013). En contraposición, activan circuitos reguladores de ansiedad, alarma, miedo y excitación en amígdala, dACC, hipocampo e ínsula (Harrison et al., 2009a; Harrison et al., 2009b; Slavich et al., 2010).

Estas hipótesis no son mutuamente excluyentes. De manera que:

1. El sistema HPA es regulador de los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico. La hiperactividad del eje HPA provoca un incremento de corticosteroides, que, a través de los receptores de mineralocorticoides, conduce a un incremento de receptores 5-HT_{2A} corticales y un descenso de los receptores 5-HT_{1A} hipocampales. Con el tratamiento antidepresivo y la reducción de los niveles de corticoides los receptores 5-HT_{1A} se normalizan.
2. La alteración en la función del sistema noradrenérgico y/o serotoninérgico se relaciona con los procesos de proliferación neuronal. Se ha descrito que niveles bajos de NA y/o 5-HT influyen negativamente en la proliferación hipocampal y que esta se recupera cuando los niveles vuelven a ser normales.
3. En estudios preclínicos se ha comprobado que la hiperactivación del eje HPA con el incremento del cortisol contribuye a la disminución de la transcripción del gen *BDNF*. Como consecuencia de lo anterior se produce una disminución de la neurogénesis, plasticidad y diferenciación neuronal en el hipocampo. Esto se puede relacionar con la disminución del volumen hipocampal que se aprecia en los estudios de neuroimagen.
4. Por último, el incremento de marcadores neuroinflamatorios conduce a una disminución de serotonina y un incremento de los niveles de glutamato, produciendo excitotoxicidad y en último lugar reducción de la plasticidad neuronal.

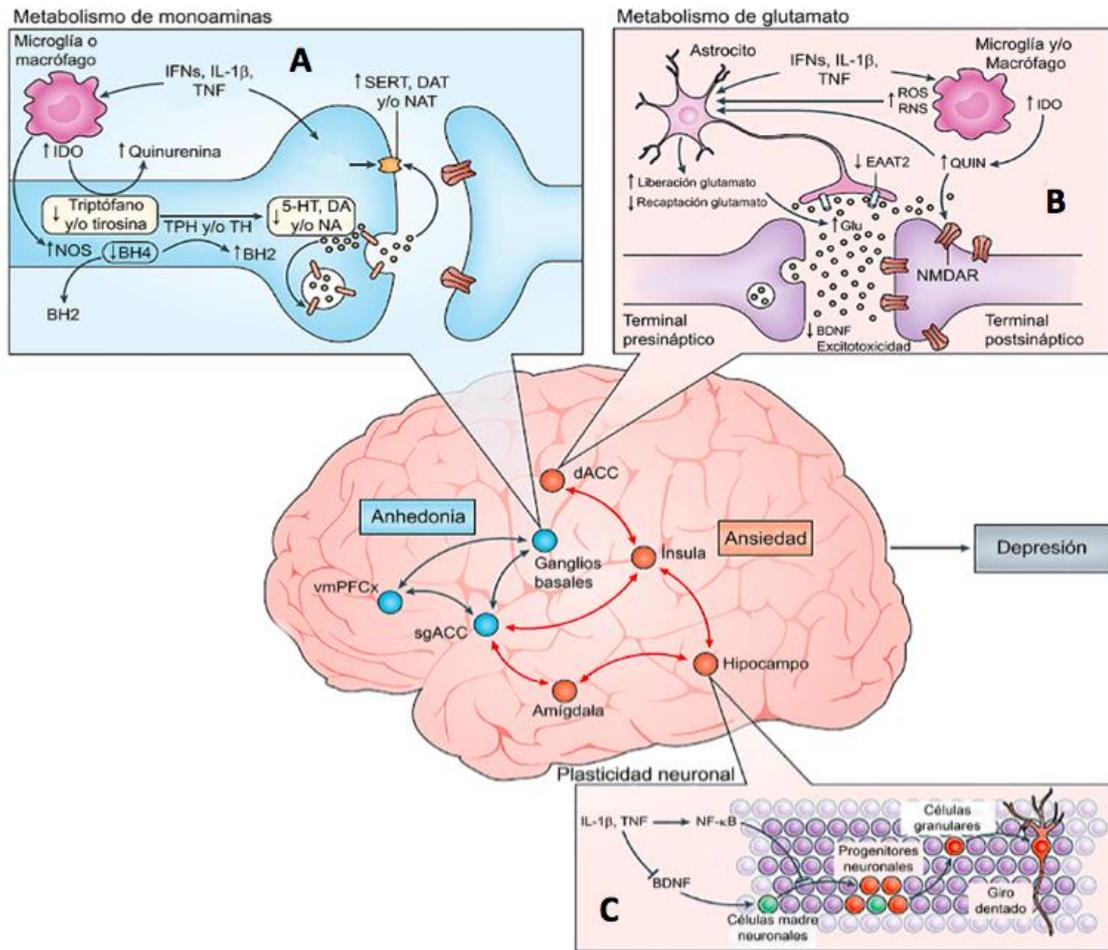


Figura 3. Lugares de acción de citocinas proinflamatorias en el cerebro: neurotransmisores y circuitos neuronales. A) Acción de las citocinas proinflamatorias sobre el metabolismo de las monoaminas. B) Acciones de las citocinas proinflamatorias sobre el metabolismo glutamatérgico. C) Efectos sobre la plasticidad neuronal por parte de las citocinas proinflamatorias. Modificado de Miller et al., 2016.

3. TRATAMIENTOS ACTUALES DE LA DEPRESIÓN

Debido a la naturaleza compleja y al desconocimiento preciso de la etiopatogenia de esta enfermedad, el manejo es aún complicado y con el tratamiento actual de primera línea basado principalmente en la utilización de inhibidores selectivos de la recaptación de la monoaminas, únicamente un tercio de los pacientes presenta mejoría, además de que empieza a hacer efecto pasadas 2-3 semanas (Ferrari et al., 2017; Ionescu et al., 2015; Pitsillou et al., 2020; Schmidtner et al., 2019). Los tratamientos actualmente más utilizados son:

ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina). Paroxetina, fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram. Tratamiento de primera línea en

individuos con depresión. Aunque la serotonina extracelular aumenta rápidamente, se requiere su uso crónico (3–4 semanas) para que produzca un efecto observable, debido a la necesidad de producir la desensibilización de los autorreceptores 5-HT_{1A}. El tratamiento crónico produce cambios en la transcripción genética de algunos genes como BDNF, TrkB, CREB, etc.

ISNR. Inhibidores Selectivos de la recaptación de Noradrenalina y Serotonina o duales. Velanfaxina, desvenlafaxina y duloxetina. También se consideran de primera línea.

ADT (Antidepresivos Tricíclicos). Imipramina, clomipramina y amitriptilina. Son los primeros antidepresivos que aparecieron, los clásicos, y actúan inhibiendo el transportador de noradrenalina (NET) y de serotonina (SERT). Tienen muy poca especificidad y actúan sobre otros receptores como los de acetilcolina e histamina, lo que produce gran variedad de efectos secundarios.

IMAO (Inhibidores de la Monoaminoxidasa). Pueden ser irreversibles como la fenelcina y franilcipromina o reversibles como la moclobemida. Apenas se utilizan, salvo en casos de depresión resistente o con un componente de agitación muy marcada o anergia.

Otros:

- Inhibidores selectivos de la recaptación de NA: reboxetina.
- Inhibidores de la recaptación de la DA y NA; bupropion. A dosis bajas se utiliza para contribuir a dejar el hábito tabáquico.
- Antagonistas α 2-adrenérgicos: mirtazapina y mianserina.
- Inhibidores de la recaptación 5-HT y antagonistas 5-HT₂: trazodona y nefazodona.
- Multimodales: vortioxetina (inhibe la recaptación de serotonina, y actúa como antagonista de los receptores 5-HT₆ y 5-HT₇).

4. ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE

La definición de depresión resistente al tratamiento (TRD o Treatment Resistant Depression) es ambigua y controvertida. En la literatura médica se pueden encontrar diversas definiciones diferentes (Berlim et al., 2007). Diversos autores han publicado sistemas de estadificación que incluyen sus propias definiciones, descripciones y características en TRD. La definición más aceptada es la falta de respuesta a dos clases farmacológicas diferentes de antidepresivos a dosis plenas, incluyendo al menos un antidepresivo tricíclico (Berlim et al., 2007). Sin embargo, esta definición puede parecer simplista hoy, a medida que surgen resultados de tratamiento publicados en pacientes con TRD. La falta de una definición acordada de TRD, así como las

dificultades para investigar sobre el tema, limitan nuestro conocimiento práctico sobre las mejores opciones de tratamiento para grupos de pacientes con TRD.

Tratar la depresión que no responde al tratamiento convencional no es una tarea sencilla, y se deben considerar y adaptar varias opciones a cada paciente en concreto. Las terapias actuales consisten en terapias de conmutación (Switching), aumento (Augmentation), combinación (Combination) y optimización (Optimization), considerando “SACO” como regla nemotécnica:

Optimización de los fármacos

La optimización de los fármacos suele ser el primer paso cuando un fármaco antidepressivo no ejerce efecto en un paciente. Esta optimización consiste en aumentar la dosis del fármaco hasta lo tolerado, con una duración de 6 a 12 semanas (Fava et al., 2003; Rush, 2007).

Aumento/adyuvancia

La adición de un medicamento no antidepressivo por sí solo, o aumento a dosis y duración adecuadas de un antidepressivo bien tolerado, sería la siguiente estrategia para el tratamiento de la TRD. Se suele emplear cuando los pacientes experimentan al menos una respuesta parcial al fármaco inicial. En la **tabla 1** se resumen las estrategias de aumento de uso habitual, centrándonos en las de primera línea (antipsicóticos atípicos, litio, hormona tiroidea) y posteriormente en los ácidos grasos omega 3, pindolol y los moduladores mitocondriales (Zhou et al., 2015).

Tabla 1. Principales fármacos no antidepressivos empleados en MDD resistente como adyuvancia al fármaco antidepressivo. Tomado de Ionescu et al., 2015.

Primera línea	Antipsicóticos atípicos Litio Hormona tiroidea
Segunda línea	Celecoxib Benzodiazepinas Modafinilo L-metilfolato S-adenosil-metionina
Con poca/sin evidencia	Folato Ácidos grasos omega-3 Buspirona Lamotrigina Metilfenidato/anfetaminas Estrógenos/testosterona Pindolol Pramipexol Hipnóticos no benzodiazepínicos

Antipsicóticos atípicos

Son el tipo de fármacos más estudiados en asociación con ISRS e IRSN (McIntyre et al., 2014), a diferencia del litio y la triyodotironina (T3). La FDA ha aprobado tanto el aripiprazol (Berman et al., 2007; Marcus et al., 2008; Berman et al., 2011), y la quetiapina para el aumento de respuesta antidepresiva, como la combinación olanzapina-fluoxetina. En el caso de la quetiapina, a dosis de 300 mg/día ha demostrado un 48% de respuesta y 24.5% de remisión en combinación con ISRS solos (Bauer et al., 2009; El-Khalili et al., 2010).

En el caso de la combinación olanzapina-fluoxetina (COF) se realizó una revisión sistemática que incluyó 16 estudios donde se observó cómo los síntomas depresivos mejoraron con COF en todos los estudios, habiendo una mejoría mayor y más temprana que con fluoxetina únicamente, y que se mantuvo a lo largo del tiempo. La tasas de respuesta (27.5 a 80%) y de remisión (16.9 a 73.3%) también fueron, por lo general, mayores que con fluoxetina, así como la ganancia de peso y cambios en parámetros metabólicos, pero no en otros efectos adversos. Por tanto, se demostró la eficacia de COF en el tratamiento de la TRD, considerándose como tratamiento siempre que la ganancia de peso y los cambios metabólicos sean controlados (Tamayo et al., 2015).

En ensayos clínicos controlados y aleatorizados, la risperidona (Mahmoud et al., 2007) y la ziprasidona (Papakostas et al., 2004) han demostrado ser efectivos. Cabe destacar que los pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos presentan aproximadamente dos veces más probabilidad de alcanzar la remisión en comparación con el placebo (Spielmans et al., 2013; Nelson et al., 2009; Papakostas et al., 2007).

Sin embargo, el empleo de este tipo de fármacos requiere de una valoración riesgo-beneficio, ya que poseen efectos secundarios relevantes a corto y largo plazo (por ejemplo, síndrome metabólico y obesidad, sedación y efectos extrapiramidales) (Cha et al., 2012). Esto, además de los efectos nocivos para la salud, aumenta el riesgo de interrupción del tratamiento, con el consecuente empeoramiento del cuadro depresivo.

Litio

El litio es una sal natural, utilizada por primera vez como tratamiento psiquiátrico en la década de 1960 (Zall et al., 1968). La mejor evidencia para incrementar la farmacoterapia antidepresiva con el litio proviene de estudios con antidepresivos tricíclicos (Crossley et al., 2007).

Estudios posteriores demostraron beneficio al aumentar la eficacia del citalopram con litio, dando como resultado una tasa de respuesta del 60% en pacientes, frente a una tasa de respuesta del 14% en los pacientes con placebo (Baumann et al., 1996). Estudios con un mayor número de pacientes como el ensayo STAR*D, mostró una tasa de remisión del 16% en el grupo de pacientes que tomaron litio con citalopram. No obstante, las dosis de litio utilizadas fueron bajas, lo que pudo contribuir a esta baja tasa de respuesta (Nierenberg et al., 2006).

Una revisión de 30 estudios abiertos y 10 ensayos controlados con placebo destaca la eficacia del litio para el tratamiento de la depresión (Bauer et al., 2014), con una tasa de respuesta media del 41.2% (comparado con el placebo con un 14,4%). En un metaanálisis bastante reciente se observa como el empleo del litio en MDD es tan efectivo como el empleo común de antipsicóticos atípicos como estrategia de aumento (Nelson et al., 2014). Sin embargo, la escasez de datos, la necesidad de la monitorización de los niveles de litio en sangre, así como sus potenciales efectos secundarios (temblor, alucinaciones insuficiencia renal, náuseas y vómitos, etc) han limitado su uso (Nelson et al., 2014).

Hormona tiroidea

La estrategia de adyuvancia con hormona tiroidea, puede considerarse una estrategia de tratamiento en pacientes con TRD, aunque está menos estudiada que con litio. Concretamente la triyodotironina (T3) es preferida a la tiroxina (T4) como estrategia de aumento antidepressivo, debido a su bioactividad en el SNC (Aronson et al., 1996; Iosifescu et al., 2008; Carvalho et al., 2014).

En la estrategia de aumento con ISRS, los estudios abiertos han mostrado resultados prometedores (Iosifescu et al., 2005; Abraham et al., 2006; Kelly et al., 2009). Sin embargo en el ensayo STAR*D no se encontró una superioridad estadísticamente significativa frente al litio, con una tasa de remisión del 24.7% con la adyuvancia de T3, en comparación con el litio en el que la tasa fue del 15,9% (Nierenberg et al., 2006). No obstante, aunque las tasas de remisión no diferían estadísticamente, hay que destacar que la T3 se tolera generalmente mejor que el litio y que requiere una monitorización clínica menor.

Cambio o conmutación (switching)

Una vez que fracasa la monoterapia la eficacia de cambiar medicamentos vs el aumento parece ser comparable (Gaynes et al., 2012). Sin embargo, se prefiere el cambio de fármaco si hay poca tolerabilidad al antidepressivo de inicio o si la falta de respuesta a este es completa. No existe mucha evidencia para guiar el manejo clínico a cambiar un fármaco por otro de la misma familia o mecanismo, o bien por un fármaco de una clase diferente. Un metaanálisis de cuatro ensayos clínicos que incluía un total de 1496 pacientes, mostró una mejor remisión en pacientes que cambiaron de un tratamiento ISRS no eficaz a un tratamiento con antidepressivos no ISRS (bupropion, mirtazapina, velanfaxina), frente a los que cambiaron a un segundo ISRS (28 % frente a 23,5%, respectivamente) (Papakostas et al., 2008).

Los ATC se reservan a pacientes que han fallado en otro tipo de tratamientos, debido a su potencial peligro de sobredosis y reacciones adversas (efectos anticolinérgicos, sedación, etc.), mayores que con los ISRS. Se ha comprobado que el cambio de un ISRS (sertralina) a un tricíclico (imipramina) no produjo resultados significativamente superiores en sujetos con depresión resistente (Thase et al., 2002).

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) apenas se utilizan en la actualidad, salvo en casos de depresión resistente grave o con un componente de agitación marcada o anergia. Su escaso uso se debe al número elevado de reacciones adversas

(hipotensión, síndrome serotoninérgico (en asociación con ISRS), efectos anticolinérgicos y crisis hipertensiva). Sin embargo, los IMAO pueden resultar particularmente eficaces en pacientes con características atípicas de depresión (McGrath et al., 1993).

Combinación

La terapia combinada se refiere al empleo de dos o más antidepresivos de distintos mecanismos de acción. Es destacable que la terapia combinada ofrece menor riesgo de síntomas de interrupción, en comparación con las estrategias de titulación cruzada que hemos visto, y que aumentan la probabilidad de efectos antidepresivos positivos debido al sinergismo entre fármacos (Carvalho et al., 2014). Es fundamental revisar las interacciones entre fármacos y sus efectos adversos, de tal manera que no se puede administrar agentes serotoninérgicos con IMAOs, por ejemplo. La literatura que destaca claros beneficios, se basa en estudios que evalúan la combinación al inicio del tratamiento antidepresivo y no en el ajuste de la resistencia al mismo (Rush et al., 2011; Rocha et al., 2012; Lopes et al., 2013; Stewart et al., 2014).

5. NUEVOS TRATAMIENTOS Y LÍNEAS POTENCIALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

5.1 KETAMINA

Este compuesto utilizado en clínica como anestésico de acción corta, ha sido asociado en las 2 últimas décadas con un efecto antidepresivo de acción rápida (Zarate et al., 2006; Ionescu et al., 2015; Niciu et al., 2014). Varios estudios sugieren que los efectos antidepresivos de la ketamina están mediados por la inhibición del receptor de glutamato NMDA, la desinhibición de las interneuronas GABAérgicas y la conversión a metabolitos como la hidroxinorketamina (HNK). Todos estos procesos aumentan la liberación presináptica de glutamato mejorando su efecto sobre el receptor del ácido alfa-amino-3 hidroxil-5 metil-4 isoxazol-propiónico (AMPA) (Zanos et al., 2016; Zanos et al., 2018b). Estos mecanismos propuestos no son excluyentes, y pueden actuar de forma complementaria para ejercer una potenciación sostenida de las sinapsis excitadoras glutamatérgicas, manteniendo la respuesta antidepresiva (Li et al., 2010; Zanos et al., 2018a; Kadriu et al., 2019).

Estudios clínicos han demostrado que la ketamina tiene un efecto antidepresivo rápido y duradero. El primer estudio publicado fue un ensayo clínico doble ciego, cruzado, randomizado, controlado con placebo en el que 18 sujetos con MDD resistente al tratamiento recibieron, después de un periodo de dos semanas libres de fármacos, una infusión intravenosa de clorhidrato de ketamina (0.5 mg/kg) o placebo en 2 días, con una semana de diferencia. Estos, fueron evaluados al inicio y a los 40, 80, 110 y 230 minutos y 1, 2, 3 y 7 días después de la infusión (Zarate et al., 2006) (**Figura 4**). Los resultados se evaluaron mediante la escala de calificación de depresión de Hamilton (Hamilton depression rating scale, HDRS). Las medidas de resultado secundarias fueron: el inventario de depresión de Beck (BDI), la subescala de síntomas positivos Brief Psychiatric Scale (BPRS), la Young Mania Rating Scale (YMRS), y la escala visual

analógica. De los 17 sujetos tratados con ketamina, el 71% cumplieron criterios de respuesta y el 29% cumplió con los criterios de remisión al día siguiente de la infusión de ketamina. El 35% de los sujetos mantuvo la respuesta al cabo de 1 semana. Los efectos adversos que se observaron fueron trastornos perceptivos, confusión, elevación de la presión arterial, mareos, euforia y aumento de la libido, la mayoría de los cuales cesaron en los 80 min posteriores a la infusión, y que la euforia o despersonalización no se prolongaron más de 110 min. Este estudio mostraba efectos antidepresivos fuertes y rápidos como resultado de una única dosis intravenosa de ketamina, y que dicho efecto se mantenía hasta una semana (Zarate et al., 2006).

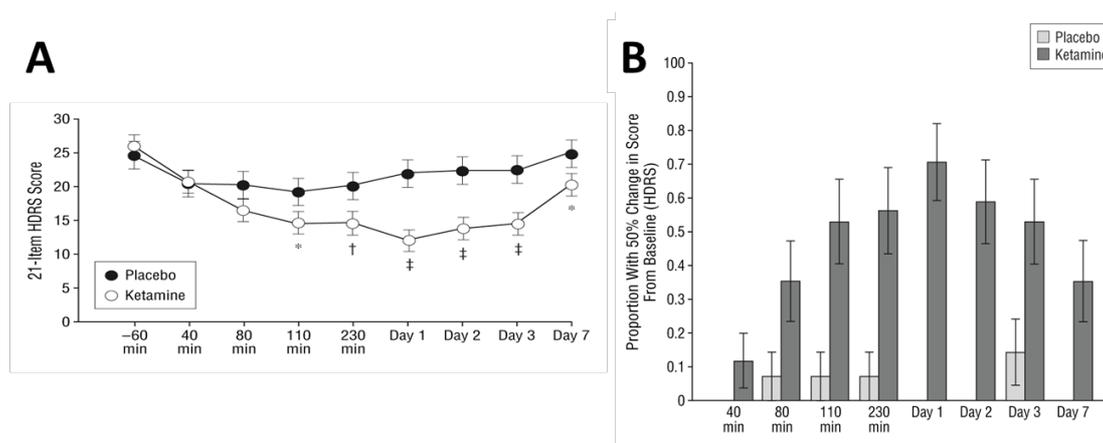


Figura 4: (A) Disminución en la escalas HDRS observable 110 min tras la infusión de ketamina, comparado con los pacientes que recibieron placebo. Dicho efecto se mantuvo hasta 7 días después de la administración. (B) Proporción de respondedores en la escala HDRS al tratamiento con ketamina y placebo desde el minuto 40 hasta el día 7 tras la infusión del fármaco. Tomado de Zarate et al., 2006.

Los estudios preclínicos en roedores se han llevado a cabo utilizando modelos de estrés principalmente crónico, y también agudo. Uno de los efectos a nivel neuroquímico de la ketamina es su capacidad para restaurar rápidamente (menos de 24 horas) la arborización dendrítica y la densidad de las espinas sinápticas, que se ven reducidas por el estrés crónico (Li et al., 2010), coincidiendo con el efecto antidepresivo rápido de este fármaco. Dichas modificaciones neuronales se consideran esenciales para sus acciones terapéuticas rápidas (Duman et al., 2012; Musazzi et al., 2017), siendo necesarias varias semanas de tratamiento con antidepresivos tradicionales para obtener este efecto (Bessa et al., 2009; Morais et al., 2017). Estos hallazgos apoyan las hipótesis de neuroplasticidad y glutamatérgica descritas anteriormente (Duman et al., 2012; Sanacora et al., 2012; Duman et al., 2016; Murrough et al., 2017).

Mecanismos de acción propuestos de la ketamina como antidepresivo (**Figura 5**):

✓ **Mecanismos de acción de la ketamina dependientes de receptores NMDA.**

I. **Hipótesis de la desinhibición:** la ketamina y la esketamina bloquean selectivamente los receptores de NMDA, que se expresan en interneuronas GABAérgicas en la corteza prefrontal. Por tanto, su bloqueo disminuye la

actividad de las interneuronas, que a su vez conduce a la desinhibición de las neuronas piramidales y al aumento de la neurotransmisión glutamatérgica excitatoria en la mPFC y otras regiones cerebrales cortico-límbicas relevantes en el estado de ánimo. El glutamato posteriormente se une y activa los receptores AMPA postsinápticos, aumentando liberación de BDNF en la sinapsis, lo que produce la activación de su receptor TrkB y posteriormente la promoción de la síntesis proteica a través de la activación de la vía de mTORC1 (Moghaddam et al., 1997; Zanos et al., 2018a; Kadriu et al., 2019).

II. Inhibición de la transmisión espontánea mediada por receptores NMDA. En reposo, los receptores NMDA mantienen eEF2 fosforilado inhibiendo la traducción de BDNF (Monteggia et al., 2013). La ketamina, por su unión preferente a receptores NMDA, reduce la fosforilación y activa el factor de alargamiento eucariota (eEF2), pudiendo inducir la traducción rápida del BDNF en el hipocampo (Autry et al., 2011). Los efectos antidepresivos de la ketamina estarían mediados por cambios neuroplásticos como consecuencia del aumento de la traducción de BDNF. La activación de los receptores AMPA también es necesaria para estos efectos.

Ambos mecanismos podrían estar involucrados simultáneamente e interconectados.

III. Inhibición de los receptores NMDA extrasinápticos: la ketamina bloquea selectivamente los receptores NMDA extrasinápticos que contienen la subunidad GluN2B. Estos receptores se activan tónicamente con niveles bajos de glutamato ambiental, regulado por el transportador de aminoácidos excitador 2 (EAAT2) ubicado en los astrocitos. Los receptores NMDA que contienen GluN2B están enriquecidos en las sinápsis entre el tálamo dorsal medial y la mPFC (Miller et al., 2017). Bajo condiciones normales la activación de receptores NMDA-GluN2B inhibe la señalización dependiente de mTOR, que suprime la síntesis de proteínas, manteniendo de este modo la homeostasis sináptica (Gray et al., 2011). La inhibición de los receptores GluN2B-NMDA extrasinápticos desinhibe mTORC1, que a su vez induce la síntesis de proteínas.

El papel de estas redes en la acción de la ketamina y otros antagonistas de receptores NMDA está respaldada por estudios en humanos (Vollenweider y Komater, 2010), primates (Lv et al., 2016; Maltbie et al., 2016) y roedores (Dawson et al., 2014; Amat-Foraster et al., 2018; Shen et al., 2018).

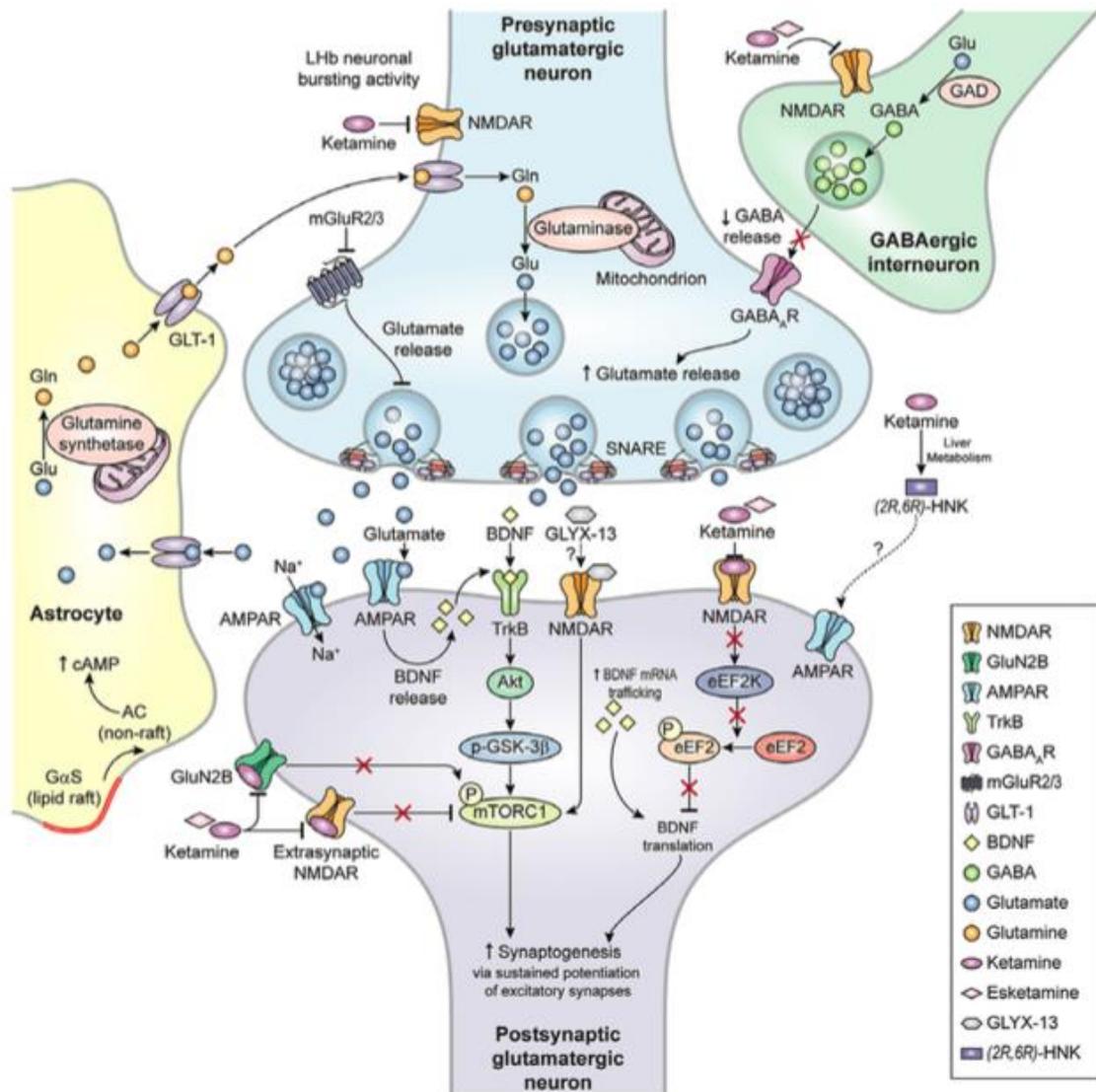


Figura 5. Mecanismos de acción antidepresiva propuestos para la ketamina. Tomado de Kadriu et al., 2019.

✓ **Mecanismos de acción independientes del bloqueo de receptores NMDA.**

Metabolitos de la ketamina como la hidroxinorketamina (HNK): Esta hipótesis plantea que la ketamina ejerce acciones antidepresivas independientes de la inhibición de los receptores NMDA a través de la acción de sus metabolitos, (2R, 6R)–HNK y (2S, 6S)–HNK. Estos metabolitos actúan promoviendo la potenciación sináptica mediada por los receptores AMPA.

Los diferentes mecanismos de acción que se proponen para la ketamina no son mutuamente excluyentes y pueden actuar de forma complementaria para ejercer los cambios agudos en la plasticidad sináptica, lo que conlleva un incremento mantenido de las sinapsis excitadoras glutamatérgicas, necesarias para las acciones conductuales antidepresivas (Zanos et al., 2018a).

Hasta la fecha, la hipótesis más aceptada sobre cómo la ketamina ejerce sus efectos antidepresivos rápidos, implican la estimulación de los receptores AMPA por el glutamato liberado (Maeng et al., 2008) y la posterior activación de la vía de mTOR (Koike et al., 2008; Li et al., 2010; Autry et al., 2011; Akinfiresoye et al., 2013).

De manera curiosa se requiere una transmisión serotoninérgica intacta para mantener los efectos antidepresivos de la ketamina (Gigliucci et al., 2013). Sin embargo, la ketamina no carece de efectos psicotomiméticos. Esto anterior unido a que existe problemática de abuso y se requiere la vía intravenosa, ha llevado a que se investiguen antagonistas del receptor NMDA selectivos, que veremos en las potenciales estrategias del tratamiento del trastorno depresivo mayor (Krystal et al., 1994; Gordillo-Salas et al., 2018).

5.2 ANTAGONISTAS DE LAS SUBUNIDADES GLUN2A Y B DEL RECEPTOR NMDA

Los antagonistas de NMDA han emergido como piezas fundamentales dentro del tratamiento de la depresión (Skolnick et al., 2009), a partir de la eficacia mostrada por la ketamina (Berman et al., 2000; Zarate et al., 2006; Aan et al., 2010; Diaz et al., 2010; Singh et al., 2016).

Los receptores de NMDA son complejos heterotetrámeros compuestos por dos subunidades GluN1 y dos subunidades GluN2A o GluN2B. En los mamíferos la distribución cambia con el desarrollo y en los adultos las subunidades de los receptores GluN2A y GluN2B predominan en el neocórtex y en el hipocampo (Monyer et al., 1994; Trayneils et al., 2010).

La subunidad GluN2B es crítica para el efecto antidepresivo rápido de la ketamina (Miller et al., 2014). Por ello, diferentes estudios abordan la utilización de antagonistas selectivos para receptores NMDA que contienen la subunidad GluN2B. Preclínicamente se ha demostrado que el antagonista del receptor GluN2B, Ro 25-6981 produce un efecto de tipo antidepresivo en roedores (Maeng et al., 2008; Li et al., 2010; Autry et al., 2011; Koike et al., 2011; Akinfiresoye et al., 2013).

Se ha descrito también que antagonistas selectivos de la subunidad GluN2A del receptor NMDA, como el NVP-AAM077, provoca un rápido efecto antidepresivo en la prueba de natación forzada en roedores, de forma dosis dependiente, y en ausencia de efectos psicotomiméticos (Jiménez-Sánchez et al., 2014). Dicho efecto se ha asociado a un aumento de los niveles de glutamato y serotonina en la corteza prefrontal medial. El efecto antidepresivo de este compuesto siguen siendo observable 24 horas después de su administración, pero desaparecen 7 días después de una sola administración. La rápida acción antidepresiva de este compuesto no parece depender de la activación de las vías Akt, ERK o CREB, como en el caso de la ketamina. Es más probable que dependa de la síntesis de proteínas como la subunidad GluA1 del receptor AMPA, mTOR y los marcadores gliales, EAAT1 y GFAP. Además, la transmisión glutamatérgica podría estar incrementada por la reducción de sinapsina I, proteína que forma la envoltura que recubre las vesículas sinápticas (Hackett et al., 2015). Por tanto la eliminación de esta cubierta promovería la liberación de glutamato en la mPFC

(Nichols et al., 1992), conduciendo a la respuesta antidepresiva (Gordillo-Salas et al., 2018).

Sin embargo, estudios clínicos con este tipo de antagonistas, como CERC-30121 (anteriormente MK0657) (Ibrahim et al., 2012) y CP-101,60620 (Preskorn et al., 2008), únicamente han mostrado una eficacia parcial en el tratamiento antidepresivo, en comparación con la ketamina.

5.3 FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS / ANTICUERPOS MONOCLONALES / MINOCICLINA

Los pacientes con MDD presentan marcadores inespecíficos de inflamación elevados como la PCR, asociándose con una mayor probabilidad de hospitalización (Wium-Andersen et al., 2013), y en estudios epidemiológicos, con mayor gravedad de los síntomas depresivos (Cepeda et al., 2016). Sin embargo, se ha descrito cierta discrepancia, existiendo estudios como el GENDEP que demostraron la asociación de la PCR con la severidad de la depresión solo en mujeres (Köhler-Forsberg et al., 2017) y otros estudios en los que observan la asociación solo en hombres (Vetter et al., 2013). Además, los altos niveles de PCR se han asociado con una mayor probabilidad de suicidio (Batty et al., 2016).

En cuanto a marcadores inflamatorios más específicos, varios metaanálisis han encontrado niveles elevados de IL-6 en la circulación periférica (Howren et al., 2009; Dowlati et al., 2010; Haapakoski et al., 2015; Kohler et al., 2017), y en LCR (Kern et al., 2014), de pacientes con depresión en comparación a sujetos sanos, asociándose con un mayor número de intentos de suicidio (Lindqvist et al., 2009). También se ha descrito que los niveles más elevados de PCR e IL-6 predicen síntomas depresivos posteriores (Valkanova et al., 2013). La obesidad explica, en parte, los niveles elevados de IL-6 en pacientes deprimidos (Shelton et al., 2015).

La IL-17 y los linfocitos Th17 también muestran un papel importante en depresión (Breuel et al., 2013). Del mismo modo, las quimiocinas han sido implicadas en la MDD para facilitar la migración de células inmunes periféricas al SNC (Wohleb et al., 2014). Un metaanálisis reciente ha encontrado quimiocinas (CXCL8 y CXCL7) elevadas y niveles de CCL4 reducidos en plasma de pacientes deprimidos en comparación con sujetos sanos, teniendo CXCL8 un valor predictivo negativo del 93,5% (Leighton et al., 2017).

Recientemente se ha encontrado un efecto antidepresivo significativo en un metanálisis de agentes antiinflamatorios (incluidos AINES, *infliximab* y minociclina) en pacientes con MDD (Husain et al., 2017a).

Fármacos antiinflamatorios como nuevos antidepresivos.

Los tratamientos anti-citoquina son novedosos, selectivos y potentes tratamientos que se dirigen contra las citocinas proinflamatorias en pacientes con depresión y con biomarcadores de inflamación sistémica. En pacientes deprimidos con citocinas

proinflamatorias elevadas, el uso dirigido de anticuerpos monoclonales contra estas citocinas puede disminuir la anhedonia y la severidad de la depresión. De forma similar, los tratamientos anti-citocina pueden ser efectivos en pacientes con MDD y niveles elevados de citocinas proinflamatorias, que resultan en la disfunción de la barrera hematoencefálica (BBB). Tratamientos alternativos, incluyen como objetivo la barrera hematoencefálica para mitigar los efectos de la inflamación sistémica en el SNC. En resumen se puede afirmar que los marcadores inflamatorios constituyen dianas clínicamente eficaces tanto para personalizar el tratamiento antidepresivo, como para identificar nuevos antidepresivos (Jha and Trivedi, 2018) (**Figura 6**).

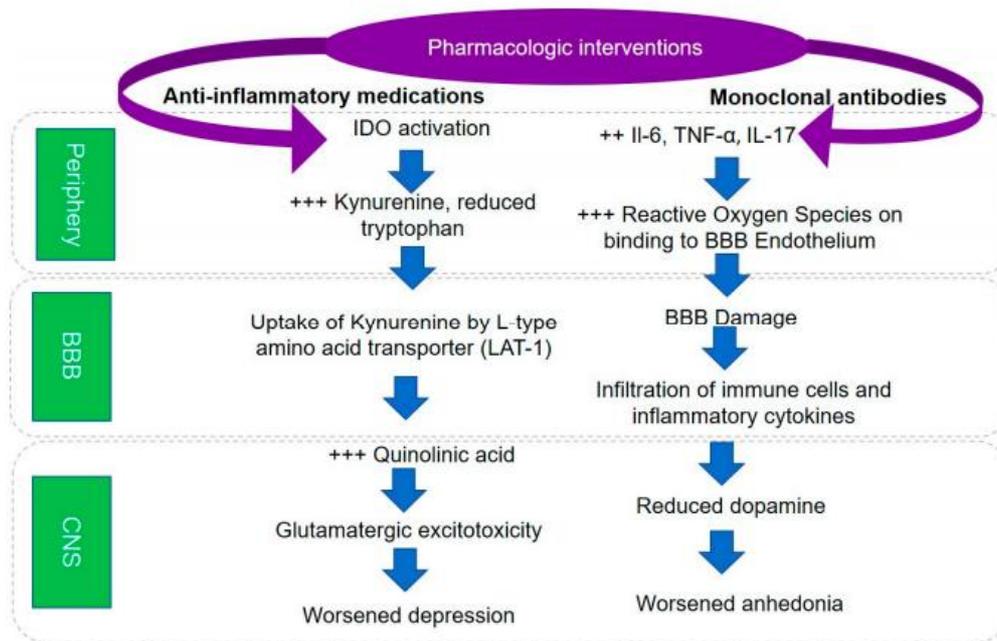


Figura 6: Camino teórico para el desarrollo de nuevos antidepresivos dirigidos contra las vías inflamatorias. Vemos dos intervenciones farmacológicas con la capacidad de reducir la severidad de los síntomas depresivos. En la primera vía, la activación de indolamina oxigenasa (IDO), resulta en el incremento de niveles de quinureina, que es absorbida por los transportadores LAT-1 y convertida en ácido quinolinico por la microglía. Esto resulta en excitotoxicidad glutamatergic y síntomas depresivos. El bloqueo de transportadores LAT-1 puede interrumpir esta cascada y reducir los síntomas depresivos y mitigar los efectos de la inflamación periférica en el SNC. La L-leucina es un aminoácido esencial y sustrato para el transportador LAT-1, por lo que los efectos nocivos de la inflamación periférica pueden mitigarse mediante administración oral de L-leucina. Actualmente se está realizando un estudio piloto doble ciego controlado con placebo para probar esta hipótesis (Dantzer et al., 2008; Remus et al., 2016).

Anticuerpos monoclonales

En el primer estudio de este tipo, Raison y colaboradores reclutaron 60 pacientes con depresión resistente sin historia de inflamación sistémica y dieron aleatoriamente placebo o *infliximab* (anticuerpo monoclonal anti TNF α). Inicialmente no se observaron diferencias entre ambos grupos, pero en un análisis posterior se comprobó que en pacientes con depresión resistente al tratamiento (TRD) que tenían PCR mayor o igual

a 5 mg/L, *infliximab* era superior que el placebo a la hora de mejorar la severidad de los síntomas depresivos (Raison et al., 2013). Además se ha informado de una mejoría significativa de los síntomas depresivos con tratamientos anti-citocinas en pacientes con afectaciones inflamatorias crónicas (Kappellmann et al., 2018). Aunque los agentes contra TNF- α se han estudiado con mayor frecuencia, también se ha demostrado que anticuerpos contra IL-6 son eficaces en la reducción de los síntomas depresivos (Gossec et al., 2015).

Recientemente, dos informes también han planteado el potencial efecto antidepresivo de anticuerpos monoclonales dirigidos contra la respuesta inmune de IL-17. Un ensayo en fase 3 de *brodalimumab*, anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-17, evaluó su efecto sobre los síntomas antidepresivos en pacientes con psoriasis que tenían moderada/severa depresión de base. En este estudio con 106 pacientes se describió como las tasas de remisión sintomática fueron significativamente mayores ($p < 0.05$) tras el tratamiento con *brodalimumab* 140 mg cada dos semanas (47%) y 210 mg cada dos semanas (43%), en comparación con el placebo (9%) (Papp et al., 2016).

También se ha observado una mejoría similar en síntomas depresivos con *ixekizumab*, anticuerpo monoclonal contra IL-17. En un ensayo de fase 3 doble ciego, aleatorizado, controlado en 320 pacientes con psoriasis con depresión moderada/grave, se han observado tasas de remisión después de 12 semanas de tratamiento con *ixekizumab* a 80 mg cada 4 semanas y 80 mg cada 2 semanas de 33,6 % y 45,2% respectivamente. Dichas tasas de remisión son significativamente mayores ($p < 0.01$) que las observadas con el placebo (17,8%) (Griffiths et al., 2017).

Sin embargo, cabe destacar que estos tratamientos anti IL-17 no se han estudiado en pacientes con depresión que no tengan enfermedades autoinmunes. El tratamiento no dirigido con fármacos anti-citocinas en pacientes deprimidos conlleva un riesgo sustancial. De esta manera se requiere una mayor precaución con el uso de tratamiento anti IL-17, ya que se han observado 2 suicidios durante los ensayos de fase 3 de *brodalimumab* (Schmidt et al., 2015; Danesh et al., 2016; Farahnik et al., 2017).

Son necesarios más estudios para evaluar la superioridad de la prescripción antidepresiva basada en marcadores inflamatorios en la práctica clínica. La opción más pragmática en relación con los anteriores sería la asignación de un tratamiento en base a los niveles de PCR (Huang et al., 2013; Do et al., 2016; Miller et al., 2017). Se necesitan ensayos clínicos adicionales para evaluar si la asignación de tratamiento basada en el nivel de PCR da como resultado tasas de remisión más altas.

En otro ensayo clínico en fase 2, se está probando la eficacia del *sirukumab*, anticuerpo monoclonal frente IL-6 en pacientes deprimidos con niveles de PCR ≥ 3 mg/L y en TRD pacientes que no han respondido a al menos uno, pero no más de tres tratamientos antidepresivos.

Un metaanálisis en el que se incluyeron 10.000 pacientes de 36 ensayos clínicos aleatorizados doble ciego y 6 grupos diferentes de antiinflamatorios (Köhler-Forsberg et al., 2018), representa el estudio más grande y completo evaluando la eficacia y seguridad de fármacos antiinflamatorios en MDD o pacientes con síntomas depresivos.

Este estudio encontró que la intervención antiinflamatoria mejoraba los efectos del tratamiento antidepresivo en comparación con el placebo.

AINES, glucocorticoides y estatinas

Los AINES, especialmente celecoxib, muestran eficacia antidepresiva como tratamiento complementario a fármacos antidepresivos en pacientes con MDD (Na et al., 2014). En concreto, celecoxib añadido a la terapia antidepresiva, se asoció con una mejora de los efectos antidepresivos, mejor remisión y respuesta al tratamiento. La monoterapia con AINES también se asoció con mejor efecto antidepresivo en comparación con placebo (Köhler-Forsberg et al., 2018). La monoterapia con inhibidores de citocinas proinflamatorias mostraron una mejora de los efectos antidepresivos en comparación con placebo en pacientes con enfermedades somáticas (los inhibidores de TNF- α fueron los más estudiados).

Las estatinas mostraron efectos antidepresivos cuando se utilizaron como complemento al tratamiento antidepresivo, pero no en monoterapia contra los síntomas depresivos (Köhler-Forsberg et al., 2018).

Los glucocorticoides se asociaron con la mejora de los efectos antidepresivos al cabo de unos días, no obstante, los dos ensayos clínicos fueron pequeños y se debe tener precaución debido a sus efectos secundarios (Köhler-Forsberg et al., 2018).

Por último la minociclina, tanto añadida al tratamiento antidepresivo, como en monoterapia, mostró resultados bastante prometedores en pocos ensayos clínicos pequeños (Köhler-Forsberg et al., 2018).

Por tanto, particularmente los AINES, los glucocorticoides y las estatinas como tratamiento complementario mostraron grandes efectos con baja heterogeneidad. Cabe destacar que los hallazgos con monoterapia fueron prometedores y que 4 de cada 6 antiinflamatorios mostraron mejores efectos en scores de depresión en comparación con el placebo (Köhler-Forsberg et al., 2018).

Sin embargo dichos resultados deben interpretarse con cautela, ya que existe alta heterogeneidad en varios resultados y un potencial sesgo de publicación con una validez interna comprometida. En segundo lugar, aunque se ha demostrado que los efectos antidepresivos de los AINES son independientes de su efecto analgésico (Iyengar et al., 2013), debe ser mediado a través de su efecto en enfermedades somáticas. En tercer lugar, únicamente 4 ensayos exploraron la relevancia de los marcadores inflamatorios de base y no se pudo realizar meta-análisis sobre ese aspecto. Y en último lugar solo 19 de los 36 ensayos clínicos informaron sobre efectos secundarios a corto plazo, complicando la evaluación (Köhler-Forsberg et al., 2018).

No obstante se ha enfatizado en la seguridad de las estatinas (Collins et al., 2016), demostrando que los efectos secundarios cardiovasculares no aumentan con el tratamiento con celecoxib durante los primeros meses (Solomon et al., 2006) y que la tasa de síntomas psicóticos tras el tratamiento con corticoides es baja.

Minociclina

En los últimos años la inflamación del SNC y su relación con el eje microbioma-intestino-cerebro ha adquirido una importancia creciente (Köhler et al., 2016; Dinan et al., 2017). La desregulación de la microglía y el microbioma intestinal se han asociado con MDD (Dinan et al., 2013; Torres-Platas et al., 2014; Yirmiya et al., 2015; Lach et al., 2018). Recientemente se ha descubierto una influencia de la microbiota en la activación y maduración de la microglía, a través de la producción de ácidos grasos de cadena corta como el butirato, producidos por bacterias (Erny et al., 2015; Marcovitch-Natan et al., 2016). La disbiosis de la microbiota intestinal, a su vez, puede provocar neuroinflamación por activación crónica de la microglía del SNC (Kim et al., 2018). Esto apunta hacia un complejo papel de la microglía y la microbiota en la patología depresiva, sugiriendo una interacción entre ambos.

Teniendo esto en cuenta, se ha estudiado el efecto de la minociclina como potencial tratamiento para la MDD. La minociclina, tetraciclina de amplio espectro, con propiedades neuroprotectoras y antiinflamatorias como la inhibición de la activación microglial (Choi et al., 2007; Soczynska et al., 2012), también afecta a la microbiota intestinal (Dean et al., 2017b; Husain et al., 2017b; Rosenblat et al., 2017), efecto que se planteó que dependía de un estado inflamatorio (Deakin et al., 2018). Estos hallazgos están respaldados por varios estudios en roedores que demuestran que la minociclina promueve el control activo del estrés (Molina-Hernández et al., 2008a; Molina-Hernández et al., 2008b), y revierte el comportamiento depresivo inducido por el estrés (Burke et al., 2014; Wang et al., 2017), que está inducido por la inflamación (Zheng et al., 2015).

Como hemos visto, la neuroinflamación y el aumento de la actividad de la microglía se asocian con MDD (Dheen et al., 2007; Dantzer et al., 2008; Hinwood et al., 2012; Yirmiya et al., 2015; Zheng et al., 2015). El tratamiento con minociclina (3 semanas) también evitó el comportamiento depresivo inducido por el estrés (Hinwood et al., 2012; Burke et al., 2014), pero no el de tipo ansioso. El tratamiento inhibió la actividad y proliferación de la microglia (Du et al., 2001; Tikka et al., 2001; Mayberg et al., 2005; Hinwood et al., 2012; Soczynska et al., 2012; Zheng et al., 2015; Wang et al., 2017; Xu et al., 2017), además de modular la composición microbiana intestinal (Wong et al., 2016). Este tratamiento afecta al eje intestino-cerebro de manera dependiente de la ansiedad, el sexo y los rasgos. Por tanto la minociclina tiene acciones antidepresivas observables en ratas macho con altos niveles de ansiedad innata y comportamiento depresivo (Zheng et al., 2015; Wong et al., 2016; Rosenblat et al., 2017; Wang et al., 2017; Wang et al., 2018).

Existen otros modelos animales como las ratas Wistar con un comportamiento ansioso extremadamente elevado (HAB) que muestran características similares a las que se observan en personas con MDD: cambios conductuales, alteración serotoninérgica y de señalización de neuropéptidos cerebrales, y en consecuencia, desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) (Liebsch et al., 1998; Landgraf et al., 2003; Wegener et al., 2012). El fenotipo ansioso y depresivo de las ratas HAB machos fue revertido con éxito por el tratamiento crónico (8 semanas) con citalopram o paroxetina (Jochum et al., 2007).

El efecto ansiolítico propuesto de la minociclina, no se ha podido replicar en ratas HAB o NAB (ratas no seleccionadas para ansiedad). Esta discrepancia podría deberse a que en ratas HAB el comportamiento de tipo ansioso se manifiesta a través de un mecanismo independiente al inflamatorio (Wegener et al., 2012; Slattery et al., 2015). Hay que destacar que no se ha demostrado efecto antidepresivo de la minociclina en ratas HAB hembra (Chen et al., 2018; Schmidtner et al., 2019), por lo que se propone la especificidad dependiente de género de las acciones de la minociclina. Estos resultados respaldan una diferencia sexual en las estrategias de tratamiento para MDD y validan la línea de reproducción HAB como modelo para el tratamiento potenciado con minociclina de TRD.

Se ha visto que la minociclina en combinación con ISRSs o antipsicóticos mejora los síntomas de la MDD (Dean et al., 2017b; Husain et al., 2017b; Deakin et al., 2018). Sin embargo, otros autores observaron que el tratamiento de 3 semanas con minociclina junto a escitalopram en ratas HAB abolió el efecto antidepresivo de la minociclina (Schmidtner et al., 2019). Esto se observó también en la administración de minociclina en combinación con fluoxetina, lo que previno los efectos antidepresivos de la minociclina en ratas (Molina-Hernández et al., 2008a; Molina-Hernández et al., 2008b). Por tanto se ha sugerido que la minociclina contrarresta un mecanismo responsable del efecto antidepresivo de los ISRS de manera específica, aunque no tiene por qué dirigirse al sistema monoaminérgico, sino que puede tratarse de mecanismos secundarios específicos o bien interacciones farmacológicas.

Como conclusión, se ha propuesto que el efecto antidepresivo de la minociclina depende del sexo y de los rasgos de la enfermedad, asociado con una reducción del número microglial en la corteza prefrontal y cambios en la composición microbiana. Todo esto apoya el papel del eje microbioma-intestino-microglía, en la etiopatogenia de la MDD, y de la minociclina en el tratamiento de la MDD. Además, hay que tener precaución al considerar la minociclina como estrategia de aumento con ISRS como escitalopram, especialmente en ausencia de perfil proinflamatorio, lo que puede explicar algunos de los más recientes fracasos clínicos de la minociclina (Schmidtner et al., 2019).

Los AINES, inhibidores de las citocinas (anticuerpos monoclonales), estatinas, glucocorticoides y la minociclina han mostrado efectos antidepresivos. Sin embargo, hemos visto que hay gran heterogeneidad clínica. No obstante, debido a que una gran cantidad de pacientes con MDD no responde a tratamiento convencional con antidepresivos, es probable que el sistema inmune represente un papel crucial en el futuro tratamiento antidepresivo con terapias más personalizadas que incluyan medidas de inflamación y comorbilidad somática en pacientes con depresión. Para explorar más a fondo la utilidad clínica los ensayos clínicos deben incluir varias medidas de inflamación a lo largo del tiempo (sangre, LCR), comparar diferentes antiinflamatorios entre sí, explorar si grupos específicos de pacientes responden mejor, e investigar la dosis, duración y momentos óptimos de tratamiento antiinflamatorio para reducir al mínimo los posibles efectos adversos (Köhler-Forsberg et al., 2018).

5.4 ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Los ácidos grasos omega-3 poliinsaturados que encontramos en nueces, mariscos, pescados y semillas, además de tener propiedades antiinflamatorias, han sido estudiados como tratamiento de la MDD. Se ha encontrado evidencia de que existe una asociación inversa entre el consumo de pescado o de ácidos grasos omega-3 y el riesgo de desarrollar depresión, especialmente en mujeres (Grosso et al., 2016; Yang et al., 2018).

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) omega-3 y omega-6 son esenciales, es decir provienen de la dieta, y se diferencian en la ubicación del primer doble enlace del extremo metil (Simopoulos et al., 2012). El ácido linoleico 18:2 omega-6 (LA) y alfa linolénico 18:3 omega-3 (ALA) son precursores de los PUFA de cadena larga (LC-PUFA), a través de una serie de reacciones de desaturación el LA puede metabolizarse en ácido araquidónico (AA), mientras que el ALA se metaboliza en ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) (Haag et al., 2003). En general, el AA deriva en eicosanoides que actúan de forma proinflamatoria y protrombótica, mientras que el EPA da lugar a eicosanoides con efecto antiinflamatorio y antitrombótico (Calder et al., 2012; Simopoulos et al., 2012).

ALA, LA y sus derivados LC-PUFA son componentes estructurales de la bicapa lipídica de las membranas celulares (Logan et al., 2003; Simopoulos et al., 2012). De esta forma, modificaciones en la composición de PUFA tienen gran efecto sobre la permeabilidad de membrana (Yehuda et al., 1998) y la fluidez (Logan et al., 2003; Deacon et al., 2017). Los PUFA omega-3 son esenciales, ya que aumentan la fluidez de membrana al desplazar el colesterol de la membrana (Logan et al., 2003; Yehuda et al., 2003), afectando a la estructura cuaternaria de las proteínas de membrana (Logan et al., 2003; Deacon et al., 2017). De esta manera, cambios en la fluidez de membrana influyen en diversas funciones celulares asociadas, como la bomba de Na^+/K^+ -ATPasa (Bowen et al., 2002), la unión de neurotransmisores (Rego et al., 1995), los canales iónicos (Yehuda et al., 1998) o la actividad de los receptores (Pertinhez et al., 1995).

Se ha demostrado que DHA y EPA (derivados de omega-3), en comparación con AA reducen la producción macrofágica de IL-6 y TNF- α y aumentan la producción de IL-10, efecto mediado en parte por modificaciones en NF- κ B. Además, se ha comprobado que los PUFA omega-3 también reducen la síntesis de moléculas endoteliales de adhesión de leucocitos como la VCAM-1 (De Caterina et al., 1996).

En relación con lo anterior, hay indicios de que la alteración en la composición de ácidos grasos está involucrada en la etiopatogenia del MDD. Varios estudios han demostrado que los pacientes con depresión, en general, presentan menor nivel de ácidos grasos omega-3 en los fosfolípidos tanto de membrana de hematíes como en plasma (Tiemeier et al., 2003; Ross et al., 2007) y en tejido adiposo (Logan et al., 2003). Además, se han encontrado alteraciones en la composición de PUFA en el tejido cerebral *postmortem* de pacientes con MDD (Conklin et al., 2010). Otros estudios muestran una asociado relación entre los niveles de PUFA omega-3 bajos en suero y un mayor riesgo de fallecimiento por suicidio (Huan et al., 2004; Lewis et al., 2011).

Dado que la composición de PUFA de la membrana celular depende de la ingesta dietética, una dieta con baja proporción de omega-6 frente a omega-3 dará como resultado gran cantidad de EPA y DHA y niveles inferiores de AA en las membranas celulares (Delion et al., 1996; Simopoulos et al., 2011). En pacientes con depresión se ha observado mayor proporción de ácidos grasos omega-6 frente omega-3, lo que da lugar a una disminución de la fluidez de la membrana celular, y a una mayor proporción de citocinas proinflamatorias. Esta correlación podría contribuir a una mayor actividad del eje HPA en MDD a través de la secreción de citocinas proinflamatorias, modulada por efectos a nivel transcripcional de EPA y DHA (Novak et al., 2003; Weldon et al., 2007; Hao et al., 2010) y la activación de la inflamación de bajo grado (Khorsan et al., 2014).

En relación con lo anterior, se han observado cambios en el sistema monaminérgico en relación con una menor ingesta de ácidos omega-3 en estudios realizados en ratas:

- ✓ Menor unión de la serotonina a su receptor 5-HT₂ (Rego et al., 1995; Chalon et al., 1998) y aumento de la densidad de 5HT₂ en la corteza frontal de rata (Delion et al., 1994; Delion et al., 1996).
- ✓ Disminución de dopamina en vesículas presinápticas (Delion et al., 1994; Delion et al., 1996; Chalon et al., 1998) por disminución del transportador de monoamina vesicular (VMAT2) (Chalon et al., 2001) y disminución de la concentración de receptores de dopamina D₂ (Chalon et al., 2001) en la corteza frontal.
- ✓ Aumento de densidad de receptores D₂ y niveles presinápticos de dopamina en el *núcleo accumbens* (Zimmer et al., 2000; Chalon et al., 2001).

Estos cambios estarían causados tanto por alteraciones en fluidez de membrana como por la modulación de la transcripción de genes específicos por los PUFA omega-3, de manera que el papel de los ácidos grasos y la mayor proporción de omega-6 frente omega-3 es clave en la fisiopatología del MDD, y el control de dicha relación aumentando el omega-3 podría contribuir a la mejoría de los síntomas depresivos (Novak et al., 2003; Weldon et al., 2007; Hao et al., 2010; Park et al., 2013) (**Figura 7**).

En el tratamiento de la TRD, el suplemento con ácidos grasos omega-3 como tratamiento adyuvante o de aumento ha demostrado ser efectivo en varios metaanálisis (Dome et al., 2019). Un ensayo clínico mostró un pequeño beneficio del empleo de ácidos grasos omega-3 para el tratamiento de MDD, sin observarse diferencias en eficacia entre monoterapia o tratamiento adyuvante (Bloch et al., 2012). Varios ensayos controlados doble ciego han analizado el potencial papel de los PUFA omega-3 en el tratamiento de MDD, mostrando resultados contradictorios. Varios estudios encontraron un efecto significativo con suplemento de EPA vs placebo (Puri et al., 2001; Nemets et al., 2002; Peet et al., 2002; Frangou et al., 2006; Jazayeri et al., 2008), mientras que otros no mostraron efectos beneficiosos (Frangou et al., 2006; Mischoulon et al., 2009), o incluso encontraron un efecto disminuido con dosis crecientes de EPA (Peet y Horrobin, 2002). Un efecto beneficioso también se observó en el tratamiento (Mischoulon et al., 2008), mientras que otros estudios no mostraron

efectos significativos con la monoterapia de DHA frente al placebo (Marangell et al., 2003).

Diferentes estudios en adultos con MDD encontraron que la suplementación con ácidos grasos omega-3 frente a placebo producía resultados heterogéneos, produciendo en general un beneficio modesto para la sintomatología depresiva (Deacon et al; 2017; Appleton et al., 2016).

Por su parte, Liao et al en 2019 realizaron una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo para estimar la eficacia del EPA y el DHA en la mejora del MDD. Analizaron 26 estudios, incluyendo 2160 participantes. Se mostró un efecto beneficioso de los PUFA omega-3 en el control de los síntomas depresivos (SMD = -0,28, p= 0.004). En comparación con el placebo, las formulaciones con EPA 100% y EPA \geq 60% demostraron beneficios clínicos con una dosis de EPA \leq 1 gramo/día (SMD = -0.50, P= 0.003 y SMD= -1.03, P=0.03, respectivamente), mientras que las formulaciones de DHA 100% o con predominio de DHA (\geq 60%) no mostraron tales beneficios (Liao et al., 2019). Por tanto, la evidencia actual respaldaría que los PUFA omega-3 con EPA \geq 60% tendrían efectos beneficiosos sobre el MDD, sin embargo se necesitan más estudios para analizar la suplementación con PUFA omega-3 en subgrupos específicos de pacientes con severidad de MDD, inflamación o respuesta para EPA y DHA (Hallahan et al., 2016; Liao et al., 2019).

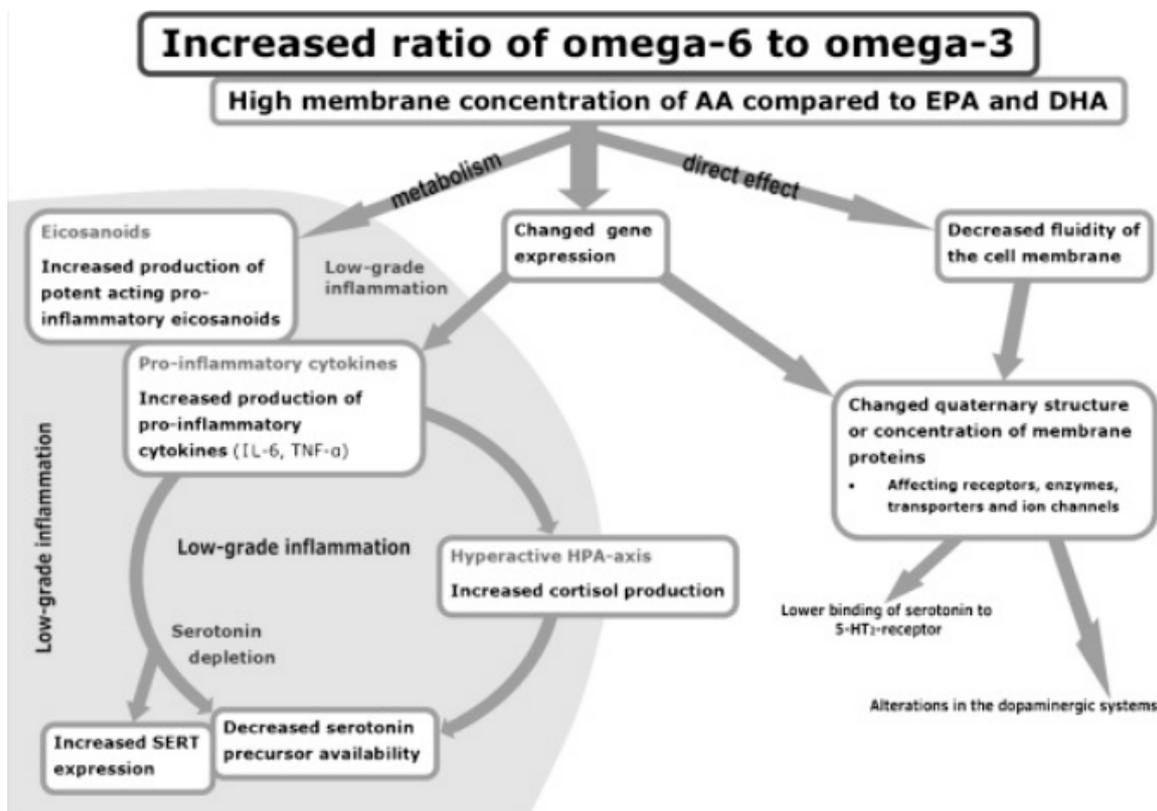


Figura 7: Papel de los PUFA en la etiopatogenia de la depresión. Tomado de Husted et al., 2016.

Pese a la ambigüedad, la tendencia apunta hacia un efecto positivo del tratamiento con PUFA omega-3 y todos los estudios informan de una buena tolerancia, informándose únicamente de efectos gastrointestinales leves en los distintos estudios (Puri et al., 2001; Peet et al., 2002; Frangou et al., 2006; Jazayeri et al., 2008; Deacon et al., 2017).

Las conclusiones basadas en revisiones sistemáticas y metaanálisis realizados hasta la fecha varían y la investigación sobre los efectos de los PUFA omega-3 en la depresión es limitada y contradictoria. Por lo tanto, no hay evidencias suficientes para determinar sus efectos en el tratamiento de la MDD.

5.5 CANNABIDIOL

Los fitocannabinoides, incluidos el cannabidiol (CBD) y el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), son de verdadero interés, siendo este último el principal componente psicoactivo de la planta *Cannabis sativa*. Pueden unirse a receptores acoplados a proteínas G, como el receptor de cannabinoides tipo 1 (CB1) y tipo 2 (CB2) (Hua et al., 2017; Smaga et al., 2014). Los endocannabinoides predominantes son la araquidonoiletanolamida (AEA o anandamida) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG) (Devane et al., 1992; Pertwee et al., 2010). Las enzimas que degradan estos compuestos, que son la amida hidrolasa de ácido graso (FAAH) y la monoacilglicerol lipasa (MAGL), respectivamente, también están implicadas en la fisiopatología de MDD (Blankman et al., 2013).

Existe evidencia que sugiere que el sistema endocannabinoide se encuentra desregulado en MDD y de que existe una superposición con el eje HPA. En ratones sometidos a estrés de aislamiento social, la administración de un agonista inespecífico del receptor de cannabinoides revirtió los efectos de tipo depresivo, mientras que la administración de antagonistas provocó comportamientos depresivos en ratones (Haj-Mirzaian et al., 2017). Además, se ha observado que el inhibidor de FAAH PF3845, tiene propiedades de tipo antidepresivo, en ratones naïve expuestos a estrés agudo, evaluándolo mediante la prueba de natación forzada (FTS) (Wang et al., 2017).

En modelos de estrés crónico, la sobreexpresión de CRH conduce a niveles reducidos de AEA en la amígdala y en la PFC y a un incremento sostenido de la actividad FAAH (Gray et al., 2016). En esta línea, se ha mostrado que la presencia de AEA o la inhibición de FAAH revirtieron completamente la liberación de corticosterona estimulada por ACTH. Además, la capsazepina, antagonista selectivo del receptor del canal vaniloide tipo 1 (TRPV1), revierte el efecto inhibitorio de AEA, sugiriendo el papel del sistema endocannabinoide en MDD (Surkin et al., 2018).

El cannabis es un potencial tratamiento para MDD, pero existen inconvenientes. Hay distintos compuestos con diferentes actividades en el cannabis, que depende de la cantidad y la proporción de estos. Entre ellos el THC, presenta propiedades psicotomiméticas, además de efectos secundarios como inmunosupresión, ansiedad y déficit colinérgico (Russo, 2011). Sin embargo, el cannabidiol (CBD) no produce efectos de tipo psicotomimético, pero sí efectos antiinflamatorios, ansiolíticos y antipsicóticos

(Iseger et al., 2015), además de bloquear a largo plazo las disfunciones cognitivas y conductuales (Murphy et al., 2017). En estudios preclínicos se ha descubierto que el CBD tiene propiedades neuroprotectoras en varios modelos de neurodegeneración, además de efectos terapéuticos en modelos psiquiátricos. Sin embargo, falta investigación clínica en este campo (Shbiro et al., 2019).

El cannabidiol (CBD) modula el sistema endocannabinoide. A pesar de tener poca afinidad por los receptores CB1 y CB2 puede actuar como modulador alostérico de estos (Lapraire et al., 2015; Martínez Pinilla et al., 2017). Por otra parte, bloquea la degradación enzimática de la anandamida por FAAH (Bisogno et al., 2001), lo que facilita su señalización a través de receptores CB1, CB2 y TRPV1 (Pertwee and Ross, 2002; Pertwee, 2008). Además CBD activa directamente el receptor TRPV1 (Bisogno et al., 2001) (**Figura 8**).

Además, el CBD también actúa sobre otros sistemas como el serotoninérgico. De esta manera, estudios preclínicos muestran que CBD puede facilitar la neurotransmisión mediada por 5HT_{1A} (Russo et al., 2005) y varios efectos conductuales del CBD parece que están mediados por estos receptores (Zalenati et al., 2010; Campos et al., 2012; Sartim et al., 2016).

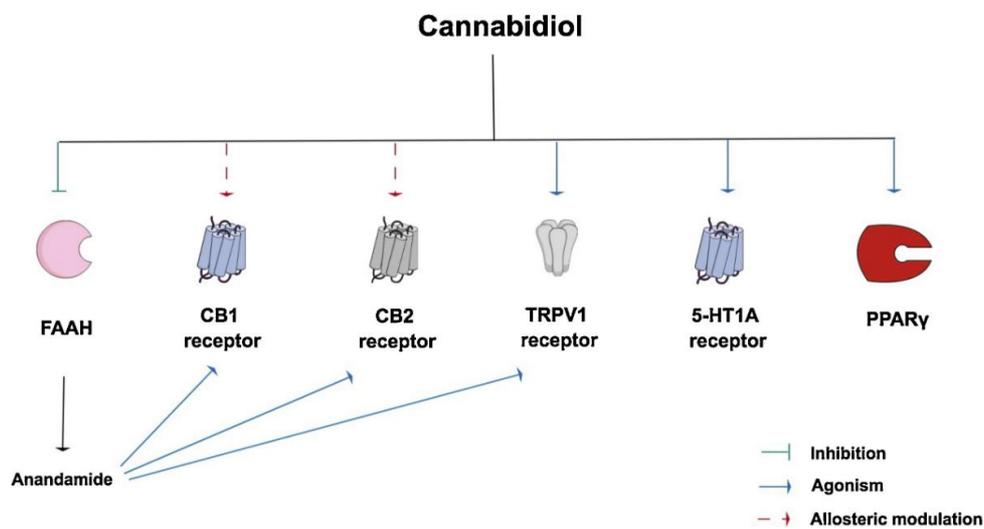


Figura 8. Principales objetivos farmacológicos del Cannabidiol investigados en experimentos *in vitro* e *in vivo*. Tomada de Pandini et al., 2019.

Zanelati et al fueron los primeros en publicar en efecto de tipo antidepresivo del cannabidiol en modelos animales. Dicho efecto se observaba tras la administración aguda de cannabidiol 30 mg/kg, comparado con imipramina (Zanelati et al., 2010) (**Figura 9**), o 200 mg/kg (El-Alfy et al., 2010). Dicho efecto era bloqueado con el pretratamiento con antagonista selectivo 5-HT_{1A} WAY100635, sugiriendo que los efectos inducidos por el CBD podían estar mediados por los receptores 5HT_{1A}, facilitando la neurotransmisión. Estos cambios conductuales asociados al tratamiento con CBD 30 mg/kg no modificó los niveles de BDNF en el hipocampo (Zanelati et al.,

2010). El efecto de tipo antidepresivo del CBD también se observa en administraciones crónicas en estudios en ratón (Schiavon et al., 2016); y en rata (Réus et al., 2011).

Por otra parte, la administración conjunta de CBD aumentó los efectos de tipo antidepresivo de la fluoxetina, ambos administrados a dosis subterapéuticas (Sales et al., 2018a).

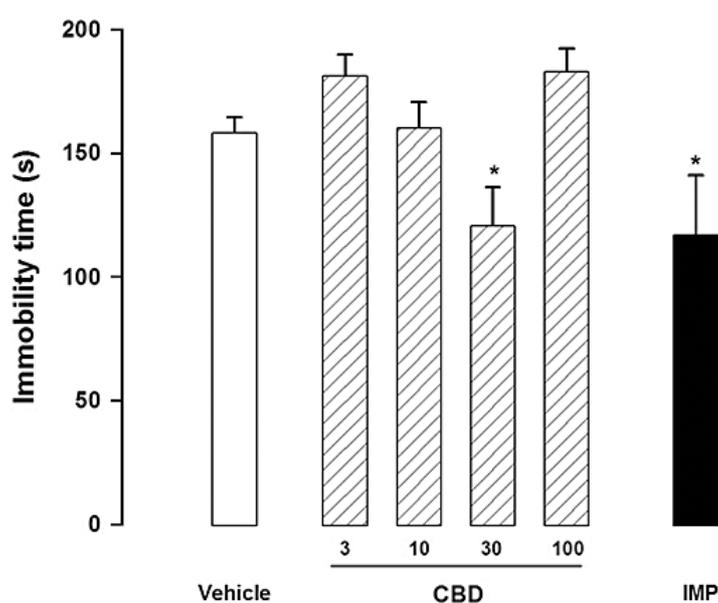


Figura 9. Se observa como el Cannabidiol (CBD 30 mg/kg) y la Imipramina (IMP 15 mg/kg) redujeron el tiempo de inmovilidad en la prueba de natación forzada. Tomada de Zanelati et al., 2010.

El efecto de tipo antidepresivo del CBD también se ha demostrado en modelos animales como el de indefensión aprendida en ratas (LH) (Sales et al., 2018b) y ratones sometidos al modelo de bulbectomía olfatoria (OB) (Linge et al., 2016). Además, el CBD mostró efectos antidepresivos en modelos genéticos de ratas basados en la cría selectiva como las ratas Wistar-Kyoto (Shoval et al., 2016) y la Flinders-Sensitive Line (Sales et al., 2018b). En un estudio llevado a cabo en 2018 en ambos sexos de estos 2 modelos genéticos depresivos, WKY y ratas FSL se exploró el potencial terapéutico del CBD. La administración por vía oral de CBD (30 mg/kg) vía oral mostró un efecto prohedónico en WKY macho y hembra. Además el CBD disminuyó el tiempo de inmovilidad en la prueba de natación forzada en ratas macho de ambas cepas y hembras WKY, indicando su efecto antidepresivo (Shbiro et al., 2019). Recientemente, se ha demostrado que el tratamiento subcrónico con CBD atenúa las disfunciones conductuales asociadas a la depresión en ratas diabéticas (de Moraes et al., 2018).

Es relevante señalar que diferentes estudios sugieren que el CBD podría tener un efecto terapéutico similar al de la ketamina, con efectos rápidos y duraderos. De esta manera, la administración de CBD produjo un efecto antidepresivo agudo en los

modelos de OB y LH. Además los efectos producidos por el CBD duraron hasta una semana tras la administración de un única inyección, tanto en ratones como ratas (Sales et al., 2018b).

Estos estudios muestran como el Cannabidiol preclínicamente induce efectos similares a los antidepresivos en diferentes modelos animales. Además, el tratamiento con CBD tanto de forma aguda como crónica.

En cuanto a la evidencia que se tiene en humanos, existen pocas evidencias hasta la fecha. Un estudio reciente evaluó a 1483 personas que usaron CBD para el tratamiento de diferentes enfermedades (Corroon et al., 2018). 400 de los pacientes afirmaron que utilizaban CBD para conseguir efectos en la mejora del estado del ánimo, y 250 de ellos afirmaron que obtuvieron resultados positivos con CBD. Los efectos adversos más comunes de dicho estudio fueron la sequedad de boca, el hambre y la euforia. Sin embargo, no se diferenció entre las diferentes fuentes de CBD (natural o sintético) y por tanto los efectos pudieron deberse al THC. Además, en este estudio la muestra estaba sesgada, ya que participaban solo los pacientes que mejoraron después de consumir CBD.

En la actualidad se están realizando 2 ensayos clínicos con CBD en pacientes con depresión bipolar en Brasil (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03310593>) y Alemania (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000465-31/DE>). Se espera que sus resultados puedan ser relevantes también en cierto modo para la depresión unipolar, aunque se necesitan realizar ensayos clínicos en pacientes con MDD.

Por lo tanto, el CBD posee un efecto antidepresivo en distintos modelos animales. La caracterización del CBD como un posible agente antidepresivo en clínica tiene un gran interés, pudiéndose tratar de una estrategia de intervención efectiva y tolerada, ya sea sola o en combinación con fármacos existentes.

5.6 MODULADORES MITOCONDRIALES (MELATONINA, ACETIL-L-CARNITINA).

Se ha postulado el papel de la desregulación mitocondrial en la depresión unipolar (Klinedinst et al., 2015), de tal forma que estarían implicados mecanismos genéticos, de estrés oxidativo, inflamatorios y alteraciones en la neuroplasticidad (Nierenberg et al., 2013; Klinedinst et al., 2015). Por tanto, se ha sugerido un papel relevante de los moduladores mitocondriales como potenciales estrategias en el tratamiento de MDD. Estos moduladores son la melatonina, acetil-L-carnitina, monohidrato de creatina y S-adenosil-metionina (SAME).

La melatonina, además de tener propiedades que ayudan a dormir, es un modulador mitocondrial con propiedades antioxidantes, que actúa eliminando radicales libres, aumentando la fosforilación oxidativa (mejorando el funcionamiento mitocondrial) y previniendo la degradación del DNA mitocondrial (Klinedinst et al., 2015).

Fava et al realizaron un estudio exploratorio de 6 semanas, multicéntrico, doble ciego,

aleatorizado, controlado comparando la combinación de buspirona y melatonina en sujetos con MDD con placebo o monoterapia de buspirona (15 mg). El tratamiento combinado mostró una respuesta antidepresiva significativamente mayor en comparación con los otros grupos, sugiriendo la melatonina como un tratamiento potencial en MDD. Estos hallazgos tienen implicaciones clínicas y sugieren que datos preclínicos junto con ensayos conductuales confirmatorios puede ser útil para el descubrimiento de nuevos fármacos (Fava et al., 2012).

La acetil-L-carnitina (ALCAR) es un importante modulador mitocondrial que facilita la absorción de acetil-CoA en la mitocondria durante la oxidación de los ácidos grasos, que junto con la estimulación de la síntesis de acetilcolina, ayuda a la producción de proteínas y fosfolípidos de membrana, previniendo el exceso de muerte celular neuronal (Wang et al., 2014). Dos estudios en depresión geriátrica, bastante pequeños, mostraron resultados prometedores para el tratamiento de síntomas depresivos con ALCAR (Garzya et al., 1990; Pettegrew et al., 2002). Sin embargo, sigue habiendo escasez de estudios generalizables del empleo de ALCAR en MDD.

Se piensa que el monohidrato de creatinina desempeña un papel en el metabolismo energético mitocondrial, en lo que se refiere a la conversión de fosfocreatinina en ATP. Mientras que en un estudio la coadministración de monohidrato de creatinina tuvo eficacia antidepresiva en comparación con el placebo en un ensayo clínico doble ciego de mujeres tratadas con ISRS (n=52) (Lyo et al., 2012); en otro estudio reciente de 4 semanas de duración con 18 pacientes (14 mujeres) no se pudo demostrar la ventaja antidepresiva sobre el placebo (Nemets et al., 2013).

Por tanto, teniendo en cuenta estos descubrimientos se puede afirmar que los moduladores mitocondriales son un tema de gran interés para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en MDD, especialmente como tratamientos de aumento o coadyuvantes en la depresión resistente. Sin embargo, se requieren más estudios para descubrir qué papel desempeñan en el tratamiento de la depresión, ya que los resultados actuales no son concluyentes.

5.7 POTENCIADORES NEUROTRÓFICOS

Debido al papel de la apoptosis hipocampal en la depresión mayor se ha propuesto como estrategia para su tratamiento la modulación de la cascada CREB/BDNF/bcl-2. No está claro si las alteraciones en la neuroplasticidad de las distintas regiones cerebrales son un factor etiológico primario o un epifenómeno.

Se ha demostrado que los antidepresivos aminérgicos aumentan la neurogénesis del hipocampo, principalmente debido a la conocida implicación de la serotonina en el desarrollo neural (Altar et al., 1999). Del mismo modo, el bloqueo del receptor NMDA y la activación de los receptores AMPA afectan de manera positiva a la neuroplasticidad del hipocampo. Debido a esto se están desarrollando nuevas estrategias dirigidas a aumentar los niveles de AMPc o bien estimular los receptores TrkB.

De hecho, la administración de BDNF intracerebral muestra efectos parecidos a los antidepresivos en roedores (Eisch et al., 2002), aunque esto no resulta práctico terapéuticamente ya que el BDNF no cruza la barrera hematoencefálica. No obstante, se ha demostrado que varias moléculas de pequeño tamaño imitan los efectos de las neurotrofinas en los receptores TrkB a través de diversos mecanismos (Pollack et al., 2002), bien directamente (SB247464, el metabolito fúngico L783281), o indirectamente (CGS21680).

También se ha informado que otros fármacos ejercen efectos neurotróficos al actuar más abajo en la vía de señalización o bien de forma independiente de TrkB: inhibidores de GSK-3 α e inmunofilinas, cuyo perfil de antidepresivo aún no se ha probado.

Modulación de mecanismos post-receptoriales: la vía del AMPc

El tratamiento antidepresivo crónico aumenta la expresión de CREB, por lo que, compuestos que incrementan los niveles de AMPc podrían ser una estrategia en el tratamiento de la depresión. Por otro lado, la fosfodiesterasa IV (PDE-IV) media la degradación de AMPc. Por tanto, los inhibidores de la PDE-IV podrían ser una terapia antidepresiva eficaz. Por ejemplo, el rolipram, inhibidor selectivo de PDE-IV ha demostrado tener un perfil farmacológico antidepresivo y aumentar la proliferación celular en el hipocampo (Fujimaki et al., 2000). No obstante, su desarrollo fue detenido debido a efectos adversos graves (nauseas). Se debería continuar investigando en este campo a través del desarrollo de isoenzimas o inhibidores selectivos de la transcripción de genes.

5.8 MICROBIOTA Y PROBIÓTICOS

Por otra parte, se ha explorado el eje intestino-cerebro y el papel de la microbiota intestinal en el trastorno depresivo mayor. Se ha llegado a la conclusión de que cada vez es más evidente que la depresión es más que un trastorno mental que también puede clasificarse como una enfermedad sistémica. Este tema ha sido explorado en profundidad, y numerosos estudios validan la relación entre la flora intestinal y la depresión (Cheung et al., 2019). No obstante, el objetivo de esta revisión no se focaliza en la microbiota, al no tratarse de una estrategia farmacológica, únicamente destacar su relevancia como potencial estrategia antidepresiva.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento de la depresión mayor se ha tratado clásicamente con antidepresivos que producen un incremento de los niveles de monoaminas cerebrales. Estos tratamientos tienen el inconveniente de su retardo en la obtención de efectos antidepresivos (3-4 semanas), y la aparición de un elevado porcentaje de pacientes resistentes al tratamiento. Por ello se están desarrollando nuevas estrategias terapéuticas.
2. La ketamina posee un efecto antidepresivo rápido y duradero. Dicho efecto está mediado por la inhibición del receptor de glutamato NMDA, que produce un aumento de la liberación presináptica de glutamato, la estimulación de los receptores AMPA, y la posterior activación de la vía de mTOR. Sin embargo, uno de los problemas de esta alternativa es la aparición de efectos disociativos, entre otros.
3. Los antagonistas selectivos del receptor NMDA, como el antagonista del receptor GluN2B, Ro 25-6981, y el antagonista selectivo de la subunidad GluN2A del receptor NMDA, NVP-AAM077, producen efectos antidepresivos rápidos en estudios preclínicos, en ausencia de efectos psicotomiméticos. Estudios clínicos con antagonistas como CERC-30121 (anteriormente MK0657) y CP-101,60620 únicamente han mostrado una eficacia parcial en el tratamiento antidepresivo.
4. Los AINES, inhibidores de las citocinas (anticuerpos monoclonales), estatinas, glucocorticoides y la minociclina han mostrado efectos antidepresivos en pacientes con MDD. No obstante, hay bastante heterogeneidad clínica y riesgo de sesgo, por lo que se requiere explorar más a fondo la utilidad clínica.
5. Los ácidos grasos omega 3 presentan resultados prometedores en el tratamiento de la depresión, aunque el número de estudios es todavía limitado y en algunos casos contradictorios.
6. El cannabidiol induce efectos antidepresivos rápidos en estudios preclínicos. No obstante, se necesitan ensayos clínicos controlados que evalúen los efectos del CBD en pacientes con MDD.
7. Los moduladores mitocondriales (melatonina, ALCAR, monohidrato de creatinina) son de gran interés para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en MDD, especialmente como tratamientos coadyuvantes en la depresión resistente. Sin embargo, se requieren más estudios para descubrir qué papel desempeñan en el tratamiento de la depresión.
8. Por último, destacar que los potenciadores neurotróficos (potenciadores de AMPc/TrkB y/o GSK-3 α e inmunofilinas) y la microbiota/probióticos son potenciales estrategias en MDD, al comprobarse su implicación en su etiopatogenia.

REFERENCIAS

Aan het Rot M, Collins KA, Murrough JW, Perez AM, Reich DL, Charney DS, et al. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 67, 139–145 (2010).

Abbott R, Whear R, Nikolaou V, Bethel A, Coon JT, Stein K, et al. Tumour necrosis factor- α inhibitor therapy in chronic physical illness: a systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety. *J Psychosom Res* 79, 175–184 (2015).

Abraham G, Milev R, Stuart Lawson J. T3 augmentation of SSRI resistant depression. *J Affect Disord* 91(2–3), 211–215 (2006).

Akinfiresoye L, Tizabi Y. Antidepressant effects of AMPA and ketamine combination: role of hippocampal BDNF, synapsin, and mTOR. *Psychopharmacol (Berl.)* 230, 291–298 (2013).

Altar CA. Neurotrophins and depression. *Trends Pharmacol Sci* 20, 59–61 (1999).

Amat-Foraster M, Jensen AA, Plath N, Herrik KF, Celada P, Artigas F. Temporally dissociable effects of ketamine on neuronal discharge and gamma oscillations in rat thalamo-cortical networks. *Neuropharmacology* 137, 13–23 (2018).

Appleton KM, Sallis HM, Perry R, Ness AR, Churchill R. ω -3 Fatty acids for major depressive disorder in adults: an abridged Cochrane review 6 (2016).

Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 53(9), 842–848 (1996).

Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng PF, Kavalali ET, Monteggia LM. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature* 475, 91–95 (2011).

Babb JA, Linnros SE, Commons KG. Evidence for intact 5-HT_{1A} receptor-mediated feedback inhibition following sustained antidepressant treatment in a rat model of depression. *Neuropharmacology* 141, 139–147 (2018).

Banasr M, Duman RS. Glial loss in the prefrontal cortex is sufficient to induce depressive-like behaviors. *Biol. Psychiatry* 64, 863–870 (2008).

Batty G, Bell S, Stamatakis E, Kivimäki M. Association of systemic inflammation with risk of completed suicide in the general population. *JAMA Psychiatry* 73, 993–995 (2016).

Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Earley WR, Szamosi J, Brecher M. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 70(4), 540–549 (2009).

Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Moller HJ, D. World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Task Force on Unipolar Depressive. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* 14 (5), 334–385 (2013).

- Bauer M, Adli M, Ricken R, Severus E, Pilhatsch M. Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder. *CNS Drugs* 28, 331-342 (2014).
- Baumann P, Nil R, Souche A, Montaldi S, Baettig D, Lambert S et al. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol* 16(4), 307–314 (1996).
- Benros ME, Waltoft BL, Nordentoft M, Ostergaard SD, Eaton WW, Krogh J, Mortensen PB. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: A nationwide study. *JAMA Psychiatry* 70, 812 -820 (2013).
- Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry* 52(1), 46-54 (2007).
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 47, 351–354 (2000).
- Berman RM, Marcus RN, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Corey-Lisle PK, Khan A. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 68(6), 843–853 (2007).
- Berman RM, Thase ME, Trivedi MH, Hazel JA, Marler SV, McQuade RD, et al. Long-term safety and tolerability of open-label aripiprazole augmentation of antidepressant therapy in major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 7, 303–312 (2011).
- Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci* 7 (2), 137–151 (2006).
- Bessa JM, Ferreira D, Melo I, Marques F, Cerqueira JJ, Palha JA, Almeida OF, Sousa N. The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Mol Psychiatry* 14, 764–773, (2009).
- Beurel E, Harrington LE, Jope RS. Inflammatory T helper 17 cells promote depression-like behavior in mice. *Biol Psychiatry* 73, 622–630 (2013).
- Bisogno T, Hanus L, DePetrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, Moriello AS, Davis JB, Mechoulam R, Di Marzo V. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol* 134, 845-852 (2001).
- Blankman JL, Cravatt BF. Chemical probes of endocannabinoid metabolism. *Pharmacol Rev* 65(2), 849–871 (2013).
- Blier P, Chaput Y, de Montigny C. Long-term 5-HT reuptake blockade, but not monoamine oxidase inhibition, decreases the function of terminal 5-HT autoreceptors: an electrophysiological study in the rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 337(3), 246–254 (1988).
- Bloch MH, Hannestad J. Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 17, 1272-1282 (2012).

Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, Pasquini M, Biondi M, Artini M, et al. Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon- α - based immunotherapy are related to interferon- α - induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol* 22, 86–90 (2002).

Bourre JM, Francois M, Youyou A, Dumont O, Piciotti M, Pascal G, et al. The effects of dietary alpha-linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. *J Nutr* 119(12), 1880–1892 (1989).

Bowen RA, Clandinin MT. Dietary low linolenic acid compared with docosahexaenoic acid alter synaptic plasma membrane phospholipid fatty acid composition and sodium-potassium ATPase kinetics in developing rats. *J Neurochem* 83(4), 764–774 (2002).

Boyce-Rustay JM, Holmes A. Genetic inactivation of the NMDA receptor NR2A subunit has anxiolytic- and antidepressant-like effects in mice. *Neuropsychopharmacology* 31, 2405–2414 (2006).

Brambilla P, Bellani M, Isola M, Bergami A, Marinelli V, Dusi N, et al. Increased M1/decreased M2 signature and signs of Th1/Th2 shift in chronic patients with bipolar disorder, but not in those with schizophrenia. *Transl Psychiatry* 4, e406 (2014).

Bufalino C, Heggul N, Aguglia E, Pariante CM. The role of immune genes in the association between depression and inflammation: a review of recent clinical studies. *Brain Behav Immun* 31, 31–47 (2012).

Burke NN, Kerr DM, Moriarty O, Finn DP, Roche M. Minocycline modulates neuropathic pain behaviour and cortical M1-M2 microglial gene expression in a rat model of depression. *Brain Behav Immun* 42, 147–156 (2014).

Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients* 2(3), 355–74 (2010).

Campos AC, Ferreira FR, Guimarães FS. Cannabidiol blocks long-lasting behavioral consequences of predator threat stress: possible involvement of 5HT1A receptors. *J Psychiatr Res* 46, 1501-1510 (2012).

Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, Miller AH. Neurobehavioral effects of interferon- α in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* 26, 643–652 (2002).

Capuron L, Pagnoni G, Drake DF, Woolwine BJ, Spivey JR, Crowe RJ. Dopaminergic mechanisms of reduced basal ganglia responses to hedonic reward during interferon- α administration. *Arch Gen Psychiatry* 69, 1044–1053 (2012).

Carvalho AF, Berk M, Hyphantis TN, McIntyre RS. The integrative management of treatment-resistant depression: a comprehensive review and perspectives. *Psychother Psychosomat* 83, 70-88 (2014).

Cattaneo A, Gennarelli M, Uher R, Breen G, Farmer A, Aitchison KJ, et al. Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: differentiating between baseline ‘predictors’ and longitudinal ‘targets’. *Neuropsychopharmacology* 38, 377–385 (2013).

Cepeda MS, Stang P, Makadia R. Depression is associated with high levels of C-reactive protein and low levels of fractional exhaled nitric oxide: Results from the 2007–2012 national health and nutrition examination surveys. *J Clin Psychiatry* 77, 1666–1671 (2016).

Cha DS, McIntyre RS. Treatment-emergent adverse events associated with atypical antipsychotics. *Exp Opin Pharmacother* 13, 1587-1598 (2012).

Chalon S, Delion-Vancassel S, Belzung C, Guilloteau D, Leguisquet AM, Besnard JC, et al. Dietary fish oil affects monoaminergic neurotransmission and behavior in rats. *J Nutr* 128(12), 2512–2519 (1998).

Chalon S, Vancassel S, Zimmer L, Guilloteau D, Durand G. Polyunsaturated fatty acids and cerebral function: focus on monoaminergic neurotransmission. *Lipids* 36 (9), 937–944 (2001).

Chang CK, Hayes RD, Perera G, Broadbent MTM, Fernandes AC, Lee WE, et al. Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One* 6 (5), e19590 (2011).

Chen G, Luo X, Qadri MY, Berta T, Ji RR. Sex-dependent glial signaling in pathological pain: distinct roles of spinal microglia and astrocytes. *Neurosci Bull* 34, 98–108 (2018).

Cheung SG, Goldenthal AR, Uhlemann AC, Mann JJ, Miller JM, Sublette ME. Systematic review of gut microbiota and major depression. *Front Psychiatry* 10, 34. (2019).

Choi Y, Kim H-S, Shin KY, Kim E-M, Kim M, Kim H-S, et al. Minocycline attenuates neuronal cell death and improves cognitive impairment in Alzheimer's disease models. *Neuropsychopharmacol* 32, 2393–2404 (2007).

Clark LA, Cuthbert B, Lewis-Fernández R, Narrow WE, Reed GM. Three approaches to understanding and classifying mental disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC). *Psychol Sci Public Interest* 18(2), 72–145 (2017).

Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 388(10059), 2532-2561(2016).

Conklin SM, Runyan CA, Leonard S, Reddy RD, Muldoon MF, Yao JK. Age-related changes of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in the anterior cingulate cortex of individuals with major depressive disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 82(2–3), 111–119 (2010).

Corroon J, Phillips JA. A cross-sectional study of cannabidiol users. *Cannabis Cannabinoid Res* 3, 152–161 (2018).

Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 68(6), 935–940 (2007).

Culp BR, Titus BG, Lands WE. Inhibition of prostaglandin biosynthesis by eicosapentaenoic acid. *Prostaglandins Med* 3(5), 269–278 (1979).

Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, et al. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by

antidepressant treatment with tianeptine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98(22), 12796–12801 (2001).

Danesh MJ, Kimball AB. Brodalumab and suicidal ideation in the context of a recent economic crisis in the united states. *J Am Acad Dermatol* 74, 190–192 (2016).

Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 9, 46–56 (2008).

Dawson N, McDonald M, Higham DJ, Morris BJ, Pratt JA. Subanesthetic ketamine treatment promotes abnormal interactions between neural subsystems and alters the properties of functional brain networks. *Neuropsychopharmacology* 39, 1786–1798 (2014).

De Caterina R, Libby P. Control of endothelial leukocyte adhesion molecules by fatty acids. *Lipids* 31(Suppl), 57–63 (1996).

Deacon G, Kettle C, Hayes D, Dennis C, Tucci J. Omega 3 Polyunsaturated Fatty Acids and the Treatment of Depression. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 57, 212-223 (2017).

Deakin B, Suckling J, Barnes TRE, Byrne K, Chaudhry IB, Dazzan P, et al. The benefit of minocycline on negative symptoms of schizophrenia in patients with recent-onset psychosis (BeneMin): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Psychiatry* 5, 885–894 (2018).

Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: an integrated view. *Asian J Psychiatr* 27, 101–111 (2017a).

Dean OM, Kanchanatawan B, Ashton M, Mohebbi M, Ng CH, Maes M, et al. Adjunctive minocycline treatment for major depressive disorder: A proof of concept trial. *Aust N Z J Psychiatry* 51, 829–840 (2017b).

Delion S, Chalon S, Herault J, Guilloteau D, Besnard JC, Durand G. Chronic dietary alpha-linolenic acid deficiency alters dopaminergic and serotonergic neurotransmission in rats. *J Nutr* 124(12), 2466–2476 (1994).

Delion S, Chalon S, Guilloteau D, Besnard JC, Durand G. Alpha-Linolenic acid dietary deficiency alters age-related changes of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in the rat frontal cortex. *J Neurochem* 66(4), 1582–1591 (1996).

Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258(5090), 1946–1949 (1992).

Dheen ST, Kaur C, Ling EA. Microglial activation and its implications in the brain diseases. *Curr Med Chem* 14, 1189–1197 (2007).

Diaz Granados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 67, 793–802 (2010).

Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol Motil* 25 (9), 713–719 (2013).

Dinan TG, Cryan JF. Brain-gut-microbiota axis and mental health. *Psychosom Med* 79, 920–926 (2017).

Disner SG, Beevers CG, Haigh EAP, Beck AT. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci* 12, 467–477 (2011).

Do NTT, Ta NTD, Tran NTH, Than HM, Vu BTN, Hoang LB, et al. Point-of-care c-reactive protein testing to reduce inappropriate use of antibiotics for non-severe acute respiratory infections in vietnamese primary health care: A randomised controlled trial. *Lancet Glob Health* 4, e633–e641 (2016).

Dome P, Tombor L, Lazary J, Gonda X, Rihmer Z. Natural health products, dietary minerals and over-the-counter medications as add-on therapies to antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a review. *Brain Res Bull* 146, 51-78 (2019).

Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctot KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 67, 446–457 (2010).

Drago A, Crisafulli C, Calabro M, Serretti A. Enrichment pathway analysis. The inflammatory genetic background in bipolar disorder. *J Affect Disord* 179, 88–94 (2015).

Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive- emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol* 11, 240–249 (2001).

Du Y, Ma Z, Lin S, Dodel RC, Gao F, Bales KR, et al. Minocycline prevents nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 98, 14669–14674 (2001).

Duman CH, Schlesinger L, Russell DS, Duman RS. Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice. *Brain Research C* 1199, 148–158 (2008).

Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Archives of General Psychiatry* 54 (7), 597–606 (1997).

Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biological Psychiatry* 46 (9), 1181–1191 (1999).

Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 59, 1116–1127 (2006).

Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science* 338, 68–72 (2012).

Duman RS, Aghajanian, GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: New insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med* 22(3), 238–249 (2016).

Eisch AJ, Bolaños CA, de Wit J, Simonak RD, Pudiak CM, Barrot M, et al. Brain-derived neurotrophic factor in the ventral midbrain- nucleus accumbens pathway: a role in depression. *Biol Psychiatry* 54, 994–1005 (2003).

Eisenberger NI, Bolaños C, de Wit J, Simonak RD, Pudiak CM, Barrot M, et al. Inflammation-induced anhedonia: endotoxin reduces ventral striatum responses to reward. *Biol Psychiatry* 68, 748–754 (2010).

El-Alfy AT, Ivey K, Robinson K, Ahmed S, Radwan M, Slade D, et al. Antidepressant-like effect of delta9-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from *Cannabis sativa* L. *Pharmacol Biochem Behav* 95, 434–442 (2010).

El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, Buynak RJ, Datto C, Lindgren P, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 13(7), 917–932 (2010).

Erny D, de Angelis ALH, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat. Neurosci.* 18, 965–977 (2015).

Eurelings LS, Richard E, Eikelenboom P, van Gool WA, Moll van Charante EP. Low-grade inflammation differentiates between symptoms of apathy and depression in community-dwelling older individuals. *Int Psychogeriatr* 27, 639–647 (2015).

Farahnik B, Beroukhi K, Abrouk M, Nakamura M, Zhu TH, Singh R, et al. Brodalumab for the treatment of psoriasis: A review of phase iii trials. *Dermatol Ther* 6, 111–124 (2016).

Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 53, 649-659 (2003).

Fava M, Targum SD, Nierenberg AA, Bleicher LS, Carter TA, Wedel PC, et al. An exploratory study of combination buspirone and melatonin SR in major depressive disorder (MDD): a possible role for neurogenesis in drug discovery. *J Psychiatr Res* 46, 1553-1563 (2012).

Felger JC, Mun J, Kimmel HL, Nye JA, Drake DF, Hernandez CR, et al. Chronic interferon- α decreases dopamine 2 receptor binding and striatal dopamine release in association with anhedonia-like behavior in nonhuman primates. *Neuropsychopharmacology* 38, 2179–2187 (2013).

Ferrari F, Villa RF. The neurobiology of depression: an integrated overview from biological theories to clinical evidence. *Mol Neurobiol* 54(7), 4847-4865 (2017).

Ferrer A, Costas J, Labad J, Salvat-Pujol N, Segalàs C, Urretavizcaya M, et al. FKBP5 polymorphisms and hypothalamic-pituitary-adrenal axis negative feedback in major depression and obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res* 104, 227–234 (2018).

Flórez J, Pazos A (2014) Neurotransmisión en el sistema nervioso central. En: *Farmacología Humana*. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A (Eds.). Elsevier Masson. pp. 407-428

Frangou S, Lewis M, McCrone P. Efficacy of ethyl- eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 188, 46–50 (2006).

Fujimaki K, Morinobu S, Duman RS. Administration of a cAMP phosphodiesterase 4 inhibitor enhances antidepressant-induced of BDNF mRNA in rat hippocampus. *Neuropsychopharmacol* 22, 42–51 (2000).

Garzya G, Corallo D, Fiore A, Lecciso G, Petrelli G, Zotti C. Evaluation of the effects of L-acetylcarnitine on senile patients suffering from depression. *Drugs Exp Clin Res* 16, 101-106 (1990).

Gaynes BN, Dusetzina SB, Ellis AR, Hansen RA, Farley JF, Miller WC, et al. Treating depression after initial treatment failure: directly comparing switch and augmenting strategies in STAR*D. *J Clin Psychopharmacol* 32, 114-119 (2012).

Gehrmann J, Banati RB. Microglial turnover in the injured CNS: activated microglia undergo delayed DNA fragmentation following peripheral nerve injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 54, 680-688 (1995).

Gigliucci V, O'Dowd G, Casey S, Egan D, Gibney S, Harkin A. Ketamine elicits sustained antidepressant-like activity via a serotonin-dependent mechanism. *Psychopharmacol (Berl)* 228, 157-166 (2013).

Gillespie CF, Garlow SJ, Binder EB, Schatzberg AF, Nemeroff CB. In *Textbook of Psychopharmacology*. America Psychiatric Publishing, 903-944 (2009)

Gordillo-Salas M, Pilar-Cuellar F, Auberson Y, Adell A. Signaling pathways responsible for the rapid antidepressant-like effects of a GluN2A-preferring NMDA receptor antagonist. *Translational Psychiatry* 8, 84 (2018).

Gossec L, Steinberg G, Rouanet S, Combe B. Fatigue in rheumatoid arthritis: Quantitative findings on the efficacy of tocilizumab and on factors associated with fatigue. The french multicentre prospective peps study. *Clin Exp Rheumatol* 33, 664-670 (2015).

Gray JA, Shi Y, Usui H, During MJ, Sakimura K, Nicoll RA. Distinct modes of AMPA receptor suppression at developing synapses by glun2a and glun2b: single-cell NMDA receptor subunit deletion in vivo. *Neuron* 71, 1085-1101 (2011).

Gray JM, Wilson CD, Lee TTY, Pittman QJ, Deussing JM, Hillard CJ, et al. Sustained glucocorticoid exposure recruits cortico-limbic CRH signaling to modulate endocannabinoid function. *Psychoneuroendocrinology* 66, 151-158 (2016).

Griffiths CEM, Fava M, Miller AH, Russell J, Ball SG, Xu W, et al. Impact of ixekizumab treatment on depressive symptoms and systemic inflammation in patients with moderate-to-severe psoriasis: An integrated analysis of three phase 3 clinical studies. *Psychother. Psychosom* 86, 260-267 (2017).

Grosso G, Micek A, Marventano S, Castellano S, Mistretta A, Pajak A, Galvano F. Dietary n-3 PUFA, fish consumption and depression: A systematic review and metaanalysis of observational studies. *J Affect Disord* 205, 269-81 (2016).

Haag M. Essential fatty acids and the brain. *Can J Psychiatry* 48(3), 195-203 (2003).

Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimaki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1beta, tumour necrosis factor alpha and c-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 49, 206-215 (2015).

Hackett JT, Ueda T. Glutamate release. *Neurochem Res* 40, 2443-2460 (2015).

Haddjeri N, de Montigny C, Blier P. Modulation of the Firing Activity of Noradrenergic Neurons in the Rat Locus Coeruleus by the 5-hydroxytryptamine System. *Br J Pharmacol* 120(5), 865-75 (1997).

Haj-Mirzaian A, Amini-Khoei H, Haj-Mirzaian A, Amiri S, Ghesmati M, Zahir M, et al. Activation of cannabinoid receptors elicits antidepressant-like effects in a mouse model of social isolation stress. *Brain Res Bull* 130, 200–210 (2017).

Hallahan B, Ryan T, Hibbeln JR, Murray IT, Glynn S, Ramsden CE, et al. Efficacy of omega-3 highly unsaturated fatty acids in the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 209(3), 192-201 (2016).

Hao W, Wong OY, Liu X, Lee P, Chen Y, Wong KK. Omega-3 fatty acids suppress inflammatory cytokine production by macrophages and hepatocytes. *J Pediatr Surg* 45 (12), 2412–2418 (2010).

Hardingham GE, Fukunaga Y, Bading H. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nat Neurosci* 5, 405–414 (2002).

Haroon E, Woolwine BJ, Chen X, Pace TW, Parekh S, Spivey JR, et al. IFN- α -induced cortical and subcortical glutamate changes assessed by magnetic resonance spectroscopy. *Neuropsychopharmacology* 39, 1777–1785 (2014).

Haroon E, Fleischer CC, Felger JC, Chen X, Woolwine JB, Patel T, et al. Conceptual convergence: increased inflammation is associated with increased basal ganglia glutamate in patients with major depression. *Mol Psychiatry* 21(10), 1351-1357 (2016).

Harrison NA, Brydon L, Walker C, Gray MA, Steptoe A, Critchley HD. Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biol Psychiatry* 66(5), 407–414 (2009a).

Harrison NA, Brydon L, Walker C, Gray MA, Steptoe A, Dolan RJ, et al. Neural origins of human sickness in interoceptive responses to inflammation. *Biol Psychiatry* 66(5), 415–422 (2009b).

Harrison PJ. The neuropathology of primary mood disorder. *Brain* 125, 1428–1449 (2002).

Hay SI, Abajobir AA, Abate KH, Abbafti C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 390(10100), 1260-1344 (2017).

Heils A, Teufel A, Petri S, Stöber G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 66(6), 2621–2624 (1996).

Hinwood M, Morandini J, Day TA, Walker FR. Evidence that microglia mediate the neurobiological effects of chronic psychological stress on the medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 22, 1442–1454 (2012).

Hodes GE, Pfau ML, Leboeuf M, Golden SA, Christoffel DJ, Bregman D, et al. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 111, 16136–16141 (2014).

Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with c-reactive protein, il-1, and il-6: A meta-analysis. *Psychosom Med* 71, 171–186 (2009).

Hua T, Vemuri K, Nikas SP, Laprairie RB, Wu Y, Qu L, et al. Crystal structures of agonist-bound human cannabinoid receptor CB1. *Nature* 547(7664), 468–471 (2017).

- Huan M, Hamazaki K, Sun Y, Itomura M, Liu H, Kang W, et al. Suicide attempt and n-3 fatty acid levels in red blood cells: a case control study in China. *Biol Psychiatry* 56 (7), 490–496 (2004).
- Huang Y, Chen R, Wu T, Wei X, Guo A. Association between point-of-care CRP testing and antibiotic prescribing in respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of primary care studies. *Br J Gen Pract* 63(616), e787-e794 (2013).
- Husain MI, Strawbridge R, Stoke PR, Young AH. Antiinflammatory treatments for mood disorders: Systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 31, 1137–1148 (2017a).
- Husain MI, Chaudhry IB, Husain N, Khoso AB, Rahman RR, Hamirani MM, et al. Minocycline as an adjunct for treatment-resistant depressive symptoms: A pilot randomised placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol* 31, 1166–1175 (2017b).
- Husted KS, Bouzinova EV. The importance of n-6/n-3 fatty acids ratio in the major depressive disorder. *Medicina (Kaunas)* 52(3), 139-147 (2016).
- Ibrahim L, Diaz Granados N, Jolkovsky L, Brutsche N, Luckenbaugh DA, Herring WJ, et al. A Randomized, placebo-controlled, crossover pilot trial of the oral selective NR2B antagonist MK-0657 in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 32(4), 551-557 (2012).
- Ionescu DF, Rosenbaum JF, Alpert JE. Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. *Dialogues Clin Neurosci* 17(2), 111-126 (2015).
- Iosifescu DV, Nierenberg AA, Mischoulon D, et al. An open study of triiodothyronine augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 66(8), 1038–1042 (2005).
- Iosifescu DV, Bolo NR, Nierenberg AA, Jensen JE, Fava M, Renshaw PF. Brain bioenergetics and response to triiodothyronine augmentation in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 63, 1127-1134 (2008).
- Iseger TA, Bossong MG. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res* 162 (1), 153–161 (2015).
- Iyengar RL, Gandhi S, Aneja A, Thorpe K, Razzouk L, Greenberg J, et al. NSAIDs are associated with lower depression scores in patients with osteoarthritis. *Am J Med* 126(11), 1017.e11-8. (2013).
- Jazayeri S, Tehrani-Doost M, Keshavarz SA, Hosseini M, Djazayeri A, Amini H, et al. Comparison of therapeutic effects of omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid and fluoxetine, separately and in combination, in major depressive disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 42(3), 192–198 (2008).
- Jha MK, Trivedi MH. Personalized Antidepressant Selection and Pathway to Novel Treatments: Clinical Utility of Targeting Inflammation. *Int J Mol Sci* 19(1), 233 (2018).
- Jiménez-Sánchez L, Campa L, Auberson YP, Adell A. The role of GluN2A and GluN2B subunits on the effects of NMDA receptor antagonists in modeling schizophrenia and treating refractory depression. *Neuropsychopharmacology* 39, 2673–2680 (2014).

Jochum T, Boettger MK, Wigger A, Beiderbeck D, Neumann ID, Landgraf R, et al. Decreased sensitivity to thermal pain in rats bred for high anxiety-related behaviour is attenuated by citalopram or diazepam treatment. *Behav Brain Res* 183, 18–24 (2007).

Jokela M, Virtanen M, Batty GD, Kivimäki M. Inflammation and Specific Symptoms of Depression. *JAMA Psychiatry* 73(1), 87-88 (2016).

Kadriu B, Musazzi L, Henter I, Graves M, Popoli M, Zarate C. Glutamatergic Neurotransmission: Pathway to Developing Novel Rapid-Acting Antidepressant Treatments. *Int J Neuropsychopharmacol* 22(2), 119-135 (2019).

Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, Jones PB, Khandaker GM. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol Psychiatry* 23(2), 335-343 (2018).

Kelly TF, Lieberman DZ. Long term augmentation with T3 in refractory major depression. *J Affect Disord* 115(1-2), 230–233 (2009).

Kern S, Skoog I, Borjesson-Hanson A, Blennow K, Zetterberg H, Ostling S, et al. Higher csf interleukin-6 and csf interleukin-8 in current depression in older women. Results from a population-based sample. *Brain Behav Immun* 41, 55–58 (2014).

Khorsan R, Crawford C, Ives JA, Walter AR, Jonas WB. The effect of omega-3 fatty acids on biomarkers of inflammation: a rapid evidence assessment of the literature. *Mil Med* 179(11 Suppl), 2–60 (2014).

Kim JS, de La Serre CB. Diet, gut microbiota composition and feeding behavior. *Physiol Behav* 192, 177–181 (2018).

Klinedinst NJ, Regenold WT. A mitochondrial bioenergetic basis of depression. *J Bioenerget Biomembr* 47(1-2), 155-171 (2015).

Kohler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: A meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand* 135, 373–387 (2017).

Kohler O, Benros ME, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O, Krogh J. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 71, 1381–1391 (2014).

Köhler O, Krogh J, Mors O, Eriksen Benros M. Inflammation in depression and the potential for anti-inflammatory treatment. *Curr Neuropharmacol* 14, 732–742 (2016).

Köhler-Forsberg O, Buttenschøn HN, Tansey KE, Maier W, Hauser J, Dernovsek MZ, et al. Association between C-reactive protein (crp) with depression symptom severity and specific depressive symptoms in major depression. *Brain Behav. Immun* 62, 344–350 (2017).

Köhler-Forsberg O, N Lydholm C, Hjorthøj C, Nordentoft M, Mors O, Benros ME. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials. *Acta Psychiatr Scand* 139(5), 404-419 (2018).

- Koike H, Iijima M, Chaki S. Involvement of AMPA receptor in both the rapid and sustained antidepressant-like effects of ketamine in animal models of depression. *Behav Brain Res* 224, 107–111 (2011).
- Korgaonkar MS, Grieve SM, Etkin A, Koslow SH, Williams LM. Using standardized fMRI protocols to identify patterns of prefrontal circuit dysregulation that are common and specific to cognitive and emotional tasks in major depressive disorder: first wave results from the iSPOT-D study. *Neuropsychopharmacology* 38(5), 863–871 (2013).
- Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 455, 894–902 (2008).
- Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 51(3), 199–214 (1994).
- Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, depression, and the microbiome: a role for gut peptides. *Neurotherapeutics* 15, 36–59 (2018).
- Landgraf R, Wigger A. Born to be anxious: neuroendocrine and genetic correlates of trait anxiety in HAB rats. *Stress* 6, 111–119 (2003).
- Lands WE. Biochemistry and physiology of n-3 fatty acids. *FASEB J* 6(8), 2530–6 (1992).
- Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol* 172, 4790–4805 (2015).
- Laursen TM, Musliner KL, Benros ME, Vestergaard M, Munk-Olsen T. Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression. *J Affect Disord* 193, 203–207 (2016).
- Leighton SP, Nerurkar L, Krishnadas R, Johnman C, Graham GJ, Cavanagh, J. Chemokines in depression in health and in inflammatory illness: A systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 23(1), 48–58 (2017).
- Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, Park M, Park LT, Nugent AC, Zarate CAJ. Glutamate and gamma-aminobutyric acid systems in the pathophysiology of major depression and antidepressant response to ketamine. *Biol Psychiatry* 81, 886–897 (2017).
- Lesch K-P, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274(5292), 1527–1531 (1996).
- Lewis MD, Hibbeln JR, Johnson JE, Lin YH, Hyun DY, Loewke JD. Suicide deaths of active-duty US military and omega-3 fatty-acid status: a case–control comparison. *J Clin Psychiatry* 72(12), 1585–1590 (2011).
- Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* 329 (5994), 959–964 (2010).
- Liao Y, Xie B, Zhang H, He Q, Guo L, Subramaniapillai M, et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. *Transl Psychiatry* 9(1), 190 (2019).

- Liebsch G, Montkowski A, Holsboer F, Landgraf R. Behavioural profiles of two Wistar rat lines selectively bred for high or low anxiety-related behaviour. *Behav Brain Res* 94, 301–310 (1998).
- Lindholm JS, Castrén E. Mice with altered BDNF signaling as models for mood disorders and antidepressant effects. *Front Behav Neurosci* 8, 143 (2014).
- Lindqvist D, Janelidze S, Hagell P, Erhardt S, Samuelsson M, Minthon L, et al. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biol Psychiatry* 66, 287–292 (2009).
- Linge R, Jiménez-Sánchez L, Campa L, Pilar-Cuéllar F, Vidal R, Pazos A, Adell A, Díaz Á. Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT_{1A} receptors. *Neuropharmacology* 103, 16–26 (2016).
- Liu R-J, Lee FS, Li X-Y, Bambico F, Duman RS, Aghajanian GK. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met allele impairs basal and ketamine-stimulated synaptogenesis in prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 71(11), 996–1005 (2012).
- Logan AC. Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: possible mechanisms and therapeutic value in major depression. *Altern Med Rev* 8(4), 410–25 (2003).
- Lohof FW. Overview of the genetics of major depressive disorder. *Curr Psychiatry Rep* 12(6), 539–546 (2010).
- Lopes Rocha F, Fuzikawa C, Riera R, Ramos MG, Hara C. Antidepressant combination for major depression in incomplete responders: a systematic review. *J Affect Disord* 144, 1-6 (2013).
- Lv Q, Yang L, Li G, Wang Z, Shen Z, Yu W, et al. Large-scale persistent network reconfiguration induced by ketamine in anesthetized monkeys: relevance to mood disorders. *Biol Psychiatry* 79, 765–775 (2016).
- Lyoo IK, Yoon S, Kim TS, Hwang J, Kim JE, Won W, et al. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of oral creatine monohydrate augmentation for enhanced response to a selective serotonin reuptake inhibitor in women with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 169, 937-945 (2012).
- Madsen TM, Newton SS, Eaton ME, Russell DS, Duman RS. Chronic electroconvulsive seizure up-regulates catenin expression in rat hippocampus: role in adult neurogenesis. *Biol Psychiatry* 54 (10), 1006–1014 (2003).
- Maeng S, Zarate CA Jr, Du J, Schloesser RJ, McCammon J, Chen G, Manji HK. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. *Biol Psychiatry* 63, 349–352 (2008).
- Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* 19, 11–38 (1995).
- Maes M. Major depression and activation of the inflammatory response system. *Adv Exp Med Biol* 461, 25–46 (1999).

Maes M, Leonard BE, Myint AM, Kubera M, Verkerk R. The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* 35, 702–721 (2011).

Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I, Kosik-Gonzalez C, Canuso CM, Kujawa MJ, Gharabawi-Garibaldi GM. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Ann Int Med* 147, 593-602 (2007).

Malberg JE, Duman RS. Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology* 28(9), 1562–1571 (2003).

Maltbie E, Gopinath K, Urushino N, Kempf D, Howell L. Ketamine-induced brain activation in awake female non-human primates: a translational functional imaging model. *Psychopharmacology (Berl)* 233, 961–972 (2016).

Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, Kertz B, Kim HF, Puryear LJ. A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 160(5), 996–998 (2003).

Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, Hennicken D, Fava M, Simon JS, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 28 (2), 156–165 (2008).

*Mardomingo Sanz M. *Tratado de psiquiatría del niño y del adolescente*. 1st ed. Madrid: Díaz de Santos; (2015).

Martínez-Pinilla E, Varani K, Reyes-Resina I, Angelats E, Vincenzi F, Ferreiro-Vera C, et al. Binding and signaling studies disclose a potential allosteric site for cannabidiol in cannabinoid CB2 receptors. *Front Pharmacol* 8, 1-10 (2017).

Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 156(5), 675–682 (1999).

Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45, 651–660 (2005).

McGrath PJ, Stewart JW, Nunes EV, Ocepek-Welikson K, Rabkin JG, Quitkin FM, Klein DF. A double-blind crossover trial of imipramine and phenelzine for outpatients with treatment-refractory depression. *Am J Psychiatry* 150, 118-123 (1993).

McIntyre RS, Filteau MJ, Martin L, Patry S, Carvalho A, Cha DS. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *J Affect Disord* 156, 1-7 (2014).

Michopoulos V, Rothbaum AO, Jovanovic T, Almlil LM, Bradley B, Rothbaum BO, et al. Association of CRP genetic variation and CRP level with elevated PTSD symptoms and physiological responses in a civilian population with high levels of trauma. *Am J Psychiatry* 172, 353–362 (2015).

- Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 65, 732–741 (2009).
- Miller AH, Haroon E., Raison CL, Felger JC. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety* 30, 297–306 (2013).
- Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol* 16(1), 22–34 (2016).
- Miller AH, Trivedi MH, Jha MK. Is C-reactive protein ready for prime time in the selection of antidepressant medications *Psychoneuroendocrinology* 84, 206 (2017).
- Miller OH, Yang L, Wang CC, Hargroder EA, Zhang Y, Delpire E, Hall BJ. Glun2b-containing NMDA receptors regulate depression-like behavior and are critical for the rapid antidepressant actions of ketamine. *Elife* 3, e03581 (2014).
- Miller OH, Bruns A, Ben Ammar I, Mueggler T, Hall BJ. Synaptic regulation of a thalamocortical circuit controls depression-related behavior. *Cell Rep* 20, 1867–1880 (2017).
- Mischoulon D, Best-Popescu C, Laposata M, Merens W, Murakami JL, Wu SL, et al. A double-blind dose-finding pilot study of docosahexaenoic acid (DHA) for major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 18 (9), 639–645 (2008).
- Mischoulon D, Papakostas GI, Dording CM, Farabaugh AH, Sonawalla SB, Agoston AM, et al. A double-blind, randomized controlled trial of ethyl-eicosapentaenoate for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 70 (12), 1636–1644 (2009).
- Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci* 17(8), 2921–2927 (1997).
- Molina-Hernández M, Téllez-Alcántara NP, Pérez-García J., Olivera-Lopez JI, Jaramillo-Jaimes MT. Desipramine or glutamate antagonists synergized the antidepressant-like actions of intranucleus accumbens infusions of minocycline in male Wistar rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32, 1660–1666 (2008a).
- Molina-Hernández M, Téllez-Alcántara NP, Pérez-García J., Olivera-Lopez JI, Jaramillo-Jaimes MT. Antidepressant-like actions of minocycline combined with several glutamate antagonists. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32, 380–386 (2008b).
- Monteggia LM, Gideons E, Kavalali ET. The role of eukaryotic elongation factor 2 kinase in rapid antidepressant action of ketamine. *Biol Psychiatry* 73, 1199–1203 (2013).
- Monyer H, Burnashev N, Laurie DJ, Sakmann B, Seeburg PH. Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron* 12, 529–540 (1994).
- de Morais H, Chaves YC, Waltrick APF, Jesus CHA, Genaro K, Crippa JA, et al. Sub-chronic treatment with cannabidiol but not with URB597 induced a mild antidepressant-like effect in diabetic rats. *Neurosci Lett* 682, 62–68 (2018).

Morais M, Patrício P, Mateus-Pinheiro A, Alves ND, Machado- Santos AR, Correia JS, et al. The modulation of adult neuroplasticity is involved in the mood-improving actions of atypical antipsychotics in an animal model of depression. *Transl Psychiatry* 7, e1146 (2017).

Mostafavi S, Battle A, Zhu X, Potash JB, Weissman MM, Shi J, et al. Type I interferon signaling genes in recurrent major depression: increased expression detected by whole-blood RNA sequencing. *Mol Psychiatry* 19, 1267–1274 (2013).

Murphy M, Mills S, Winstone J, Leishman E, Wager-Miller J, Bradshaw H, Mackie K. Chronic adolescent Δ^9 -tetrahydrocannabinol treatment of male mice leads to long-term cognitive and behavioral dysfunction, which are prevented by concurrent cannabidiol treatment. *Cannabis Cannabinoid Res* 2(1), 235–246 (2017).

Murrough JW, Abdallah CG, Mathew SJ. Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects. *Nat Rev Drug Discov* 16, 472–486 (2017).

Musazzi L, Treccani G, Mallei A, Popoli M. The action of antidepressants on the glutamate system: regulation of glutamate release and glutamate receptors. *Biol Psychiatry* 73, 1180–1188 (2013).

Musazzi L, Tornese P, Sala N, Popoli M. Acute or chronic? A stressful question. *Trends Neurosci* 40, 525–535 (2017).

Na KS, Lee KJ, Lee JS, Cho YS, Jung HY. Efficacy of adjunctive celecoxib treatment for patients with major depressive disorder: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 48, 79–85 (2014).

Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 166, 980–991 (2009).

Nelson JC, Baumann P, Delucchi K, Joffe R, Katona C. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *J Affect Disord* 168, 269–275 (2014).

Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 159(3), 477–479 (2002).

Nemets B, Levine J. A pilot dose-finding clinical trial of creatine monohydrate augmentation to SSRIs/SNRIs/NASA antidepressant treatment in major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 28, 127–133 (2013).

Neurauter G, Schröcksnadel K, Scholl-Bürgi S, Sperner-Unterwiesing B, Schubert C, Ledochowski M, Fuchs D. Chronic immune stimulation correlates with reduced phenylalanine turnover. *Curr Drug Metab* 9, 622–627 (2008).

Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy JL. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet* 71(3), 651–655 (2002).

Nichols RA, Chilcote TJ, Czernik AJ, Greengard P. Synapsin I regulates glutamate release from rat brain synaptosomes. *J Neurochem* 58, 783–785 (1992).

Niciu MJ, Ionescu DF, Richards EM, Carlos A, Zarate Jr. Glutamate and its receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. *J Neural Transm* 121, 907–924 (2014).

Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163(9), 1519–1530 (2006).

Nierenberg AA, Kansky C, Brennan BP, Shelton RC, Perlis R, Iosifescu DV. Mitochondrial modulators for bipolar disorder: a pathophysiologically informed paradigm for new drug development. *Aust N Z J Psychiatry* 47,26-42 (2013).

Novak TE, Babcock TA, Jho DH, Helton WS, Espat NJN. NF- kappa B inhibition by omega-3 fatty acids modulates LPS- stimulated macrophage TNF-alpha transcription. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 284(1), L84–9 (2003).

Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA, Murakami JL, Alpert JE, Rosenbaum JF, et al. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 65, 217-221 (2004).

Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 68, 826-831 (2007).

Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a metaanalysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 63, 699-704 (2008).

Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase iii, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 175, 273–286 (2016).

Park BK, Park S, Park JB, Park MC, Min TS, Jin M. Omega-3 fatty acids suppress Th2-associated cytokine gene expressions and GATA transcription factors in mast cells. *J Nutr Biochem* 24(5), 868–876 (2013).

Park C, Rosenblat JD, Lee Y, Pan Z, Cao B, Iacobucci M, McIntyre RS. The neural systems of emotion regulation and abnormalities in major depressive disorder. *Behav Brain Res* 367, 181–188 (2019).

Peet M, Horrobin DF. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch Gen Psychiatry* 59(10), 913–919 (2002).

Pertinhez TA, Nakaie CR, Carvalho RS, Paiva AC, Tabak M, Toma F, et al. Conformational changes upon binding of a receptor loop to lipid structures: possible role in signal transduction. *FEBS Lett* 375(3), 239–242 (1995).

Pertwee RG, Ross RA. Cannabinoid receptors and their endogenous ligands Prostaglandins, Leukot. Essent Fat acids 66, 101-121 (2002).

Pertwee RG. Ligands that target cannabinoid receptors in the brain: from THC to anandamide and beyond. *Addict Biol* 13, 147-159 (2008).

Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SPH, Di Marzo V, Elphick MR, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. *Pharmacol Rev* 62(4), 588–631 (2010).

Pettegrew JW, Levine J, Gershon S, Stanley JA, Servan-Schreiber D, Panchalingam K, et al. 31P-MRS study of acetyl-L-carnitine treatment in geriatric depression: preliminary results. *Bipolar Disord* 4, 61-66 (2002).

Piechaczek CE, Greimel E, Feldmann L, Pehl V, Allgaier A-K, Frey M, et al. Interactions between FKBP5 variation and environmental stressors in adolescent major depression. *Psychoneuroendocrinology* 106, 28–37 (2019).

Pilar-Cuéllar F, Vidal R, Díaz Á, Castro E, dos Anjos S, Pascual-Brazo J, et al. Neural Plasticity and Proliferation in the Generation of Antidepressant Effects: Hippocampal Implication. *Neural Plast* 2013, 537265 (2013).

Pitsillou E, Bresnahan SM, Kagarakis EA, Wijoyo SJ, Liang J, Hung A, et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. *Mol Biol Rep* 47(1), 753-770 (2020).

Pollack SJ, Harper SJ. Small molecule Trk receptor agonists and other neurotrophic factor mimetics. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 1, 59–80 (2002).

Posillico CK, Terasaki LS, Bilbo SD, Schwarz JM. Examination of sex and minocycline treatment on acute morphine-induced analgesia and inflammatory gene expression along the pain pathway in Sprague-Dawley rats. *Biol Sex Differ* 6, 1–12 (2015).

Preskorn SH, Baker B, Kolluri S, Menniti FS, Krams M, Landen JW. An innovative design to establish proof of concept of the antidepressant effects of the NR2B subunit selective N-methyl-D-aspartate antagonist, CP-101,606, in patients with treatment-refractory major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 28(6), 631-637 (2008).

Pudovkina OL, Cremers TIFH, Westerink BHC. Regulation of the Release of Serotonin in the Dorsal Raphe Nucleus by alpha1 and alpha2 Adrenoceptors. *Synapse* 50(1), 77-82 (2003).

Puri BK, Counsell SJ, Hamilton G, Richardson AJ, Horrobin DF. Eicosapentaenoic acid in treatment-resistant depression associated with symptom remission, structural brain changes and reduced neuronal phospholipid turnover. *Int J Clin Pract* 55(8), 560–563 (2001).

Raison CL, Dantzer R, Kelley KW, Lawson MA, Woolwine BJ, Vogt G, et al. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN- α : relationship to CNS immune responses and depression. *Mol Psychiatry* 15, 393–403 (2010).

Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: The role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry* 70, 31–41 (2013).

Rego AC, Oliveira CR. Influence of lipid peroxidation on [3H]ketanserin binding to 5-HT2 prefrontal cortex receptors. *Neurochem Int* 27(6), 489–96 (1995).

Remus JL, Dantzer R. Inflammation models of depression in rodents: Relevance to psychotropic drug discovery. *Int J Neuropsychopharmacol* 19, 1–13 (2016).

Réus GZ, Stringari RB, Ribeiro KF, Luft T, Abelaira HM, Fries GR, et al. Administration of cannabidiol and imipramine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases brain-derived neurotrophic factor levels in the rat amygdala. *Acta Neuropsychiatr* 23, 241–248 (2011).

Rocha FL, Fuzikawa C, Riera R, Hara C. Combination of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 32,278-281 (2012).

Rosenblat JD, McIntyre RS. Efficacy and tolerability of minocycline for depression: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Affect Disord* 227, 219–225 (2017).

Ross BM. Omega-3 fatty acid deficiency in major depressive disorder is caused by the interaction between diet and a genetically determined abnormality in phospholipid metabolism. *Med Hypotheses* 68 (3), 515–524 (2007).

Rot M, Sanjay J, Mathew SJ, Dennis S, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ (Canadian Medical Association Journal)* 180, 305-313 (2009).

Rush AJ. STAR*D: what have we learned? *Am J Psychiatry* 164, 201-204 (2007).

Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, Nierenberg AA, Fava M, Kurian BT, et al. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 168, 689-701 (2011).

Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1a} receptors. *Neurochem Res* 30, 1037-1043 (2005).

Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol* 163 (7), 1344–1364 (2011).

Sahay A, Drew MR, Hen R. Dentate gyrus neurogenesis and depression. *Progress in Brain Research* 163, 697–722 (2007a).

Sahay A, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nature Neuroscience* 10(9), 1110–1115 (2007b).

Sales AJ, Crestani CC, Guimarães FS, Joca SRL. Antidepressant-like effect induced by Cannabidiol is dependent on brain serotonin levels. *Prog. Neuro- Psychopharmacol. Biol Psychiatry* 86, 255–261 (2018a).

Sales AJ, Fogaça MV, Sartim AG, Pereira VS, Wegener G, Guimarães FS, Joca SRL. Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex. *Mol Neurobiol*, 1–12 (2018b).

Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, Manji HK. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov* 7, 426–437 (2008).

Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology* 62,63–77 (2012).

Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 57, 925–935 (2000).

Sartim AG, Guimarães FS, Joca SRL. Antidepressant-like effect of cannabidiol injection into the ventral medial prefrontal cortex—possible involvement of 5-HT_{1A} and CB₁ receptors. *Behav. Brain Res* 303, 218–227 (2016).

Schiavon AP, Bonato JM, Milani H, Guimarães FS, Weffort de Oliveira RM. Influence of single and repeated cannabidiol administration on emotional behavior and markers of cell proliferation and neurogenesis in non-stressed mice. *Prog. NeuroPsychopharmacol. Biol Psychiatry* 64, 27–34 (2016).

Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *The American Journal of Psychiatry* 122(5), 509–522 (1965).

Schmidt C. Suicidal thoughts end Amgen's blockbuster aspirations for psoriasis drug. *Nat Biotechnol* 33, 894–895 (2015).

Schmidtner AK, Slattery DA, Glasner J, Hiergeist A, Gryksa K, Malik VA, et al. Minocycline alters behavior, microglia and the gut microbiome in a trait-anxiety-dependent manner. *Transl Psychiatry* 9, 223 (2019).

Seth P, Gajendiran M, Ganguly DK. Desensitization of spinal 5-HT_{1A} receptors to 8-OH-DPAT: an in vivo spinal reflex study. *Neuroreport* 8, 2489–2493 (1997).

Shadrina M, Bondarenko EA, Slominsky PA. Genetics Factors in Major Depression Disease. *Front Psychiatry* 9, 334 (2018).

Shbiro L, Hen-Shoval D, Hazut N, Rapps K, Dar S, Zalsman G, et al. Effects of cannabidiol in males and females in two different rat models of depression. *Physiol Behav* 201, 59–63 (2019).

Shelton RC, Pencina MJ, Barrentine LW, Ruiz JA, Fava M, Zajecka JM, Papakostas GI. Association of obesity and inflammatory marker levels on treatment outcome: Results from a double-blind, randomized study of adjunctive l-methylfolate calcium in patients with mdd who are inadequate responders to SSRIs. *J. Clin. Psychiatry* 76, 1635–1641 (2015).

Shen G, Han F, Shi WX. Effects of low doses of ketamine on pyramidal neurons in rat prefrontal cortex. *Neuroscience* 384, 178–187 (2018).

Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 22, 3251–3261 (2002).

Shoval G, Shbiro L, HersHKovitz L, Hazut N, Zalsman G, Mechoulam R, Weller, A. Prohedonic effect of cannabidiol in a rat model of depression. *Neuropsychobiology* 73, 123–129 (2016).

Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet: the omega-6/ omega-3 ratio and the brain. *Mol Neurobiol* 44(2), 203–215 (2011).

Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, Boe PD, Cooper K, Lind Pet al. A Double-blind, randomized, placebo-controlled, dose- frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 173, 816–826 (2016).

- Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav* 56, 131–137 (1997).
- Skolnick P, Popik P, Trullas R. Glutamate-based antidepressants: 20 years on. *Trends Pharmacol Sci* 30, 563–569 (2009).
- Slattery DA, Neumann ID, Cryan JF. Transient inactivation of the infralimbic cortex induces antidepressant-like effects in the rat. *J Psychopharmacol* 25, 1295–1303 (2011).
- Slattery DA, Naik RR, Grund T, Yen Y-C, Sartori SB, Füschi A, et al. Selective breeding for high anxiety introduces a synonymous SNP that increases neuropeptide S receptor activity. *J Neurosci* 35, 4599–4613 (2015).
- Slavich GM, Way BM, Eisenberger NI, Taylor SE. Neural sensitivity to social rejection is associated with inflammatory responses to social stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 107, 14817–14822 (2010).
- Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull* 140, 774–815 (2014).
- Smaga I, Bystrowska B, Gawliński D, Przegaliński E, Filip M. The endocannabinoid/endovanilloid system and depression. *Curr Neuropharmacol* 12(5), 462–474 (2014).
- Smith R, Alkozei A, Killgore WDS, Lane RD. Nested positive feedback loops in the maintenance of major depression: an integration and extension of previous models. *Brain Behav Immun* 67, 374–397 (2018).
- Soczynska JK, Mansur RB, Brietzke E, Swardfager W, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, et al. Novel therapeutic targets in depression: minocycline as a candidate treatment. *Behav Brain Res* 235, 302–317 (2012).
- Solomon DH, Avorn J, Sturmer T, Glynn RJ, Mogun H, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: High -risk subgroups and time course of risk. *Arthritis Rheum* 54, 1378-1389 (2006).
- Spielmanns GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med* 10, e1001403 (2013).
- Stewart JW, McGrath PJ, Blondeau C, Deliyannides DA, Hellerstein D, Norris S, et al. Combination antidepressant therapy for major depressive disorder: speed and probability of remission. *J Psychiatr Res* 52, 7-14 (2014).
- Strawbridge R, Arnone D, Danese A, Papadopoulos A, Herane Vives A, Cleare AJ. Inflammation and clinical response to treatment in depression: A metaanalysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 25, 1532-1543 (2015).
- Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 157(10), 1552–1562 (2000).
- Surkin PN, Gallino SL, Luce V, Correa F, Fernandez-Solari J, De Laurentiis A. Pharmacological augmentation of endocannabinoid signaling reduces the neuroendocrine response to stress. *Psychoneuroendocrinology* 87, 131–140 (2018).

Tamayo JM, Pica-Ruiz Y, Ruiz I. Olanzapine and fluoxetine combined as therapy for treatment-resistant depression: A systematic review. *Arch Neuroci* 20, 17-33 (2015).

Tavares RG, Tasca CI, Santos CE, Alves LB, Porciúncula LO, Emanuelli T, Souza DO. Quinolinic acid stimulates synaptosomal glutamate release and inhibits glutamate uptake into astrocytes. *Neurochem Int* 40, 621–627 (2002).

Thase ME, Rush AJ, Howland RH, Kornstein SG, Kocsis JH, Gelenberg AJ et al. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Arch Gen Psychiatry* 59, 233-239 (2002).

Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Kiliaan AJ, Breteler MM. Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 78(1), 40–46 (2003).

Tikka T, Fiebich BL, Goldsteins G, Keinänen R, Koistinaho J. Minocycline, a tetracycline derivative, is neuroprotective against excitotoxicity by inhibiting activation and proliferation of microglia. *J Neurosci* 21, 2580–2588 (2001).

Tilleux S, Hermans E. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders. *J Neurosci Res* 85, 2059–2070 (2007).

Torres-Platas SG, Cruceanu C, Chen GG, Turecki G, Mechawar N. Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides. *Brain Behav Immun* 42, 50–59 (2014).

Toth I, Neumann ID, Slattery DA. Social fear conditioning: a novel and specific animal model to study social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology* 37, 1433–1443 (2012).

Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev* 62, 405–496 (2010).

Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. Crp, il-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord* 150, 736–744 (2013).

Vetter ML, Wadden TA, Vinnard C, Moore RH, Khan Z, Volger S, et al. Gender differences in the relationship between symptoms of depression and high-sensitivity CRP. *Int J Obes* 37(Suppl S1), S38–S43 (2013).

Vollenweider FX, Kometer M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci* 11, 642–651 (2010).

Wang HT, Huang FL, Hu ZL, Zhang WJ, Qiao XQ, Huang YQ, et al. Early-life social isolation-induced depressive-like behavior in rats results in microglial activation and neuronal histone methylation that are mitigated by minocycline. *Neurotox Res* 31, 505–520 (2017).

Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. A review of current evidence for acetyl-L-carnitine in the treatment of depression. *J Psychiatr Res.* 53, 30-37 (2014).

Wang Y, Zhang X. FAAH inhibition produces antidepressant-like effects of mice to acute stress via synaptic long-term depression. *Behav Brain Res* 324, 138–145 (2017).

- Wang YL, Han QQ, Gong WQ, Pan DH, Wang LZ, Hu W, et al. Microglial activation mediates chronic mild stress-induced depressive- and anxiety-like behavior in adult rats. *J Neuroinflammation* 15, 21 (2018).
- Warner-Schmidtand JL, Duman RS. Hippocampalneurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus* 16(3), 239–249 (2006).
- Wegener G, Mathe AA, Neumann ID. Selectively bred rodents as models of depression and anxiety. *Curr Top Behav Neurosci* 12, 139–187 (2012).
- Weldon SM, Mullen AC, Loscher CE, Hurley LA, Roche HM. Docosahexaenoic acid induces an anti-inflammatory profile in lipopolysaccharide-stimulated human THP-1 macrophages more effectively than eicosapentaenoic acid. *J Nutr Biochem* 18(4), 250–258 (2007).
- World Health Organisation. Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organisation (2017). https://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/
- Wium-Andersen M, Ørsted D, Nielsen S, Nordestgaard B. Elevated c-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73 131 individuals. *JAMA Psychiatry* 70, 176–184 (2013).
- Wohleb ES, McKim DB, Sheridan JF, Godbout JP. Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: A novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior. *Front Neurosci* 8, 447 (2014).
- Wong ML, Inserra A, Lewis MD, Mastronardi CA, Leong L, Choo J, et al. Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition. *Mol Psychiatry* 21, 797–805 (2016).
- Xu N, Tang XH, Pan W, Xie ZM, Zhang GF, Ji MH, et al. Spared nerve injury increases the expression of microglia M1 markers in the prefrontal cortex of rats and provokes depression-like behaviors. *Front Neurosci* 11, 1–12 (2017).
- Xu J, Wang R, Liu Y, Wang W, Liu D, Jiang H, Pan F. Short- and long-term alterations of FKBP5-GR and specific microRNAs in the prefrontal cortex and hippocampus of male rats induced by adolescent stress contribute to depression susceptibility. *Psychoneuroendocrinology* 101, 204–215 (2019).
- Yang Y, Kim Y, Je Y. Fish consumption and risk of depression: Epidemiological evidence from prospective studies. *Asia-Pac Psychiatry* 10(4), e12335 (2018).
- Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL, Mostofsky DI. Fatty acids and brain peptides. *Peptides* 19(2), 407–419 (1998).
- Yehuda S. Omega-6/omega-3 ratio and brain-related functions. *World Rev Nutr Diet* 92, 37–56 (2003).
- Yirmiya R, Rimmerman N, Reshef R. Depression as a microglial disease. *Trends Neurosci* 38, 637–658 (2015).

- Yohn CN, Gergues MM, Samuels BA. The role of 5-HT receptors in depression. *Mol Brain* 10(1), 28 (2017).
- Yu YWY, Tsai SJ, Hong CJ, Chen TJ, Chen MC, Yang CW. Association study of a monoamine oxidase A gene promoter polymorphism with major depressive disorder and antidepressant response. *Neuropsychopharmacology* 30(9), 1719–1723 (2005).
- Zall H, Therman PG, Myers JM. Lithium carbonate: a clinical study. *Am J Psychiatry* 125(4), 549–555 (1968).
- Zanelati TV, Biojone C, Fa Moreira, Guimaraes FS, Joca SRL. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT 1A receptors. *Br J Pharmacol* 159, 122–128 (2010).
- Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Georgiou P, Fischell J, Elmer GI, et al. NMDAR inhibition independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature* 533, 481–486 (2016).
- Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry* 23(4), 801–811 (2018a).
- Zanos P, Thompson SM, Duman RS, Zarate CA Jr, Gould TD (2018b) Convergent mechanisms underlying rapid antidepressant action. *CNS Drugs* 32, 197–227.
- Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 63, 856–864 (2006).
- Zheng LS, Kaneko N, Sawamoto K. Minocycline treatment ameliorates interferon-alpha-induced neurogenic defects and depression-like behaviors in mice. *Front Cell Neurosci* 9, 1–10 (2015).
- Zhou X, Ravindran AV, Qin B, Giovane CD, Li Q, Bauer M, et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 76(4), e487–e498 (2015).
- Zhu CB, Lindler KM, Owens AW, Daws LC, Blakely RD, Hewlett WA. Interleukin-1 receptor activation by systemic lipopolysaccharide induces behavioral despair linked to MAPK regulation of CNS serotonin transporters. *Neuropsychopharmacol* 35, 2510–2520 (2010).
- Zimmer L, Delpal S, Guilloteau D, Aioun J, Durand G, Chalon S. Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency alters dopamine vesicle density in the rat frontal cortex. *Neurosci Lett* 284(1–2), 25–8 (2000).

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecerle a mi tutora Fuencisla Pilar Cuéllar su dedicación y su trabajo, que junto con su experiencia, profesionalidad y accesibilidad han facilitado enormemente la realización de mi trabajo de fin de grado.

En segundo lugar, quiero dar las gracias a la universidad de Cantabria, concretamente a la facultad de medicina y las personas que nos han enseñado que ser médico consiste, aparte de tener conocimientos, en ser una persona.

Por último, y no por ello menos importante; cuando comienzas una carrera como medicina imaginas que seis años pueden ser una vida. Sinceramente, no sé en qué momento dejé de ser el niño que accedió por primera vez a la universidad y se convirtió en médico, solamente puedo afirmar que si el tiempo ha corrido durante estos años y he terminado la carrera sintiéndome lo feliz y lo pleno que estoy hoy en día es gracias a mi familia y a mis amigos (los de siempre y los que me han acompañado en el grado). Gracias a mi padre y a mi madre por enseñarme que las cosas hay que ganárselas y que todo tiene un inmenso valor. Para finalizar quiero dar las gracias a mis cuatro abuelos, por criarme y hacer de mi lo que soy, especialmente el que está un poco más lejos. Sin abuelos el mundo no sería nada, sois eternos.