

01

EFICACIA TERAPÉUTICA
DE LOS ANESTÉSICOS DISOCIATIVOS EN DEPRESIÓN

EFICACIA TERAPÉUTICA

DE LOS ANESTÉSICOS DISOCIATIVOS EN DEPRESIÓN

THERAPEUTIC EFFICACY OF DISSOCIATIVE ANESTHETICS IN DEPRESSION

Julia del Pilar Montufar-Guevara¹

E-mail: jmontufar3132@uta.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8160-3783>

Verónica Elizabeth Padilla-Vinueza¹

E-mail: ve.padilla@uta.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6869-7738>

¹ Universidad Técnica de Ambato. Ecuador.

Cita sugerida (APA, séptima edición)

Montufar-Guevara, J. P., & Padilla-Vinueza, V. E. (2025). Eficacia terapéutica de los anestésicos disociativos en depresión. *Revista Metropolitana de Ciencias Aplicadas*, 8(1), 6-13.

RESUMEN

Introducción: La depresión es un trastorno mental prevalente que afecta significativamente la calidad de vida a pesar de la existencia de tratamientos convencionales, una gran proporción de pacientes no responde adecuadamente a estos, el uso de fármacos disociativos para el tratamiento de la depresión ha ganado atención en los últimos años, especialmente con el uso de la ketamina. Este anestésico, se ha utilizado clínicamente desde hace décadas y ha demostrado propiedades antidepresivas rápidas y significativas, especialmente en pacientes con depresión resistente. **Métodos:** Se trata de una revisión de la bibliografía que analiza la eficacia terapéutica de los anestésicos disociativos, como la ketamina, se utilizaron bases de datos como pubmed, Scopus y google Scholar, se filtraron los artículos mediante criterios de inclusión y exclusión. **Discusión:** La investigación revela que estos medicamentos ofrecen una alternativa prometedora para pacientes refractarios, contribuyendo a una respuesta rápida y positiva en comparación con los antidepresivos tradicionales. **Conclusiones:** Los anestésicos disociativos representan una opción viable en la terapia de la depresión, especialmente en contextos donde los tratamientos convencionales han fracasado, destacando la necesidad de formación especializada en estos fármacos debido a la necesidad de seguimiento y adecuada monitorización en el paciente debido a los efectos adversos de su administración, además de su disponibilidad en clínicas de salud mental.

Palabras clave:

Anestésicos disociativos, depresión, eficacia terapéutica, salud mental.

ABSTRACT

Introduction: Depression is a prevalent mental disorder that significantly affects the quality of life despite the existence of conventional treatments, a large proportion of patients do not respond adequately to these, the use of dissociative drugs for the treatment of depression has gained attention in recent years, especially with the use of ketamine. This anesthetic has been used clinically for decades and has demonstrated rapid and significant antidepressant properties, especially in patients with resistant depression. **Methods:** This is a review of the literature that analyzes the therapeutic efficacy of dissociative anesthetics, such as ketamine. Using databases such as Pubmed, Scopus and Google Scholar, the articles were filtered using inclusion and exclusion criteria. **Discussion:** Research reveals that these medications offer a promising alternative for refractory patients, contributing to a rapid and positive response compared to traditional antidepressants. **Conclusions:** Dissociative anesthetics represent a viable option in the therapy of depression, especially in contexts where conventional treatments have failed, highlighting the need for specialized training in these drugs due to the need for follow-up and adequate monitoring in the patient due to the adverse effects of its administration, in addition to its availability in mental health clinics.

Keywords:

Dissociative anesthetics, depression, therapeutic efficacy, mental health.

INTRODUCCIÓN

La depresión es un trastorno mental que se caracteriza por un estado de ánimo patológico o la pérdida de interés en actividades. A diferencia de los cambios normales en el estado de ánimo, la depresión puede afectar todos los aspectos de la vida, incluyendo relaciones personales y laborales. La Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, 2023), describe que en el mundo el 3,8% de la población padece depresión, con un 5% de adultos afectados (4% hombres y 6% mujeres) y un 5,7% de adultos mayores de 60 años; aproximadamente 280 millones de personas en todo el mundo sufren de depresión y más del 10% de las mujeres embarazadas o que acaban de dar a luz la experimentan. Cada año, más de 700,000 personas se suicidan, siendo esta la cuarta causa de muerte entre los adolescentes y adultos jóvenes de 15 a 29 años, constituyéndose en un problema de salud pública.

Pese a la existencia de tratamientos eficaces, más del 75% de las personas en países con ingresos bajos y medios no reciben tratamiento debido a la falta de inversión estatal en salud mental además de la escasez de profesionales capacitados y la estigmatización de los trastornos mentales (Ecuador. Ministerio de Salud Pública, 2023). El trastorno depresivo mayor (TDM) afecta a millones de personas tanto en los Estados Unidos como a nivel mundial, y está asociado con alta morbi-mortalidad de su población. Aproximadamente entre el 40% y el 50% de los pacientes no responden adecuadamente a los tratamientos farmacológicos estándar, lo que se conoce como depresión resistente al tratamiento (DRT), su definición se enfoca en la falta de respuesta a dos o más tratamientos antidepressivos según las guías de prácticas clínicas o protocolos estandarizados a nivel global o regional, según cada país (Yusvisaret et al., 2021).

En Ecuador, la tasa de depresión es una preocupación creciente, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (2020), actualmente la prevalencia es de 4.5% en la población general. La pandemia de COVID-19 incrementó significativamente los casos de trastornos depresivos, especialmente entre mujeres y jóvenes lo que se ahonda con el acceso limitado a servicios de salud mental y la estigmatización son barreras importantes para el tratamiento adecuado. En 2015 se diagnosticaron 50,379 casos de depresión, en 2016 la depresión fue la segunda causa principal de llamadas a la línea 171 la cual ofrece asesoría en salud mental. Estas cifras han seguido aumentando: en el primer semestre de 2020 ya que el Ministerio de Salud Pública (MSP) reportó más de 392,000 consultas por problemas de salud mental como ansiedad y depresión. Para el mismo período en 2022, el número de personas que buscaron ayuda profesional por estas causas aumentó a 538,666; el 20% de las niñas, niños y adolescentes en el país presentan síntomas de depresión o ansiedad y el 10% ha considerado o intentado

suicidarse (Ecuador. Ministerio de Salud Pública, 2023; Tasé et al., 2023).

El uso de fármacos disociativos para el tratamiento de la depresión ha ganado atención en los últimos años, especialmente con el uso de la ketamina. Este anestésico, se ha utilizado clínicamente desde hace décadas y ha demostrado propiedades antidepressivas rápidas y significativas, especialmente en pacientes con depresión resistente a tratamientos convencionales ya que, aunque se han implementado algunas políticas para mejorar la atención en salud mental, aún persisten importantes desafíos, como la falta de infraestructura especializada en muchas provincias del país lo que hace que gran parte de la atención sea brindada en el sector privado, lo que limita el acceso para personas de bajos recursos (Shiroma et al., 2020; Wang et al., 2024).

El objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar la eficacia de los anestésicos disociativos como la ketamina y esketamina en el tratamiento de depresión, así como calidad de vida del paciente describiendo los efectos adversos, la tolerabilidad y seguridad del tratamiento, lo que permite al personal sanitario encargado de la salud mental de la población actualizar los conocimientos para brindar una atención con alto nivel científico.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda electrónica sistemática de artículos publicados desde el 2019 hasta octubre 2024 en las bases de datos Scopus, Springer, Web of Science, Google Scholar, además de fuentes de información verificadas a nivel internacional como la Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS), Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), para su búsqueda se utilizó palabras claves como: Tratamiento depresión Mayor, Depresión resistente al tratamiento, fármacos disociativos, esketamina, ketamina, adolescentes y adultos jóvenes.

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis y estudios descriptivos, que evaluaron el mecanismo de acción de los fármacos disociativos; comparación con otras terapias farmacológicas y no farmacológicas coadyuvantes, efectos adversos y mejoramiento de los test de depresión, así como la evaluación de progreso del paciente resistente al tratamiento. Se incluyó artículos científicos completos publicados dentro de los últimos 5 años, en idioma inglés y español, entre los años 2019 – 2024. Además, se excluyeron artículos realizados en animales, niños y que no demostraban resultados estadísticamente significativos.

Este proceso se realizó mediante el uso de palabras clave que incluye: autores, año de publicación,

características de la población, tipo fármaco disociativo utilizado, resultados de las intervenciones, comparaciones con otras intervenciones.

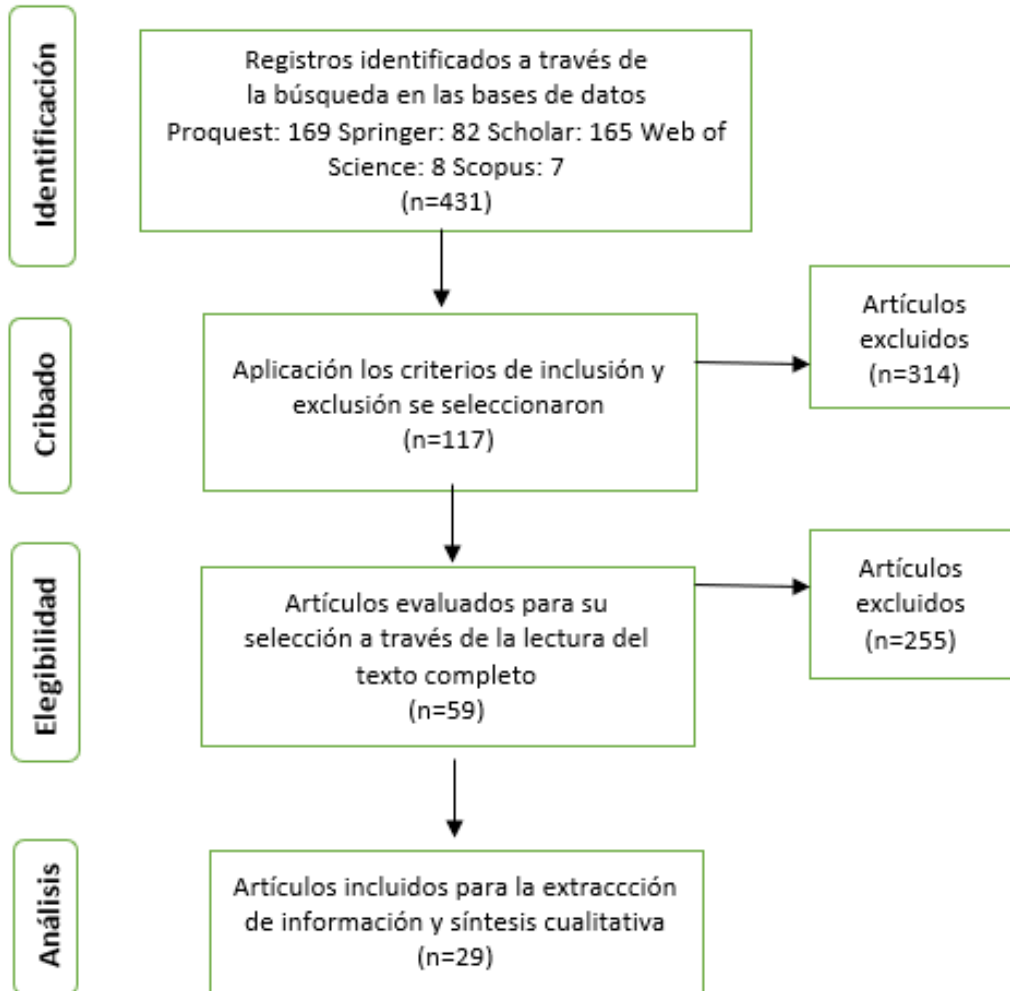


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de los estudios PRISMA.

DESARROLLO

La depresión es un trastorno del estado de ánimo caracterizado por una persistente sensación de tristeza, pérdida de interés en actividades que antes resultaban placenteras, y una variedad de síntomas físicos y psíquicos que pueden afectar significativamente la vida diaria del individuo. Existen criterios para el diagnóstico de depresión mayor basados en la presencia de al menos cinco síntomas durante el período de dos semanas consecutivas; uno de los cuales debe ser un estado de ánimo deprimido o la pérdida de interés o placer. Estos síntomas pueden incluir cambios en el apetito o el peso, problemas de sueño, fatiga, sentimientos de inutilidad o culpa, dificultades para concentrarse y pensamientos de muerte o suicidio (Tian et al., 2022).

La depresión implica una interacción compleja entre factores biológicos, psicológicos y ambientales. A nivel neuroquímico, uno de los modelos más aceptados se centra en neurotransmisores como la serotonina, que regula el estado de ánimo y el bienestar, además de la norepinefrina y la dopamina; postulando así, que la disminución en los niveles de estos neurotransmisores en el cerebro desempeña un papel importante en la aparición de síntomas depresivos. Estudios han demostrado que la serotonina, se encuentra a menudo en niveles reducidos en personas con depresión (Tesoro Cruz et al., 2021).

Otra de las teorías aceptadas sobre el desarrollo de la depresión se basa en la alteración del sistema del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), responsable de regular la respuesta del cuerpo al estrés. En situaciones de estrés crónico, se libera una cantidad excesiva de cortisol, la hormona del estrés, lo que puede llevar a cambios en el cerebro y contribuir al desarrollo de la depresión (Garza-Sánchez et al., 2022). Además de esto, los cambios incluyen la reducción en el volumen del hipocampo, una región crucial para la memoria y el aprendizaje. La inflamación también juega

un papel considerable en la fisiología de la depresión ya que se sugiere que existe relación entre la inflamación sistémica y el riesgo de desarrollar síntomas depresivos. Se han aislado marcadores inflamatorios como la proteína C-reactiva y citoquinas mismas que han sido asociada con la depresión, sugiriendo que la inflamación puede afectar la neurotransmisión y, por ende, el estado de ánimo (Erazo, 2020).

Existen variantes de la depresión, como el trastorno afectivo estacional (TAE) y la depresión mayor, estas tienen diferentes bases fisiológicas; El TAE se asocia frecuentemente con cambios estacionales en la luz solar que afectan la producción de melatonina y serotonina, lo que puede desencadenar síntomas depresivos durante los meses de invierno (Viñuales-Chueca, 2022). La depresión postparto tiene vínculos claros con cambios hormonales que ocurren en mujeres después del parto, junto con factores psicológicos y sociales. Es importante tener en cuenta que la genética también puede influir en la propensión a la depresión, con estudios que indican que ciertos polimorfismos en genes relacionados con la regulación de neurotransmisores pueden aumentar el riesgo de desarrollar el trastorno (Gutiérrez & García, 2024).

La sintomatología de la depresión es diversa y se presenta de múltiples formas, pudiéndose clasificar en cuatro categorías principales: síntomas emocionales, cognitivos, físicos y conductuales. Entre estos, los síntomas emocionales son los más reconocibles y se consideran fundamentales para la comprensión del trastorno. La alteración del estado de ánimo se caracteriza por una sensación persistente de tristeza, vacío o desesperanza (American Psychiatric Association, 2022). Asimismo, los pacientes pueden experimentar anhedonia, que se refiere a la pérdida de interés o placer en actividades previamente gratificantes.

A nivel cognitivo, la depresión puede afectar significativamente el pensamiento del individuo, manifestándose en dificultades para concentrarse y en la capacidad para tomar decisiones acertadas, los síntomas físicos, a menudo menos visibles, juegan un papel crucial en el diagnóstico. Estos incluyen alteraciones en el ciclo de sueño y cambios en los hábitos alimenticios, que pueden reflejarse en fluctuaciones significativas en el peso en un corto período. También se observa un impacto notable en la actividad social, donde el aislamiento y la disminución en la participación en actividades se vuelven evidentes. En casos severos, los individuos pueden presentar pensamientos suicidas o tendencias autolesivas, lo que representa una situación crítica que requiere atención inmediata (American Psychiatric Association, 2022).

El tratamiento parte desde terapias psicológicas, farmacológicas y en algunas ocasiones, intervenciones más innovadoras como la terapia eléctrica o el uso de anestésicos disociativos como la ketamina. La prevención y la detección temprana son fundamentales, ya que la

intervención adecuada puede reducir el riesgo de recurrencias y mejorar la calidad de vida del individuo (Kim et al., 2024). Tanto la ketamina como la esketamina son actualmente opciones de tratamiento viables para el TRD que ofrecen la posibilidad de una rápida mejora de los síntomas. A pesar de los datos limitados, los efectos secundarios de la ketamina en dosis antidepresivas como los síntomas disociativos, la hipertensión y la confusión/agitación parecen ser tolerables y limitados al momento del tratamiento (Yusviret et al., 2021; Tasé et al., 2023).

Los anestésicos disociativos son un grupo de sustancias y compuestos químicos que inducen un estado de disociación en la percepción del paciente, afecta varias esferas del ser humano como la conciencia y la percepción sensorial aunque, no causa necesariamente una pérdida completa de la conciencia. La ketamina fue introducida en la década de 1960, ha evolucionado a lo largo del tiempo desde su creación como anestésico quirúrgico hasta convertirse en una opción terapéutica para la depresión y otros trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia. La ketamina fue sintetizada por primera vez en 1962 por el Dr. Calvin Stevens en Parke-Davis, como una alternativa a la fenciclidina (PCP); se aprobó su uso en 1970 y se utilizó principalmente como anestésico para cirugías gracias a las propiedades analgésicas que posee (Shiroma et al., 2020). Durante 1980 y 1990, este fármaco se mantuvo como anestésico y se exploró su uso en medicina crítica y en veterinaria, aunque inicia un limitado uso en psiquiatría debido a su potencial adictivo. Alrededor del año 2000 un grupo de investigadores de la Universidad de Yale anuncia el potencial antidepresivo rápido tras la administración de ketamina intravenosa lo que fue punto de partida para nuevas investigaciones (Dwyer et al., 2021; Hess et al., 2022).

El mecanismo de acción de los anestésicos disociativos implica la antagonización de los receptores NMDA resultando en, la alteración de la transmisión glutamatérgica. Esto induce un aumento en la concentración de glutamato en el espacio sináptico, mejorando la plasticidad sináptica y, en algunos casos, generando efectos antidepresivos casi inmediatos (Chaudhri et al., 2024). Este mecanismo es radicalmente diferente de los antidepresivos tradicionales, que suelen actuar sobre los sistemas de serotonina o norepinefrina y tardan semanas en mostrar efectos significativos (Hess et al., 2022).

Posee múltiples beneficios como, su similar acción con los alfa 2 agonistas y los anestésicos inhalatorios, la administración de estos fármacos puede reducir tanto el consumo como la concentración alveolar mínima del halotano necesaria para la eliminación de los reflejos motor y palpebral. Los antagonistas no competitivos de los receptores NMDA del ácido glutámico, como la cetamina y la tiletamina, producen sedación, analgesia, amnesia y disociación. En la clínica veterinaria, los anestésicos disociativos aparecen en fórmulas parenterales diseñadas

para la anestesia de corta duración o cuando es peligroso emplear una combinación de fármacos abdominales. En procedimientos quirúrgicos de brevedad o que generan escasa o nula respuesta nociceptiva, a dosis y con precauciones adecuadas, permiten la administración local del agente anestésico por el mecanismo llamado “disociativo disminuido”. (Hochschild et al., 2021; Castro et al., 2023).

Los efectos secundarios de estos fármacos incluyen alteraciones perceptivas, alucinaciones, disociación y, potencialmente, dependencia, además de haberse convertido en una preocupación científica su uso seguro a largo plazo y el riesgo de abuso lo que ha creado una barrera sobre su uso clínico, especialmente en poblaciones vulnerables (Hochschild et al., 2021; Castro et al., 2023).

Estudios recientes han demostrado que la ketamina puede aliviar los síntomas de la depresión incluso en pacientes con trastornos depresivos resistentes al tratamiento, Sarris et al. (2021), concluyeron que infusiones intravenosas de ketamina resultan en una reducción significativa de los síntomas depresivos en un plazo de 24 horas en comparación con placebo. Además, se puede administrar incluso de forma intranasal, lo que facilita su administración y mejora la adherencia del paciente al tratamiento (Hess et al., 2022). Sin embargo, no todos los pacientes responden a la ketamina y la duración del efecto de un tratamiento es transitoria, lo que plantea la necesidad de tratamientos de mantenimiento y combinaciones con otras terapias (Berman, 2020). Se está explorado el uso de la ketamina en protocolos combinados que incluyen terapia cognitivo-conductual para prolongar el efecto antidepresivo (Castro et al., 2023).

A medida que aumentan las tasas de depresión, los profesionales de la salud tienen la responsabilidad de encontrar métodos más efectivos para tratar los problemas de salud mental. El uso de la ketamina como antidepresivo ha ganado popularidad, pero todavía enfrenta obstáculos. Aunque la ketamina se ha utilizado tradicionalmente como anestésico, investigaciones recientes han demostrado que, en dosis bajas, inferiores a las necesarias para la anestesia, puede generar efectos antidepresivos rápidos (Tian et al., 2022).

Patel et al. (2024), en el estudio de revisión manifiesta que el tratamiento con ketamina puede proporcionar una disminución rápida de los síntomas, los efectos no siempre se mantienen en el tiempo ya advierte que puede conllevar un potencial riesgo de abuso y algunos efectos secundarios como elevación transitoria de la presión arterial y la ansiedad. Kovacova et al. (2024), resaltan el empleo en infusión intravenosa de ketamina en pacientes con TDM en población adolescente con relevancia en reducción significativamente los pensamientos suicidas que es un hallazgo fundamental para ir entendiendo el papel de los fármacos disociativos.

Pero estos anestésicos disociativos deben ser monitoreados para revelar su efecto en los pacientes que son tratados con estos fármacos por lo que Medeiros et al. (2022), en la revisión realizada concluye que no hubo asociaciones consistentes entre los niveles basales de biomarcadores sanguíneos y la respuesta a la ketamina. En un análisis longitudinal se reporta aumentos estadísticamente significativos en el factor neurotrófico derivado del cerebro en comparación con los niveles previos al tratamiento ($p = 0,02$). No hubo evidencia consistente para respaldar otro biomarcador. Los hallazgos no fueron concluyentes para la esketamina. Existe evidencia limitada de que los biomarcadores sanguíneos estén asociados con la respuesta a la ketamina, y no hay evidencia actual de su utilidad clínica (Carboni et al., 2021; Walsh et al., 2022).

Actualmente estamos viviendo a nivel mundial la transición a la era de la inteligencia artificial es así que Liu Xianggen et al. (2024), en su trabajo “Descubrimiento de fármacos anestésicos con diseño de fármacos asistido por ordenador y aprendizaje automático” presentan una revisión de los métodos computacionales utilizados en el desarrollo de nuevos anestésicos, resaltando tanto sus ventajas como sus limitaciones. Estas técnicas han mostrado ser valiosas en diversas etapas del proceso de descubrimiento de fármacos, incluyendo la exploración de interacciones entre el ligando y el objetivo, la identificación y validación de nuevos sitios de unión, el diseño de fármacos desde cero, la evaluación y mejora de las propiedades de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET) en compuestos líderes, así como la predicción de posibles efectos adversos. Mediante un análisis exhaustivo de los enfoques computacionales y sus aplicaciones, este artículo busca proporcionar a los investigadores herramientas útiles para desarrollar anestésicos más seguros y eficaces (Kojic et al., 2022).

CONCLUSIONES

Los anestésicos disociativos, como la ketamina y la esketamina, representa un avance significativo en el abordaje de la depresión resistente al tratamiento (DRT). Estos agentes actúan principalmente sobre los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) del sistema glutamatérgico, lo cual induce efectos antidepresivos de rápida aparición, reduciendo síntomas depresivos severos en tan solo horas tras la administración. Esta rapidez en la respuesta es particularmente beneficiosa para los pacientes con riesgo inminente de suicidio, ya que brinda una intervención eficaz y oportuna en aquellos casos donde los antidepresivos convencionales suelen requerir semanas para lograr efectos terapéuticos. De esta manera, los anestésicos disociativos se perfilan como una alternativa terapéutica de gran impacto para el manejo de sintomatología grave en depresión mayor y trastornos depresivos.

Tanto la ketamina como la esketamina han demostrado eficacia significativa en el tratamiento de trastornos depresivos, especialmente en aquellos pacientes que no responden a tratamientos convencionales; su principal característica es la rápida respuesta clínica, lo que es particularmente relevante en casos de depresión severa o en crisis suicida considerándose como fármacos de contención, además, se sugiere que la administración de estos anestésicos disociativos mejoran la calidad de vida ya que posterior a su ingesta mejoran las escalas de bienestar y el funcionamiento diario del paciente. Sin embargo, pese a sus múltiples beneficios se deben considerar los efectos secundarios como la disociación, mareos y somnolencia, que si bien son transitorios, pueden afectar la adherencia al tratamiento, por lo que es necesario el adecuado monitoreo durante y después de la administración medicamentosa especialmente en pacientes con antecedentes de trastornos psicóticos.

Al presentarse como opciones de tratamiento novedosas, es fundamental la capacitación del personal de salud mental en el manejo de estos tratamientos, así como en la gestión de expectativas del paciente y de sus familiares respecto a la rapidez y duración de la respuesta terapéutica; la educación y la comunicación efectiva entre los profesionales y los pacientes son elementos clave para optimizar los resultados del tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Psychiatric Association. (2022). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Publishing.
- Carboni, E., Carta, A. R., Carboni, E., & Novelli, A. (2021). Repurposing Ketamine in Depression and Related Disorders: Can This Enigmatic Drug Achieve Success? *Frontiers in neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.657714>
- Castro, M., Wilkinson, S. T., Al Jurdi, R. K., Petrillo, M. P., Zaki, N., Borentain, S., Fu, D., Turkoz, I., Sun, L., Brown, B., & Cabrera, P. (2023). Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray in Patients with Treatment Resistant Depression Who Completed a Second Induction Period: Analysis of the Ongoing SUSTAIN, 37(8), 715-723. <https://doi.org/10.1007/s40263-023-01026-3>
- Chaudhri, S. I., Amin, A., Panjiyar, B. K., Al-Taie, D. S., AlEdani, E. M., Gurramkonda, J., & Hamid, P. (2024). A Comparison of the Efficacy and Adverse Effects of Ketamine and Electroconvulsive Therapy in the Management of Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review. *Cureus*, 16(3). <https://doi.org/10.7759/cureus.55596>
- Dwyer, J. B., Landeros-Weisenberger, A., Johnson, J. A., Londono Tobon, A., Flores, J. M., Nasir, M., Couloures, K., Sanacora, G., & Bloch, M. H. (2021). Efficacy of Intravenous Ketamine in Adolescent Treatment-Resistant Depression: A Randomized Midazolam-Controlled Trial. *The American journal of psychiatry*, 178(4), 352–362. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20010018>
- Ecuador. Ministerio de Salud Pública. (2023). Comunicamos. <https://www.salud.gob.ec/este-7-de-abril-se-celebra-el-dia-mundial-de-la-salud-con-el-tema-depresion-hablemos/>
- Erazo, R. (2020). Depresión e inflamación: ¿Una relación más allá del azar?. *Revista Médica Clínica las Condes*. 31(2). 188-96. <https://doi.org/10.1016/j.rm-clc.2020.02.006>
- Garza Sánchez, R.I., González-Tovar, J., & Reyna-Tejada, C.Y. (2022). Sintomatología de estrés, ansiedad y depresión en grupos vulnerables en México durante la pandemia del COVID-19. *Informes psicológicos*, 24(1), 22-36. <https://doi.org/10.18566/infpsic.v24n1a02>
- Gutiérrez, J., & García García, P. (2024). La base genética de los trastornos depresivos. *Ambiociencias*: (21), 27–38. <https://doi.org/10.18002/ambioc.i21.8180>
- Hess, E. M., Riggs, L. M., Michaelides, M., & Gould, T. D. (2022). Mechanisms of ketamine and its metabolites as antidepressants. *Biochemical pharmacology*, 197. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114892>
- Hochschild, A., Grunebaum, M. F., & Mann, J. J. (2021). The rapid anti-suicidal ideation effect of ketamine: A systematic review. *Preventive medicine*, 152. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106524>
- Kim, J-W., Suzuki, K., Kavalali, E.T., & Monteggia, L.M. (2024). Ketamine: Mechanisms and relevance to treatment of depression. *Annual review of Medicine*. 75. 129-43. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051322-120608>
- Kovacova, V., Macejova, A., Tonhajzerova, I., Visnovcova, Z., Ferencova, N., Mlynckekova, Z., Kukucka, T., Farsky, I., Nosal, S., & Ondrejka, I. (2024). Effect of Acute Ketamine Treatment on Sympathetic Regulation Indexed by Electrodermal Activity in Adolescent Major Depression. *Pharmaceuticals*, 17(3). <https://doi.org/10.3390/ph17030358>
- Liu, X., Xue, Z., Luo, M., Ke, B., & Lv, J. (2024). Anesthetic drug discovery with computer-aided drug design and machine learning. *Anesthesiology and Perioperative Science*, 2(7). <https://doi.org/10.1007/s44254-023-00047-x>

- Medeiros, G. C., Gould, T. D., Prueitt, W. L., Nanavati, J., Grunebaum, M. F., Farber, N. B., Singh, B., Selvaraj, S., Machado-Vieira, R., Achtyes, E., Parikh, S., Frye, M., Zarate, C., & Goes, F. (2022). Blood-based biomarkers of antidepressant response to ketamine and esketamine: A systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 27(9), 3658-3669. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01652-1>
- Shiroma, P.R., Thuras, P., Wels, J., Albott, C. S., Erbes, C., Tye, S., & Lim, K. (2020). A randomized, double-blind, active placebo-controlled study of efficacy, safety, and durability of repeated vs single subanesthetic ketamine for treatment-resistant depression. *Transl Psychiatry*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00897-0>
- Tasé Martínez, M. J., Cajilema Ávila, A. P., & Garzón Zabalá, A. E. (2023). Prevalencia y factores asociados a la depresión en jóvenes universitarios en Macas, Ecuador. *Revista Ecuatoriana De Psicología*, 6(16). <https://doi.org/10.33996/repsi.v6i16.103>
- Tesoro Cruz, E., Rojas Osornio, S.A., & Bekker Méndez, V.C. (2021). Serotonina, depresión y suicidio. *Rev. Ciencia*: 42(2). 72-81. https://www.amc.edu.mx/revis-taciencia/images/revista/72_2/PDF/03_72_2_1302.pdf
- Tian, H., Hu, Z., Xu, J., & Wang, C. (2022). The molecular pathophysiology of depression and the new therapeutics. *Medcomm*, 3(3). <https://doi.org/10.1002/mco2.156>
- Viñuales Chueca, B. (2022). La depresión y los estilos de vida saludable. *Rev. NPunto*, 5(54). 54-79. <https://www.npunto.es/content/src/pdf-articulo/6336bd-d442884art2-2.pdf>
- Walsh, Z., Mollaahmetoglu, O. M., Rootman, J., Golsof, S., Keeler, J., Marsh, B., Nutt, D. J., & Morgan, C. J. A. (2021). Ketamine for the treatment of mental health and substance use disorders: comprehensive systematic review. *BJPsych open*, 8(1). <https://doi.org/10.1192/bjo.2021.1061>
- Wang, E., Mathi, D.S., Gukasyan, N., Nayak, S. & Garcia-Romeu, A. (2024). Knowledge, attitudes, and concerns about psilocybin and MDMA as novel therapies among U.S. healthcare professionals. *14. Sci Rep*. 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-78736-1>
- World Health Organization. (2023). Depression GBD results Institute for Health Metrics and Evaluation. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Yusvisaret Palmer, L., Palmer Morales, S., Medina Ramirez, M. C., & López Palmer, D. A. (2021). Prevalencia de depresión durante la COVID-19 en estudiantes de medicina de una universidad privada mexicana. *Medisan*, 25(3), 637–646. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192021000300637&lng=es&tlng=es