Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment

Lulu Cui, Shu Li, Siman Wang, Xiafang Wu, Yingyu Liu, Weiyang Yu, Yijun Wang, Yong Tang , Maosheng Xia and Baoman Li.

Resumen (traducción con IA).

A nivel mundial, la incidencia del trastorno depresivo mayor (TDM) aumenta anualmente, lo que genera mayores cargas económicas y sociales. Además, los mecanismos patológicos del TDM y los mecanismos que subyacen a los efectos de los tratamientos farmacológicos son complejos y poco claros, por lo que aún se necesitan estrategias diagnósticas y terapéuticas adicionales. Las teorías ampliamente aceptadas sobre la patogénesis del TDM incluyen la hipótesis de los neurotransmisores y receptores, la hipótesis del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), la hipótesis de las citocinas, la hipótesis de la neuroplasticidad y la hipótesis de la influencia sistémica. Sin embargo, estas hipótesis no pueden explicar completamente el mecanismo patológico del TDM. Si bien sigue siendo difícil adoptar una sola hipótesis para revelar completamente la patogénesis del TDM, en los últimos años se ha logrado un gran progreso en la elucidación del papel de las interacciones multiorgánicas en la patogénesis del TDM y en la identificación de nuevos enfoques terapéuticos y estrategias moduladoras multidiana, que revelan aún más las características de la enfermedad. Además, el descubrimiento de nuevas dianas farmacológicas potenciales y el estudio de nuevos antidepresivos han atraído una gran atención; algunos reactivos incluso han sido aprobados para el tratamiento clínico, y se ha descubierto que métodos terapéuticos novedosos, como la fototerapia y la acupuntura, mejoran eficazmente los síntomas depresivos. En este trabajo, resumimos exhaustivamente las últimas investigaciones sobre la patogénesis y el diagnóstico del TDM, los enfoques preventivos y los fármacos terapéuticos, así como los ensayos clínicos relacionados.

Resumen Ejecutivo sobre la Depresión Mayor (MDD):

Trabajado con el asistente de IA del Word.

La depresión mayor (MDD) es una enfermedad psiquiátrica prevalente y una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial. Su incidencia está aumentando, lo que genera una carga económica y social significativa. Aunque existen múltiples hipótesis sobre su patogénesis, como la disfunción del eje HPA, la hipótesis de los neurotransmisores, la inflamación, la neuroplasticidad y factores sistémicos, ninguna explica completamente su mecanismo patológico. Además, los tratamientos actuales, como los antidepresivos, tienen limitaciones en eficacia y efectos secundarios.

Etiología y Patogénesis:

- Factores genéticos, estrés y comorbilidades son los principales desencadenantes.

- Alteraciones en neurotransmisores como serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE) están implicadas.
- La inflamación y el estrés oxidativo juegan un papel crucial, junto con disfunciones en células gliales y astrocitos.

Diagnóstico:

- Los métodos actuales son subjetivos y basados en síntomas clínicos. Se están investigando biomarcadores en suero, neuroimágenes funcionales y escalas multimodales para mejorar la precisión diagnóstica.

Prevención:

- Intervenciones en el estilo de vida, como mejorar el sueño, ajustar la dieta, realizar ejercicio físico y fomentar el apoyo social, pueden prevenir la aparición y recurrencia de MDD.

Tratamientos:

- Los antidepresivos tradicionales (ISRS, IRSN, TCAs) actúan sobre neurotransmisores, pero tienen eficacia limitada.
- Nuevas terapias incluyen ketamina, esmetadona y psicodélicos como psilocibina, que muestran efectos rápidos y prometedores.
- Estrategias no farmacológicas como fototerapia, estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS), acupuntura y terapia psicológica están ganando relevancia.

Avances Clínicos:

- Estudios postmortem y de transcriptómica han identificado genes y vías moleculares implicadas en MDD.
- Ensayos clínicos están evaluando nuevos fármacos y terapias combinadas para mejorar los resultados.

Conclusión: La depresión mayor es una enfermedad compleja que requiere un enfoque multidimensional para su diagnóstico, prevención y tratamiento. Es necesario seguir investigando para desarrollar terapias más efectivas y comprender mejor sus mecanismos patológicos.

Los tratamientos farmacológicos mencionados para la depresión incluyen:

1. **Antidepresivos tradicionales:**
    - **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):** Fluoxetina, sertralina, paroxetina, escitalopram.

- **Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN):** Duloxetina, desvenlafaxina, venlafaxina.
- **Antidepresivos tricíclicos (TCAs):** Imipramina, amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina.

2. **Nuevos tratamientos:**
   - **Ketamina:** Antagonista no competitivo del receptor NMDA, con efectos rápidos.
   - **Esketamina:** Enantiómero de ketamina aprobado para la depresión resistente al tratamiento.
   - **Psilocibina:** Psicodélico que actúa sobre receptores 5-HT2A, promoviendo plasticidad neuronal.
   - **Esmethadona:** Antagonista del receptor NMDA con efectos rápidos y sostenidos.
   - **Hidroxynorketamina (HNK):** Metabolito de ketamina con mecanismos independientes del receptor NMDA.
3. **Terapias combinadas:**
   - **Celecoxib:** Usado como tratamiento complementario con fluoxetina o sertralina.
   - **Minociclina:** Antibiótico con efectos antiinflamatorios en pacientes con inflamación periférica.
   - **Omega-3:** Ácidos grasos como EPA y DHA para prevenir depresión inducida por interferón.

Estos tratamientos buscan abordar los mecanismos subyacentes de la depresión, como neurotransmisores, inflamación y plasticidad neuronal.

La ketamina actúa como antidepresivo mediante los siguientes mecanismos:

1. **Antagonismo del receptor NMDA:**
   - Bloquea los receptores NMDA en las neuronas postsinápticas, lo que reduce la excitación de interneuronas GABAérgicas específicas. Esto provoca un aumento temporal en la liberación de glutamato, que estimula los receptores AMPA en las neuronas postsinápticas.
2. **Estimulación de la plasticidad sináptica:**
   - La activación de los receptores AMPA promueve la liberación de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), que activa el receptor TrkB. Esto desencadena

la vía de señalización Akt/mTORC1, aumentando la formación y funcionalidad de sinapsis.

3. **Reversión de defectos sinápticos:**
    - Corrige las alteraciones sinápticas causadas por el estrés crónico, mejorando la conectividad neuronal en regiones como la corteza prefrontal y el hipocampo.
4. **Efectos rápidos y sostenidos:**
    - A diferencia de los antidepresivos tradicionales, la ketamina produce efectos antidepresivos rápidos, que pueden durar horas o días después de una sola dosis.

Además, la ketamina puede tener efectos antiinflamatorios y antioxidantes, contribuyendo a la mejora de los síntomas depresivos.

Estrategias preventivas.

El artículo destaca varias estrategias preventivas para la depresión mayor (MDD), enfocándose en intervenciones de estilo de vida que pueden reducir su aparición y recurrencia:

1. **Mejoras en el sueño**:
    - Tratar el insomnio puede prevenir el empeoramiento de los síntomas depresivos.
    - La terapia cognitivo-conductual para el insomnio (CBT-I) es una intervención recomendada, que incluye manejo de estímulos, restricción del sueño y mejora de la higiene del sueño.
    - El apoyo al ritmo circadiano (CRS) mediante exposición a luz brillante y actividad física programada puede complementar la CBT-I.
2. **Ajustes dietéticos**:
    - Una dieta antiinflamatoria rica en fibra y ácidos grasos omega-3, y baja en azúcares y grasas saturadas, puede reducir el riesgo de MDD.
    - Regular el eje microbiota-intestino-cerebro mediante probióticos y dietas específicas, como la libre de gluten, puede prevenir la inflamación y mejorar la barrera intestinal.
3. **Ejercicio físico**:
    - El ejercicio regular, como actividades aeróbicas o de baja intensidad (yoga, estiramientos), puede prevenir la depresión al mejorar la neuroplasticidad, reducir la inflamación y aumentar factores neurotróficos como el BDNF.
    - Se recomienda al menos 150 minutos de actividad física moderada a intensa por semana.

4. **Intervenciones sociales**:
    - El apoyo social, ya sea de familiares, amigos o la comunidad, es crucial para prevenir la depresión.
    - Las relaciones funcionales y el soporte emocional pueden mejorar el bienestar psicológico y la resistencia al estrés.

Estas estrategias buscan intervenir en etapas subclínicas de la depresión, prolongando o incluso revirtiendo su progresión hacia estados patológicos.

El artículo destaca varias estrategias preventivas para la depresión mayor (MDD), enfocándose en intervenciones de estilo de vida que pueden reducir su aparición y recurrencia:

1. **Mejoras en el sueño**:
    - Tratar el insomnio puede prevenir el empeoramiento de los síntomas depresivos.
    - La terapia cognitivo-conductual para el insomnio (CBT-I) es una intervención recomendada, que incluye manejo de estímulos, restricción del sueño y mejora de la higiene del sueño.
    - El apoyo al ritmo circadiano (CRS) mediante exposición a luz brillante y actividad física programada puede complementar la CBT-I.
2. **Ajustes dietéticos**:
    - Una dieta antiinflamatoria rica en fibra y ácidos grasos omega-3, y baja en azúcares y grasas saturadas, puede reducir el riesgo de MDD.
    - Regular el eje microbiota-intestino-cerebro mediante probióticos y dietas específicas, como la libre de gluten, puede prevenir la inflamación y mejorar la barrera intestinal.
3. **Ejercicio físico**:
    - El ejercicio regular, como actividades aeróbicas o de baja intensidad (yoga, estiramientos), puede prevenir la depresión al mejorar la neuroplasticidad, reducir la inflamación y aumentar factores neurotróficos como el BDNF.
    - Se recomienda al menos 150 minutos de actividad física moderada a intensa por semana.
4. **Intervenciones sociales**:
    - El apoyo social, ya sea de familiares, amigos o la comunidad, es crucial para prevenir la depresión.

- Las relaciones funcionales y el soporte emocional pueden mejorar el bienestar psicológico y la resistencia al estrés.

Estas estrategias buscan intervenir en etapas subclínicas de la depresión, prolongando o incluso revirtiendo su progresión hacia estados patológicos.