

# Eficacia de Palmitoiletanolamida en el tratamiento de la depresión: revisión de alcance.

**Gustavo Andrés Ortega Mora**

**William Zambrano Romero**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**

**UNIVERSIDAD CES**

**Facultad de Medicina**

**MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**Bogotá, 18 de Mayo de 2022**

# Eficacia de Palmitoiletanolamida en el tratamiento de la depresión: revisión de alcance.

Trabajo de investigación para optar al título de  
**MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

## Presentado por

Gustavo Andrés Ortega Mora  
[gustavo.ortega@urosario.edu.co](mailto:gustavo.ortega@urosario.edu.co)

William Zambrano Romero  
[william.zambranor@urosario.edu.co](mailto:william.zambranor@urosario.edu.co)

## Tutora metodológica

María Cristina Ospina Medina  
[mospina@ces.edu.co](mailto:mospina@ces.edu.co)  
Universidad del Rosario

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**

**UNIVERSIDAD CES**

**Facultad de Medicina**

**MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**Bogotá, 18 de mayo de 2022**

**La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia**

# TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO .....	4
LISTA DE TABLAS .....	5
LISTA DE FIGURAS .....	6
LISTA DE ANEXOS .....	6
DICCIONARIO DE ABREVIATURAS .....	7
RESUMEN .....	8
ABSTRACT .....	9
FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	10
Planteamiento del problema .....	10
Justificación .....	12
Pregunta de Investigación .....	13
MARCO TEÓRICO: .....	14
Depresión: etiología, epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la depresión .....	14
Sistema endocannabinoide y depresión .....	14
El sistema endocannabinoide .....	14
Receptores cannabinoides y no-cannabinoides .....	15
Endocannabinoides, fitocannabinoides y otros ligandos .....	15
Sistema endocannabinoide y depresión.....	19
Palmitoiletanolamida .....	20
OBJETIVOS.....	22
Objetivo General .....	22
Objetivos Específicos .....	22
Desenlaces .....	22
MATERIALES Y MÉTODOS .....	23
Tipo de estudio.....	23
Pregunta PICO .....	23
Población .....	23
Diseño muestral .....	23
Descripción de las variables .....	23
Técnicas de recolección de la información .....	24
Fuentes de información:.....	24
Proceso de obtención de la información: .....	24
Estrategias de Búsqueda.....	24

Instrumentos de recolección de información: .....	28
Técnicas de procesamiento y análisis de los datos: .....	29
Criterios de selección de información.....	29
CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	31
RESULTADOS.....	32
Resultados de la búsqueda .....	32
Descripción de los estudios .....	33
Estudios incluidos .....	33
Estudios excluidos .....	34
Riesgo de sesgo en los estudios incluidos .....	34
DISCUSIÓN .....	36
FORTALEZAS Y LIMITACIONES .....	37
CONCLUSIONES .....	38
AGRADECIMIENTOS .....	39
DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS .....	40
DIFERENCIAS ENTRE EL PROTOCOLO Y LA REVISIÓN.....	41
ANEXOS.....	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	60

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Canabinoides endógenos y compuestos relacionados.....	16
<b>Tabla 2.</b> Endocannabinoides y enzimas involucradas en la síntesis y degradación. ....	17
<b>Tabla 3.</b> Actividad de los principales terpenos en el SEC. ....	18
<b>Tabla 4.</b> Compuestos sintéticos y principales características farmacológicas. ....	19
<b>Tabla 5.</b> Estrategias de búsqueda PRÓSPERO. ....	24
<b>Tabla 6.</b> Estrategias de búsqueda MEDLINE/PubMed.....	25
<b>Tabla 7.</b> Estrategias de búsqueda EMBASE.....	26
<b>Tabla 8.</b> Estrategias de búsqueda PsycInfo.....	26
<b>Tabla 9.</b> Estrategias de búsqueda SciELO. ....	26
<b>Tabla 10.</b> Estrategias de búsqueda LILACS. ....	26
<b>Tabla 11.</b> Estrategias de búsqueda Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).....	27
<b>Tabla 12.</b> Estrategias de búsqueda ClinicalTrials.gov.....	27
<b>Tabla 13.</b> Estrategias de búsqueda EU Clinical Trials Register .....	27

<b>Tabla 14.</b> Estrategias de búsqueda Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR).....	27
<b>Tabla 15.</b> Formato de extracción de datos.....	28
<b>Tabla 16.</b> Características de los estudios incluidos.....	33
<b>Tabla 17.</b> Evaluación del riesgo de sesgo - Escala de Jadad. ....	34

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Diagrama flujo revisión de alcance PEA en depresión. ....	32
--	----

## LISTA DE ANEXOS

ANEXO A: Lista de variables .....	42
ANEXO B: Estudios excluidos y razón de su exclusión.....	44
ANEXO C: Lista de chequeo CONSORT .....	46
ANEXO D: Puntuación lista de chequeo CONSORT.....	47
ANEXO F: Depresión: etiología, epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la depresión	48

# DICCIONARIO DE ABREVIATURAS

PEA: Palmitoiletanolamida.  
GHDx: Global Health Data Exchange.  
SEC: Sistema Endocannabinoide.  
NAE: N-Aciletanolamina.  
OMS: Organización Mundial De La Salud.  
SISPRO: Sistema integral de información de la protección social.  
DANE: Departamento Administrativo Nacional de Estadística.  
BDNF: Factor de crecimiento derivado del cerebro.  
HPA: Eje Hipotálamo pituitario adrenal.  
DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de desórdenes mentales.  
NMDA: N-Metil-D-aspartato.  
THC: Tetrahydrocannabinol.  
CB1: Receptor cannabinoide 1.  
CB2: Receptor cannabinoide 2.  
SNC: Sistema Nervioso Central.  
SNP: Sistema Nervioso Periférico.  
AEA: Anandamida.  
2AG: 2-Acil -Glicerol.  
TRPV: Receptor de potencial transitorio vaniloide.  
PPAR: Receptores activados por proliferadores peroxisomales.  
NAT: N-Acetiltransferasa.  
DAGL: Diacilglicerol-lipasa.  
FAAH: Hidrolasa de amidas de ácidos grasos.  
MAGL: Monoacilglicerol-lipasa.  
IL: Interleuquinas.  
INF: Interferones.  
TNF: Factor de necrosis tumoral.  
NAPE-PDL: N-Aciletanolamina aminasa ácida.  
HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale.  
ECA: Ensayo Clínico aleatorizado.

# RESUMEN

**Introducción:** La depresión es una de las patologías psiquiátricas más prevalentes en el mundo. Se estima que un tercio de las personas que padecen depresión reciben tratamiento y de estos, menos de un tercio presenta mejoría con la terapia. Con el avance de la ciencia y el cada vez mayor entendimiento del sistema endocannabinoide, el uso de compuestos como la Palmitoiletanolamida puede ser una alternativa interesante y novedosa.

**Objetivo:** Determinar la eficacia de la PEA (palmitoiletanolamida) en el tratamiento de la depresión.

**Materiales y métodos:** Se realizó una revisión de alcance en las principales bases de datos electrónicas para evaluar la eficacia de la palmitoiletanolamida en el tratamiento de la depresión. Dos revisores seleccionaron de forma independiente los estudios a partir de títulos y resúmenes, sin restricción de idioma, se incluyeron todos los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Se evaluó la calidad del reporte de los estudios incluidos con la herramienta CONSORT y la calidad metodológica con la escala de Jadad.

**Resultados:** De 40 artículos encontrados en las diferentes bases de datos, se seleccionó por consenso 1 que cumplió con los criterios de inclusión y exclusión. El estudio reportó diferencias significativas entre las tasas de respuesta, de los pacientes que recibieron PEA que fue del 100% vs el 74% entre los que no lo recibieron. Así mismo, evidenció un menor tiempo de respuesta entre quienes recibieron PEA como coadyuvante 4.96 con IC 95% (4.58-5.35) vs 5.26 IC95% (4.88-5.63) semanas entre quienes no lo recibieron.

**Conclusiones:** La evidencia acerca de la eficacia clínica de la PEA está limitada a un estudio. Aunque sugiere eficacia se requieren más ensayos clínicos controlados.

Palabras clave: **Palmitoiletanolamida, Depresión, Endocannabinoides, Moduladores de receptores cannabinoides, Suplementos dietéticos.**

# ABSTRACT

**Introduction:** Depression is one of the most prevalent psychiatric disorders in the world. It is estimated that one third of people with depression receive treatment and of these, less than one third show improvement with therapy. With the advancement of science and the increasing understanding of the endocannabinoid system, the use of compounds such as Palmitoylethanolamide can be an interesting and novel alternative.

**Objective:** To determine the efficacy of PEA (palmitoylethanolamide) in the treatment of depression.

**Materials and methods:** A narrative review of the literature in major electronic databases was conducted to assess the efficacy of palmitoylethanolamide in the treatment of depression. Two reviewers independently selected studies from titles and abstracts, without language restriction, all studies that met the inclusion and exclusion criteria were included. The quality of the report of the included studies was evaluated with the CONSORT tool and methodologic quality with the Jadad scale.

**Results:** 40 articles were found in the different databases, 1 was selected by consensus that met the inclusion and exclusion criteria. The study reported significant differences between the response rates of the patients who received PEA, which was 100% vs. 74% among those who did not receive it. Likewise, a shorter response time was evidenced among those who received PEA as adjuvant 4.96 with 95% CI (4.58-5.35) vs 5.26 95% CI (4.88-5.63) weeks among those who did not receive it.

**Conclusions:** Evidence about the clinical efficacy of PEA is limited to one study. Although it suggests efficacy, more controlled clinical trials are required.

Keyword: **Palmitoylethanolamide, Depression, Endocannabinoids, cannabinoid receptor modulators , Dietary Supplements**

# FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

## Planteamiento del problema

La depresión es una de las patologías psiquiátricas crónicas más comunes alrededor del mundo. Según los datos de Global Health Data Exchange (GHDx), se estima que alrededor de 280 millones de personas en el mundo tienen depresión; de acuerdo con datos recolectados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) la tasa de prevalencia mundial está alrededor del 3.6% pero presenta importantes variaciones de acuerdo con la región que pueden oscilar entre el 2.6% y el 5.9%. La depresión, puede presentarse en cualquier etapa de la vida, los síntomas asociados son diversos, de manera que pueden variar en intensidad y frecuencia, además, constantemente se puede asociar a otras patologías. Los episodios pueden ser categorizados como leves, moderados o severos de acuerdo con la cantidad, la severidad de los síntomas y el impacto en la calidad de vida de las personas [1–3].

El estado de ánimo depresivo no necesariamente es en sí mismo una patología cuando no se presenta de manera recurrente o por mucho tiempo; sin embargo, puede ser la manifestación clínica de uno o múltiples trastornos psiquiátricos. Es una patología de gran relevancia debido a su alta prevalencia y el impacto que puede llegar a tener en la salud. El mecanismo fisiopatológico es complejo y aún no se conoce claramente. Aunque se ha estudiado exhaustivamente en modelos animales y humanos, los abordajes farmacológicos y no farmacológicos que se han desarrollado para el manejo de la enfermedad en su amplio espectro no han sido insuficientes. Se estima que alrededor del 30% de los pacientes que reciben tratamiento farmacológico no responden a este [1,3–7].

El sistema endocannabinoide (SEC) es un importante, complejo y extenso sistema de señalización celular endógeno, conformado por ligandos, receptores y enzimas que regulan su actividad; El SEC se encuentra presente en todos los animales (excepto en los insectos) y cumple múltiples funciones homeostáticas en procesos fisiológicos y patológicos, este encuentra implicado en procesos fisiológicos y patológicos relevantes como: la plasticidad neuronal, el aprendizaje y memoria, el desarrollo neuronal, estado de ánimo, la apoptosis celular, la nocicepción, procesos inflamatorios, regulación del apetito, metabolismo, balance energético, termogénesis, motilidad, ciclo sueño-vigilia, regulación del estrés y las emociones, las adicciones, entre otros [3,4].

El estudio del SEC, ha cobrado cada vez mayor interés en la comunidad científica, la industria farmacéutica, los gobiernos, las entidades regulatorias, entre otros. La estimulación exógena del SEC se considera una herramienta útil en múltiples patologías, en las que se puede aprovechar su rol protector o modulador. Estudios preclínicos sugieren que el efecto producido por algunos cannabinoides (fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos) es similar al de algunos medicamentos actualmente disponibles en el mercado y que son la primera línea de manejo farmacológica en depresión (como la fluoxetina o la paroxetina) [8–11].

Los cannabinoides no son los únicos capaces de estimular el SEC, existe evidencia de otros compuestos que pueden hacerlo, como los terpenos, compuestos fenólicos y otros compuestos no-cannabinoides. Estos compuestos no sólo pueden estimularlo, sino que tienen la capacidad de producir un efecto sinérgico (y más potente), cuando se encuentran en presencia de otros compuestos como los cannabinoides, a este fenómeno se le ha denominado efecto “entourage” o séquito en español [4–12]. A pesar de que existe información de la activación a través de estos compuestos, se requiere más investigación preclínica y clínica, con diseños más robustos, tamaños muestrales suficientes y de mayor calidad metodológica, para esclarecer los mecanismos precisos y las aplicaciones de estos compuestos y así avanzar en el desarrollo de nuevos medicamentos (ya sean fitocannabinoides o cannabinoides sintéticos) que puedan solucionar las necesidades aún desatendidas [4,8,13,14].

Uno de estos compuestos no-cannabinoides capaces de estimular el SEC es la Palmitoiletanolamida (PEA). La PEA es un mediador lipídico cannabimimético perteneciente a la familia de la N-aciletanolamidas (NAE), del cual se han documentado propiedades anti-inflamatorias, analgésicas, neuroprotectoras, entre otras, que son de gran interés por sus posibles aplicaciones medicinales [15–17]. Estudios preclínicos y clínicos han dilucidado información acerca de su perfil farmacocinético, farmacodinámico y sus posibles aplicaciones en diferentes patologías. Los estudios preclínicos y clínicos proveen evidencia de los efectos antidepresivos de la PEA, el objetivo de este estudio es llevar a cabo una revisión de la literatura que permita identificar y evaluar la calidad de la evidencia clínica disponible respecto a la eficacia de la PEA en depresión [18–23].

# Justificación

La alta prevalencia de depresión a nivel mundial, el impacto que tiene en la vida de las personas que la padecen y sus familiares, la carga económica que representa para los sistemas de salud y los gobiernos del mundo, la hacen un tema de gran relevancia [1,18]. En la actualidad se tiene conocimiento de algunos de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad como la hipótesis monoaminérgica, la hipótesis neurotrófica y la hipótesis inflamatoria. Se dispone de abordajes farmacológicos y no farmacológicos, que han mostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de la enfermedad y los síntomas asociados. Sin embargo, según datos de la OMS se estima que menos del 25% de las personas con depresión reciben tratamiento y alrededor de 30% de los que lo reciben no responden a este [2,18,24,25].

Con el descubrimiento de la distribución de los receptores del SEC en el cuerpo humano y su función homeostática en gran cantidad de procesos fisiológicos (como el control de los ciclos circadianos y la modulación de los estados de ánimo) y patológicos (como ansiedad, trastorno de estrés postraumático, depresión, entre otros) se ha generado mayor interés por el conocimiento de posibles diana terapéuticas para el tratamiento de múltiples enfermedades [4,19,20,26,27].

Los fitocannabinoides han sido por excelencia los compuestos más estudiados, por sus efectos en el SEC. Sin embargo, compuestos de origen diferente a la planta de cannabis, como la PEA, un endocannabinoide que también juega un papel importante en la homeostasis de los procesos fisiológicos cuerpo a través del SEC y que tiene evidencia de tener propiedades analgésicas, anti-inflamatorias y neuroprotectoras, también ha captado el interés de los investigadores recientemente como un coadyuvante en el manejo de patologías como la depresión, el dolor, el sueño, el autismo entre otras [3,4,20–23,28–31].

La evidencia preclínica y clínica disponible acerca de las propiedades terapéuticas de la PEA, su interacción con el SEC y su perfil de seguridad, lo hacen una alternativa con un gran potencial terapéutico para el manejo de los trastornos del ánimo como la depresión [16,17,30–33]. El presente estudio pretende identificar, evaluar y sintetizar la información clínica disponible acerca de la eficacia del uso de PEA en depresión.

## Pregunta de Investigación

¿Es eficaz la palmitoiletanolamida (PEA) en el tratamiento de pacientes diagnosticados con depresión?

# MARCO TEÓRICO:

Depresión: etiología, epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la depresión

Ver anexo F.

Sistema endocannabinoide y depresión

## El sistema endocannabinoide

Es un complejo sistema endógeno de señalización celular, su descubrimiento se relaciona con la investigación de los constituyentes de la planta de cannabis, particularmente del  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) [34,35]. El descubrimiento y caracterización del THC dio lugar a la identificación del receptor cannabinoide 1 (CB1) y posteriormente del receptor cannabinoide 2 (CB2), los cuales sabemos hoy se encuentran presentes en casi todos los tejidos del cuerpo, los primeros más abundantes en el sistema nervioso central (SNC) y los últimos en el sistema nervioso periférico (SNP), órganos y otros tejidos periféricos y las células de la inmunidad [36–38]. Una vez dados estos avances, no tardó mucho la identificación de dos de los ligandos endógenos más importantes del SEC, N-arachidonylethanolamine (AEA), también conocida como anandamida en 1992 y 2-arachidonoylglycerol (2-AG) en 1995 [35,39,40].

Otros receptores y ligandos se han identificado y caracterizado en los diferentes tejidos del cuerpo humano, también su rol en múltiples procesos fisiológicos y patológicos [34]. Hoy se sabe que el SEC está compuesto por receptores transmembrana acoplados a proteína G, ligandos endógenos y un sistema enzimático que modula su señalización molecular. Muchos estudios preclínicos y clínicos se han dedicado a estudiar el rol del SEC en condiciones de salud y enfermedad como enfermedades inflamatorias, cardiovasculares, dolor crónico, enfermedades psiquiátricas, cáncer, ansiedad, depresión, entre otras [4,29,41–49]. Estos estudios han permitido evidenciar la gran complejidad del SEC, que se ha convertido en una importante diana terapéutica para el desarrollo de nuevos medicamentos [4,27,34,49,50].

## Receptores cannabinoides y no-cannabinoides

Los receptores cannabinoides son proteínas transmembrana acopladas a proteínas Gi/o. Los primeros descubiertos fueron los receptores cannabinoides CB1 y CB2. Los receptores CB1 son unos de los receptores más abundantes acoplados a proteínas G presentes en diferentes regiones del cerebro. Se encuentran en áreas relacionadas con la memoria, la percepción sensorial (incluyendo el dolor), estado de ánimo, coordinación motora, entre otras; También, se encuentran presentes en menor cantidad en otros órganos y tejidos periféricos [19,51].

Los receptores CB2 se relacionan más con el sistema inmunológico, se encuentran de manera abundante en los ganglios linfáticos y el bazo, también en el SNC, particularmente en las células de la Glía. Sin embargo, se encuentran en menor proporción en otros órganos y tejidos [34,52]. Los receptores CB1 y CB2, se ha reportado la actividad de ECs en otros receptores no-cannabinoides, como la familia de receptores de potencial transitorio vaniloide (TRPV), receptores GABA, GPR55, GPR18, 5HT, receptores de Adenosina, receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPAR) [3,34,52]. Estos receptores no-cannabinoides se encuentran relacionados con importantes vías de señalización del SEC, implicados en procesos fisiológicos y patológicos, por lo que se ha convertido en una importante área de investigación [4,21,50,53,54].

## Endocannabinoides, fitocannabinoides y otros ligandos

Los endocannabinoides son compuestos bioquímicos endógenos capaces de estimular el SEC al unirse y activar receptores cannabinoides y no-cannabinoides [26]. Después de la identificación de los dos primeros receptores cannabinoides (CB1 y CB2), fueron descubiertos dos de los ligandos endógenos más relevantes y estudiados del SEC, AEA y 2-AG, ambos derivados del ácido araquidónico. Múltiples estudios se han dedicado a la investigación de la síntesis, degradación y función de estos compuestos [26,50]. Desde entonces se han descubierto otros ligandos (como la PEA) capaces de estimular el SEC por medio de receptores cannabinoides, pero también indirectamente por medio de receptores no-cannabinoides, que se relacionan con procesos fisiológicos y patológicos [4,34,50] (Tabla 1).

**Tabla 1.** Canabinoides endógenos y compuestos relacionados.

Endocannabinoides	Nombre común	Propiedades funcionales en los receptores cannabinoides
N-Arachidonylethanolamina.	Anandamida	Agonista parcial CB1R, Agonista débil CB2R. Inductor del sueño y del hambre.
2-araquidonil-glicerol	2-AG	Agonista completo de CB1R y CB2R. Sueño inductor del hambre.
Cis-9,10 octadecenamida	Oleamida	Agonista débil de CB1R, agonista CB2R. Inductor del sueño y del hambre.
N-palmitoiletanolamina	PEA	Agonista PPar- $\alpha$ . Inhibe la expresión de FAAH.
N-oleoylethanolamina.	OEA	Agonista TRPV1. Agonista PPar- $\alpha$ . Despertar e inductor de anorexia.
2-araquidonilgliceril ether.	Noladin éter	Agonista CB1R.
O-araquidoniletanolamina.	Virodamina	Agonista parcial CB2R y antagonista CB1R.
N-Araquidonil-Dopamina	NADA	agonista CB1R y potente agonista TRPV1.

CB1R: Receptor CB1. CB2R: Receptor CB2. TRPV1: Receptor vaniloide 1.

Tomada y adaptada de: [50]

La mayoría de los ECs son derivados de ácidos grasos de cadenas poliinsaturadas como el ácido araquidónico y a diferencia de otros ligandos endógenos, no son producidos y almacenados en vesículas dentro de las células, sino que son sintetizados a necesidad, ejercen su efecto en el lugar en el que son liberados y posteriormente son degradados [34,51]. El complejo enzimático encargado de la síntesis de los ECs está conformado por la N-acetiltransferasa (NAT), la fosfolipasa D, la fosfolipasa C- $\beta$  y la Diacilglicerol-lipasa (DAGL), mientras que el complejo enzimático encargado de su degradación está conformado por la Hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH) y la Monoacilglicerol-lipasa (MAGL) [26,34].

A continuación, se presenta un resumen de las principales enzimas involucradas en la síntesis y degradación de los endocannabinoides (ver Tabla 2).

**Tabla 2.** Endocannabinoides y enzimas involucradas en la síntesis y degradación.

Endocannabinoide	Enzimas	
	Síntesis	Degradación
2AG	DAGL	ABHD6 / ABHD12
AEA	NAPE-PLD	FAAH / NAAA
PEA	FAAH	FAAH / NAAA

Tomada y adaptada de: [55,56]

En la planta de cannabis se han identificado más de 500 compuestos bioquímicos, entre estos los cannabinoides han sido los más estudiados [57,58]. Estos compuestos bioquímicos tienen la capacidad de unirse a los receptores cannabinoides, producir su activación e iniciar una cascada de señalización molecular en contextos fisiológicos y patológicos [28,29]. Los más conocidos y estudiados han sido los cannabinoides mayores CBD y THC, sin embargo, a pesar de ser algunos de los más abundantes, están lejos de ser los únicos. Se han identificado alrededor de 100 cannabinoides (mayores y menores) en la planta de cannabis capaces de estimular el SEC [59].

Adicionalmente, se han estudiado las propiedades terapéuticas de otros compuestos, especialmente de los terpenos y los flavonoides. (Ver tabla 3). [9,11,60–62]. A la interacción entre estos compuestos, los cuales pueden producir un efecto sinérgico o antagónico, se le ha denominado efecto “entourage” o séquito. Diferentes estudios preclínicos y clínicos han evidenciado el potencial que tiene la interacción farmacológica de estos compuestos en diferentes patologías [8,13,14,63]. Con el descubrimiento de los primeros cannabinoides, empezó también la investigación de análogos sintéticos cannabinoides, que se usan en su gran mayoría como herramientas en la investigación de este campo, algunos han sido desarrollados como medicamentos (Marinol, Nabilona, Rimonabant, entre otros) (Ver tabla 4) [50,54,64,65].

**Tabla 3.** Actividad de los principales terpenos en el SEC.

Terpeno	Actividad farmacológica
Limoneno	Ansiolítico, inmunoestimulante, antidepresivo, apoptosis en células cancerígenas de seno, actividad frente a las bacterias que producen el acné.
$\alpha$ - pineno	Antiinflamatorio vía PGE-1, broncodilatador en humanos, inhibidor de la acetilcolinesterasa.
<i>B</i> - mirceno	Bloquea la inflamación vía PGE-2, analgesico, sedante, relajante muscular, hipnótico.
Linalool	Anticonvulsivante/Anti Glutammato, Analgesico via A2A.
<i>B</i> cariofileno	Antiinflamatorio vía PGE-1, antimalárico, antagonista selectivo CB2.
Óxido de Cariofileno	Disminución de la agregación plaquetaria, insecticida, antifúngico.
Nerolidol	Antimalárico, Antileishmaniasis.

Tomada y adaptada de [14].

**Tabla 4.** Compuestos sintéticos y principales características farmacológicas.

Compuesto	Características
CP-55940	Agonista CB1R, 40 veces más potente que el THC.
HU-210	Agonista completo CB1R, 100 veces más potente que el THC.
WIN55,212-2	Agonista CB1R.
JWH-133	Agonista CB2R.
URB597 (KDS4103)	Inhibidor selectivo de la FAAH.
AM251	Antagonista CB1R, Potencial anti hipersomnio.
AM404	Inhibidor de la recaptación de endocannabinoides, agonista de receptores vaniloides.
SR 144528	Antagonistas de receptores CB2R.

Tomada y adaptada de: [50].

## Sistema endocannabinoide y depresión

La depresión es una de las principales causas de discapacidad en el mundo. Aunque es una patología en la que se ha llevado a cabo mucha investigación, aún no se conocen con claridad sus mecanismos fisiopatológicos. Aunque se han relacionado múltiples vías metabólicas de neurotransmisores, sistemas endocrinos y múltiples áreas cerebrales [24,25]. La limitada efectividad de los tratamientos disponibles hace necesario el desarrollo de nuevas alternativas. La creciente evidencia del SEC y el endocannabinoidoma, lo han convertido en una importante diana terapéutica para el desarrollo de nuevos tratamientos para los trastornos del ánimo como la depresión [5,55,66–69].

La depresión es una enfermedad multifactorial. Sin embargo, existe evidencia que muestra que la disfunción del SEC y la inflamación mediada por la liberación de biomarcadores inflamatorios como interleuquinas (IL), interferones (INF) y factor de necrosis tumoral (TNF), están relacionadas con la fisiopatología de trastornos psiquiátricos, entre estos la depresión [68,70–75]; Por lo anterior, se ha sugerido como una opción terapéutica el uso de compuestos capaces de estimular el SEC y que han mostrado propiedades anti-inflamatorias [5,38,55,66,68,76,77].

Los receptores CB1 se encuentran presentes de manera abundante en el SNC (principalmente en la corteza cerebral, el hipocampo, la amígdala, los ganglios basales, el sistema límbico y el cerebelo). Los receptores CB1 se expresan en neuronas, principalmente presinápticas excitatorias e inhibitorias (gabaérgicas, serotoninérgicas, glutamatérgicas y noradrenérgicas), neuronas postsinápticas y células de la glía. Los receptores CB2 se han identificado en diferentes áreas del cerebro, incluyendo la corteza cerebral, la amígdala y el hipocampo. Se expresan de manera más abundante en células de la glía [51].

La neurotransmisión es regulada por ECs mediante un mecanismo de retroalimentación fisiológica, que modula la fuerza de los estímulos excitatorios e inhibitorios [19,26]. En el SNC los ECs son sintetizados a demanda y liberados en el lugar en el que se necesitan y no almacenados en vesículas como otros neurotransmisores. Evidencia preclínica en modelos animales de depresión han mostrado alteraciones en los niveles de 2-AG, AEA, FAAH y MAGL [67,78,79]. Estas alteraciones varían, en situaciones de estrés agudo se ha identificado un aumento significativo de AEA y 2-AG, mientras que en situaciones de estrés crónico parece haber una regulación a la baja del SEC. Estudios preclínicos llevados a cabo en roedores con agonistas sintéticos de receptores CB1 e inhibidores de la FAAH mostraron efectos antidepresivos. Al evaluarlos en roedores knockout de receptores CB1 no se evidenció el mismo efecto, demostrando el rol del SEC en depresión [68,80,81]. Investigaciones con antidepresivos clásicos parecen no tener influencia en los niveles de ECs [79].

## Palmitoiletanolamida

La evidencia soporta la función homeostática del SEC en múltiples procesos fisiológicos y patológicos, incluyendo procesos de neurotransmisión y neuroinflamación, fenómenos que se han relacionado a la fisiopatología de la depresión [66,73,74,76,79]. A pesar de que la investigación se ha centrado principalmente en el SEC, los fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos, cada vez existe un mayor interés en los compuestos similares a los ECs, que tienen propiedades cannabimiméticas, como la PEA [82]. Estos compuestos son capaces de estimular el SEC, sin ejercer su función directamente sobre los receptores cannabinoides, pues lo hacen de manera indirecta, por medio de diferentes vías de señalización, ofreciendo la oportunidad de desarrollar nuevas alternativas a las terapéuticas [15,17].

La PEA es un EC lipídico que pertenece a la familia de las amidas de ácidos grasos N-aciletanolaminas (NAEs). Al igual que otros ECs, la PEA se sintetiza a partir de ácidos grasos de la bicapa fosfolipídica de las células a necesidad y se puede encontrar en casi todos los órganos y tejidos del cuerpo, incluyendo el cerebro [31].

Su síntesis ocurre por medio de la hidrólisis de N-palmitoil-fosfatidiletanolamina mediada por la acción de la fosfolipasa D selectiva de N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE-PDL), mientras su metabolismo por la FAAH y la N-aciletanolamina aminasa ácida (NAAA), siendo esta última la más efectiva [56,83].

Se ha reportado que tiene múltiples funciones homeostáticas, anti-inflamatorias, analgésicas, anticonvulsivantes, inmunomodulatorias y neuroprotectoras. La PEA ejerce sus funciones por medio de múltiples vías de señalización que implican principalmente receptores no-cannabinoides e indirectamente receptores cannabinoides [84,85]. Su acción directa la ejerce sobre los receptores nucleares activados por proliferadores peroxisomales alfa (PPAR- $\alpha$ ), el cual funciona como un factor de transcripción de la expresión génica. La PEA produce efectos analgésicos y antiinflamatorios por medio de la activación de los receptores PPAR- $\alpha$ , que resulta en una alteración de la transcripción génica para moléculas pro-inflamatorias como las citoquinas (ILs, INFs, TNFs) [86–88]. Existe evidencia de la interacción entre los receptores CB1 y los receptores PPAR- $\alpha$ , siendo estos últimos modulados negativamente por los primeros (119). La evidencia sugiere que la PEA también puede activar directamente los receptores TRPV1 e indirectamente puede hacerlo por medio de la activación de receptores PPAR- $\alpha$  [15]. Además, la PEA puede unirse y activar directamente los receptores GPR55, GPR119 e indirectamente los receptores CB1 y CB2 [31].

Se ha evidenciado que NAEs como la PEA tienen un efecto neuroprotector debido a su capacidad de modular la actividad de células como los mastocitos, células de la microglía y los astrocitos [89–91]. También se encuentran involucrados con importantes procesos como la regulación del comportamiento, el estado de ánimo y el aprendizaje [31]. La PEA endógena no suele ser suficiente para la homeostasis en procesos crónicos, por lo que la suplementación exógena puede ser una herramienta útil en el tratamiento de diferentes patologías como la depresión [15,17,31,84,89]. Cada vez existe más investigación en este tipo de compuestos que pueden ser suplementados de manera exógena [30].

# OBJETIVOS

## Objetivo General

- Explorar la evidencia disponible acerca de la eficacia de la palmitoiletanolamida (PEA) en el tratamiento de la depresión.

## Objetivos Específicos

- Caracterizar la información disponible acerca de la eficacia de palmitoiletanolamida en el tratamiento de la depresión.
- Sintetizar la evidencia clínica actual acerca del tratamiento de la depresión con palmitoiletanolamida
- Evaluar la calidad metodológica de los estudios que evalúan la eficacia clínica de la palmitoiletanolamida
- Evaluar la eficacia del tratamiento de la depresión con palmitoiletanolamida

## Desenlaces

### **Desenlaces primarios**

- Remisión: Puntajes acordes a los criterios de las escalas validadas que evalúan la severidad de la depresión.
- Cambios en los síntomas depresivos a través del uso de escalas que evalúan la severidad de la depresión.

### **Desenlaces secundarios:**

- Medidas de funcionamiento global y calidad de vida.

# MATERIALES Y MÉTODOS

## Tipo de estudio

Revisión de alcance que seguirá las recomendaciones de la declaración PRISMA, por sus siglas en inglés, (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (129).

## Pregunta PICO

P: Pacientes mayores de 2 años con diagnóstico de depresión de cualquier grado que sea un indicador de otras condiciones clínicas como por ejemplo el dolor.

I: Estudios en los que se evalúe el efecto de la Palmitoiletanolamida (PEA) en cualquier forma de presentación para el tratamiento de la depresión.

C: No se incluyeron comparadores.

O: Los desenlaces que se tendrán en cuenta serán: Funcionamiento global, mejoría de los síntomas, mejoría en la calidad de vida y remisión de la enfermedad

No se incluyeron comparadores porque la PEA es considerada un producto nutracéutico, que tiene mecanismos farmacológicos bien descritos pero que no es considerado un medicamento. También se consideró que incluir comparadores podría limitar los resultados de la búsqueda, teniendo en cuenta la gran cantidad de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas disponibles en el tratamiento de la depresión.

## Población

Por el diseño del estudio, la unidad de análisis son estudios primarios. La figura 1 ilustra el proceso de selección de los estudios.

## Diseño muestral

Este estudio no requirió del cálculo del tamaño de la muestra debido a que se trata de una revisión de alcance.

## Descripción de las variables

La descripción de las variables se detalla en el Anexo A.

## Técnicas de recolección de la información

### Fuentes de información:

Se llevó a cabo una búsqueda electrónica sistemática en las siguientes bases de datos: PROSPERO, Pubmed/MEDLINE Embase, PsycINFO, Scielo, LILACS, the Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials y the Cochrane Database of Systematic Reviews, ClinicalTrials.gov, the EU Clinical Trials Register, y las bases de datos de Australia y Nueva Zelanda Clinical Trials Registry, sin restricción de idioma ni año de publicación.

### Proceso de obtención de la información:

Para la identificación de estudios que evalúan la eficacia de la palmitoiletanolamida, se realizó una estrategia de búsqueda con términos controlados ajustada a las características de cada base de datos, se utilizaron términos libres, operadores booleanos y una combinación de estos.

### Estrategias de Búsqueda.

A continuación, se presenta la estrategia de búsqueda implementada en cada una de las bases de datos.

**Tabla 5.** Estrategias de búsqueda PROSPERO.

Búsqueda	Algoritmo	Resultados
#1	"palmitoylethanolamide"[All Fields]	7

**Tabla 6.** Estrategias de búsqueda MEDLINE/PubMed

Búsqueda	Algoritmo	Resultados
#1	"palmitoylethanolamide"[All Fields]	838
#2	"palmidrol" [Supplementary Concept]	544
#3	("palmidrol" [Supplementary Concept]) AND (("Depression"[Mesh]) OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh])	10
#4	palmitoylethanolamide Filters: Clinical Trial	64
#5	((("palmitoylethanolamide"[All Fields])) AND ("depression"[All Fields]))	33
#6	(((((("palmitoylethanolamide"[All Fields]) OR ("endocannabinoid"[All Fields]))) AND ("depression"[All Fields]))) NOT ("pain"[All Fields]) Filters: Clinical Trial	11
#7	((palmitoylethanolamide) AND ("depression"[All Fields])) NOT (pain)	19
#8	((("palmitoilethanolamide"[All Fields]) OR ("palmidrol" [Supplementary Concept])) AND (("Depression"[Mesh]) OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh])	10

**Tabla 7.** Estrategias de búsqueda EMBASE.

Búsqueda	Algoritmo	Resultados
#1	'palmidrol'/exp	1511
#2	'palmidrol'/exp OR 'palmitoylethanolamide'	1686
#3	'depression'/exp AND 'palmidrol'/exp	80
#4	('depression'/exp OR 'depression') AND ('palmidrol'/exp OR 'palmidrol')	114
#5	'depression'/exp AND 'palmidrol'/exp OR 'palmitoylethanolamide'	1105
#6	'depression'/exp AND 'palmidrol'/exp AND 'clinical trial'/exp	9
#7	('depression'/exp AND 'palmidrol'/exp OR 'palmitoylethanolamide') AND 'clinical trial'/exp	84
#8	('palmidrol'/exp OR 'palmitoylethanolamide') AND 'clinical trial'/exp	125

**Tabla 8.** Estrategias de búsqueda PsycInfo.

Búsqueda	Algoritmo	Resultados
#1	"palmitoylethanolamide"[All Fields]	0

**Tabla 9.** Estrategias de búsqueda SciELO.

Búsqueda	Algoritmo	Resultados
#1	"palmitoylethanolamide"[All Fields]	0
#2	"Palmitoiletanolamida"[All Fields]	0

**Tabla 10.** Estrategias de búsqueda LILACS.

Búsqueda	Algoritmo	Resultados
#1	"palmitoylethanolamide"[All Fields]	0
#2	Palmitoiletanolamida	0

**Tabla 11.** Estrategias de búsqueda Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Búsqueda	Algoritmo	Resultados
#1	<b>"palmitoylethanolamide"[All Fields]</b>	111
#2	<b>("palmitoylethanolamide") AND ("depression"):ti,ab,kw NOT ("pain"):ti,ab,kw</b>	4

**Tabla 12.** Estrategias de búsqueda ClinicalTrials.gov

Búsqueda	Algoritmo	Resultados
#1	<b>"palmitoylethanolamide"[All Fields]</b>	42
#2	<b>((palmitoylethanolamide) AND ("depression"[All Fields])) NOT (pain)</b>	1

**Tabla 13.** Estrategias de búsqueda EU Clinical Trials Register

Búsqueda	Algoritmo	Resultados
#1	<b>"palmitoylethanolamide"[All Fields]</b>	2

**Tabla 14.** Estrategias de búsqueda Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)

Búsqueda	Algoritmo	Resultados
#1	<b>"palmitoylethanolamide"[All Fields]</b>	20
#2	<b>(((("palmitoylethanolamide"[All Fields]) OR ("endocannabinoid"[All Fields]))) AND ("depression"[All Fields]))) NOT ("pain"[All Fields]) Filters: Clinical Trials completed.</b>	6

## Instrumentos de recolección de información:

Para la extracción y recolección de los datos se estableció un formato estandarizado en Microsoft Excel (Ver Tabla 15)

Cada investigador (WZ y GO) de forma independiente realizó para el estudio incluido la extracción de los datos (ver Tabla 15). Los desacuerdos presentados se resolvieron por consenso entre los dos investigadores, no fue necesario consultar a un tercer experto.

**Tabla 15.** Formato de extracción de datos

Autores	Año de publicación	País	Fuente financiación	Tamaño de la muestra	Promedio de edad	Sexo	Pacientes tratados con PEA	Dosis PEA	Pacientes no tratados con PEA
Síntomas	Calidad de vida	Tratamiento previo	Duración de la intervención	Seguimiento	Remisión	Escala diagnóstico y seguimiento de los síntomas	Calificación escala diagnóstico y seguimiento de los síntomas	Escala evaluación de la calidad de vida	Calificación escala evaluación de la calidad de vida

Técnicas de procesamiento y análisis de los datos:

## Criterios de selección de información.

La población de estudio fueron todos los artículos que evaluaron la efectividad de la PEA en pacientes diagnosticados con depresión, publicados sin restricción de fecha de inicio de la búsqueda hasta mayo de 2022, que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión que se describen a continuación:

### Tipos de estudios incluidos

- Ensayos clínicos controlados

### Criterios de Inclusión

- Población: los estudios incluyeron pacientes mayores de 2 años, con diagnóstico de depresión desde la infancia hasta la adultez.
- Región de estudio: no hubo límites de región.
- Periodo de estudio: estudios hasta 13/05/2022
- Idioma: Sin restricción.
- Tipo de estudio: Ensayos clínicos controlados.
- Fuentes: artículos indexados en las bases de datos PROSPERO, Pubmed/MEDLINE, Embase, PsycINFO, SciELO, LILACS, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ClinicalTrials.gov, the EU Clinical Trials Register, y Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR).

### Criterios de Exclusión

- Estudios observacionales, estudios de casos y controles, estudios de cohorte, estudios en cadáveres, estudios in vitro o animales.
- Resúmenes o presentaciones del congreso.
- Revisiones narrativas.

### Lista de variables.

Ver ANEXO A.

## Recolección y manejo de la información.

Se elaboró una base de datos en Excel por parte de cada uno de los investigadores de manera independiente con las variables relacionadas en la tabla 1 de los anexos con la información extraída de los artículos encontrados en las bases de datos consultadas y luego se realizó una segunda revisión conjunta con los resultados obtenidos para identificar y resolver diferencias.

## Control de sesgos:

Para el control sesgos de los hallazgos de la búsqueda se aplicó la escala de Jadad que es la más utilizada para evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos a través de la evaluación de 5 dominios relacionados con la aleatorización, enmascaramiento y seguimiento de los pacientes involucrados en el experimento (Ver Tabla 17).

# CONSIDERACIONES ÉTICAS

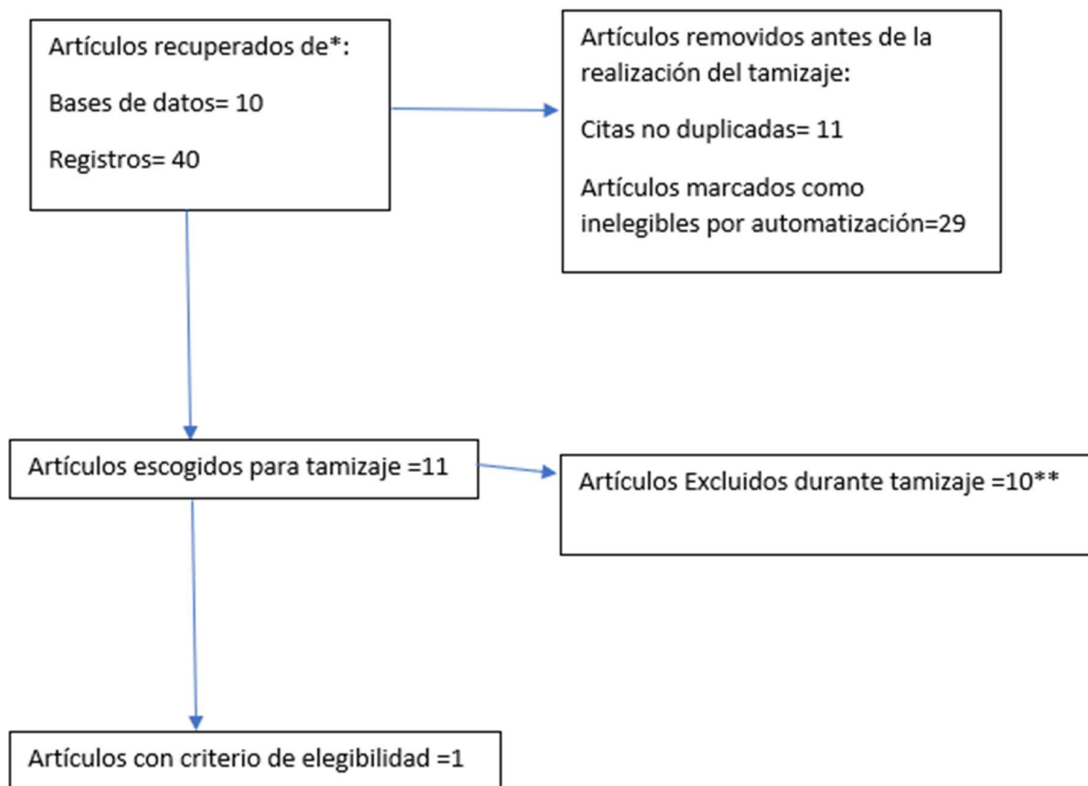
De acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 este tipo de investigaciones está clasificada en la categoría de “sin riesgo” debido a que se utilizaron técnicas y métodos de exploración documental y no se efectuó ninguna intervención en individuos. Asimismo, no infringe los principios éticos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

# RESULTADOS

## Resultados de la búsqueda

La búsqueda se realizó por los dos autores de manera independiente (WZ y GO) con el planteamiento de múltiples algoritmos de búsqueda en 10 bases de datos diferentes, seleccionando los algoritmos más sensibles y específicos basados en la cantidad de resultados obtenidos en cada uno de ellos, posteriormente se filtraron con la herramienta Zotero para conservar 11 títulos no duplicados, con estos últimos se hizo un tamizaje por título de cada artículo como se evidencia en la Tabla 16 de los anexos y finalmente se incluyó 1 artículo que cumplió con los criterios de inclusión y desenlaces a evaluar, lo cual se esquematiza en el diagrama de selección de estudios a continuación:

**Figura 1.** Diagrama flujo revisión de alcance PEA en depresión.



\* Bases de datos consultadas y resultados: PROSPERO =7 MEDLINE/PUBMED =11 EMBASE =9 Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) =4 ClinicalTrials.gov=1EU Clinical Trials Register=2 Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)=6 PsycInfo= 0 LILACS=0 Scielo=0

\*\*Ver Anexo B Estudios excluidos y razón de su exclusión en anexos.

## Descripción de los estudios

### Estudios incluidos

El estudio incluido fue un ensayo clínico aleatorizado doble ciego realizado en Irán con 58 pacientes sin antecedentes de manejo previo a los cuales se les aplicó una escala de severidad HAM-D la cual evalúa la severidad de los síntomas de depresión.

Con la escala de HAM-D se definió como desenlace de respuesta al tratamiento una reducción de la escala  $\geq 50\%$  y como desenlace de remisión de la enfermedad se definió como punto de corte  $\leq 7$ . Los pacientes que fueron aleatorizados en el grupo de PEA demostraron reducciones mayores en los puntajes de HAM-D desde la semana 2 comparado con el grupo de placebo ( $8.30 \pm 2.41$  vs.  $5.81 \pm 3.57$ ,  $P = 0.004$ ).

Antes del inicio de la prueba se llevó a cabo un proceso de aleatorización y enmascaramiento de la aleatorización que permitió equilibrar las condiciones de base de manera homogénea entre ambos grupos. Una vez asignados los pacientes al grupo con la molécula o al grupo con el control activo, se realizó un seguimiento por 6 semanas con puntos de corte cada 2 semanas.

Las características del estudio incluido se esquematizan en la Tabla 16.

**Tabla 16.** Características de los estudios incluidos.

Título	Autores	Tipo de estudio	n	Edad media	Sexo	Intervención	Comparador	Duración del tratamiento	Desenlaces
Palmitoylethanolamide as adjunctive therapy in major depressive disorder: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial	Maryam Ghazizadeh-Hashemian et al.	ECA	54	<p>Grupo PEA + Citalopram: <math>35.37 \pm 7.07</math></p> <p>Grupo Placebo + Citalopram: <math>33.96 \pm 6.60</math></p>	<p>Grupo PEA + Citalopram: F: 8 M: 19</p> <p>Grupo Placebo + Citalopram: F: 11 M: 16</p>	<p>Grupo PEA 600 mg cada 12 horas + Citalopram 40 mg cada 24 horas</p>	<p>Grupo Placebo cada 12 horas + Citalopram 40 mg cada 24 horas</p>	6 semanas	<p>Mejoría en la puntuación de la escala HAM-D</p> <p>- Respuesta: reducción en la puntuación de la escala HAM-D <math>\geq 50\%</math></p> <p>- Remisión: puntuación en la escala HAM-D <math>\leq 7</math> puntos</p>

## Estudios excluidos

Una vez escogida la búsqueda más sensible y específica se realizó un tamizaje por títulos para identificar los ensayos clínicos que cumplen con los criterios de inclusión y descartar aquellos no relacionados con la búsqueda o que cumplieran criterios de exclusión. Las razones de exclusión se muestran en el anexo B.

### Riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Para la evaluación de sesgos se aplicó la Escala de Jadad al ensayo clínico incluido, encontrando un bajo riesgo de sesgo debido a la buena descripción de la aleatorización, el método utilizado para la realización de esta y la adecuada descripción y utilización del método de enmascaramiento, así como también se realizó un seguimiento exhaustivo de los pacientes que incluyó el seguimiento de la adherencia con técnicas como el recuento de las píldoras en cada visita. Los resultados de esta evaluación se pueden consultar en la siguiente tabla:

**Tabla 17.** Evaluación del riesgo de sesgo - Escala de Jadad.

	Escala	Puntuación	Estudio 1
1	¿El estudio se describe como aleatorizado?	Si: +1 No: 0	1
2	¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?	Si: +1 No: -1	1
3	¿El estudio se describe como doble ciego?	Si: +1 No: 0	1
4	¿Se describe el método de enmascaramiento (o cegamiento) y este método es adecuado?	Si: +1 No: -1	1
5	¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?	Si: +1 No: 0	1
	Puntaje total		5
	Interpretación		Riesgo Bajo

Interpretación: La puntuación de 0 a 5 puntos, a mayor puntuación mejor calidad metodológica del ensayo clínico. Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de 5 puntos se considera de alta calidad, si es inferior a 3 puntos se considera de baja calidad.

Una vez realizada la evaluación de riesgos y sesgos, se complementa con la evaluación de la calidad del reporte, a través de la aplicación de la herramienta CONSORT. Adicionalmente, ambos investigadores (WZ y GO) realizaron una puntuación entre 0 y 1 de los ítems evaluados en la herramienta (puntuando de 0 a 1 cada ítem). Dos puntajes fueron obtenidos (aritmético y ponderado), teniendo en cuenta que la relevancia de cada sección es diferente, el puntaje ponderado le dio un mayor valor a los puntajes obtenidos en la sección de métodos y de resultados. Se obtuvieron puntuaciones de 26,5/37 y 62,5/73, con un porcentaje de cumplimiento de 72% y 85% respectivamente (ver Anexo C).

Los autores del ensayo clínico establecieron que existieron diferencias significativas en las tasas de respuesta, que fueron más altas en el grupo que recibió PEA con tasas del 100% vs el 74% entre quienes no lo recibieron a pesar de que el número de remisiones en las semanas 2, 4 y 6 no fueron estadísticamente diferentes entre los individuos que reciben PEA o el control activo.

En cuanto a los tiempos de respuesta y tiempos de remisión se encontró un promedio total del estudio de 5.11 y 5.96 semanas respectivamente. Lo cual es un tiempo de observación aceptable pero corto, pues se sabe que muchos de los tratamientos presentan mejoría a partir de las 6 semanas. Otro hallazgo importante con respecto a los tiempos de respuesta es que este fue significativamente menor comparado con el grupo del control activo que se estimó en 4.96 con IC 95% (4.58-5.35) y 5.26 IC95% (4.88-5.63) semanas respectivamente.

Durante la semana 6 los pacientes que recibieron PEA mostraron una diferencia significativa mayor en la mejoría de los síntomas comparado con el grupo placebo [Semana 6: MD (95% CI) = -0.11 (0.03-3.75),  $t(41.44) = 2.05$ ,  $P = .047$ ].

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto la ideación suicida que no cambio comparando los resultados de la línea de base [ $t(40.4) = -1.05$ ,  $P = .29$ ] con los resultados obtenidos en la semana 6 [Semana 6:  $t(52) = -0.55$ ,  $P = .58$ ].

# DISCUSIÓN

La depresión es una patología altamente prevalente a nivel mundial. Aunque en la actualidad tenemos una mayor comprensión de la enfermedad y disponemos de múltiples alternativas de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, aún existen limitaciones importantes en el acceso a los tratamientos y la eficacia de estos (2,54). La implicación del SEC en la fisiopatología de la enfermedad lo ha convertido en una importante diana terapéutica para el desarrollo de nuevos medicamentos a partir de la extracción de moléculas de la planta. Sin embargo, la capacidad de estimularlo no es exclusiva de los compuestos derivados de la planta de cannabis y debido a limitaciones regulatorias con el manejo de la planta en algunos países se abre la puerta al planteamiento de terapias con endocannabinoides extraídos de fuentes exógenas diferentes al cannabis sativa sp. como la PEA de otro origen [4,21,30,68].

La PEA es un EC que cumple funciones homeostáticas, anti-inflamatorias, analgésicas, inmunomoduladoras y neuroprotectoras. Sus propiedades y capacidad de interactuar con el SEC la convierten en un compuesto muy interesante y novedoso en el tratamiento de la depresión. Aunque la PEA es producida de manera endógena, la suplementación exógena representa una oportunidad novedosa y biológicamente plausible en el tratamiento de la depresión [15,17,31].

A la fecha y hasta donde se conoce, esta es la primera revisión de alcance que evalúa la eficacia de la PEA en depresión. Esta revisión identificó un estudio que evaluaba la eficacia de la PEA como terapia coadyuvante en el tratamiento de la depresión y que cumplió con los criterios de inclusión y exclusión. Otros ensayos clínicos con PEA se han llevado a cabo con indicaciones diferentes como osteoartritis y dolor neuropático secundario a lesión medular. Los datos evidenciaron una mejoría significativa en los síntomas de depresión durante el tiempo de seguimiento, con mejor respuesta y menor tiempo de respuesta en el grupo que recibió PEA. La calidad metodológica del estudio es alta según la escala de Jadad y obtuvo un alto porcentaje de cumplimiento del reporte de información según la lista de chequeo CONSORT. Sin embargo, se requieren más estudios para evaluar la eficacia del tratamiento con PEA en depresión.

Para futuras investigaciones se recomienda considerar un tamaño de muestra más grande y tiempos de seguimiento más prolongados, también se recomienda tener en cuenta otras terapias farmacológicas convencionales y terapias no farmacológicas. Además, la implementación de otras escalas validadas que evalúen la severidad de los síntomas y la calidad de vida, también la evaluación de otros desenlaces como la mortalidad y la incidencia de recaídas, así como también otras variables que incluyan la percepción de los cuidadores o familiares que comparten en su entorno.

# FORTALEZAS Y LIMITACIONES

La rigurosidad metodológica es una de las principales fortalezas de esta revisión, se tuvieron en cuenta las recomendaciones PRISMA. Además, se incluyeron las bases de datos más relevantes (incluyendo registros de ensayos clínicos) para encontrar estudios de alta calidad que permitieron la identificación y tamización de la información por medio de la implementación de múltiples estrategias de búsqueda y los criterios de inclusión y exclusión. Adicionalmente cada investigador llevó a cabo de manera independiente la selección de estudios.

La principal limitación fue la identificación de un solo estudio que cumplió con los criterios de inclusión y exclusión, por lo que no fue posible llevar a cabo metaanálisis. No se hizo una revisión de la literatura gris pues los ensayos clínicos deben ser registrados en plataformas oficiales por normas internacionales. Consideramos que se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos incluidas en el estudio.

# CONCLUSIONES

La PEA es un compuesto capaz de interactuar directa e indirectamente con receptores del SEC. Al ser considerado un producto nutracéutico, su uso puede representar una opción terapéutica interesante en el tratamiento de la depresión, aunque teniendo en cuenta la gran distribución y diversidad de funciones del SEC, también en otras patologías.

En el estudio incluido en la revisión, el uso coadyuvante de PEA con citalopram mostró un menor tiempo de respuesta y una mayor proporción en la tasa de remisión y mejoría de los síntomas comparado con el grupo control. Sin embargo, se requieren más estudios que evalúen la efectividad de la PEA en depresión.

Para futuras investigaciones es importante considerar un tamaño de muestra más grande, un mayor tiempo de seguimiento, tener en cuenta otro tipo de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas y evaluar a los pacientes con otras escalas validadas, que no solo estimen la severidad de la enfermedad y sino que evalúen la calidad de vida.

# AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a la vida por la oportunidad de aportar a la sociedad desde nuestra profesión y nuestro conocimiento. A nuestra tutora Maria Cristina Ospina por su paciencia, su disposición a siempre ayudar, su compañía durante el proceso, su apoyo en los momentos difíciles y transmitirnos sus conocimientos. A nuestras familias por su apoyo constante en los diferentes aspectos de nuestra vida. A nuestros maestros que nos transmiten no solo su conocimiento sino su pasión. A nuestros amigos por su incondicional apoyo y cariño. A la Universidad del Rosario y la Universidad CES por brindarnos los espacios académicos de crecimiento personal y profesional.

# DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no manifestamos conflictos de interés durante la realización de esta revisión pues no hacemos parte de la realización de los estudios escogidos ni tampoco hemos recibido beneficios de ningún tipo para la realización de la investigación.

# DIFERENCIAS ENTRE EL PROTOCOLO Y LA REVISIÓN

Aunque se tuvo en cuenta durante la realización del protocolo la evaluación de algunos desenlaces como la calidad de vida y la percepción de los cuidadores no fue posible obtener información relacionada debido a la poca disponibilidad de documentos o mediciones en los artículos incluidos.

Adicionalmente no fue posible una evaluación de la heterogeneidad de la información ni la realización de un metaanálisis debido a que solo un artículo cumplió con los criterios de inclusión establecidos.

# ANEXOS

## ANEXO A: Lista de variables

Variable	Etiqueta	Definición	Nivel de medición	Naturaleza
Autores	Aut	Nombre de los autores	NOMINAL	CUALITATIVA
Año de publicación	Apub	Año de publicación	ORDINAL	CUALITATIVA (POLITÓMICA)
Nombre del artículo	Nomart	Nombre del artículo	NOMINAL	CUALITATIVA
País	Pa	País de realización del estudio	NOMINAL	CUALITATIVA (POLITÓMICA)
Fuente financiación	FF	Recursos públicos, privados o mixtos	NOMINAL	CUALITATIVA (POLITÓMICA)
Tamaño de la muestra	SS	Total de pacientes incluidos en el estudio	DE RAZÓN	CUANTITATIVA DISCRETA
Promedio de edad	PESS	Promedio de edad de los pacientes incluidos en el estudio	DE RAZÓN	CUANTITATIVA CONTINUA
Sexo	Sex	Sexo de los pacientes incluidos en el estudio	NOMINAL	CUALITATIVA (DICOTÓMICA)
Pacientes tratados con PEA	PPEA	Número de pacientes tratados con PEA	DE RAZÓN	CUANTITATIVA DISCRETA
Dosis PEA	DPEA	Dosis de PEA	DE RAZÓN	CUANTITATIVA CONTINUA
Pacientes no tratados con PEA	PSPEA	Número de pacientes que no reciben PEA	DE RAZÓN	CUANTITATIVA DISCRETA
Síntomas	SYMP	Número de pacientes con cambios positivos significativos en las escalas de medición de síntomas	DE RAZÓN	CUANTITATIVA DISCRETA

<b>Variable</b>	<b>Etiqueta</b>	<b>Definición</b>	<b>Nivel de medición</b>	<b>Naturaleza</b>
Calidad de vida	QoF	Número de pacientes con cambios positivos significativos en las escalas de medición de ítems de calidad de vida	DE RAZÓN	CUANTITATIVA DISCRETA
Tratamiento previo	TPrev	Número de pacientes que recibieron tratamiento en el último mes	DE RAZÓN	CUANTITATIVA DISCRETA
Duración de la intervención	DINT	Tiempo durante el cual los pacientes recibieron el tratamiento	DE RAZÓN	CUANTITATIVA CONTINUA
Seguimiento	STO	Tiempo de seguimiento a los pacientes incluidos en el estudio	DE RAZÓN	CUANTITATIVA CONTINUA
Remisión	REMI	Número de pacientes con remisión de los síntomas	DE RAZÓN	CUANTITATIVA DISCRETA
Escala diagnóstico y seguimiento de los síntomas	ESCASYMP	Nombre de la escala utilizada para el diagnóstico y seguimiento de los síntomas	NOMINAL	CUALITATIVA (POLITÓMICA)
Calificación escala diagnóstico y seguimiento de los síntomas	ESCASYMPCAL	Calificación de la escala utilizada	DE INTERVALO	CUANTITATIVA CONTINUA
Escala evaluación de la calidad de vida	ESCAQof	Nombre de la escala utilizada para la evaluación de la calidad de vida	NOMINAL	CUALITATIVA (POLITÓMICA)
Calificación escala evaluación de la calidad de vida	ESCAQofCAL	Calificación de la escala utilizada	DE INTERVALO	CUANTITATIVA CONTINUA

ANEXO B: Estudios excluidos y razón de su exclusión.

Núm	Información del artículo	Razón de exclusión.
#1	Brellenthin AG, Crombie KM, Hillard CJ, Brown RT, Koltyn KF. Psychological and endocannabinoid responses to aerobic exercise in substance use disorder patients. <i>Subst Abus.</i> 2021;42(3):272-283. doi: 10.1080/08897077.2019.1680480. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31729933; PMCID: PMC7225058.	No es relevante
#2	Hauer D, Weis F, Campolongo P, Schopp M, Beiras-Fernandez A, Strewé C, Giehl M, Toth R, Kilger E, Schelling G. Glucocorticoid-endocannabinoid interaction in cardiac surgical patients: relationship to early cognitive dysfunction and late depression. <i>Rev Neurosci.</i> 2012;23(5-6):681-90. doi: 10.1515/revneuro-2012-0058. PMID: 23006898.	No es relevante
#3	Bossong MG, van Hell HH, Jager G, Kahn RS, Ramsey NF, Jansma JM. The endocannabinoid system and emotional processing: a pharmacological fMRI study with $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. <i>Eur Neuropsychopharmacol.</i> 2013 Dec;23(12):1687-97. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.06.009. Epub 2013 Aug 6. PMID: 23928295.	No es relevante
#4	Schmidt ME, Liebowitz MR, Stein MB, Grunfeld J, Van Hove I, Simmons WK, Van Der Ark P, Palmer JA, Saad ZS, Pemberton DJ, Van Nueten L, Drevets WC. The effects of inhibition of fatty acid amide hydrolase (FAAH) by JNJ-42165279 in social anxiety disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled proof-of-concept study. <i>Neuropsychopharmacology.</i> 2021 Apr;46(5):1004-1010. doi: 10.1038/s41386-020-00888-1. Epub 2020 Oct 18. PMID: 33070154; PMCID: PMC8115178.	No es la indicación.
#5	van Hell HH, Jager G, Bossong MG, Brouwer A, Jansma JM, Zuurman L, van Gerven J, Kahn RS, Ramsey NF. Involvement of the endocannabinoid system in reward processing in the human brain. <i>Psychopharmacology (Berl).</i> 2012 Feb;219(4):981-90. doi: 10.1007/s00213-011-2428-8. Epub 2011 Aug 6. PMID: 21822593; PMCID: PMC3266503.	No es relevante
#6	Sadhasivam S, Zhang X, Chidambaran V, Mavi J, Pilipenko V, Mersha TB, Meller J, Kaufman KM, Martin LJ, McAuliffe J. Novel associations between FAAH genetic variants and postoperative central opioid-related adverse effects. <i>Pharmacogenomics J.</i> 2015 Oct;15(5):436-42. doi: 10.1038/tpj.2014.79. Epub 2015 Jan 6. PMID: 25558980; PMCID: PMC4492912.	No es relevante

Núm	Información del artículo	Razón de exclusión.
#7	<p>Kelly DL, Gorelick DA, Conley RR, Boggs DL, Linthicum J, Liu F, Feldman S, Ball MP, Wehring HJ, McMahon RP, Huestis MA, Heishman SJ, Warren KR, Buchanan RW. Effects of the cannabinoid-1 receptor antagonist rimonabant on psychiatric symptoms in overweight people with schizophrenia: a randomized, double-blind, pilot study. <i>J Clin Psychopharmacol</i>. 2011 Feb;31(1):86-91. doi: 10.1097/JCP.0b013e318204825b. PMID: 21192149; PMCID: PMC3717343.</p>	No es relevante
#8	<p>Domschke K, Dannlowski U, Ohrmann P, Lawford B, Bauer J, Kugel H, Heindel W, Young R, Morris P, Arolt V, Deckert J, Suslow T, Baune BT. Cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene: impact on antidepressant treatment response and emotion processing in major depression. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i>. 2008 Oct;18(10):751-9. doi: 10.1016/j.euroneuro.2008.05.003. Epub 2008 Jun 24. PMID: 18579347.</p>	No es la indicación.
#9	<p>Pataky Z, Carrard I, Gay V, Thomas A, Carpentier A, Bobbioni-Harsch E, Golay A. Effects of a Weight Loss Program on Metabolic Syndrome, Eating Disorders and Psychological Outcomes: Mediation by Endocannabinoids? <i>Obes Facts</i>. 2018;11(2):144-156. doi: 10.1159/000487890. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29631275; PMCID: PMC5981584.</p>	No es la indicación.
# 10	<p>Soyka M, Koller G, Schmidt P, Lesch OM, Leweke M, Fehr C, Gann H, Mann KF; ACTOL Study Investigators. Cannabinoid receptor 1 blocker rimonabant (SR 141716) for treatment of alcohol dependence: results from a placebo-controlled, double-blind trial. <i>J Clin Psychopharmacol</i>. 2008 Jun;28(3):317-24. doi: 10.1097/JCP.0b013e318172b8bc. PMID: 18480689.</p>	No es relevante

## ANEXO C: Lista de chequeo CONSORT



**CONSORT 2010** lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado \*

Sección/Tema	Ítem nº	Ítem de la lista de comprobación	Informado en página nº
<b>Título y resumen</b>			
	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	1
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase "CONSORT for abstracts")	1
<b>Introducción</b>			
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y justificación	1, 2
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	2
<b>Métodos</b>			
Diseño del ensayo	3a	Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	2
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación	-
Participantes	4a	Criterios de selección de los participantes	2
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	2
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	2
Resultados	6a	Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	2
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	-
Tamaño muestral	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	2
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	-
<b>Aleatorización:</b>			
Generación de la secuencia	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	3
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	3
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	3
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	3
Enmascaramiento	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	3
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	3
Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	3, 4
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	-
<b>Resultados</b>			
Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	2, 3, 4
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	3
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	2
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	4
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	4
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	3, 4, 5
Resultados y estimación	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como Intervalo de confianza del 95%)	3, 4
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo	5
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios	-
Daños (Perjuicios)	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase "CONSORT for harms")	4, 5
<b>Discusión</b>			
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis	5, 6
Generalización	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	5
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	4, 5, 6
<b>Otra información</b>			
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	2
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	-
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores	2

ANEXO D: Puntuación lista de chequeo CONSORT

Item calificable	Puntaje Aritmetico		Item calificable	Puntaje Ponderado	Puntaje
1a	1		1a	1	1
1b	1		1b	1	1
2a	1		2a	1	1
2b	1		2b	1	1
3a	1		3a	3	3
3b	0		3b	3	0
4a	1		4a	3	3
4b	1		4b	3	3
5	1		5	3	3
6a	1		6a	3	3
7a	1		7a	3	3
8a	1		8a	3	3
8b	1		8b	3	3
9	1		9	3	3
10	1		10	3	3
11a	1		11a	3	3
11b	1		11b	3	3
12a	1		12a	3	3
12b	0		12b	3	0
13a	1		13a	2	2
13b	1		13b	2	2
14a	1		14a	2	2
15	1		15	2	2
16	1		16	2	2
17a	1		17a	2	2
17b	0.5		17b	2	1
18	0		18	2	0
19	1		19	2	2
20	1		20	1	1
21	0.5		21	1	0.5
22	1		22	1	1
23	1		23	1	1
24	0		24	1	0
25	1		25	1	1
Obtenidos	26.5		Obtenidos		62.5
Ideal	37		Ideal	73	
% de Cumplimiento	72%		% de Cumplimiento		86%

\*Items excluidos: 6b y 7b.

## **Epidemiología de la depresión**

La depresión es considerada en la actualidad un serio problema de salud pública dado las consecuencias de mortalidad reflejadas en la incidencia del suicidio o de morbilidad relacionada con la aparición de complicaciones medicas de enfermedad, relacionadas con la disrupción de las relaciones interpersonales, el abuso de sustancias y la procrastinación [18].

Según cifras de la OMS la prevalencia mundial de la depresión se encuentra en alrededor del 3.8% de la población, entre los cuales se incluyen un 5% entre adultos y un 5.7% entre adultos mayores de 60 años con mayor frecuencia en mujeres y personas entre los 40 y 59 años; lo cual sugeriría que alrededor de 280 millones de personas en el mundo tienen depresión [18]. Alrededor de 700 mil personas por año a nivel mundial mueren a causa de la depresión, siendo el suicidio la cuarta causa de mortalidad en adultos entre 15 y 29 años. La carga económica generada estimada por esta patología en países como Estados Unidos es de alrededor de 188 billones de dólares, lo cual es significativamente mayor comparado con el cáncer, que es de aproximadamente 131 billones y la diabetes que representa 173 billones de dólares anuales [92].

De acuerdo con el boletín de salud mental para la depresión de la subdirección de enfermedades no transmisibles del Ministerio de Salud y Protección Social colombiano, los trastornos mentales y neurológicos representan el 22% de la carga económica en Latinoamérica y el caribe [93]. Según el Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO) los casos de depresión grave con síntomas psicóticos representan entre el 6% y el 13% de las consultas atendidas; también se identificó una mayor proporción de mujeres diagnosticadas con esta patología que para el año 2015 representó el 70.4% de las consultas atendidas [93]. Con la adopción de los objetivos de desarrollo para 2030, la salud mental se convirtió en un eje transversal en la política pública para el cumplimiento de los objetivos relacionados con la mejoría en la educación, reducción de la desigualdad y los conflictos [94].

La llegada del COVID 19 y el impacto de las medidas para mitigar la pandemia y las consecuencias del virus en la vida cotidiana de las personas como el aislamiento, la inestabilidad laboral, la sobrecarga laboral y el aumento de consumo de sustancias psicoactivas, generaron cambios en las estadísticas de salud mental. Datos de la gran encuesta integrada de hogares la población femenina y en especial mayor de 55 años son quienes más han presentado sentimientos de soledad, estrés o depresión en comparación con los demás grupos etarios. Respecto al suicidio durante la pandemia, el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) a través de estadísticas

vitales estableció una mayor tasa en hombres que en mujeres que para el primer trimestre de 2021 fue de 2.3 para los hombres y 0.5 para las mujeres [94].

## **Etiología de la depresión**

En la actualidad no se conoce una causa específica de la depresión, se considera una enfermedad multifactorial. Aunque existen estudios que establecen la influencia de factores genéticos, al parecer otros factores, como las condiciones psicosociales, pueden influir en la aparición de la enfermedad [95]. En cuanto a la carga genética se ha identificado que en el locus MDD1 localizado en 12q22-q23.2, es uno de los más fuertemente relacionados con la depresión en pacientes masculinos y el locus MDD2 localizado en 15q25.2-q26.2 ha sido fuertemente asociado con inicio temprano y mayor recurrencia de la enfermedad [96,97].

La mayor parte de los estudios se han centrado en la búsqueda de genes relacionados con la producción o utilización de la serotonina; debido a que, la mayoría de las terapias contemplan este mecanismo de acción. Es el caso de las regiones génicas encontradas por Yamada y colaboradores, HTR3A y HTR3B, las cuales están asociadas a un mayor riesgo de depresión en población Europea y Japonesa, especialmente en mujeres [98]. Investigaciones realizadas en genes que involucran el eje hipotálamo-pituitario-adrenal, se ha encontrado que en pacientes con depresión mayor, que tienen homocigosidad del alelo T en el gen FKBP5, tuvieron una mejor respuesta a la terapia que quienes tienen heterocigosidad u homocigosidad del alelo C en esa ubicación; estos últimos tuvieron una mayor asociación con episodios depresivos recurrentes [99].

La genética también representa un papel importante en la respuesta farmacológica, lo comprueban importantes descubrimientos como el gen ABCB1, implicado en el flujo de los medicamentos hacia la barrera hematoencefálica y que pudiese estar relacionado con la biodisponibilidad de medicamentos como la venlafaxina; o el alelo 5HT2A y los genes GHB3 relacionado con la aparición de disfunción sexual en pacientes con inhibidores de la recaptación, lo cual influye en la adherencia la terapia farmacológica [100,101]. Algunos de los factores de riesgo psicosociales más importantes relacionados a la depresión son: el deterioro de las redes de apoyo social, episodios de duelo, sobrecarga de los cuidadores, soledad y eventos de vida negativos como por ejemplo la pérdida de los padres antes de los 10 años [102].

Los investigadores que ha intentado integrar los factores de riesgo psicosociales con factores biológicos como la genética, han demostrado que el estrés psicosocial y las alteraciones genéticas del alelo S de 5 HTTLPR pudiesen tener asociación con la reducción del volumen hipocampal y por ende una mayor predisposición a episodios depresivos; sin embargo, otros metaanálisis no han logrado demostrar este tipo de asociaciones [103,104]. Entre los factores que se han asociado al desarrollo de la depresión, se ha encontrado de manera consistente disminución del grosor cortical y

subcortical en diferentes áreas del cerebro y disminución de la densidad celular en la corteza prefrontal y el hipocampo. Además, se han asociado cambios inducidos por estrés en la estructura y la funcionalidad del circuito de recompensa, la plasticidad neuronal y la neurogénesis [25].

Actualmente dos hipótesis neurobiológicas son aceptadas en la fisiopatología de la depresión mayor. La hipótesis monoaminérgica propone que la enfermedad se origina por la disminución de monoaminas en el cerebro como la serotonina y la noradrenalina y la hipótesis neurotrófica que propone que la depresión se relaciona con atrofia neuronal, la cual es producto de una menor expresión de factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF) y disregulación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) [25,105]. Otros investigadores han propuesto la inflamación como un mecanismo fisiopatológico importante en el desarrollo de la enfermedad; la hipótesis inflamatoria propone que la depresión se relaciona a la hiperactividad del sistema inmunológico y la disregulación de citoquinas con aumento de las proinflamatorias y disminución de las antiinflamatorias, que al mismo tiempo promueve la disregulación del eje HPA [66,70,106].

Con el descubrimiento SEC, del endocannabinoidoma y su función homeostática y neuromoduladora relacionada con el control de los ciclos circadianos y la modulación de los estados de ánimo crece el interés por la identificación de potenciales dianas terapéuticas para el desarrollo de nuevas alternativas de tratamiento [19,21,27,29,66].

## Diagnóstico de la depresión

La depresión es una enfermedad que puede debutar con diferentes síntomas, dentro de los síntomas típicos podemos encontrar el estado de ánimo triste persistente, cefalea, fatiga, malestar estomacal y la anhedonia; sin embargo, no siempre el cuadro clínico es el mismo por lo que su diagnóstico puede ser un reto para los clínicos [107].

La primera herramienta para evaluar a los pacientes es una adecuada historia clínica, con una adecuada anamnesis en la que se exploren los síntomas y la gravedad de estos y se efectúe un adecuado examen físico para complementar los hallazgos de la etapa anterior y se establezcan diagnósticos diferenciales [107].

La depresión es capaz de producir una disfunción cognitiva y psicomotora, con cierta frecuencia los pacientes tienen ideación suicida y están en riesgo de planificar y/o llevarlo a cabo por impulsividad. También, tienen una mayor probabilidad de abuso de sustancias psicoactivas; sin embargo, la depresión es la causa menos frecuente de trastorno por uso de alcohol o de otras sustancias psicoactivas de manera recreativa [107].

## **Clasificación de los trastornos depresivos:**

Los trastornos depresivos de acuerdo con la quinta edición del manual diagnóstico y estadístico de desórdenes mentales DSM-5 pueden clasificarse de la siguiente manera:

### **Depresión mayor (trastorno unipolar)**

Para cumplir con los criterios establecidos, es necesario que el paciente haya presentado al menos 2 semanas consecutivas estado de ánimo depresivo o pérdida del interés o placer con 5 o más de los siguientes síntomas [107]:

- Aumento o pérdida de peso dado por cambios mayores al 5% con cambios en el apetito dados por aumento o disminución.
- Insomnio o Hipersomnia.
- Agitación o retardo psicomotor.
- Fatiga o pérdida de energía.
- Sentimientos de inutilidad o culpa excesiva.
- Capacidad disminuida para concentrarse o indecisión.
- Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio. Intento de suicidio o plan específico para suicidarse.

### **Trastorno depresivo persistente**

El término depresión se utiliza para delimitar un espectro de condiciones conocidas como los trastornos depresivos cuyos síntomas se listan en el DSM-5 [107].

Cuando la sintomatología es casi todos los días por al menos 2 años o más sin remisión con 2 o más de los siguientes criterios:

- Falta o exceso de apetito.
- Insomnio o Hipersomnia.
- Baja energía o fatiga.
- Baja autoestima.
- Falta de concentración o dificultad para la toma de decisiones.
- Sentimientos de desesperanza.

## Otros trastornos depresivos

El conjunto de síntomas que no cumplen los criterios anteriormente mencionados y que pueden causar malestar significativo o deterioro del funcionamiento se clasifican dentro de esta categoría, se incluyen los períodos recurrentes de disforia con 4 o más síntomas o con duración menor de 2 semanas [107]. Además de los síntomas anteriormente mencionados, es posible encontrar algunos especificadores que se explican a continuación:

**Depresión con síntomas melancólicos:** Los pacientes presentan pérdida del interés por realizar casi todas las actividades o no responder de manera habitual a estímulos que habitualmente son placenteros. Sentirse abatidos, desesperanzados con excesiva culpa y marcado retraso o agitación psicomotriz [108].

**Depresión con síntomas psicóticos:** Los pacientes pueden cursar con delirios o alucinaciones que pueden ser auditivas o visuales [108].

**Depresión con síntomas catatónicos:** Además de los síntomas habituales los pacientes presentan actitudes de mutismo, ecolalia, ecopraxia o rigidez de las extremidades [108].

**Depresión con síntomas de ansiedad:** Los pacientes tienen sensaciones inusuales de inquietud, dificultad para concentrarse dado por pensamientos negativos o por miedo a perder el control de sí mismos [108].

**Depresión de características mixtas:** Estos pacientes pueden cursar con 3 o más síntomas maníacos o hipomaníacos, mayor locuacidad de lo habitual, fuga de ideas, disminución del sueño y un riesgo aumentado de presentar trastorno afectivo bipolar [108].

**Depresión de patrón estacional:** Los síntomas depresivos se presentan en épocas determinadas del año donde hay menos horas de luz con mayor frecuencia en otoño e invierno [108].

**Depresión con síntomas atípicos:** El estado de ánimo de los pacientes mejora temporalmente en respuesta a eventos de connotación positiva y 2 o más de los siguientes síntomas [107,108]:

- Reacción exagerada a la crítica o rechazo percibido.
- Sensación de parálisis o pesadez de las extremidades.
- Aumento de peso.
- Cambios en el apetito.
- Hipersomnia.

Cuando se está realizando el diagnóstico de depresión se debe realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades que afectan el sistema nervioso central de carácter biológico como el Parkinson, la demencia, la esclerosis múltiple o las lesiones neoplásicas [18]. Adicionalmente es necesario descartar condiciones endocrinológicas que puedan explicar los cambios de ánimo como hipertiroidismo, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, síndrome de Cushing, prolactinomas, hiperparatiroidismo, entre otras. En 2018 un estudio reportó tiroiditis autoinmune en el 45% de los pacientes con depresión incluidos [1,109].

Algunos de los desórdenes también pueden estar relacionados con el uso de medicamentos como la reserpina y la metildopa, utilizados en el tratamiento de la hipertensión, la vareniclina empleada en los tratamientos para la cesación del consumo de tabaco, los esteroides ampliamente utilizados en reumatología, bloqueadores H2 como la ranitidina y la cimetidina, sedantes, relajantes musculares, depresores del apetito y agentes quimioterapéuticos como el interferón, procarbazona, Vincristina, L-asparaginasa, entre otros [18,110]. Los desórdenes del sueño causados por patologías como la apnea obstructiva del sueño también pueden ser desencadenantes de la aparición y el empeoramiento de los síntomas depresivos [18].

## **Pruebas de tamizaje:**

Las escalas de tamizaje son muy valiosas para la realización de aproximaciones diagnósticas, en la actualidad existen alrededor de 23 herramientas diagnósticas, dentro de las más utilizadas encontramos el PHQ-9 (Cuestionario de salud del paciente 9 por sus siglas en inglés); sin embargo. La obtención de resultados a través de estas escalas no hace el diagnóstico en todas las poblaciones [1].

Otras escalas aplicadas en pacientes ancianos como el GDS-15 (Escala de depresión geriátrica por sus siglas en inglés) han mostrado desempeños con una sensibilidad del 73.6% y una especificidad del 76.5% con importantes características de heterogeneidad entre los instrumentos utilizados lo cual hace que el diagnóstico no se realice oportunamente [111].

Realizar una pregunta directa a los pacientes durante la anamnesis como: ¿Estás depresivo? tiene una sensibilidad del 97% pero una especificidad del 32% lo que podría ayudar a diagnosticar a 3 de cada 10 pacientes en la atención primaria lo cual podría mejorar cuando se les pregunta a los pacientes acerca de la pérdida del interés o el placer de realizar alguna actividad en el último mes aumentando la especificidad al 67% [111].

## Exámenes de laboratorio:

Aunque no existen pruebas de laboratorio específicas para llegar al diagnóstico si resulta importante su realización para hacer descartar las causas de origen biológico. Dentro de las pruebas a realizar se encuentran los siguientes [18]:

- Cuadro hemático.
- Perfil tiroideo.
- Electrolitos como calcio, fosfato y magnesio.
- Niveles de Vitamina B12.
- Pool de enfermedades de transmisión sexual.
- Pruebas de función renal.
- Pruebas de función hepática.
- Pruebas toxicológicas de análisis de consumo de sustancias psicoactivas.
- Gases arteriales.
- Test de estimulación de ACTH. (Descarta posibilidad de enfermedad de Addison).
- Test de supresión de dexametasona. (Descarta la posibilidad de síndrome de Cushing).

La realización de neuroimágenes se aconseja en los casos moderados o severos o cuando se sospecha de hipopituitarismo concomitante, debido a los altos costos que se pueden generar en la realización de estos [18].

## Tratamiento de la depresión

En la actualidad existen una amplia variedad de tratamientos que buscan la remisión de la enfermedad o la reducción de los síntomas; Sin embargo, estas terapias se podrían clasificar en 3 grandes categorías que comprenden las medidas de soporte, la psicoterapia y los fármacos. Los síntomas de la depresión pueden remitir espontáneamente, en el caso de los episodios leves pueden ser tratados con medidas generales y psicoterapia, en las situaciones moderadas a graves es posible tratar a los pacientes con psicoterapia y fármacos [1].

La mayoría de los pacientes se tratan de manera ambulatoria, los pacientes que por lo general requieren de un manejo intrahospitalario son aquellos que presentan ideación suicida, en particular cuando existe una pobre red de apoyo, existen síntomas psicóticos o se encuentran físicamente debilitados. Los pacientes deben ser monitorizados al principio al menos 60 minutos cada semana y después cada 15 días hasta que logren la remisión. La mayoría de los pacientes inician la remisión al cabo de 2 a 4 semanas, entre las 6 y las 8 semanas muestran una adecuada evolución clínica y entre 8 y 12 semanas se podría esperar una remisión completa de los síntomas [1].

Al finalizar las 4 semanas se recomienda considerar cambios en el tratamiento, en especial cuando no se ha obtenido una respuesta; La respuesta puede ser monitorizada a través de la medición de los síntomas con escalas validadas, esta se define como una reducción de al menos un 50% en la puntuación de la misma, mientras que la remisión es definida como la obtención de una puntuación dentro de los rangos de normalidad; es decir, no deprimido [108].

## **Medidas de soporte inicial**

Al principio es importante monitorizar de manera cercana al paciente para ofrecerle apoyo y la educación necesaria para controlar su evolución; los pacientes y sus allegados pueden estar preocupados por el diagnóstico por lo que es importante que el paciente se entere de que la depresión es una enfermedad grave con posibles causas biológicas y que requiere de un tratamiento específico, que en la mayoría de las veces es autolimitado y cuyo pronóstico con tratamiento es bueno [108].

Es importante aclarar con los pacientes y sus familiares que la depresión no es una enfermedad que refleja un defecto del carácter como pereza o debilidad y que al igual que cualquier otra enfermedad los pacientes pueden presentar mejoría o recaídas y que los tratamientos toman tiempo, para lograr mejorar la perspectiva y adherencia a los tratamientos (53). También es recomendable aumentar de manera paulatina las actividades simples como hacer ejercicio, dar paseos o realizar actividades de socialización aun cuando el paciente quiera evitarlas [108].

## **Psicoterapia**

Existen una gran variedad de intervenciones psicoterapéuticas por lo que la división 12 de la asociación americana de psicología con fuerza de tarea en la promoción y diseminación de procedimientos psicológicos desarrolló unos criterios para la evaluación del soporte empírico para tratamientos psicológicos [112]. De acuerdo con las guías de esta asociación, es posible considerar una terapia efectiva y específica si hay evidencia de estudios de alta calidad en 2 o más escenarios indicando que esto es superior a una píldora o a un placebo psicológico o a cualquier otro tratamiento de buena fé [113].

Un tratamiento es considerado eficaz si hay evidencia de 2 o más escenarios de que este es superior al no tratamiento y una terapia se considera entonces posiblemente eficaz si existen investigaciones que respalden 1 o más estudios en el mismo escenario [113]. Hollon y Ponniah consideran que los criterios anteriormente mencionados se aplican para los siguientes tipos de terapia considerados eficaces y específicos:

- Psicoterapia interpersonal (IPT)
- Terapia cognitiva conductual (CBT)
- Terapia de solución de problemas ( PST)
- Activación comportamental (BA)/ Gestión de contingencias.

Dentro de las terapias respaldadas de manera empírica identificaron la terapia conductiva conductual con eficaz y específica para la prevención de las recaídas y eficaz pero no específica la terapia de Mindfulness basada en terapia conductiva conductual [114].

### **Psicoterapia Interpersonal (IPT)**

La psicoterapia interpersonal es caracterizada por usar estrategias convencionales de “terapia de diálogo” para buscar solucionar los problemas que los pacientes enfrentan en relación con la aparición o persistencia de los síntomas depresivos [115]. En este tipo de terapia existe un principio en el cual se asume la depresión como un fenómeno biopsicosocial en el cual el direccionamiento de las dificultades interpersonales puede facilitar la mejoría de los síntomas [116].

La duración total de esta terapia es de alrededor de 16 semanas de sesiones divididas en 3 fases en las cuales primero se realiza un inventario interpersonal y se establece una alianza de trabajo, se provee educación acerca de la patología y se adaptan los pacientes acerca de la psicoterapia; En la etapa media, se enfatiza sobre la resolución de dificultades halladas en el inventario interpersonal y en la etapa final se realiza una autoevaluación de la metodología y se evalúan posibles dificultades a futuro [116].

### **Terapia cognitiva conductual (CBT)**

Es una terapia dirigida y limitada de tiempo en la cual usualmente se involucran de 10 a 20 tratamientos, está basada en la premisa en la que los pacientes deprimidos exhiben la “tríada cognitiva de la depresión”; la cual, es caracterizada por una visión negativa acerca de si mismos, el mundo y el futuro. Según los postulados de Beck, Rush, Emery y Shaw, los pensamientos automáticos y distorsiones negativas surgen de esquemas problemáticos las cuales, son estructuras cognitivas que influencia como la información es recordada e interpretada. La CBT para depresión usualmente incluye estrategias comportamentales como el agendamiento de actividades, así como reestructuración cognitiva para evitar los pensamientos negativos automáticos y direccionar de manera eficaz los esquemas mal adaptativos [117].

## **Terapia de solución de problemas (PST)**

Este tipo de terapias tiene como objetivo mejorar las actitudes y comportamientos de los individuos en la resolución de problemas para lograr un manejo más adecuado de los estresores y poder mejorar la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento con PST está basado en un modelo caracterizado por la resolución de problemas sociales como un mediador y un moderador de la relación que existe entre el estrés y la depresión. Esta resolución de problemas es definida como un proceso cognitivo comportamental que involucra esfuerzos directos de afrontamiento de los problemas dirigido a cambiar la naturaleza de la situación, cambiar una reacción frente al problema o ambas. Este tipo de terapias contempla la habilidad para identificar y seleccionar una variedad de estrategias de afrontamiento para direccionar los sentimientos de una situación estresante específica. La PST se encontró más eficaz que el placebo y comparable frente al uso de medicamentos en la reducción de la severidad de los síntomas depresivos [118,119].

## **Activación comportamental (BA)/ Gestión de contingencias**

Este tipo de terapia se fundamenta en las descripciones realizadas por Lewinsohn y Ferster los cuales enfatizan el rol del refuerzo positivo y negativo en la depresión, lo cual sugiere que los pacientes con depresión tienen una pobre respuesta contingente de refuerzo positivo y participan en la evasión de conductas problemáticas. Aunque existen diferentes versiones de este tipo de terapias, todas se enfatizan en el rol de monitorizar la actividad y el agendamiento para incrementar el compromiso del paciente con las actividades que mejoran el estado de ánimo. Ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que este tipo de intervenciones son similares a la administración de medicamentos como la paroxetina en el control de pacientes con depresión moderada y severa, sin encontrar diferencias en los casos leves [120].

## **Farmacoterapia**

En la actualidad la farmacoterapia para la depresión está fundamentada en los mecanismos moleculares de inhibición presináptica de la recaptación de serotonina o Norepinefrina, la actividad antagonista de los receptores presinápticos de serotonina o norepinefrina, antagonismo de los receptores Beta de norepinefrina, o los receptores 5 HT<sub>2</sub>, el antagonismo de los receptores N-Metil-D-aspartato. (NMDA), la inducción de los factores neurotróficos derivados del cerebro (BDNF) y la inhibición de la monoamino oxidasa [121]. Todos los antidepresivos son potencialmente efectivos; sin embargo, es necesario utilizarlos por períodos de 2 a 6 semanas para observar resultados clínicos, la elección de estos medicamentos debe basarse en el conocimiento anticipado acerca de la seguridad y la aparición de efectos adversos para asegurar la adherencia al medicamento. A continuación, se hará una breve reseña de los medicamentos disponibles para el tratamiento de la depresión [120,122]:

### **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina**

Este tipo de antidepresivos son los de elección en los casos no complicados, debido a su baja toxicidad, facilidad en la dosificación, es preferido en la terapia de niños adolescentes y en casos de depresión tardía por su perfil de seguridad lo cual facilita la adherencia [123]. En cuanto a la indicación es bastante seguro utilizarlos en pacientes con enfermedad cardíaca concomitante debido a que no afecta el cronotropismo, ni la tensión arterial, tampoco hay evidencia de prolongación del QT; sin embargo, específicamente con citalopram si se ha encontrado esta alteración por lo que se desaconseja su utilización en pacientes con riesgo o prolongación del QT. Dentro de los más utilizados de estos medicamentos encontramos, Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Vilazodona y Vortioxetina [124].

### **Inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina**

Este tipo de antidepresivos puede ser usado en la primera línea en pacientes que cursan con dolor y fatiga; además, son ampliamente utilizados como medicamentos de segunda línea cuando los inhibidores selectivos no han alcanzado el objetivo de control. Los perfiles de seguridad y eficacia son similares a los recaptadores selectivos, a excepción de la venlafaxina y desvenlafaxina los cuales han presentado como efecto adverso aumento sostenido de la presión arterial e hiponatremia. Dentro de esta categoría encontramos entonces la venlafaxina, la desvenlafaxina, la duloxetina y el levomilnacipran [125].

### **Antidepresivos atípicos**

Este grupo de antidepresivos ha demostrado eficacia como monoterapia en los casos refractarios de depresión mayor con un perfil de seguridad mejor que el de los inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos, por su baja toxicidad en los casos de sobredosis, menor frecuencia de síntomas gastrointestinales, menor incidencia de disfunción sexual y con mirtazapina en especial riesgo de aumento de peso. Dentro de la categoría encontramos el bupropión, la trazodona, la nefazodona y la mirtazapina [125].

### **Moduladores de la actividad de serotonina/dopamina**

Este tipo de medicamentos se prefieren en terapia conjunta con otros antidepresivos, en especial cuando ha fallado la primera línea de manejo; actúan principalmente como agonistas parciales de 5HT<sub>1A</sub> y receptores D<sub>2</sub> en potencia similar y como antagonista de los receptores 5HT<sub>2A</sub> y noradrenérgicos Alfa 1B y 2 C. Dentro de este grupo encontramos el Brexipiprazol, el Aripiprazol indicado en los casos de esquizofrenia,

episodios maníacos o mixtos de trastorno bipolar I e irritabilidad en los pacientes autistas y el síndrome de Tourette [125].

### **Antidepresivos tricíclicos**

Esta clase de antidepresivos tiene un largo historial de eficacia, sin embargo, no son tan preferidos por sus efectos adversos que incluyen, convulsiones, arritmias, rabdomiolisis, falla renal aguda, falla respiratoria y coagulación vascular diseminada. En esta clase encontramos la amitriptilina, la clomipramina, la desipramina, la doxepina, la imipramina, la nortriptilina, la protriptilina y la trimipramina [125].

### **Inhibidores Monoamino-oxidasa**

En este grupo encontramos la particularidad de la necesidad de evitar el consumo concomitante con algunos alimentos productores de tiramina, debido a su asociación con hipertensión; dentro de estos alimentos encontramos: Los quesos madurados, el vino tinto, los aguacates, el caviar, la carne tierna, los frutos muy madurados, las pasas, la salsa de soya, la salsa agria entre otros. Dentro de los más conocidos encontramos el isocarboxazido, phenelzine, selegiline y la tranilcipromina [125].

### **Antagonistas de N-methyl-D- aspartato**

El receptor NMDA es un receptor ionotrópico de glutamato; sin embargo, aún no está claro su mecanismo de acción dentro de la fisiopatología de la enfermedad; la esketamina utilizada de manera nasal fue aprobada en el año 2020 por demostrar una disminución de 16 puntos en la escala de MADRS frente a 12 puntos obtenidos en el grupo de placebo [126].

### **Hierba de San Juan**

El hypericum perforatum es un remedio herbal de venta libre y es considerada la primera línea en el manejo de la depresión en muchos países de Europa, esta ha demostrado eficacia en los casos de depresión leve. El mecanismo de acción parece ser la inhibición recaptación selectiva de serotonina, la dosis utilizada son 300 mg 3 veces al día con las comidas para evitar complicaciones gastrointestinales [123].

# REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Wasserman D. Depression. OUP Oxford; 2011.
- [2] Kennedy SH, Lam RW, Nutt DJ, Thase M. Treating depression effectively. SciELO Espana; 2004.
- [3] Corroon J, Felice JF. The Endocannabinoid System and its Modulation by Cannabidiol (CBD). *Alternative Therapies in Health & Medicine* 2019;25. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0374-6>.
- [4] Aizpurua-Olaizola O, Elezgarai I, Rico-Barrio I, Zarandona I, Etxebarria N, Usobiaga A. Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. *Drug Discovery Today* 2017;22:105–10. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.08.005>.
- [5] Poleszak E, Wośko S, Sławińska K, Szopa A, Wróbel A, Serefko A. Cannabinoids in depressive disorders. *Life Sciences* 2018;213:18–24. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.09.058>.
- [6] Gallily R, Yekhtin Z, Hanuš LO. Overcoming the Bell-Shaped Dose-Response of Cannabidiol by Using Cannabis Extract Enriched in Cannabidiol. *PP* 2015;06:75–85. <https://doi.org/10.4236/pp.2015.62010>.
- [7] Bilge S, Ekici B. CBD-enriched cannabis for autism spectrum disorder: an experience of a single center in Turkey and reviews of the literature. *J Cannabis Res* 2021;3:53. <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00108-7>.
- [8] Anand U, Pacchetti B, Anand P, Sodergren MH. Cannabis-based medicines and pain: a review of potential synergistic and entourage effects. *Pain Management* 2021;11:395–403. <https://doi.org/10.2217/pmt-2020-0110>.
- [9] LaVigne JE, Hecksel R, Keresztes A, Streicher JM. Cannabis sativa terpenes are cannabimimetic and selectively enhance cannabinoid activity. *Sci Rep* 2021;11:8232. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87740-8>.
- [10] Di Giacomo S, Mariano A, Gulli M, Frascchetti C, Vitalone A, Filippi A, et al. Role of Caryophyllane Sesquiterpenes in the Entourage Effect of Felina 32 Hemp Inflorescence Phytocomplex in Triple Negative MDA-MB-468 Breast Cancer Cells. *Molecules* 2021;26:6688. <https://doi.org/10.3390/molecules26216688>.
- [11] Bautista JL, Yu S, Tian L. Flavonoids in Cannabis sativa: Biosynthesis, Bioactivities, and Biotechnology. *ACS Omega* 2021;6:5119–23. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c00318>.
- [12] Andre CM, Hausman J-F, Guerriero G. Cannabis sativa: the plant of the thousand and one molecules. *Frontiers in Plant Science* 2016;7:19. <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00019>.
- [13] Blasco-Benito S, Seijo-Vila M, Caro-Villalobos M, Tundidor I, Andradas C, García-Taboada E, et al. Appraising the “entourage effect”: Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer. *Biochemical Pharmacology* 2018;157:285–93. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.06.025>.
- [14] Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology* 2011;163:1344–64. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x>.
- [15] Rankin L, Fowler CJ. The Basal Pharmacology of Palmitoylethanolamide. *IJMS* 2020;21:7942. <https://doi.org/10.3390/ijms21217942>.
- [16] Beggiano S, Tomasini MC, Ferraro L. Palmitoylethanolamide (PEA) as a Potential Therapeutic Agent in Alzheimer’s Disease. *Front Pharmacol* 2019;10:821. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00821>.
- [17] Clayton P, Subah S, Venkatesh R, Hill M, Bogoda N. Palmitoylethanolamide: A Potential Alternative to Cannabidiol. *Journal of Dietary Supplements* 2021:1–26. <https://doi.org/10.1080/19390211.2021.2005733>.
- [18] Depression n.d. <https://www.who.int/health-topics/depression> (accessed April 4, 2022).
- [19] Mechoulam R, Parker LA. The Endocannabinoid System and the Brain. *Annu Rev Psychol* 2013;64:21–47. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143739>.

- [20] Shenglong Zou, Ujendra Kumar. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *IJMS* 2018;19:833. <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>.
- [21] Russo EB. Beyond Cannabis: Plants and the Endocannabinoid System. *Trends in Pharmacological Sciences* 2016;37:594–605. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.04.005>.
- [22] Fukuda S, Kohsaka H, Takayasu A, Yokoyama W, Miyabe C, Miyabe Y, et al. Cannabinoid receptor 2 as a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:275. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-275>.
- [23] Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2020;16:9–29. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0284-z>.
- [24] Babagi HF, Aljifri NMM, Dali RSO, Jan SM, Alqahtani LM, Abusrrah WM, et al. An overview on unipolar major depression in adults diagnosis and management approach 2020:7.
- [25] Ménard C, Hodes GE, Russo SJ. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience* 2016;321:138–62. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.053>.
- [26] Bisogno T, Ligresti A, Dimarzo V. The endocannabinoid signalling system: Biochemical aspects. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2005;81:224–38. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2005.01.027>.
- [27] Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006;58:389–462. <https://doi.org/10.1124/pr.58.3.2>.
- [28] Ambrose T, Simmons A. Cannabis, Cannabinoids, and the Endocannabinoid System—Is there Therapeutic Potential for Inflammatory Bowel Disease? *Journal of Crohn's and Colitis* 2019;13:525–35. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy185>.
- [29] Di Marzo V, Piscitelli F. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics* 2015;12:692–8. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0374-6>.
- [30] Nasri H, Baradaran A, Shirzad H, Rafieian-Kopaei M. New Concepts in Nutraceuticals as Alternative for Pharmaceuticals. *International Journal of Preventive Medicine* 2014;5:13.
- [31] Clayton P, Hill M, Bogoda N, Subah S, Venkatesh R. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management. *Int J Mol Sci* 2021;22:5305. <https://doi.org/10.3390/ijms22105305>.
- [32] Colizzi M, Bortoletto R, Costa R, Zocante L. Palmitoylethanolamide and Its Biobehavioral Correlates in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review of Human and Animal Evidence. *Nutrients* 2021;13:1346. <https://doi.org/10.3390/nu13041346>.
- [33] Ghazizadeh-Hashemi M, Ghajar A, Shalhafan M-R, Ghazizadeh-Hashemi F, Afarideh M, Malekpour F, et al. Palmitoylethanolamide as adjunctive therapy in major depressive disorder: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Journal of Affective Disorders* 2018;232:127–33. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.057>.
- [34] Maccarrone M, Bab I, Bíró T, Cabral GA, Dey SK, Di Marzo V, et al. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends in Pharmacological Sciences* 2015;36:277–96. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.02.008>.
- [35] Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J Am Chem Soc* 1964;86:1646–7. <https://doi.org/10.1021/ja01062a046>.
- [36] Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990;346:561–4. <https://doi.org/10.1038/346561a0>.
- [37] Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993;365:61–5. <https://doi.org/10.1038/365061a0>.
- [38] Pagano C, Navarra G, Coppola L, Avilia G, Bifulco M, Laezza C. Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice. *IJMS* 2022;23:3344. <https://doi.org/10.3390/ijms23063344>.
- [39] Devane WA, Hanuš 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* 1992;258:1946–9. <https://doi.org/10.1126/science.1470919>.
- [40] Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology* 1995;50:83–90. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)00109-D](https://doi.org/10.1016/0006-2952(95)00109-D).
- [41] Klein TW. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nature Reviews Immunology* 2005;5:400–11. <https://doi.org/10.1038/nri1602>.
- [42] Skaper SD, Di Marzo V. Endocannabinoids in nervous system health and disease: the big picture in a nutshell. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 2012;367:3193–200. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0313>.
- [43] Pacher P, Mukhopadhyay P, Mohanraj R, Godlewski G, Bátkai S, Kunos G. Modulation of the endocannabinoid system in cardiovascular disease: therapeutic potential and limitations. *Hypertension* 2008;52:601–7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.105.063651>.
- [44] Guindon J, Hohmann AG. The endocannabinoid system and cancer: therapeutic implication. *British Journal of Pharmacology* 2011;163:1447–63. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01327.x>.
- [45] Guindon J, Hohmann AG. The endocannabinoid system and pain. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)* 2009;8:403–21. <https://doi.org/10.2174/187152709789824660>.
- [46] Centonze D, Finazzi-Agro A, Bernardi G, Maccarrone M. The endocannabinoid system in targeting inflammatory neurodegenerative diseases. *Trends in Pharmacological Sciences* 2007;28:180–7. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2007.02.004>.
- [47] Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nature Reviews Cancer* 2012;12:436–44. <https://doi.org/10.1038/nrc3247>.
- [48] Pacher P, Kunos G. Modulating the endocannabinoid system in human health and disease - successes and failures. *FEBS J* 2013;280:1918–43. <https://doi.org/10.1111/febs.12260>.
- [49] Kaur I, Behl T, Bungau S, Zengin G, Kumar A, El-Esawi MA, et al. The endocannabinoid signaling pathway as an emerging target in pharmacotherapy, earmarking mitigation of destructive events in rheumatoid arthritis. *Life Sciences* 2020;257:118109. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118109>.
- [50] Prospéro-García O, Ruiz Contreras AE, Ortega Gómez A, Herrera-Solís A, Méndez-Díaz M. Endocannabinoids as Therapeutic Targets. *Archives of Medical Research* 2019;50:518–26. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2019.09.005>.
- [51] Hu SS-J, Mackie K. Distribution of the Endocannabinoid System in the Central Nervous System. In: Pertwee RG, editor. *Endocannabinoids*, vol. 231, Cham: Springer International Publishing; 2015, p. 59–93. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-20825-1\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-20825-1_3).
- [52] Almogi-Hazan O, Or R. Cannabis, the Endocannabinoid System and Immunity—the Journey from the Bedside to the Bench and Back. *IJMS* 2020;21:4448. <https://doi.org/10.3390/ijms21124448>.
- [53] Gonçalves ECD, Baldasso GM, Bicca MA, Paes RS, Capasso R, Dutra RC, et al. Terpenoids, Cannabimimetic Ligands, beyond the Cannabis Plant. *Molecules* 2020;25:1567. <https://doi.org/10.3390/molecules25071567>.
- [54] Burstein SH, Zurier RB. Cannabinoids, Endocannabinoids, and Related Analogs in Inflammation. *AAPS J* 2009;11:109. <https://doi.org/10.1208/s12248-009-9084-5>.
- [55] Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W. The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases. *IJMS* 2021;22:9472. <https://doi.org/10.3390/ijms22179472>.
- [56] Okamoto Y, Morishita J, Tsuboi K, Tonai T, Ueda N. Molecular characterization of a phospholipase D generating anandamide and its congeners. *Journal of Biological Chemistry* 2004;279:5298–305. <https://doi.org/10.1074/jbc.M306642200>.
- [57] ElSohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sciences* 2005;78:539–48.

- <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.011>.
- [58]Pertwee RG. Handbook of Cannabis. Oxford University Press, USA; 2014.
- [59]Kinghorn AD, Falk H, Gibbons S, Kobayashi J, editors. Phytocannabinoids: Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa. vol. 103. Cham: Springer International Publishing; 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9>.
- [60]Booth JK, Bohlmann J. Terpenes in Cannabis sativa – From plant genome to humans. Plant Science 2019;284:67–72. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2019.03.022>.
- [61]Sousa C, Leitão AJ, Neves BM, Judas F, Cavaleiro C, Mendes AF. Standardised comparison of limonene-derived monoterpenes identifies structural determinants of anti-inflammatory activity. Sci Rep 2020;10:7199. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64032-1>.
- [62]Kumar S, Pandey AK. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. The Scientific World Journal 2013;2013. <https://doi.org/10.1155/2013/162750>.
- [63]Ferber SG, Namdar D, Hen-Shoval D, Eger G, Koltai H, Shoval G, et al. The “Entourage Effect”: Terpenes Coupled with Cannabinoids for the Treatment of Mood Disorders and Anxiety Disorders. CN 2020;18:87–96. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666190903103923>.
- [64]Stott C, Guy G. Cannabinoids for the pharmaceutical industry. Euphytica 2004;140:83–93. <https://doi.org/10.1007/s10681-004-4757-8>.
- [65]Alves VL, Gonçalves JL, Aguiar J, Teixeira HM, Câmara JS. The synthetic cannabinoids phenomenon: from structure to toxicological properties. A review. Critical Reviews in Toxicology 2020;50:359–82. <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1762539>.
- [66]Yarar E. Role and Function of Endocannabinoid System in Major Depressive Disease. Med Cannabis Cannabinoids 2020;4:1–12. <https://doi.org/10.1159/000511979>.
- [67]Umathe SN, Manna SS, Jain NS. Involvement of endocannabinoids in antidepressant and anti-compulsive effect of fluoxetine in mice. Behavioural Brain Research 2011;223:125–34. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.04.031>.
- [68]Rana T, Behl T, Sehgal A, Mehta V, Singh S, Kumar R, et al. Integrating Endocannabinoid Signalling In Depression. J Mol Neurosci 2021;71:2022–34. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01774-7>.
- [69]Zádor F, Joca S, Nagy-Grócz G, Dvorácskó S, Szűcs E, Tömböly C, et al. Pro-Inflammatory Cytokines: Potential Links between the Endocannabinoid System and the Kynurenine Pathway in Depression. IJMS 2021;22:5903. <https://doi.org/10.3390/ijms22115903>.
- [70]Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress, and depressive illness 2002;12. [https://doi.org/10.1016/s0889-1591\(02\)00009-0](https://doi.org/10.1016/s0889-1591(02)00009-0).
- [71]Pariante CM. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation n.d.:6. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.04.001>.
- [72]Chadwick VL, Rohleder C, Koethe D, Leweke FM. Cannabinoids and the endocannabinoid system in anxiety, depression, and dysregulation of emotion in humans. Current Opinion in Psychiatry 2020;33:20–42. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000562>.
- [73]Navarrete F, García-Gutiérrez MS, Jurado-Barba R, Rubio G, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, et al. Endocannabinoid System Components as Potential Biomarkers in Psychiatry. Front Psychiatry 2020;11:315. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00315>.
- [74]Garani R, Watts JJ, Mizrahi R. Endocannabinoid system in psychotic and mood disorders, a review of human studies. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2021;106:110096. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110096>.
- [75]Huang W-J, Chen W-W, Zhang X. Endocannabinoid system: Role in depression, reward and pain control (Review). Molecular Medicine Reports 2016;14:2899–903. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5585>.
- [76]Fernández-Ruiz J, Galve-Roperh I, Sagredo O, Guzmán M. Possible therapeutic applications of cannabis in the neuropsychopharmacology field. European Neuropsychopharmacology 2020;36:217–34.

- <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.01.013>.
- [77] Graczyk M, Łukowicz M, Dzierzanowski T. Prospects for the Use of Cannabinoids in Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry* 2021;12:620073. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.620073>.
- [78] Adamczyk P, Golda A, McCreary A, Filip M, Przegaliriski E. Activation of endocannabinoid transmission induces antidepressant-like effects in rats. *Acta Physiologica Polonica* 2008;59:217.
- [79] Smaga I, Bystrowska B, Gawlinski D, Przegalinski E, Filip M. The Endocannabinoid/Endovanilloid System and Depression. *CN* 2014;12:462–74. <https://doi.org/10.2174/1570159X12666140923205412>.
- [80] Tzavara ET, Davis RJ, Perry KW, Li X, Salhoff C, Bymaster FP, et al. The CB1 receptor antagonist SR141716A selectively increases monoaminergic neurotransmission in the medial prefrontal cortex: implications for therapeutic actions. *British Journal of Pharmacology* 2003;138:544–53. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705100>.
- [81] Shearman L, Rosko K, Fleischer R, Wang J, Xu S, Tong X, et al. Antidepressant-like and anorectic effects of the cannabinoid CB1 receptor inverse agonist AM251 in mice. *Behavioural Pharmacology* 2003;14:573–82. <https://doi.org/10.1097/00008877-200312000-00001>.
- [82] Iannotti FA, Vitale RM. The Endocannabinoid System and PPARs: Focus on Their Signalling Crosstalk, Action and Transcriptional Regulation. *Cells* 2021;10:586. <https://doi.org/10.3390/cells10030586>.
- [83] Ueda N, Yamanaka K, Yamamoto S. Purification and characterization of an acid amidase selective for N-palmitoylethanolamine, a putative endogenous anti-inflammatory substance. *Journal of Biological Chemistry* 2001;276:35552–7. <https://doi.org/10.1074/jbc.M106261200>.
- [84] Petrosino S, Di Marzo V. The pharmacology of palmitoylethanolamide and first data on the therapeutic efficacy of some of its new formulations. *British Journal of Pharmacology* 2017;174:1349–65. <https://doi.org/10.1111/bph.13580>.
- [85] LoVerme J, La Rana G, Russo R, Calignano A, Piomelli D. The search for the palmitoylethanolamide receptor. *Life Sciences* 2005;77:1685–98. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.05.012>.
- [86] Bougarne N, Weyers B, Desmet SJ, Deckers J, Ray DW, Staels B, et al. Molecular actions of PPAR  $\alpha$  in lipid metabolism and inflammation. *Endocrine Reviews* 2018;39:760–802. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00064>.
- [87] Straus DS, Glass CK. Anti-inflammatory actions of PPAR ligands: new insights on cellular and molecular mechanisms. *Trends in Immunology* 2007;28:551–8. <https://doi.org/10.1016/j.it.2007.09.003>.
- [88] Lo Verme J, Fu J, Astarita G, La Rana G, Russo R, Calignano A, et al. The Nuclear Receptor Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$  Mediates the Anti-Inflammatory Actions of Palmitoylethanolamide. *Mol Pharmacol* 2005;67:15–9. <https://doi.org/10.1124/mol.104.006353>.
- [89] Esposito E, Cuzzocrea S. Palmitoylethanolamide in homeostatic and traumatic central nervous system injuries. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)* 2013;12:55–61. <https://doi.org/10.2174/1871527311312010010>.
- [90] Cordaro M, Impellizzeri D, Paterniti I, Bruschetta G, Siracusa R, De Stefano D, et al. Neuroprotective effects of Co-ultraPEALut on secondary inflammatory process and autophagy involved in traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma* 2016;33:132–46. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3460>.
- [91] Kasatkina LA, Rittchen S, Sturm EM. Neuroprotective and Immunomodulatory Action of the Endocannabinoid System under Neuroinflammation. *IJMS* 2021;22:5431. <https://doi.org/10.3390/ijms22115431>.
- [92] Li G, Zhang L, DiBernardo A, Wang G, Sheehan JJ, Lee K, et al. A retrospective analysis to estimate the healthcare resource utilization and cost associated with treatment-resistant depression in commercially insured US patients. *PLoS ONE*

- 2020;15:e0238843. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238843>.
- [93] Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia - Subdirección de Enfermedades No Transmisibles. Boletín de salud mental: Depresión 2017. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/boletin-depresion-marzo-2017.pdf>.
- [94] Departamento Administrativo Nacional De Estadística - DANE. Salud mental en Colombia: Un análisis de los efectos de la pandemia 2021. <https://ascofapsi.org.co/pdf/Noticias/Estad%C3%ADstica%20de%20Salud%20mental%20en%20Colombia-%20pandemia%202021%20.pdf>.
- [95] Rice F. Genetics of childhood and adolescent depression: insights into etiological heterogeneity and challenges for future genomic research. *Genome Med* 2010;2:68. <https://doi.org/10.1186/gm189>.
- [96] Holmans P, Zubenko GS, Crowe RR, DePaulo JR, Scheftner WA, Weissman MM, et al. Genomewide Significant Linkage to Recurrent, Early-Onset Major Depressive Disorder on Chromosome 15q. *The American Journal of Human Genetics* 2004;74:1154–67. <https://doi.org/10.1086/421333>.
- [97] Abkevich V, Camp NJ, Hensel CH, Neff CD, Russell DL, Hughes DC, et al. Predisposition Locus for Major Depression at Chromosome 12q22-12q23.2. *The American Journal of Human Genetics* 2003;73:1271–81. <https://doi.org/10.1086/379978>.
- [98] Yamada K, Hattori E, Iwayama Y, Ohnishi T, Ohba H, Toyota T, et al. Distinguishable Haplotype Blocks in the HTR3A and HTR3B Region in the Japanese Reveal Evidence of Association of HTR3B with Female Major Depression. *Biological Psychiatry* 2006;60:192–201. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.11.008>.
- [99] Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, Wochnik GM, Ising M, Pütz B, et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat Genet* 2004;36:1319–25. <https://doi.org/10.1038/ng1479>.
- [100] Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, Ripke S, Lucae S, Ising M, et al. Polymorphisms in the Drug Transporter Gene ABCB1 Predict Antidepressant Treatment Response in Depression. *Neuron* 2008;57:203–9. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.11.017>.
- [101] Bishop JR, Moline J, Ellingrod VL, Schultz SK, Clayton AH. Serotonin 2A –1438 G/A and G-Protein Beta3 Subunit C825T Polymorphisms in Patients with Depression and SSRI-Associated Sexual Side-Effects. *Neuropsychopharmacol* 2006;31:2281–8. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301090>.
- [102] Bruce ML. Psychosocial risk factors for depressive disorders in late life. *Biological Psychiatry* 2002;52:175–84. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01410-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01410-5).
- [103] Frodl T, Reinhold E, Koutsouleris N, Donohoe G, Bondy B, Reiser M, et al. Childhood Stress, Serotonin Transporter Gene and Brain Structures in Major Depression. *Neuropsychopharmacol* 2010;35:1383–90. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.8>.
- [104] Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The Serotonin Transporter Promoter Variant (5-HTTLPR), Stress, and Depression Meta-analysis Revisited: Evidence of Genetic Moderation. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:444. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.189>.
- [105] Cruzblanca H, Lupercio P, Collas J, Castro E, Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Colima, Colima, Col., México. Neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico. *sm* 2016;39:47–58. <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2015.067>.
- [106] Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron* 2020;107:234–56. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>.
- [107] Edition F. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Am Psychiatric Assoc* 2013;21:591–643.
- [108] Manual MSD versión para profesionales. Trastornos depresivos n.d. <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-psiquiátricos/trastornos-del-estado-de-ánimo/trastornos-depresivos>.

- [109] Siegmann E-M, Müller HHO, Luecke C, Philipsen A, Kornhuber J, Grömer TW. Association of Depression and Anxiety Disorders With Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2018;75:577. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0190>.
- [110] Ko DT.  $\beta$ -Blocker Therapy and Symptoms of Depression, Fatigue, and Sexual Dysfunction. *JAMA* 2002;288:351. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.351>.
- [111] Mele B, Watt J, Wu P, Azeem F, Lew G, Holroyd-Leduc J, et al. Detecting depression in persons living in long-term care: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Age and Ageing* 2022;51:afac039. <https://doi.org/10.1093/ageing/afac039>.
- [112] Chambless DL. Task Force on Promotion and Dissemination of Psychological Procedures: A Report Adopted by the Division 12 Board-October 1993: (550782009-001) 1993. <https://doi.org/10.1037/e550782009-001>.
- [113] Chambless DL, Hollon SD. Defining empirically supported therapies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1998;66:7–18. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.66.1.7>.
- [114] Hollon SD, Ponniah K. A review of empirically supported psychological therapies for mood disorders in adults. *Depress Anxiety* 2010;27:891–932. <https://doi.org/10.1002/da.20741>.
- [115] Miniati M, Marzetti F, Palagini L, Conversano C, Bucciarelli B, Marazziti D, et al. Telephone-delivered Interpersonal Psychotherapy: a systematic review. *CNS Spectr* 2021;1–13. <https://doi.org/10.1017/S1092852921000948>.
- [116] Bernecker SL, Coyne AE, Constantino MJ, Ravitz P. For whom does interpersonal psychotherapy work? A systematic review. *Clinical Psychology Review* 2017;56:82–93. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.07.001>.
- [117] Zhang A, Borhneimer LA, Weaver A, Franklin C, Hai AH, Guz S, et al. Cognitive behavioral therapy for primary care depression and anxiety: a secondary meta-analytic review using robust variance estimation in meta-regression. *J Behav Med* 2019;42:1117–41. <https://doi.org/10.1007/s10865-019-00046-z>.
- [118] Zhang A, Franklin C, Jing S, Bornheimer LA, Hai AH, Himle JA, et al. The effectiveness of four empirically supported psychotherapies for primary care depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 2019;245:1168–86. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.008>.
- [119] Nezu AM, Nezu C, D'zurilla T. Solving life's problems. New York, US 2007.
- [120] Hopko DR, Lejuez CW, Ruggiero KJ, Eifert GH. Contemporary behavioral activation treatments for depression: Procedures, principles, and progress. *Clinical Psychology Review* 2003;23:699–717. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(03\)00070-9](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(03)00070-9).
- [121] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *FOC* 2018;16:420–9. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.16407>.
- [122] Piquart M, Duberstein PR, Lyness JM. Treatments for Later-Life Depressive Conditions: A Meta-Analytic Comparison of Pharmacotherapy and Psychotherapy. *AJP* 2006;163:1493–501. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.9.1493>.
- [123] American Psychological Association. Clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts. Washington, DC: Author 2019.
- [124] Hetrick SE, McKenzie JE, Bailey AP, Sharma V, Moller CI, Badcock PB, et al. New generation antidepressants for depression in children and adolescents: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021;2021. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013674.pub2>.
- [125] 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. *AJP* 2011;168:689–701. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10111645>.
- [126] Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphas L, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and

Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *AJP* 2018;175:620–30.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17060720>.