UNIVERSIDAD ANDRÉS BELLO
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

“DIFERENCIAS EN LA EFICACIA DE LOS ANTIDEPRESIVOS EN LA DEPRESIÓN MAYOR EN HUMANOS Y EL ESTUDIO DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN EN CONDUCTAS TIPO DEPRESIVAS EN ANIMALES SEGUN EL SEXO”

LUGAR DE DESARROLLO
Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello
Laboratorio de Neuroplasticidad y Neurogenética, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile

NOMBRE DEL ESTUDIANTE:
Rocío Paola Benito Barría

Seminario para optar al Título de Químico Farmacéutico

Dra. Paulina Rojas Domínguez
Director

Dr. Felipe Ignacio Aguayo Abarca
CoDirector

Santiago, Enero 2023

UNIVERSIDAD ANDRÉS BELLO
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

"DIFERENCIAS EN LA EFICACIA DE LOS ANTIDEPRESIVOS EN LA DEPRESIÓN MAYOR EN HUMANOS Y EL ESTUDIO DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN EN CONDUCTAS TIPO DEPRESIVAS EN ANIMALES SEGUN EL SEXO"

ROCÍO PAOLA BENITO BARRÍA

COMISIÓN CORRECTORA:

Profesor (a) Corrector: Dra. Liliana Peredo

Profesor(a) Corrector: Dr. Mario Navarro

Santiago, Enero 2023

DIRECTORES

DIRECTOR:

Dra. Paulina Rojas Domínguez

Bioquímica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.
Doctora en Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.
Docente de Farmacología, Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello.
Secretaria del Comité Ético Científico, Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello.
Diplomada en Quality management y desarrollo organizacional, U. de Chile.

CO-DIRECTOR:

Dr. Felipe Ignacio Aguayo Abarca

Bioquímico, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.
Licenciado en Bioquímica, Universidad de Chile
Doctor en Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

COMISION CORRECTORA:

Dra. Liliana Peredo Silva

Química Farmacéutica, Universidad de Chile
Doctora en Farmacología, Universidad de Chile
Secretaria Académica Unidad de Farmacología, Universidad Andrés Bello
Docente de Farmacología Humana II, Universidad Andrés Bello
Diplomada en Educación en Ciencias de la Salud, Universidad Andrés Bello

Dr. Mario Navarro Márquez

Químico Farmacéutico, P. Universidad Católica de Chile
Doctor en Farmacología, Universidad de Chile
Docente Unidad de Farmacología, Escuela de Química y Farmacia, Universidad Andrés Bello

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Págs.
Resumen	1
1. Introducción	2-3
1.1 Antecedentes de depresión mayor	4-6
1.2 Diagnostico de depresión mayor	6
1.3 Tratamiento farmacológico de la depresión mayor	7
1.3.1 Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	7
1.3.2 Antidepresivos tricíclicos (ATC)	7-8
1.3.3 Otros antidepresivos	8
1.3.4 Efectos farmacológicos asociados al sexo	8-9
1.4 Modelos animales	9
2. Objetivos	10
2.1 Objetivo general	11
2.2 Objetivos específicos	11
3. Metodología	12
3.1 Pregunta de investigación	12-13
3.2 Criterios de inclusión y exclusión	13
4. Resultados	14
4.1 Diferencia en la sintomatología de la depresión mayor entre hombres y mujeres	14-15
4.2 Hormonas sexuales y la depresión	15-16

4.2.1 El estrés y la depresión 16-17

4.2.2 La desregulación del eje HPA presenta variaciones en la depresión de acuerdo al sexo 18-20

4.2.3 Las fluctuaciones de las hormonas sexuales femeninas regulan la actividad del cortisol y la plasticidad neural 20-21

4.2.4 Desregulación hormonal en hombres y su relación a la depresión 21-22

4.3 Diferencias de sexo en la respuesta de los antidepresivos 23-28

4.4 Modelos animales 28

4.4.1 Modelo de indefensión aprendida 28-29

4.4.2 Estrés variable crónico leve 29-30

4.4.3 Estrés por nado forzado 30-31

4.5 Sintomatología tipo depresiva presentes en modelos animales 31

4.6 Diferencias de sexo en la respuesta a los antidepresivos 32-35

5. Discusión 36

5.1 Diferencias en el eje HPA entre ratas macho y hembras y el papel de las hormonas sexuales 36

5.1.1 Diferencias en las estructuras del eje HPA entre sexos 37-38

5.1.2 Fluctuaciones de las hormonas gonadales y el eje HPA 38-39

5.1.2.1 Estradiol 39

5.1.2.2 Andrógenos 39-40

5.2 Diferencias asociadas al sexo en la farmacocinética de los antidepresivos 40

5.2.1 Absorción 40-41

5.2.2 Distribución 41-42

5.2.3 Metabolismo 42-43

5.2.4 Eliminación 43

5.3 Diferencias fisiopatológicas asociadas al sexo 43-46

6. Conclusiones 46-47

7. Referencias bibliográficas 49-67

8. Anexos 68-75

8.1 Anexo 1:Prevalencia de los trastornos depresivos por región a nivel mundial 69

8.2 Anexo 2: Prevalencia mundial de los trastornos depresivos por edad y sexo 70

8.3 Anexo 3: Diagrama de diagnóstico de depresión mayor realizado en la encuesta nacional de salud en Chile, año 2016-2017 71

8.4 Anexo 4: Prevalencia de la depresión según sexo y edad en los últimos 12 meses en Chile, año 2016-2017 72

8.5 Anexo 5: Criterios de diagnóstico DSM-IV y CIE-10 73

8.6 Anexo 6: Organización del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en ratones y humanos 74

ÍNDICE DE ABREVIACIONES

OMS: Organización Mundial de la Salud

MINSAL: Ministerio de Salud de Chile

TDM: Trastorno Depresivo Mayor

ENS: Encuesta Nacional de Salud

CIE-10 / CDI-10: Clasificación Internacional de las Enfermedades y Trastornos relacionados con la Salud Mental

DMS-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

ATC: Antidepresivos Tricíclicos

IRSN: Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina

E1: Estrógeno

E2: 17betaestradiol

E3: Estriol

E4: Estetrol

CRH: Hormona liberadora de corticotropina

ACTH: Hormona adrenocorticotropica

HPA: eje hipotálamo – hipófisis - adrenal

GR: Receptor de glucocorticoides

MR: Receptor de mineralocorticoides

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro

NGF: Factor de crecimiento nervioso

DEX: Dexametasona

CRF: Factor liberador de corticotropina

AUC: Área bajo la curva

HPG: hipotálamo – hipófisis - gónadas

ERalfa/beta: Receptor de estrógeno

PRalfa/beta: Receptor de progesterona

NMDA: Receptor glutaminérgico N-metil-D-aspartano

SNC: Sistema nervioso central

SERT: transportador de serotonina

PET: tomografía por emisión de positrones

[11C]WAY100635: potente y selectivo agonista del receptor 5-HT1A

[11C]MADAM: radioligán con alta selectividad y especificidad para el transportador de serotonina (5-HTT)

5-HTT: transportador de serotonina

alfa-[(11)C]MTrp: α-[11C]metil-l-triptófano es un índice de síntesis de serotonina

LRC: líquido cefalorraquídeo

5-HIAA: Acido 5-hidroxindolacético

ÍNDICE DE TABLAS

	Págs.
Tabla 1: Diferencias en la sintomatología de la depresión entre hombres y mujeres	15
Tabla 2: Síntesis de los estudios que muestran diferencias significativas en el tratamiento de la depresión según el sexo.	26-28
Tabla 3. Síntomas presentes en ratas expuestas a estrés para generar conductas tipo depresivas.	31
Tabla 4. Síntesis de los estudios que muestran diferencias significativas en el tratamiento de la depresión en modelos animales.	34-35

RESUMEN

Antecedentes:

La depresión mayor es un trastorno mental común que afecta a más de 264 millones de personas en todo el mundo. Se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración. Esta patología es más prevalente en mujeres que en hombres, efecto que no está relacionado con la cultura, razón social o nivel socioeconómico. Es altamente reportado que existe una diferencia biológica entre sexos, lo que podría explicar la prevalencia y la diferencia que existe en la efectividad entre los distintos tratamientos utilizados para la depresión de acuerdo al sexo de los pacientes.

Objetivos:

El objetivo general de este seminario es comparar cómo se manifiesta la depresión entre mujeres y hombres, y si existe una diferencia en la eficacia de los antidepresivos dependiendo del sexo y su mecanismo de acción en modelos animales según su sexo.

Metodología:

Este estudio es de carácter observacional, no experimental, descriptivo, exploratorio. Se va a realizar a través de una revisión bibliográfica de publicaciones que traten sobre las diferencias en la eficacia en el tratamiento con antidepresivos entre hombres y mujeres en la depresión mayor y sobre conductas tipo depresivas y uso de antidepresivos en ratas machos y hembras. Éstas se analizará mediante una revisión de la evidencia científica disponible desde el año 2000 hasta el año 2022 obtenidos desde las bases de datos Pubmed, Elsevier, Scholar Google, Scielo y Cochrane. Se comenzará con una pregunta de investigación, luego se establecerán criterios de búsqueda para la recopilación de información, se seleccionarán los estudios y artículos científicos según los criterios de inclusión y exclusión, posteriormente, se extraerá la información y los datos necesarios para el estudio.

Resultados:

Con esta revisión bibliográfica se busca recopilar la mayor información sobre los tratamientos de la depresión mayor y como estos se diferencian en su acción y eficacia según el sexo. Se busca evidenciar que existe una diferencia entre los tratamientos antidepresivos entre hombres y mujeres, y así finalmente proponer la mejor opción terapéutica para cada paciente.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes de depresión

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la depresión mayor es clasificada como un trastorno mental común que afecta a más de 264 millones de personas en todo el mundo. Esta se caracteriza principalmente por una tristeza persistente y una falta de interés o placer en actividades que antes eran gratificantes o agradables.[1]También es definida por el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) como una alteración patológica del estado del ánimo, la cual se caracteriza por una disminución del humor que termina en tristeza, acompañado de diversos síntomas y signos físicos que persisten por lo menos durante dos semanas.[2]

Por esas razones, la depresión es la principal causa de discapacidad en el mundo, en términos de número total de años perdidos por discapacidad.[2] En el peor de los casos, la depresión puede llevar al suicidio. Cada año a nivel mundial mueren cerca de 800.000 personas por suicidio a consecuencia de la depresión,[1]
siendo ésta la segunda causa de muerte en los jóvenes de 15 a 29 años.[3]

Los hombres y las mujeres difieren en la aparición y la manifestación de la sintomatología de la depresión mayor, siendo esta dos veces más frecuente en mujeres que en hombres.[4] También existe una mayor prevalencia en la aparición de la depresión en mujeres adolescentes, entre los 13 y 14 años, ya que esa edad está relacionada con el inicio de la pubertad, por ende, la aparición del ciclo menstrual. Los cambios hormonales relacionados con la pubertad, el embarazo, el post-parto y la menopausia puede que tengan un efecto directo con el estado del ánimo, ya que la evidencia sugiere que las fluctuaciones de los niveles hormonales se correlacionan con el aumento en el riesgo de desarrollar trastorno de depresión mayor.[15]

La diferencia de sexo en el trastorno de depresión mayor (TDM) comienza a ser notorio en la adolescencia, ya que esta es una época de cambio hormonal, sobre todo en las mujeres; antes de la adolescencia, las tasas de TDM son iguales en niños y niñas. Luego, después de la menopausia la tasa de depresión en las mujeres parece disminuir hasta aproximadamente la misma tasa que se encuentra en los hombres.[14]

Es por esto que hay que hacer hincapié en la significativa diferencia que existe entre sexos sobre la depresión mayor, ya que en 2010 su prevalencia anual global a nivel mundial fue del 5,5% en mujeres y del 3,2% en hombres, lo que representa una incidencia 1,7 veces mayor en las mujeres.[5]

Según un estudio realizado el año 2015 por la OMS, llamado ¨Global burden of disease study¨, el cual estudió la prevalencia de los trastornos depresivos por región (véase anexo 1), y por edad y sexo (véase anexo 2), podemos observar que la depresión es más común en las mujeres (5,1%) que en los hombres (3,6%).[66] Así mismo, en Chile el año 2016-2017 se realizó la última encuesta nacional de salud (ENS) en donde se incluyen datos sobre depresión. Los resultados obtenidos en estas encuestas se pueden observar en el anexo 4. De acuerdo con esta, en todo el país solo el 6,2% de los encuestados fueron diagnosticados con depresión mayor según el diagrama de diagnóstico de depresión mayor (véase anexo 3). De ese 6,2%, al dividirlos según sexo, existe una marcada prevalencia de depresión mayor en las mujeres (10,1%) en comparación con los hombres (2,1%).[7] Estas observaciones demuestran una prevalencia de presentar TDM en mujeres 5 veces más que los hombres.

Existen muchas teorías biológicas, psicosociales y sociológicas, que intentan explicar este aumento de la prevalencia de la depresión entre las mujeres.[4] Sin embargo, el hallazgo de las diferencias en la prevalencia de depresión mayor entre mujeres y hombres en todo el mundo sugiere que el riesgo diferencial puede provenir principalmente de las diferencias biológicas entre los sexos y depender

menos de la raza, la cultura, la dieta, la educación y otros numerosos factores sociales y económicos potencialmente confusos. [5]

1.2. Diagnóstico de la depresión mayor

Para diagnosticar la depresión mayor existen distintos sistemas de clasificación diagnóstica, los dos más utilizados son la Clasificación Internacional de las Enfermedades y Trastornos relacionados con la Salud Mental (CIE-10 / CDI-10) y el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría (DMS-IV).

El sistema de clasificación diagnóstica del CIE-10/CDI-10 menciona tres criterios que deben cumplirse para poder diagnosticar a un paciente con depresión; C1. El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas. C2. No ha habido síntomas hipomaníacos o maníacos suficientes para cumplir los criterios de episodio hipomaníaco o maníaco en ningún periodo de la vida del individuo y C3. el episodio depresivo no es atribuible al consumo de sustancias psicoactivas o a ningún trastorno mental orgánico, siendo este último un criterio de exclusión.[8]
Por otra parte, el DSM-IV solo menciona un criterio, el cual dice que al menos cinco o más de los síntomas siguientes han estado presentes durante un período de dos semanas y representen un cambio respecto del funcionamiento previo; y al menos uno de los cinco síntomas debe ser (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o placer, no incluye síntomas que se explican claramente por una condición médica general, estado de ánimo incongruente, delirios o alucinaciones, además menciona que los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro del funcionamiento social, laboral o en otras esferas importantes. Los síntomas para diagnosticar depresión mayor no deben ser secundarias a otro evento, como lo son los efectos fisiológicos directos de una sustancia (ej. Abuso de drogas, medicamentos), o una enfermedad médica general (ej. Hipotiroidismo).[9] (véase anexo 5).

1.3. Tratamiento farmacológico de la depresión

Actualmente, para el tratamiento de la depresión existen más de treinta fármacos antidepresivos eficaces, con distintos mecanismos de acción, farmacocinética y farmacodinamia. Estos fármacos antidepresivos presentan una similar eficacia, diferenciándose principalmente en su perfil de reacciones adversas, su farmacocinética, su eficacia en otras patologías psiquiátricas o en sus mecanismos de acción.[2] En este contexto, los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son recomendados como tratamiento farmacológico de primera línea, ya que son bien tolerados en comparación con los antidepresivos tricíclicos (ATC).[2]

1.3.1. Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son el tratamiento farmacológico de primera línea para la depresión mayor. Este grupo de antidepresivos tiene como acción principal la de inhibir selectivamente la recaptación (el transportador) de serotonina. Su afinidad por los receptores aminérgicos es muy baja, es por esta razón que sus reacciones adversas difieren marcadamente de los ATC.[10] Dentro de los ISRS podemos encontrar al citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina.[12]

1.3.2. Antidepresivos tricíclicos (ATC)

Los antidepresivos tricíclicos (ATC), son derivados del prototipo tricíclico de la imipramina y se caracterizan por inhibir en proporción variable la recaptación de noradrenalina y serotonina. También bloquean receptores de diversas aminas biogénicas, lo cual hace que presenten una variedad de reacciones adversas, es por esto que su uso ha disminuido con el tiempo, a pesar de demostrar eficacia clínica.[10]

Dentro de los ATC podemos encontrar principalmente a la clomipramina, la imipramina, la amitriptilina y la nortriptilina.

1.3.3. Otros antidepresivos

Dentro de los otros fármacos utilizados para el tratamiento de la depresión podemos encontrar los antidepresivos que inhiben la recaptación de serotonina y de noradrenalina,[10] En este grupo se encuentra la duloxetina, la venlafaxina y la desvenlafaxina.[10]

En el grupo de otros fármacos para el tratamiento de la depresión, también son bastante utilizados la mirtazapina, la cual bloquea los receptores 5-HT_{2A} y α_2-adrenérgicos presinápticos [10]; la Trazodona, que bloquea la recaptación de serotonina y antagoniza los receptores 5-HT_{2A} [10]; y el bupropion que inhibe la recaptación de dopamina y noradrenalina.[10]

1.3.4 Efectos farmacológicos asociados al sexo

Respecto a la efectividad de los antidepresivos utilizados, existen varios estudios que han demostrado que las mujeres responden y toleran mejor los ISRS que los hombres; mientras que los hombres experimentan una mejor respuesta terapéutica a los ATC que las mujeres[13]. También hay pruebas de que las mujeres tienen una mejor respuesta al tratamiento con ISRS que a los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (IRSN), mientras que los hombres responden por igual a ambos inhibidores. [13] Esta eficacia se ejemplificó aún más en un estudio de pacientes a los que se les dio libre elección de intervenciones clínicas y a los que se les hizo un seguimiento de hasta 12 semanas. En el resultado de este estudio se vio que las mujeres tenían aproximadamente 1,5 veces más probabilidades de lograr la remisión que los hombres. Se debe considerar que la mayoría de los pacientes del estudio tomaban ISRS. [11]

Además de los tratamientos farmacológicos, también existen terapias complementarias utilizadas como tratamiento para la depresión mayor, como lo es

el ejercicio y la psicoterapia, dentro de las cuales las más estudiadas son la terapia cognitivo-conductual y la psicoterapia interpersonal.

1.4. Modelos animales

Aunque la depresión es una condición exclusivamente humana, existen modelos animales de depresión y, a pesar de sus limitaciones, sirven como herramientas valiosas para la comprensión del trastorno y su tratamiento. La mayoría de los modelos animales de depresión se basan en la exposición al estrés para producir endofenotipos de tipo depresivo. Estos modelos tienen una gran validez de constructo, ya que los propios individuos con depresión citan los acontecimientos vitales estresantes como antecedente del trastorno.[14]

Respecto a los estudios en modelos animales sobre la eficacia de los antidepresivos utilizados en depresión, también existen diferencia entre sexos; se ha demostrado que las ratas hembra responden a dosis menores y toleran de mejor manera los ISRS en comparación con las ratas macho. [13]

Síntesis de antecedentes

Considerando los siguientes antecedentes, podemos concluir que:

La prevalencia de presentar depresión mayor es mayor en mujeres en comparación con los hombres.

Existen diferencias en la respuesta al tratamiento antidepresivo entre sexos.

El estudio de los trastornos depresivos en animales nos ayudan para poder estudiar las diferencias fisiológicas y fisiopatológicas asociadas al sexo.

Sin embargo, aún se desconoce cuáles son las bases de las diferencias observadas entre ambos sexos, tanto en la presentación de la patología como en la respuesta a los antidepresivos.

OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

- Comparar las manifestaciones de la depresión y la diferencia en la eficacia de los antidepresivos entre hombres y mujeres, y su acción en modelos animales según el sexo.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar, desde la evidencia disponible, las diferencias que se presentan entre hombres y mujeres con depresión a nivel neurológico y hormonal.
- Comparar en humanos la respuesta de los antidepresivos según el sexo.
- Comparar en modelos experimentales en animales la respuesta de los antidepresivos según el sexo.

3. METODOLOGIA

Este estudio es de carácter observacional, no experimental, descriptivo, exploratorio y se va a realizar mediante revisiones bibliográficas. Se propone un diseño cualitativo de investigación que busca dar a conocer por qué existe una diferencia en la acción y efectividad terapéutica de los antidepresivos entre hombres y mujeres, y así poder seleccionar de manera oportuna los antidepresivos según el sexo.

Se llevará a cabo mediante una revisión de la evidencia científica disponible desde el año 2010 hasta la actualidad, obtenidos en páginas web de instituciones públicas, guías clínicas, libros y artículos científicos. Dicha evidencia científica se buscará en las bases de datos Pubmed, Scholar Google, Scielo y Cochrane. Se comenzará con una pregunta de investigación, luego se establecerán criterios de búsqueda para la recopilación de información, se seleccionarán los estudios y artículos científicos según los criterios de inclusión y exclusión y se extraerá la información y los datos necesarios.

3.1. Pregunta de investigación

Para poder formular la pregunta de investigación de este proyecto se utilizaron las iniciales del acrónimo PICO. [15]

P	Pacientes	Hombres y mujeres con depresión.
I	Intervención	Uso de antidepresivos en el tratamiento de la depresión mayor.
C	Comparación	Diferencias en la efectividad de los antidepresivos utilizados para el tratamiento de la depresión mayor entre sexos.

O	Outcome	Efectividad de tratamientos antidepresivos disponibles.

3.2. Criterios de inclusión y exclusión

A) Criterios de inclusión:

- Publicaciones realizadas entre los años 2000 y 2021.
- Publicaciones con ensayos clínicos realizados en humanos y animales.
- Ensayos clínicos, tesis, revisiones bibliográficas, papers.
- Artículos científicos que estén relacionados con los criterios de búsqueda (depresión y uso de antidepresivos en humanos y animales).
- Palabras claves de búsqueda: depresión/depression, antidepresivos/antidepressant, diferencias entre sexo.
- Idioma: Inglés/ Español

B) Criterios de exclusión

- Publicaciones realizadas antes del año 2000.
- Artículos científicos que no se encuentren indexados en base de datos Pubmed, Scholar Google, Scielo y Cochrane.
- Artículos científicos que no estén relacionados con depresión mayor y uso de antidepresivos en humanos, además de conductas tipo depresivas y uso de antidepresivos en ratas.
- Idioma: distinto a inglés o español.

4. RESULTADOS

4.1 Diferencia en la sintomatología de la depresión mayor entre hombres y mujeres

Diversos estudios han sugerido que la depresión mayor en las mujeres es más grave, y se asocia con un mayor deterioro funcional. [16,17] Los resultados más consistentes son que las mujeres con depresión mayor son más propensas a reportar síntomas atípicos y una mayor ansiedad.[16] Dentro de los síntomas atípicos se puede presentar un aumento del apetito, aumento del sueño y aumento de peso.[16,18] Además, las mujeres presentan con mayor prevalencia otros síntomas somáticos como trastornos gastrointestinales, bulimia e intentos de suicidio.[16] Aunque estas realizan entre dos y tres veces más intentos de suicidio que los hombres, es menos probable que sean letales.[16] La mayor disparidad en las tasas de intentos de suicidio corresponde a las mujeres en edad adolescente.[23] Por otra parte, se ha descubierto que la rumiación (patrón de pensamientos y conductas repetitivas que centran la atención en uno mismo, en los síntomas depresivos y en sus causas, en lugar de centrase de manera activa en una solución para resolver las circunstancias que rodean esos síntomas)[21], las circunstancias negativas crónicas o la tensión, y un bajo sentido de dominio son más comunes en las mujeres.[16,18] Estos componentes individuales contribuyen a una mayor sintomatología depresiva en las mujeres, y los síntomas depresivos alimentan una mayor rumiación y un menor dominio a lo largo del tiempo.[17,18]

Por otro lado, los hombres son más propensos al abuso de drogas y alcohol.[19] Ambos sexos tienen la probabilidad de reportar irritabilidad, aunque en hombres la prevalencia de ésta es mucho mayor que en mujeres.[20] También, se ha observado que los hombres son más propensos a olvidar episodios pasados de depresión,[16,22] lo que probablemente refleja una menor probabilidad de una estrategia de afrontamiento rumiativa en comparación con las mujeres.[18] Por último, la

heredabilidad de la depresión es mayor en las mujeres en comparación a los hombres, lo que sugiere una mayor vulnerabilidad genética.[16]

Entonces, se concluye que existe una diferencia en la presentación de la sintomatología en la depresión mayor entre hombres y mujeres, siendo las mujeres las que presenta mayor cantidad y variedad de síntomas, además de ser más graves en comparación con los hombres.

Mujeres	Hombres
Suelen tener más síntomas atípicos en comparación con los hombres, dentro de estos se encuentran el aumento del apetito y aumento del sueño.[16,18]	Los hombres son más propensos al abuso de drogas y alcohol en comparación con las mujeres.[19]
Pueden presentar trastornos de ansiedad asociados a la depresión mayor.[16]	Menor afrontamiento a la rumiación.[16,18]
Mas propensas que los hombres en presentar bulimia.[16]	Mayor probabilidad de presentar agresividad e irritabilidad en comparación con las mujeres.[20]
Entre 2 a 3 veces más probabilidad de intentos de suicidio en comparación con los hombres.[16]	

Tabla 1.Diferencias en la sintomatología de la depresión entre hombres y mujeres

4.2 Hormonas sexuales y la depresión

Hay una gran influencia de las hormonas sexuales en la prevalencia de la depresión tanto en hombres como en mujeres. Algunos estudios han demostrado que la depresión aumenta notablemente en periodos en los cuales se presentan cambios bruscos en los niveles hormonales, tales como en el ciclo menstrual, post-parto y en la menopausia.[53,54,55] Las fluctuaciones de las hormonas ováricas modulan la

susceptibilidad de las mujeres al estrés, la estructura y la función cerebral y la actividad y reactividad inflamatoria, como lo es el estrógeno, ya que esta hormona que se encuentra incrementada en la ovulación dentro de la fase del ciclo menstrual, aumenta la secreción de cortisol y ACTH. Estos efectos son evidentes en múltiples niveles y dependen en gran medida del contexto, y varían en función de varios factores, como la edad y el estado reproductivo.[27] Estos efectos explican, en parte, por qué las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar un estado de ánimo deprimido relacionado con la inflamación y otros trastornos neuropsiquiátricos, neurodesarrollo y neurodegenerativos durante los años reproductivos, especialmente para aquellos que ya tienen un mayor riesgo de depresión o en medio de un período de transición hormonal.[25,27]

4.2.1 El estrés y la depresión

Se ha descrito una estrecha relación entre el estrés y la depresión. La exposición crónica a éste ya sea durante el periodo prenatal, la infancia, la niñez, la adolescencia, en la adultes o en el envejecimiento, genera un impacto en las estructuras cerebrales implicadas en la salud mental.[51]

El estrés se define como un estímulo puntual, agresivo o no, percibido como amenazante para el organismo. Tras la exposición, se activa un conjunto de reacciones que implican respuestas conductuales y fisiológicas (neuronales, metabólicas y neuroendocrinas) que permiten la adaptación del organismo frente a dicho estímulo.[56,57] Entonces, cuando se percibe una amenaza, se activan componentes autonómicos, neuroendocrinos, metabólicos y del sistema inmunitario. Las neuronas del hipotálamo, liberan la hormona liberadora de corticotropina (CRH), esto va a desencadenar la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) desde la glándula pituitaria, lo que conduce a la producción y liberación de glucocorticoides por parte de la corteza suprarrenal (para

mayor comprensión dirigirse a anexo 6). Además, la medula suprarrenal libera catecolaminas (adrenalina y noradrenalina).[51]

La respuesta del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HPA) al estrés se regula mediante la capacidad de los glucocorticoides de regular la liberación de ACTH y CRH mediante la unión a dos receptores de corticosteroides, los cuales son el receptor de glucorticoides (GR) y el receptor de mineralocorticoides (MR).[51] Éstos ejercen un feedback negativo sobre la liberación de la CRH y por ende, en la actividad del eje HPA.

Cuando la exposición al estrés se vuelve crónica, comienza una desregulación del eje HPA, produciendo una excesiva secreción de cortisol, lo que conlleva a una hipercortisolemia. Así mismo, una exposición prolongada al cortisol conduce a la ausencia de la secreción de las hormonas CRH y ACTH, produciendo una atrofia suprarrenal.

Además tenemos que saber que la activación del eje HPA producto del estrés crónico, produce cambios estructurales en el hipocampo y en otras regiones cerebrales producto de la acción del cortisol,[125] produciendo atrofia neuronal y reducción de la neurogénesis por la disminución de la liberación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y del factor de crecimiento nervioso (NGF) disminuyendo también la plasticidad neuronal, la neurogénesis y la formación de espinas dendríticas.[125,126] También promueve la atrofia de las proyecciones dendríticas neuronales e incrementa la muerte celular.[127,128,129]

También la activación del eje HPA producirá efectos inmunomoduladores del cortisol, ya que cuando un paciente es sometido a estrés agudo, gracias al cortisol aumenta la resistencia a infecciones, promoviendo la migración de células inmunitarias a los sitios de infección y/o inflamación. Por lo contrario, el estrés crónico y una sobreproducción de cortisol perjudican este mecanismo, ya que disminuye la capacidad citotóxica de ciertas células, además de afectar la capacidad del sistema inmunitario para producir anticuerpos.[131]

4.2.2 La desregulación del eje HPA presenta variaciones en la depresión de acuerdo al sexo

Una forma de poder examinar la función del eje HPA es mediante la prueba de la supresión de la dexametasona. Ésta consiste en la administración de un glucocorticoide sintético (dexametasona, mimetiza la acción del cortisol, inhibiendo la producción de CRH y ACTH por retroalimentación negativa).[120,121] Una respuesta normal a la administración de dexametasona observada en individuos sanos, consiste en la supresión de cortisol basal[120]. Esta respuesta indica que la retroalimentación del eje HPA está intacta[57]. Por otra parte, si hay una desregulación de este eje, la prueba arrojará niveles altos de cortisol, debido a una hiposensibilidad de los receptores de glucocorticoides secundaria a la hipersecreción de cortisol[57], y por ende, no se suprimirá la secreción de éste. Entonces, esta respuesta a la prueba de la dexamentasona positiva se ve en pacientes depresivos [57].

Otra forma de poder examinar la regulación del eje HPA es con la prueba combinada de dexametasona/factor de liberación de corticotropina (DEX/CRF). En esta prueba se administra dexametasona en la noche un día antes de la toma de muestra y el día de la prueba, se administra una perfusión de CRF.[130] En pacientes sanos la administración de CRF no causa aumento de cortisol, ya que el eje HPA será suprimido por la administración anterior de dexametasona; mientras que en pacientes depresivos se observa una desregulación de la retroalimentación del eje HPA, ya que la administración de CRF produce un aumento de la secreción de cortisol a pesar de la administración previa de dexamentasona.

Gracias a estos estudios se ha observado que solo el 30% de los pacientes con depresión mayor presentan una hipercortisolemia, independiente del sexo.[122] Otro estudio reportó diferencias de sexo significativas, donde solo el 25% de las mujeres depresivas premenopáusicas no respondieron a la prueba de supresión del eje HPA en comparación con mujeres premenopáusicas sanas.[123] Luego en otro estudio realizado por el mismo autor se observó que solo el 44% de las mujeres depresivas

premenopáusicas presentan insensibilidad en la supresión del eje HPA luego de la administración de la dexametasona en comparación con el 81% de las mujeres postmenopausicas[124], mientras que en los pacientes hombres depresivos se observó claramente una hipersecreción de cortisol[124].

Es así que varios estudios han demostrado que las mujeres con depresión mayor presentan niveles de cortisol más alto en respuesta a una tarea estresante en comparación con mujeres sanas. Este efecto no se observó en hombres depresivos.[120]

Además se ha reportado el uso del cortisol en saliva como biomarcador de estrés y depresión mayor.[132] De acuerdo a esto, estudios de medición de cortisol salival, en donde se extrajo saliva en la mañana y en la noche, se determinó que los niveles de esta hormona son mayores en pacientes con TDM en comparación con pacientes sanos, con una diferencia estadísticamente significativa de 2,58 nmol/l en el cortisol salival matutino y 0,27 nmol/l en el cortisol salival vespertino en pacientes depresivos.[132] En otro estudio se encontró que los niveles de cortisol salival en pacientes sanos fue de 1,46 ng/ml en comparación con 2,23 ng/ml en pacientes con depresión mayor.[133] Entonces, los niveles nivel de cortisol salival son mayores en pacientes depresivos en comparación con pacientes sanos.

El nivel de cortisol salival también varía entre sexos. Es así que otros estudio reportó que las concentraciones de cortisol salival son significativamente más altas en hombres deprimidos en comparación con hombres sanos; además el AUC del cortisol también fue significativamente mayor en hombres con TDM en comparación con hombres sanos. Por otra parte, las concentraciones de cortisol salival entre mujeres deprimidas y mujeres sanas no tuvieron diferencias significativas.[134]

También destaca otro estudio donde se midió el cortisol salival luego de que los pacientes depresivos son expuestos a una tarea estresante. De esta forma se demostró que las mujeres en fase lútea presentan mayores niveles de cortisol salival, mientras que las mujeres que estaban en fase folicular o tomando

anticonceptivos orales, presentaron niveles de cortisol salival más bajos que mujeres en fase lútea y hombres sanos.[135]

Además, durante la menopausia las mujeres con TDM tienen mayor probabilidad no suprimir la secreción de corticoides en comparación con las mujeres premenopáusicas. También las mujeres en fase lútea mostraron una disminución de la supresión de cortisol en la prueba de la supresión de dexametasona en comparación con los resultados obtenidos en fase folicular. Esto se debe a una disminución de la densidad del receptor de glucocorticoide durante la fase lútea[136].

4.2.3 Las fluctuaciones de las hormonas sexuales femeninas regulan la actividad del cortisol y la plasticidad neural

Las diferencias de cortisol pueden ser moduladas directamente por las hormonas sexuales, ya que el eje HPA interactúa con el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas (HPG). De esta forma, los efectos de las variaciones naturales de las hormonas sexuales pueden explicar el por qué en los periodos como en la pubertad, periodo premenstrual, post-parto y la menopausia, se relacionan con una mayor vulnerabilidad para el desarrollo de los síntomas depresivos en mujeres.

Con respecto a los estrógenos, se ha demostrado que altos niveles de esta hormona, aumentan la liberación de cortisol y ACTH, así mismo los niveles de estrógenos inhiben la respuesta del eje HPA relacionada con el estrés. Además, se ha evidenciado que, durante el embarazo, el post-parto y la menopausia también existe una desregulación de los ejes, tanto del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, como en el eje HPA, y en consecuencia cambios en las secreciones de las hormonas.

En este contexto, los receptores de estrógeno (ERα/β)[42,43]; y receptores de progesterona ($PR_{A/B}$)[44] se expresan en gran medida en áreas cerebrales implicadas en la emoción y la cognición, como la amígdala y el hipocampo.[45] Allí, las hormonas

ováricas pueden actuar sobre múltiples tipos de receptores, como los canales iónicos activados por voltaje, incluido el GABAa [46], NMDA, y receptores del tipo $5HT_1$, $5HT_2$ y D_1 y D_2. [27.] Cabe destacar que todos estos sistemas de neurotransmisión se han relacionado directa o indirectamente a la fisiopatología de la depresión.

Las hormonas ováricas también pueden afectar indirectamente al SNC a través de la mejora o mitigación de los procesos sistémicos que afectan a la estructura y la función del cerebro, como la neuroinflamación y la transmisión del potencial de acción. Por ejemplo, tanto el estrógeno como la progesterona ejercen efectos agudos sobre la plasticidad sináptica a través de la activación de múltiples vías de señalización intracelular [47,48], incluida la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos/cinasas reguladas por señal extracelular (MAPK/ERK) y la vía de la proteína quinasa B (Akt), ambas implicadas en la promoción de la supervivencia celular.[48]

Finalmente, la interacción entre la exposición crónica a altos niveles de cortisol y las variaciones naturales en las hormonas sexuales femeninas afectan en gran medida a la vulnerabilidad de las mujeres, tanto para el desarrollo como el tratamiento del TDM a lo largo del tiempo.[49,50]

4.2.4 Desregulación hormonal en hombres y su relación a la depresión

Al igual que las hormonas femeninas, se ha reportado que la testosterona tiene un efecto inhibidor sobre la actividad del eje HPA. Esta hormona ejerce un efecto negativo sobre la expresión de AVP hipotalámico y como consecuencia también en la liberación de ACTH y cortisol. Además, tiene un efecto inhibidor sobre la liberación de cortisol estimulada por la CRH.

Por otra parte, un desbalance hormonal, como es el hipogonadismo en los hombres, se ha relacionado a sintomatología tipo depresiva.[60] Esta patología relacionada a

la edad ocurre en el 30% de los hombres después de los 55 años; se asocia con una disminución de la masa muscular, la densidad mineral ósea y la libido, y con anorexia, fatiga e irritabilidad. Aunque algunos de estos síntomas se superponen con los de la depresión, la asociación entre los dos trastornos no está aún muy clara. Sin embargo, un estudio realizado por Molly M. Shores, MD[61] y colaboradores, demostró que los hombres que presentan hipogonadismo (déficit de testosterona) tienen 4 veces más prevalencia de sufrir depresión en comparación con los hombres eugonadales.[61] En este estudio participaron doscientos setenta y ocho hombres de 45 años o más, sin enfermedad depresiva diagnosticada previamente y con niveles consistentemente normales o bajos de testosterona al inicio del estudio y durante un período de seguimiento de 2 años. Es así como se describió que los hombres hipogonadales tuvieron un aumento significativo de la aparición de enfermedad depresiva diagnosticada con relación a pacientes controles (21,7% vs 7,1). Entonces, los hombres hipogonadales con niveles totales de testosterona de 200 ng/dL o menos mostraron un aumento aproximado de 4 veces en el riesgo de desarrollar depresión.

El hipogonadismo también podría causar síntomas depresivos directamente a través de alteraciones en la función del sistema nervioso central.[62] Por ejemplo, en modelos animales, la testosterona aumenta las densidades del sitio de unión al receptor de serotonina 5-HT2a; [63,64] En contraste, los bajos niveles de esta hormona asociados al envejecimiento se relacionan a una disminución en los niveles de receptores de serotonina 2a corticales. [65-66]

De esta forma, se concluye que los hombres mayores serían particularmente vulnerables a desarrollar depresión debido a la disminución de los receptores de serotonina 5-HT2a asociados a la baja en la testosterona producto del envejecimiento.[67]

4.3. Diferencias de sexo en la respuesta a los antidepresivos

Está ampliamente reportado que las mujeres responden mejor al tratamiento con ISRS en comparación con los hombres. En el estudio realizado por Elizabeth A. Young y colaboradores[68], las mujeres presentaron significativamente mayor probabilidad de lograr la remisión con citalopram (antidepresivo ISRS) en comparación con los hombres (29,4% frente a un 24,1%), asociado a un mayor porcentaje de remisión, a dosis menor de este antidepresivo en comparación con los hombres (48,5% frente a un 44,0%). Con respecto a la aparición de reacciones adversas, no se reportaron diferencias significativas entre sexos.

Otro estudio realizado por Carlos Berlanga y colaboradores[69], en el cual se compara la eficacia entre el citalopram (antidepresivo ISRS) y la reboxetina (antidepresivo ISRN) entre sexos, se observó una remisión del TDM de un 42% en mujeres tratadas con citalopram, en comparación a un 21% en mujeres tratadas con reboxetina. Por otra parte, en hombres se observó un porcentaje de remisión de 34% y 37% en pacientes tratados con citalopram y reboxetina respectivamente. En cuando a la aparición y frecuencia de eventos adversos no mostraron diferencias significativas entre sexo.

Además, Susan G. Kornstein y colaboradores[70] compararon la respuesta del tratamiento antidepresivo entre sexos con los antidepresivos sertralina (ISRS) e Imipramina (antidepresivo tricíclico). De esta forma se observó que las mujeres fueron significativamente más sensibles al tratamiento con sertralina que a la imipramina (56% frente a un 45%), mientras que los hombres fueron significativamente más sensibles al tratamiento con imipramina en comparación con la sertralina (59% frente a un 45%). Además, los hombres respondieron más rápido al tratamiento con imipramina en comparación con las mujeres, con una tasa de respuesta de 8 semanas versus 10 semanas de las mujeres. Por otra parte, las mujeres respondieron más rápido al tratamiento con sertralina (10 semanas) en comparación con los hombres (12 semanas). En cuando a la aparición y frecuencia

de eventos adversos no mostraron diferencias significativas entre sexo. Además, se analizó el efecto del estado menopáusico de la mujer, ya que el 75% de las participantes eran mujeres premenopáusicas y 25% posmenopáusicas; llegando al resultado que las mujeres premenopáusicas respondieron mejor a sertralina que imipramina (57% frente a un 43%), mientras que la tasa de respuesta de las mujeres posmenopáusicas fue similar (57% frente a un 56%). Con respecto a la tasa de abandono, las mujeres premenopáusicas que tomaban imipramina y los hombres que tomaban sertralina, eran más propensos a abandonar el estudio en comparación con las mujeres premenopáusicas que tomaban sertralina y los hombres que tomaban imipramina (el 26% de las mujeres que tomaron imipramina se retiraron del estudio en comparación con el 14% de las mujeres que tomaron sertralina, mientras que en los hombres las tasas de abandono fueron del 19% de los hombres que tomaban imipramina en comparación con el 24% de hombres que tomaron sertralina), con respecto a las mujeres posmenopáusicas, las que eran tratadas con imipramina tuvieron menos tasa de abandono en comparación que las tratadas con sertralina.

En otro estudio realizado por Shingo Naito y colaboradores[71], se investigaron las diferencias de sexo en la respuesta antidepresiva entre la fluvoxamina (ISRS) y el milnacipran (ISRS/N). Así se reportó que los pacientes que recibieron tratamiento con fluvoxamina, el 17% de mujeres de <44 años, 40% de mujeres de ≥44 años y el 43% de los hombres respondieron favorable al tratamiento, mientras que el 5% de las mujeres <44 años, 58% de las mujeres ≥44 y 37% de los hombres no respondieron a fluvoxamina. De los pacientes tratados con milnacipran, el 15% de las mujeres <44 años, 50% de las mujeres ≥44 años y 35% de los hombres respondieron al tratamiento, mientras que el 20% de las mujeres <44 años, 67% de las mujeres ≥44 años y el 13% de los hombres no respondieron de forma favorable. Por lo tanto, el tratamiento con fluvoxamina produjo una diferencia significativa en la remisión de los síntomas depresivos en pacientes mujeres premenopáusicas con depresión (<44 años) en comparación con las mujeres posmenopáusicas (≥44

años) y hombres. Sin embargo, no se reportaron diferencias significativas asociadas al sexo y la edad en pacientes tratados con milnacipran.

En línea con lo anterior, un estudio realizado por Ferenc Martényi y colaboradores[72], investigó la diferencia entre sexos de la eficacia de fluoxetina (ISRS) y maprotilina (antidepresivo tricíclico) en pacientes depresivos. En este trabajo se observaron diferencias significativas entre las mujeres menores de 44 años tratadas con fluoxetina y maprotilina, mostrando una remisión significativa de la sintomatología depresiva en las mujeres tratadas con fluoxetina a partir de la semana 3 de tratamiento. Sin embargo, no se observaron diferencias entre antidepresivos en mujeres ≥ 44 años. Tampoco se observaron diferencias significativas en la remisión de síntomas entre los hombres tratados con fluoxetina y maprotilina.

Finalmente, Susan G. Kornstein y colaboradores[73], evaluaron la eficacia por edad y sexo de la desvenlafaxina (ISRS/N) en comparación con un placebo en pacientes ambulatorios con trastorno de depresión mayor. Las tasas de remisión fueron del 31% y el 21% respectivamente en mujeres y del 34% y el 26% respectivamente en hombres. Las tasas de remisión fueron significativamente distintas frente al placebo en los subgrupos de 41 a 54 años ($p = 0,006$), de 55 a 64 años ($p = 0,01$) y de 65 y más años ($p = 0,02$) entre las mujeres, pero no en ningún subgrupo de edad entre los hombres. En general, la desvenlafaxina mejoró los síntomas depresivos en todos los subgrupos de edad y sexo.

Entonces, en términos generales se observa una diferencia en las respuestas a los antidepresivos según el sexo y la edad. Es así que, mujeres jóvenes presentan una mejor respuesta al tratamiento con ISRS en comparación con mujeres mayores y hombres. Además, se concluye que las mujeres tienen mejor tolerancia, menor tasa de abandono y mayor remisión usando ISRS en comparación con los hombres**.**

Nombre del estudio	Tipo de estudio	Tipos de pacientes	Antidepresivo utilizado	Resultados
Sex differences in response to citalopram: a STAR*D report[68]	Estudio de 12-14 semanas con citalopram	2876 pacientes entre los 18 y 75 años, 1043 pacientes hombres y 1833 pacientes mujeres con TDM no psicótico o recurrente	citalopram	Las mujeres presentaron un mayor porcentaje de remisión del TDM y respuesta al tratamiento con citalopram en comparación con los hombres tratados con el mismo antidepresivo.
Different gender response to serotonergic and noradrenergic antidepressants. A comparative study of the efficacy of citalopram and reboxetine[69]	Ensayo doble ciego de 8 semanas de duración	86 pacientes entre 18 y 40 años, de los 48 pacientes eran mujeres y 38 eran hombres	citalopram y reboxetine	Las mujeres premenopáusicas tratadas con citalopram tuvieron mejor respuesta con un mayor porcentaje de remisión del TDM en comparación con aquellas tratadas con reboxetina, mientras que los hombres tuvieron un porcentaje de remisión similar con ambos antidepresivos.
Gender Differences in Treatment Response to Sertraline Versus Imipramine in Chronic Depression[70]	Ensayo doble ciego, aleatorizado de 12 semanas con sertralina e imipramina	635 pacientes entre 21 65 años, de los cuales 235 son hombres y 400 son mujeres	Sertralina e imipramina	La tasa de respuesta a sertralina fue superior en mujeres premenopáusicas (<40 años) en comparación con hombres y mujeres posmenopáusicas. Los hombres respondieron mejor a imipramina independiente de la edad. Las mujeres posmenopáusicas (>50

				años) tuvieron respuestas similares a sertralina e imipramina
Gender differences in the clinical effects of fluvoxamine and milnacipran in Japanese major depressive patients[71]	Ensayo de 6 semanas de duración con fluvoxamina y milnacipran	125 pacientes entre los 20 y 69 años, de los cuales 66 eran mujeres y 37 eran hombres	Fluvoxamina y milnacipran	las mujeres premenopáusicas (<44 años) presentan mejor respuesta al tratamiento con fluvoxamina en la disminución de la sintomatología depresiva en comparación con mujeres postmenopáusicas (≥44 años) y hombres, mientras que la respuesta a milnacipran es independiente del sexo y la edad.
Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double-blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrinergic reuptake inhibition profile[72]	Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de 6 semanas de duración con fluoxetina y maprotilina	105 pacientes deprimidos entre los 18 y 65 años de los cuales 44 eran hombres y 61 mujeres	Fluoxetina y Maprotilina	Las mujeres premenopáusicas menores a 44 años de edad tratadas con fluoxetina presentaron una significativa remisión de la sintomatología depresiva en comparación con mujeres posmenopáusicas ≥ 44 años y hombres. No se observaron diferencias significativas en la remisión de síntomas entre los hombres tratados con fluoxetina y maprotilina.
Analysis by Age and Sex of Efficacy Data from Placebo-Controlled Trials of Desvenlafaxine in	Ensayo aleatorizado, doble ciego,	Un total de 2913 pacientes desde los 18 hasta los 64 años de edad,	Desvenlafaxina	El tratamiento con desvenlafaxina es eficaz en todos los subgrupos de edad estudiado y ambos sexos responden bien al tratamiento, siendo las mujeres las que tienen una mejor respuesta al

Outpatients with Major Depressive Disorder[73]	controlado con placebo	de los cuales 1805 son mujeres y 1108 son hombres.		tratamiento con desvenlafaxina, disminuyendo la sintomatología depresiva.

Tabla 2. Síntesis de los estudios que muestran diferencias significativas en el tratamiento de la depresión según el sexo.

4.4 Modelos Animales

Los modelos animales se utilizan ampliamente para estudiar la neurobiología de la depresión y el mecanismo de acción de los antidepresivos. La mayoría de las estrategias que se utilizan para modelar la depresión en modelos animales van desde la manipulación ambiental hasta la genética, sometiendo a estrés a la rata durante su desarrollo cerebral o en la edad adulta, o realizando manipulaciones genéticas en la cría.[74,75,76] El objetivo de estos modelos animales de depresión es simular uno o algunos de los síntomas que se presenta en la depresión, como la desesperación o la disminución de la capacidad de respuesta a la recompensa, ya que el trastorno depresivo presentado en humanos no puede simularse completamente en los roedores.[74,75,77]

Lamentablemente, la mayoría de los modelos animales para la depresión se han desarrollado en roedores machos, existiendo muy pocos modelos de depresión validados para hembras, esto conlleva a que la mayoría de los modelos no sean apropiados para éstas.

Algunos modelos utilizados son:

4.4.1 Modelo de indefensión aprendida.

Este es uno de los modelos de estrés y afrontamiento más utilizados. En este modelo, los animales son expuestos a eventos estresantes controlables y otros a

eventos estresantes no controlables.[78] Cuando ambos grupos son expuestos a una nueva tarea, en la cual todos los animales tienen la oportunidad de escapar del agente estresor, en la mayoría de los casos, los animales expuestos a eventos estresantes incontrolables, no aprenden a escapar del agente estresor cuando son expuestos a esta nueva tarea. Este comportamiento se compara con la sensación de falta de ayuda que experimentan los humanos que padecen de depresión mayor.[79] Con respecto a la diferencia de sexos, las ratas hembra que son expuestas a agentes estresores incontrolables aprenden a escapar en una nueva tarea, mientras que las ratas macho no aprenden a escapar cuando se les somete a las mismas condiciones que las ratas hembra. Este comportamiento dependiente del sexo no es atribuible a las diferencias hormonales, ya que los resultados no se revirtieron realizando una gonadectomia tanto en machos como en hembras.

Los datos obtenidos en distintos estudios sugieren que la conducta de escape en el modelo de indefensión aprendida no puede considerarse un índice conductual apropiado para modelar la depresión en hembras.[78,79]

4.4.2 Estrés variable crónico leve

Este modelo de estrés se considera superior a los otros modelos de depresión. Los estresores que se utilizan en este tipo de modelo se centran en un síntoma de la depresión, que es la anhedonia, y el tiempo prolongado del modelo es adecuado para estudiar los efectos de los tratamientos farmacológicos crónicos para la depresión mayor.[80]

Este modelo consiste en la exposición continua a una variedad de factores de estrés leve, con periodos de privación de agua y comida, pequeñas reducciones de temperatura, cambios de compañeros de jaula y otras manipulaciones leves similares. Como resultado de este modelo de estrés, los roedores disminuyen la ingesta de sacarosa, lo que se interpreta como anhedonia. Este modelo de estrés también simula otros síntomas de la depresión, como la disminución de la conducta sexual y el autocuidado, cambios en el ciclo del sueño y alteraciones inmunológicas.

Cabe destacar que la mayoría de los síntomas presentados en los animales, se revierten con un tratamiento farmacológico crónico.

Como resultado de este modelo, se puede observar una disminución de la ingesta de sacarosa en ambos sexos, siendo mayor esta disminución de ingesta en roedores machos en comparación con las hembras expuestas a estrés crónico leve. Sin embargo, la ingesta de sacarosa podría no ser un índice de comportamiento apropiado para las ratas hembra, ya que las ratas no estresadas, tienden a beber mucha más sacarosa que los machos.[80]

Con respecto a las ratas macho, la exposición crónica al estrés leve produce alteraciones en los receptores noradrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos (específicamente el receptor 5HT1A del hipocampo), revirtiéndose con tratamiento farmacológico, en este caso con el fármaco Imipramina. También es importante mencionar que la exposición al estrés crónico leve en las ratas hembra produce una disminución de la actividad serotoninérgica en el hipocampo y una disminución de la actividad dopaminérgica cortical.[80]

4.4.3 Estrés por nado forzado.

Este modelo se utiliza para poder investigar la respuesta a los tratamientos farmacológicos antidepresivos. Consiste en obligar a las ratas a nadar en una piscina durante dos sesiones consecutivas. Durante la primera sesión la mayoría de las ratas intentas escapar, desarrollando conductas como trepar o nadar, pero ya en la segunda sesión comienzan a presentar inmovilidad. Este comportamiento de inmovilidad se considera como un índice de desesperación como respuesta al agente estresor, por lo que es un indicador de sintomatología depresiva.[79,81]

Con respecto a los resultados de distintos estudios, las ratas hembra expresan mayores niveles de desesperación durante esta prueba de natación forzada, por lo que muestras mayores niveles de inmovilidad en comparación con las ratas macho en la segunda sesión.

A nivel neuroquímico, esta prueba produjo una disminución de la actividad serotoninérgica en el hipocampo y el hipotálamo en las ratas hembra, mientras que

en las ratas macho la actividad serotoninérgica aumento en el hipotálamo. También la actividad dopaminérgica aumento en el hipocampo y el córtex prefrontal en las ratas macho mientras que en las ratas hembra no hubo efecto.[81]

4.5 Sintomatología tipo depresiva presentes en modelos animales

Es importante destacar que el objetivo de estos modelos animales de depresión es simular uno o algunos de los síntomas desarrollados en esta patología. También hay que tener en cuenta que algunos síntomas observados en los humanos, como los sentimientos de inutilidad o de culpa excesiva o los pensamientos recurrentes de muerte, la ideación suicida o el intento de suicidio no pueden observarse en animales como los roedores.[82]

Algunos de los síntomas simulados en los modelos experimentales son los siguientes:

síntomas presentes en roedores	**Modelo animal que identifica el síntoma**
Anhedonia	Modelo de indefensión aprendida/ Modelo de estrés crónico leve
Desesperación	Modelo de indefensión aprendida/estrés por nado forzado
Desesperanza	Modelo de indefensión aprendida
Apatía	Otros modelos (modelos genéticos)
Ansiedad	Otros modelos
Alteraciones del sueño	Modelo de estrés crónico leve
Anomalías de la conducta alimenticia	Modelo de indefensión aprendida
Deterioro cognitivo	Otros modelos
Abstinencia social	Modelo de indefensión aprendida/ Modelo de estrés crónico leve

Tabla 3. Síntomas presentes en ratas expuestas a estrés para generar conductas tipo depresivas.

4.6 Diferencias de sexo en la respuesta a los antidepresivos

Existen distintos estudios realizados en modelos animales los cuales nos ayudan a evidenciar las diferencias asociadas al sexo en la respuesta al tratamiento con antidepresivos.

En este contexto, un estudio comparó el efecto de fluoxetina en ratas de ambos sexos de distintas edades, mediante el uso de la prueba de natación forzada.
Es así que se observó que las hembras adultas jóvenes presentaron una disminución del tiempo de inmovilidad tras ser administradas con dosis de 5 y 10 mg/kg.[84] Por otra parte, los machos solo presentaron disminución del tiempo de inmovilidad a una dosis de 10 mg/kg de fluoxetina.[84] En ambos sexos la reducción de la inmovilidad fue acompañada de un mayor tiempo de natación, siendo esta mayor en hembras que en machos. Así mismo, en ratas de mediana edad se pudo observar que las hembras también presentaron una reducción del tiempo de inmovilidad tras ser tratadas con 5 y 10 mg/kg de fluoxetina. Los machos solo respondieron al tratamiento de 10 mg/kg de fluoxetina al igual que los machos adultos jóvenes. En ratas senescentes, se probó solo el tratamiento con fluoxetina en altas dosis (10 mg/kg), lo que produjo una reducción de la inmovilidad en hembras, mientras que esta dosis de fluoxetina fue incapaz de producir un efecto antidepresivo en machos.
Como conclusión, este estudio demostró que el tratamiento con fluoxetina es más eficaz en hembras adultas jóvenes y de mediana edad, revelado por una disminución en el tiempo de inmovilidad y valores más altos de natación en la prueba FST en comparación con los machos.[84]

Para demostrar que el efecto asociado al sexo se observa también en otras familias de antidepresivos, se comparó el efecto de los antidepresivos mirtazapina y venlafaxina en ratas macho y hembra en la prueba de natación forzada. Como resultado, se determinó que en ratas machos la mirtazapina y la venlafaxina

disminuyeron significativamente el tiempo de inmovilidad, con un aumento concomitante de la natación y el escalamiento.
Por otra parte, en las hembras, ambos antidepresivos redujeron la inmovilidad y aumentaron la natación, sin cambios en el tiempo de escalamiento.[85]

Interesantemente, se demostró que el estrógeno cerebral es necesario para los efectos antidepresivos de la sertralina, reduciendo significativamente el tiempo de inmovilidad durante la prueba de natación forzada en ambos sexos.[83]
Por ejemplo, estudio exploró el papel de los estrógenos sobre el efecto del antidepresivo sertralina, mediante el uso de ratones transgénicos específicos de cerebro para la enzima aromatasa. Esta enzima cataliza la conversión de testosterona a estrógenos en ambos sexos. Como resultado, no se observaron diferencias en los distintos genotipos en el tiempo de inmovilidad en la prueba de natación forzada entre ambos sexos. Además, se observó que la sobreexpresión de aromatasa (relacionada a una mayor síntesis de estrógeno cerebral) mostró un efecto antidepresivo en ratones macho y hembra, en donde los animales tratados con vehículo mostraron un tiempo de inmovilidad significativamente menor en comparación con los ratones WT de ambos sexos. [83]

Otro estudio comparó la interacción entre los estrógenos y distintos antidepresivos en la prueba de natación forzada en ratas hembras.[86] Como resultado se observó que la interacción del 17b-estradiol (10 mg/kg) combinado con fluoxetina (2,5 mg/kg) disminuyo el comportamiento de inmovilidad al igual que la combinación de 17b-estradiol con desipramina (2,5 mg/kg). Además, la combinación de 17b-estradiol con fluoxetina, produjo un aumento en la natación, sin modificar la escalada; mientras que la combinación de este mismo estrógeno y desipramina promovió un aumento significativo en la escalada, pero no modifico la natación.
Por lo tanto, se ha demostrado que la terapia combinada con antidepresivos (principalmente tricíclicos o ISRS) y compuestos estrogénicos podría inducir una respuesta positiva a algunos antidepresivos.[86]

Modelo experimental	**Especie y/o cepa**	**Sintomatología tipo depresiva**	**Fármacos utilizados**	**Resultados en machos**	**Resultados en hembras**
Prueba de natación forzada[83]	ratones sin aromatasa (Ar+/-), ratones con expresión de aromatasa especifica (Thy1-Ar) y ratones heterocigotos (WT)	Desesperación	Sertralina	Las ratas machos sin aromatasa no disminuyeron el tiempo de inmovilidad, mientras que en ratas Thy1-Ar si disminuyo el tiempo de inmovilidad	las ratas hembras Thy1-Ar tuvieron un tiempo de inmovilidad mucho menor el comparación con los machos Thy1-Ar.
Prueba de natación forzada[84]	Ratas Wistar machos y hembras de tres edades representativas; adultos jóvenes(3-5 meses), mediana edad(12-15 meses) y senescentes o adultas(23-25 meses)	Desesperación	Fluoxetina	Las ratas macho necesitaron mayor dosis de fluoxetina en comparación con las mujeres para disminuir los niveles de inmovilidad y aumentar la natación	Las hembras adultas jóvenes y de mediana edad mostraron niveles más bajos de inmovilidad y valores más altos de natación en la prueba de natación forzada a más bajas dosis de fluoxetina

Prueba de natación forzada[85]	Ratas Wistar adultas (250-350g) y hembras (180-250g)	Desesperación	Mirtazapina y venlafaxina	La escalada y la natación aumentaron con ambos antidepresivos	En ratas hembras la mirtazapina y la venlafaxina solo aumentaron los niveles de natación
Prueba de natación forzada[86]	Ratas wistar hembras ovariectomizadas	Desesperación, desesperanza	Fluoxetina y desipramina	No estuvieron presentes en este estudio	Las ratas hembras respondieron favorablemente a bajas dosis de fluoxetina en combinación con etinilestradiol mientras que la misma dosis de 17b-estradiol con fluoxetina solo produjo un aumento en la natación

Tabla 4. Síntesis de los estudios que muestran diferencias significativas en el tratamiento de la depresión en modelos animales.

5. DISCUSIÓN

La depresión difiere entre hombres y mujeres, tanto en la manifestación de los síntomas y su severidad, así como también el tratamiento antidepresivo. Las mujeres presentan síntomas más atípicos como son los cambios de apetito y alteración del sueño, mientras que los hombres presentan más agresividad y tienden al consumo de alcohol y drogas.

Además, se ha reportado una diferencia relacionada al sexo y edad en la respuesta al tratamiento antidepresivo, ya que varios estudios han demostrado que las mujeres premenopáusicas responden mejor a los ISRS disminuyendo significativamente los síntomas depresivos y aumentando la remisión del TDM en comparación con los hombres y mujeres posmenopáusicas. Los hombres responden favorablemente a los ATC, independiente de la edad. Con respecto a las mujeres posmenopáusicas, se ha evidenciado una diferencia en la respuesta al tratamiento antidepresivo, ya que no responden favorablemente al tratamiento con ISRS como son las mujeres premenopáusicas, teniendo mejor respuesta a otras familias de antidepresivos, como los ATC.

Estas diferencias observadas tanto en la sintomatología como en la respuesta al tratamiento en la depresión podrían explicarse por los cambios hormonales que se presentan durante la vida, sobre todo en las mujeres. Interesantemente, estos efectos descritos anteriormente también se han podido observar en modelos animales.

5.1 Diferencias en el eje HPA entre ratas macho y hembras y el papel de las hormonas sexuales

Se han identificado diferencias fisiológicas entre hombres y mujeres, particularmente en la forma en que ambos sexos reaccionan al estrés. Explorar estas diferencias utilizando modelos animales puede ayudar a explicar por qué los trastornos psiquiátricos, como la ansiedad y el trastorno depresivo mayor, son más frecuentes entre las mujeres.[87]

5.1.1 Diferencias en las estructuras del eje HPA entre sexos.

El eje HPA es un eje neuroendocrino que abarca tres estructuras cerebrales primarias, las que nos permite responder de forma beneficiosa a eventos estresantes. Entre ellos se encuentra el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN), la glándula pituitaria anterior y la glándula suprarrenal[89], las cuales controlan la síntesis.[90] Los glucocorticoides primarios son el cortisol en humanos y la corticoesterona en murinos.[91]

Se ha reportado que, tanto en ratas como en humanos, la morfología del PVN es similar entre ambos sexos, pero se sugiere que existe una diferencia en la composición química del PVN, dadas las diferencias en la activación del eje HPA entre los sexos.[92] De esta forma, se ha observado que frente a la exposición a un evento estresante, la liberación de la CRH en el PVN desencadena una mayor liberación de ACTH en ratas hembras en comparación con ratas machos. Asimismo, las ratas hembras tienen una mayor liberación de AVP luego de someterse a estrés.[93]

En línea con lo anterior, en la glándula pituitaria existen dos tipos de receptores de CRH, siendo el CRH-R1 el principal responsable de la secreción de ACTH. Adicionalmente, en esta estructura también se expresan los subtipos de receptores de estrógeno (α y β). Considerando esta evidencia, se ha demostrado que el gen Crh y su actividad promotora están regulados por estrógenos.[94,95] En este contexto, mediante el uso de ratas ovariectomizadas, se demostró que el tratamiento con estradiol aumenta la expresión del gen Crh y por lo tanto, aumenta los niveles basales de ACTH en las hembras.[93]

También, se ha demostrado que la liberación de corticosterona desde la glándula suprarrenal difiere entre los sexos, especialmente después de la exposición al estrés. Es así que, en modelos murinos hembra, los niveles de esta hormona son más altos y permanecen elevados por más tiempo.[96]

Las diferencias de sexo también se han observado en los mecanismos de retroalimentación negativa del eje de los glucocorticoides, la cual es menos robusta en las mujeres. La unión glucocorticoides es menor en el hipotálamo de ratas hembras frente a ratas macho, lo que sugiere que las hembras tienen menos receptores de corticosteroides hipotalámicos.[97] En la hipófisis, las ratas hembras también tienen una densidad reducida de receptores para glucocorticoides en comparación con los machos.[98] Además, se ha reportado que, en respuesta a factores estresantes agudos, los niveles de ARNm de GR y MR aumentan el en el hipotálamo de ratas macho, no así en ratas hembra.[99-100]

5.1.2 Fluctuaciones de las hormonas gonadales y el eje HPA.

Interesantemente se ha demostrado que las hormonas sexuales como el estrógeno y la testosterona modulan los niveles de corticosterona y el grado en que se impulsa la interacción entre los ejes HPA y HPG. De esta forma se moldea la forma en la que las ratas de ambos sexos reaccionan al estrés.

Por ejemplo, durante el ciclo estral ocurre una variación hormonal cíclica y periódica de las hormonas sexuales femeninas. Este ciclo estral cuenta con cuatro etapas, proestro (estradiol y progesterona altos), estro, metestro y diestro (bajos niveles de estradiol).[101,102]

Considerando lo anterior, en varias investigaciones se demostró que a medida que va aumentando las concentraciones de estradiol a lo largo del ciclo estral, también lo hará la actividad basal e inducida por el estrés del eje HPA. Debido a esto es que las ratas hembras en etapa de diestro, presentan niveles de corticosterona similares a las ratas macho en reposo.[103] En apoyo a estos datos, se ha reportado que las hembras en proestro y estro presentan altos niveles de ACTH y CORT basales e inducidos por estrés.[103,104] Así mismo, ratas hembra en proestro y estro también tienen un retraso en el feed-back negativo de la secreción de glucocorticoides basal posterior a un evento estresante.[103,104]

En general, los estudios de la función del eje HPA a lo largo del ciclo reproductivo han destacado un papel importante del estradiol en el control de la respuesta neuroendocrina al estrés.

5.1.2.1 Estradiol

Existen diferentes estudios que demuestran que el estradiol en roedores potencia la actividad del eje HPA. Es así que, la eliminación de los estrógenos endógenos mediante ovariotectomia, demostró que los niveles de ACTH y CORT inducidos por estrés disminuyen; mientras que la administración de estradiol exógeno presentan efectos contrarios.[105,103,106]

Específicamente, se ha demostrado que el estradiol aumenta la actividad neuronal inducida por estrés en el PVN [107], por lo que también aumenta el contenido de ACTH en la hipófisis[108] y aumenta la sensibilidad a ACTH en la glándula suprarrenal.[105]

Además, se ha determinado que el estradiol interrumpe la retroalimentación negativa mediada por el receptor GR en el eje HPA, ya que interfiere con la expresión y la unión de glucocorticoides con GR en la hipófisis y el hipocampo.[109]

5.1.2.2Andrógenos

A diferencia del estradiol, según distintos estudios, la testosterona tiene efectos opuestos en el eje HPA, ya que esta hormona suprime la secreción de corticoides inducidos por estrés.[114,58] Además, se ha demostrado que se requiere de la metabolización de la testosterona a dihidrotestosterona (DHT) para producir dicho efecto, Por lo tanto, la inhibición del eje HPA depende de la actividad de la 5α-reductasa dentro del sistema nervioso central en los hombres.[112] Así mismo, la eliminación de andrógenos mediante la castración de roedores aumenta la secreción de ACTH y CORT inducida por estrés.

Como se ilustra para los estrógenos, el efecto general de los andrógenos en la respuesta al estrés neuroendocrino está parcialmente mediado por los efectos sobre el hipotálamo. En el PVN, los andrógenos disminuyen la activación neuronal, así

como las elevaciones en el ARNm de CRH y AVP provocadas por diferentes tipos de factores estresantes[59,105,113,114]

Los andrógenos también disminuyen el contenido de ACTH hipofisario[113] y el contenido de CORT suprarrenal. Además, los andrógenos mejoran la retroalimentación negativa mediada por GR en el eje HPA. También la testosterona disminuye los niveles plasmáticos de CBG, lo que hace que CORT sea más accesible a sus receptores que facilitan la retroalimentación negativa de los glucocorticoides.[59]

se puede concluir que las hormonas sexuales tienen una gran influencia en la sintomatología tipo depresiva, ya que estas modulan el eje HPA y en consecuencia la secreción de glucocorticoides, lo que conlleva a diferencias en los síntomas entre sexos en humanos y la sintomatología tipo depresiva en modelos animales.

5.2 Diferencias asociadas al sexo en la farmacocinética de los antidepresivos

Con respecto a la farmacocinética, existen diferencias fisiológicas entre hombres y mujeres que van a afectar considerablemente en la farmacocinética de los fármacos, incluidos los antidepresivos, dando como resultado una diferente respuesta del tratamiento entre sexos. Además, es importante destacar que el comportamiento farmacocinético de los fármacos antidepresivos en las mujeres puede verse afectado por los niveles de hormonas sexuales.

5.2.1 Absorción

De acuerdo con diversos estudios se conoce que las mujeres presentan una menor secreción de ácido gástrico y una menor motilidad tanto en el estómago como en el intestino en comparación con los hombres.[115,116] Teniendo esto en consideración, la mayoría de los antidepresivos son bases débiles, por lo que estos se absorben eficazmente en condiciones menos acidas.[117] Las mujeres al tener disminuido la secreción de ácido gástrico, da como resultado un ambiente menos acido,

favoreciendo potencialmente la absorción de los antidepresivos, aumentando también su biodisponibilidad.[115,117,118.] Además, las mujeres tienen un vaciado gástrico más lento que los hombres, al igual que el tránsito intestinal, aumentando el tiempo de absorción del fármaco.[116,117.] En consecuencia, la biodisponibilidad de los antidepresivos puede ser mayor en las mujeres que en los hombres, lo que llevaría a concentraciones plasmáticas más altas de antidepresivos a dosis equivalentes.[118]

Con respecto a las hormonas, estas afectan de forma considerable en la absorción de los antidepresivos, ya que se sugiere que los tiempos de tránsito intestinal en las mujeres pueden verse afectados por el ciclo menstrual.[119] Se ha reportado que el tiempo de tránsito intestinal se prolonga en la fase lútea cuando los niveles de progesterona son altos, y se acorta en la fase folicular cuando los niveles de progesterona son más bajos.[119] Esto indica que la progesterona tiene un efecto prolongador del tiempo de tránsito intestinal, lo que implica un aumento de la biodisponibilidad durante la fase lútea del ciclo menstrual.[116] La ralentización del vaciado gástrico persiste incluso después de la menopausia y se ve acentuado por la acción de terapias de estrógeno y la progesterona.[115]
En algunos estudios se ha observado una mayor AUC para ciertos antidepresivos como lo son el citalopram y la fluvoxamina[115], lo que podría apoyar el por qué las mujeres responden favorablemente a estos fármacos.

5.2.2 Distribución

La distribución de los antidepresivos va a depender de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, como su lipofilidad, solubilidad y además por su afinidad de unión a proteínas plasmáticas.[115,116] Además, las mujeres tienen una composición corporal diferente a los hombres, ya que tienen menor peso corporal, menor volumen intravascular, el cual varia a lo largo del ciclo menstrual, además de tener menos musculatura y mayor porcentaje de tejido adiposo en comparación con los hombres.[116,117] Los antidepresivos son altamente lipofílicos ya que tienen que ser capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que el volumen de

distribución del antidepresivo es mayor en mujeres que en hombres, lo que puede conllevar a una vida media prolongada y concentraciones plasmáticas más bajas. En relación con el efecto de las hormonas sexuales, en un estudio describieron que las mujeres muestran variaciones cíclicas en el peso corporal, siendo este mayor durante la fase menstrual temprana y también inmediatamente después de la ovulación.[115] Este aumento de peso podría atribuirse a la retención de líquidos y a los cambios en la distribución del agua, aunque estos efectos parecían ser mínimos. Sin embargo, en investigaciones posteriores se observó un aumento del agua corporal total durante la fase lútea del ciclo menstrual.[116,117]

La unión a las proteínas plasmáticas también es un factor importante que determina la distribución de los fármacos. La glicoproteína 1a (AAG) es una proteína plasmática de unión importante para los fármacos básicos como los antidepresivos. Existen cambios en la concentración de esta glicoproteína a lo largo de todo el ciclo menstrual, teniendo un máximo de concentración en la menstruación.[115,117] Además, los niveles de esta proteína se ven afectados por los estrógenos, lo cual puede aumentar el grado de unión del fármaco a la proteína, disminuyendo la fracción de fármaco libre. Finalmente, se ha reportado que la expresión de la glicoproteína P es menor en mujeres que en hombres. Esta proteína funciona como una bomba de e-flujo que sirve como barrera de entrada de ciertos fármacos al cerebro.[116]

5.2.3 Metabolismo

En el metabolismo de los antidepresivos también se han reportado diferencias importantes entre hombres y mujeres. Los fármacos son metabolizados por la enzima CYP450 y se ha descrito diferencias asociadas al sexo en la función de las CYP3A4 y CYP1A2.[115] Además, se ha reportado que los estrógenos a través de su receptor inducen un aumento en la expresión y consecuente actividad metabólica del CYP2B6. Entonces, el uso concomitante con anticonceptivos orales que contenga estrógenos puede aumentar la actividad de este citocromo. De esta forma,

esta hormona podría relacionarse a un mayor metabolismo de los fármacos antidepresivos.[116]

5.2.4 Eliminación

La eliminación de los antidepresivos dependerá de la tasa de flujo sanguíneo en el hígado y el riñón. En este contexto, se sabe que las mujeres tienen el hígado más pequeño y una tasa de flujo sanguíneo menor en comparación con los hombres.[115] Con respecto a la función renal, la filtración glomerular es menor en mujeres y el aclaramiento renal es mayor en los hombres. Además, las mujeres presentan cambios en la fisiología del sistema renal según la fase menstrual en la que se encuentren. Por lo tanto, se espera que la eliminación de los antidepresivos sea mayor en hombres en comparación a las mujeres.[116]

Las mujeres muestran una respuesta diferente al tratamiento antidepresivo en comparación con los hombres, lo que puede explicarse en parte por las diferencias en la farmacocinética, además de las diferencias sexuales intrínsecas y los niveles hormonales fluctuantes que causan variaciones fisiológicas en las mujeres. A pesar de que las diferencias farmacocinéticas entre sexo afectan a todos los fármacos, incluyendo los antidepresivos, cada fármaco tiene su propio perfil farmacocinético.

5.3 Diferencias fisiopatológicas asociadas al sexo

Una de las teorías fisiopatológicas más importantes en el TDM es la hipótesis de las monoaminas, la cual propone que una alteración de la neurotransmisión monoaminérgica explicaría el origen de esta patología. Esta teoría se basa en observaciones hechas en pacientes depresivos, donde destacan los reportes sobre distintos componentes del sistema serotoninérgico.

Es importante recordar que, luego de la liberación de serotonina al espacio sináptico, el transportador de serotonina (SERT) recaptura este neurotransmisor hacia el terminal presináptico de la neurona disminuyendo las concentraciones de serotonina en la hendidura sináptica. En este contexto, los antidepresivos más

utilizados corresponden a los ISRS, los cuales inhiben de forma selectiva al SERT, y por ende aumentan la concentración de serotonina en el espacio sináptico.[137]
Es así como, otros estudios han demostrado mediante imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) usando [11C]WAY100635 (agonista potente y selectivo del receptor 5-HT1A) y [11C]MADAM (radioligando con alta selectividad y especificidad para el transportador de serotonina (5-HTT)) que las mujeres sanas presentan mayor expresión de receptores de 5-HT1A y a la vez niveles más bajos de 5-HTT en el hipocampo en comparación con los hombres sanos.[138]
Un estudio reciente de PET con [11C]WAY100635 utilizado para la evaluación de los receptores 5-HT1A en el cerebro humano vivo de pacientes sanos, ha sugerido mayores potenciales de unión al receptor 5-HT1A en mujeres en comparación con los hombres.[141]

Esto sugiere que la neurotransmisión serotoninérgica del cerebro difieren entre mujeres y hombres. Estas diferencias pueden reflejar las distinciones biológicas en el sistema serotonina que contribuyen a las diferencias sexuales en la prevalencia de trastornos psiquiátricos como la depresión mayor.[138]

Así mismo, varios estudios han demostrado que en muestras de tejido post mortem la disponibilidad de SERT está disminuida en cerebros de pacientes que tuvieron TDM, al igual que en pacientes vivos con TDM en comparación con individuos sanos.[137]
Para estudiar la síntesis de serotonina en humanos vivos se utiliza la captura cerebral de alfa-[(11)C]MTrp, la cual corresponde a un análogo de triptófano. De esta forma se puede determinar un índice de la biosíntesis de serotonina. En relación con lo anterior, un estudio evidenció que mujeres sanas presentan una menor captura cortical de alfa-[(11)C]MTrp en comparación con los hombres sanos[142,143]. Además se demostró que las mujeres con TDM presentan una mayor captura de alfa-[(11)C]MTrp que los hombres con TDM.[142,143] Entonces, estos hallazgos son compatibles con los anteriores estudios, en donde las mujeres sanas presentan una mayor expresión de 5-HT1A que los hombres sanos, mientras que

las mujeres con TDM muestran menores niveles de 5-HT1A en comparación a los hombres con TDM.

En estudios realizados en animales de laboratorio, se ha informado que las ratas hembra no se adaptan fácilmente al estrés en comparación con las ratas macho en un modelo animal de depresión. Usando la prueba del laberinto cruz elevado como desafío ambiental, la serotonina fue mayor en ratas hembras en todas las etapas del ciclo estral en comparación con ratas machos, tanto antes como después de la exposición al estrés.[144] Así mismo, la exposición a la prueba de natación forzada (otro tipo de estrés) produjo un aumento de la serotonina en el hipotálamo de las ratas macho, pero una disminución en las ratas hembra. Además, se observó una reducción de este neurotransmisor en el hipocampo de las ratas hembra; efecto no observado en los machos.[145,146] Estos resultados de modelos animales refuerzan la idea de las diferencias de sexo en el sistema serotoninérgico.[143]

Además, la literatura animal ha demostrado que los estrógenos disminuyen la expresión de 5-HT1A en los núcleos del *Raphe* [147,148,149,150] y en el hipocampo[155] de ratas hembra Sin embargo, otros estudios de ratas han demostrado que el estrógeno induce un aumento de estos receptores en regiones del cerebro anterior, como el área preóptica medial.[151] Por lo tanto, el tratamiento con estrógenos parece modular la expresión del receptor 5-HT1A en distintas regiones cerebrales.
Además, junto con las hormonas sexuales femeninas, los andrógenos, como la testosterona, son capaces de aumentar la actividad de las neuronas serotoninérgicas tanto en ratas macho y hembra.[152]

Entonces las diferencias sexuales en la fisiopatología del TDM puede explicarse en parte a la modulación de la expresión del receptor 5-HT1A mediada por las hormonas sexuales. Esto está confirmado por estudios tanto en animales como en humanos. Aunque la mayoría de los estudios en animales que examinan la participación del sistema serotoninérgico en el TDM han utilizado solo machos o una

población muestral con un sesgo hacia sujetos masculinos, las diferencias sexuales son claras. [156,157,158,159]

6. **CONCLUSIONES**

La depresión es una patología multifactorial, que presenta diferencias entre hombres y mujeres. Esta patología se puede presentar desde la infancia hasta la adultez y se va a diferenciar por sexo.
Desde la adolescencia se puede observar una marcada diferencia en la presentación de la depresión, ya que los síntomas presentes entre ambos sexos son muy distintos. Estas diferencias en la sintomatología se debe en gran parte por la acción de las hormonas sexuales, que cumplen un papel fundamental modulando la secreción de glucocorticoides en el eje HPA.

Como ya se mencionó en esta revisión, la secreción de las hormonas sexuales va cambiando a través de las etapas de la vida del humano, en los hombres esta secreción de hormonas no presenta demasiadas fluctuaciones como lo es en las mujeres, ya que estas además de presentar fluctuaciones en la adolescencia cuando comienza la menstruación, también la presentan durante todo el ciclo menstrual, el embarazo y la menopausia.

Estas diferencias mencionadas anteriormente en humanos, también pudieron observarse en los modelos animales, por lo que estas diferencias biológicas entre sexo se encuentran preservadas entre especies.

Actualmente el tratamiento de la depresión se centra en tratar la sintomatología tipo depresiva, independiente del sexo del paciente.

Los estudios realizados hasta la actualidad que investigan el efecto de los antidepresivos según el sexo biológico, se centran en medir la remisión o la

disminución de la sintomatología depresiva entre hombres y mujeres usando distintas escalas que agrupan ciertas sintomatologías, las cuales no diferencian la disparidad de síntomas que se presentan entre un sexo y otro.

Gracias a distintos estudios realizados a través de los años, se pudo observar que el tratamiento para la depresión no debería centrarse solo en tratar la sintomatología, ya que los hombres no responden de igual manera que las mujeres al tratamiento antidepresivo, esto se debe principalmente a los cambios hormonales presentes en cada sexo, y por ende, también cambios en la farmacocinética que modificaran como actúa el fármaco dentro del organismo.

Se debe mencionar que gracias al estudio en los modelos animales se puede confirmar que las diferencias existente en la respuesta a los fármacos antidepresivos difieren entre sexo y que realmente existe una disparidad a nivel neuronal y hormonal entre hombre y mujeres depresivos.

Se necesitan nuevos estudios para poder actualizar en un futuro cercano la terapia farmacológica para la depresión, en donde se realicen mediciones de la remisión o disminución de cada sintomatología especifica mediante test o escalas especializadas para cada síntoma en especial y no una agrupación de estos, ya que se ha visto que se presentan distintas sintomatologías según el sexo del paciente. Con estas nuevas mediciones y gracias a la evidencia disponible se podría llevar a cabo una terapia farmacológica específica para cada paciente diferenciándose según su edad y sexo biológico, y así evitando o disminuyendo las tasas de abandono en la terapia farmacológica y aumentando la eficacia terapéutica.

7. REFERENCIAS BIBLOGRÁFICAS

Utilizar guía de referencia para citar bibliografía. Debe citarse de acuerdo a las normas Vancouver.

1. Depression [Internet]. Who.int. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/depression

2. Minsal SGC. en personas de 15 años y más [Internet]. Bibliotecaminsal.cl. Disponible en: http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/GUIA-CLINICA-DEPRESION-15-Y-MAS.pdf

3. Depression [Internet]. Who.int. Disponible en: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression

4. Dalla C, Pitychoutis PM, Kokras N, Papadopoulou-Daifoti Z. Sex differences in animal models of depression and antidepressant response. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2010;106(3):226–33.

5. Albert PR. Why is depression more prevalent in women? J Psychiatry Neurosci. 2015;40(4):219–21.

6. Mundiales ES. Depresión y otros trastornos mentales comunes [Internet]. Paho.org. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34006/PAHONMH17005-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

7. De resultados SE. ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2016-2017 [Internet]. Ssmso.cl. Disponible en: https://redsalud.ssmso.cl/wp-content/uploads/2018/02/2-Resultados-ENS_MINSAL_31_01_2018-ilovepdf-compressed.pdf

8. Who.int. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42326/8479034920_spa.pdf;jsessionid=A65CD8AC0D09FDA34B5F9016B76C569A?sequence=1

9. Minsal.cl. Disponible en: https://www.minsal.cl/portal/url/item/e11791fc480273e9e040010164014e60.pdf

10. Florez J. Farmacología humana. La Villa y Corte de Madrid, España: Elsevier España; 2014

11. Saiz Ruiz J, Montes Rodríguez JM. Tratamiento farmacológico de la depresión. Rev Clin Esp. 2005;205(5):233–40.

12. Otero MJ, L. S, D. SB, A. D-G. FARMACOCINETICA CLINICA DE LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACION DE SEROTONINA [Internet]. Sefh.es. 1996 Disponible en: https://www.sefh.es/revistas/vol20/n2/73_85.PDF

13. Eid RS, Gobinath AR, Galea LAM. Sex differences in depression: Insights from clinical and preclinical studies. Prog Neurobiol. 2019;176:86–102.

14. Payne JL, Roy PS, Murphy-Eberenz K, Weismann MM, Swartz KL, McInnis MG, et al. Reproductive cycle-associated mood symptoms in women with major depression and bipolar disorder. J Affect Disord [Internet]. 2007;99(1–3):221–9. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016503270600348X

15. Deecher D, Andree TH, Sloan D, Schechter LE. From menarche to menopause: exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. Psychoneuroendocrinology [Internet]. 2008 ;33(1):3–17. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18063486/

16. LeGates TA, Kvarta MD, Thompson SM. Sex differences in antidepressant efficacy. Neuropsychopharmacology [Internet]. 2019;44(1):140–54. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1038/s41386-018-0156-z

17. Eid RS, Gobinath AR, Galea LAM. Sex differences in depression: Insights from clinical and preclinical studies. Prog Neurobiol [Internet]. 2019;176:86–102. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030100821830087X

18. Jo. C. Neill JK. Biological Basis of Sex Differences in Psychopharmacology [Internet]. Berlín, Alemania: Springer; 2011. 231–250 p. Disponible en: https://books.google.cl/books?id=vJmvIQvmu-QC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false

19. Schuch JJJ, Roest AM, Nolen WA, Penninx BWJH, de Jonge P. Gender differences in major depressive disorder: results from the Netherlands study of depression and anxiety. J Affect Disord [Internet]. 2014;156:156–63. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.011

20. Martin LA, Neighbors HW, Griffith DM. The experience of symptoms of depression in men vs women: analysis of the National Comorbidity Survey

Replication: Analysis of the national comorbidity survey replication. JAMA Psychiatry [Internet]. 2013;70(10):1100–6. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1985

21. González M, Ibáñez I, Barrera A. La rumiación, la preocupación y la orientación negativa al problema: procesos transdiagnósticos de los trastornos de ansiedad, de la conducta alimentaria y del estado de ánimo. Acta Colomb Psicol [Internet]. 2017;30–41. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/acp/v20n2/es_0123-9155-acp-20-02-00042.pdf

22. Marcus SM, Kerber KB, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg A, Balasubramani GK, et al. Sex differences in depression symptoms in treatment-seeking adults: confirmatory analyses from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression study. Compr Psychiatry [Internet]. 2008;49(3):238–46. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsych.2007.06.012

23. Fava M, Rush AJ, Trivedi MH, Nierenberg AA, Thase ME, Sackeim HA, et al. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. Psychiatr Clin North Am [Internet]. 2003;26(2):457–94, x. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/s0193-953x(02)00107-7

24. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. Trends Immunol [Internet]. 2006;27(1):24–31. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471490605002887

25. Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. Psychol Bull [Internet]. 2014 ;140(3):774–815. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24417575/

26. Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. Brain Behav Immun [Internet]. 2007;21(7):901–12. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17475444/

27. Slavich GM, Sacher J. Stress, sex hormones, inflammation, and major depressive disorder: Extending Social Signal Transduction Theory of Depression to account for sex differences in mood disorders. Psychopharmacology (Berl) [Internet]. 2019 ;236(10):3063–79. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s00213-019-05326-9

28. Thomas MP, Potter BVL. The structural biology of oestrogen metabolism. J Steroid Biochem Mol Biol [Internet]. 2013;137:27–49. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076012002749

29. Kovats S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. Cell Immunol [Internet]. 2015 ;294(2):63–9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25682174/

30. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. Nat Rev Immunol [Internet]. 2016 ;16(10):626–38. Disponible en: https://www.nature.com/articles/nri.2016.90

31. Berger A. Science commentary: Th1 and Th2 responses: what are they? BMJ [Internet]. 2000 ;321(7258):424–424. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10938051/

32. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. Endocr Rev [Internet]. 2007 ;28(5):521–74. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17640948/

33. Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. Hum Reprod Update [Internet]. 2005 ;11(4):411–23. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15817524/

34. Barbieri RL. The endocrinology of the menstrual cycle. Methods Mol Biol [Internet]. 2014 ;1154:145–69. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24782009/

35. Morel Y, Roucher F, Plotton I, Goursaud C, Tardy V, Mallet D. Evolution of steroids during pregnancy: Maternal, placental and fetal synthesis. Ann Endocrinol (Paris) [Internet]. 2016 ;77(2):82–9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27155772/

36. Butts CL, Shukair SA, Duncan KM, Bowers E, Horn C, Belyavskaya E, et al. Progesterone inhibits mature rat dendritic cells in a receptor-mediated fashion. Int Immunol [Internet]. 2007 ;19(3):287–96. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17289656/

37. Jones SC, Brahmakshatriya V, Huston G, Dibble J, Swain SL. TLR-activated dendritic cells enhance the response of aged naive CD4 T cells via an IL-6-dependent mechanism. J Immunol [Internet]. 2010 ;185(11):6783–94. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20980632/

38. Hardy DB, Janowski BA, Corey DR, Mendelson CR. Progesterone receptor plays a major antiinflammatory role in human myometrial cells by antagonism of nuclear factor-kappaB activation of cyclooxygenase 2 expression. Mol Endocrinol [Internet]. 2006 ;20(11):2724–33. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16772530/

39. Menzies FM, Henriquez FL, Alexander J, Roberts CW. Selective inhibition and augmentation of alternative macrophage activation by progesterone: Macrophage activation by progesterone. Immunology [Internet]. 2011 ;134(3):281–91. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21977998/

40. du Toit T, Swart AC. Inefficient UGT-conjugation of adrenal 11β-hydroxyandrostenedione metabolites highlights C11-oxy C19 steroids as the predominant androgens in prostate cancer. Mol Cell Endocrinol [Internet]. 2018 ;461:265–76. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278929/
41. Klein SL. The effects of hormones on sex differences in infection: from genes to behavior. Neurosci Biobehav Rev [Internet]. 2000 ;24(6):627–38. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10940438/

42. Gundlah C, Lu NZ, Mirkes SJ, Bethea CL. Estrogen receptor beta (ERbeta) mRNA and protein in serotonin neurons of macaques. Brain Res Mol Brain Res [Internet]. 2001;91(1–2):14–22. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11457488/

43. Mitra SW, Hoskin E, Yudkovitz J, Pear L, Wilkinson HA, Hayashi S, et al. Immunolocalization of estrogen receptor beta in the mouse brain: comparison with estrogen receptor alpha. Endocrinology [Internet]. 2003 ;144(5):2055–67. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12697714/
44. Brinton RD, Thompson RF, Foy MR, Baudry M, Wang J, Finch CE, et al. Progesterone receptors: form and function in brain. Front Neuroendocrinol [Internet]. 2008 ;29(2):313–39. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18374402/

45. Barth C, Villringer A, Sacher J. Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods. Front Neurosci [Internet]. 2015 ;9:37. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25750611/

46. Gulinello M, Gong QH, Li X, Smith SS. Short-term exposure to a neuroactive steroid increases α4 GABAA receptor subunit levels in association with increased anxiety in the female rat. Brain Res [Internet]. 2001 ;910(1–2):55–66. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11489254/

47. Krebs CJ, Jarvis ED, Chan J, Lydon JP, Ogawa S, Pfaff DW. A membrane-associated progesterone-binding protein, 25-Dx, is regulated by progesterone in brain regions involved in female reproductive behaviors. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2000 ;97(23):12816–21. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11070092/

48. Singh M. Ovarian hormones elicit phosphorylation of Akt and extracellular-signal regulated kinase in explants of the cerebral cortex. Endocrine [Internet]. 2001 ;14(3):407–15. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11444439/

49. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 2006 ;63(4):375–82. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16585466/

50. Frokjaer VG, Pinborg A, Holst KK, Overgaard A, Henningsson S, Heede M, et al. Role of serotonin transporter changes in depressive responses to sex-steroid hormone manipulation: A positron emission tomography study. Biol Psychiatry [Internet]. 2015 ;78(8):534–43. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26004162/

51. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. Nat Rev Neurosci [Internet]. 2009;10(6):434–45. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19401723/

52. Padda J, Khalid K, Hitawala G, Batra N, Pokhriyal S, Mohan A, et al. Depression and its effect on the menstrual cycle. Cureus [Internet]. 2021;13(7):e16532. Disponible en: http://dx.doi.org/10.7759/cureus.16532

53. Duval F, Martine Jautz-Duval MA, González F, Rabia H. Bases neurobiológicas de vulnerabilidad psiquiátrica a lo largo de las etapas de la vida hormonal de la mujer. Rev chil neuro-psiquiatr [Internet]. 2010;48(4):292–306. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272010000500005

54. Freeman EW, Sammel MD, Boorman DW, Zhang R. Longitudinal pattern of depressive symptoms around natural menopause. JAMA Psychiatry [Internet]. 2014;71(1):36–43. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24227182/

55. Vega-Rivera NM, Fernández-Guasti JA, Bernabé Ramírez-Rodríguez G, Castro-García M, Estrada-Camarena E. Regulación de la neurogénesis hipocámpica por los estrógenos: su relación con la depresión [Internet]. Org.mx. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/pdf/sm/v35n6/v35n6a11.pdf

56. Capdevila N, Segundo MJ. Estrés. Offarm [Internet]. 2005 ;24(8):96–104. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-estres-13078580

57. Duval F, González F, Rabia H. Neurobiología del estrés. Rev chil neuro-psiquiatr [Internet]. 2010 ;48(4):307–18. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272010000500006

58. Hiroi R, Lacagnina AF, Hinds LR, Carbone DG, Uht RM, Handa RJ. The androgen metabolite, 5α-androstane-3β,17β-diol (3β-diol), activates the oxytocin promoter through an estrogen receptor-β pathway. Endocrinology [Internet]. 2013;154(5):1802–12. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/en.2012-2253

59. Bingham B, Viau V. Neonatal gonadectomy and adult testosterone replacement suggest an involvement of limbic arginine vasopressin and androgen receptors in the organization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Endocrinology [Internet]. 2008;149(7):3581–91. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18403478/

60. Frick KM, editor. Estrogens and memory: Basic research and Clinical Implications. Oxford University Press; 2020.

61. Shores MM, Sloan KL, Matsumoto AM, Moceri VM, Felker B, Kivlahan DR. Increased incidence of diagnosed depressive illness in hypogonadal older men. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 2004;61(2):162–7. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/481955

62. Almeida OP. Sex playing with the mind: effects of oestrogen and testosterone on moon and cognition. Arq Neuropsiquiatr [Internet]. 1999;57(3A):701–6. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10667301/

63. Sumner BE, Fink G. Testosterone as well as estrogen increases serotonin2A receptor mRNA and binding site densities in the male rat brain. Brain Res Mol Brain Res [Internet]. 1998;59(2):205–14. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169328X9800148X

64. Fink G, Sumner B, Rosie R, Wilson H, McQueen J. Androgen actions on central serotonin neurotransmission: relevance for mood, mental state and memory. Behav Brain Res [Internet]. 1999;105(1):53–68. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432899000820

65. Biver F, Wikler D, Lotstra F, Damhaut P, Goldman S, Mendlewicz J. Serotonin 5-HT2 receptor imaging in major depression: focal changes in orbito-insular cortex. Br J Psychiatry [Internet]. 1997;171:444–8. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9463603/

66. Rosier A, Dupont P, Peuskens J, Bormans G, Vandenberghe R, Maes M, et al. Visualisation of loss of 5-HT2A receptors with age in healthy volunteers using [18F]altanserin and positron emission tomographic imaging. Psychiatry Res Neuroimaging [Internet]. 1996;68(1):11–22. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9027929/

67. Sullivan GM, Gorman JM. The use of thyroid hormones in mood disorders. Psychiatr Ann [Internet]. 2000;30(2):129–36. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3928/0048-5713-20000201-07

68. Young EA, Kornstein SG, Marcus SM, Harvey AT, Warden D, Wisniewski SR, et al. Sex differences in response to citalopram: a STAR*D report. J Psychiatr Res [Internet]. 2009;43(5):503–11. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.07.002

69. Berlanga C, Flores-Ramos M. Different gender response to serotonergic and noradrenergic antidepressants. A comparative study of the efficacy of citalopram and reboxetine. J Affect Disord [Internet]. 2006;95(1–3):119–23. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2006.04.029

70. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. Am J Psychiatry [Internet]. 2000;157(9):1445–52. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1445

71. Naito S, Sato K, Yoshida K, Higuchi H, Takahashi H, Kamata M, et al. Gender differences in the clinical effects of fluvoxamine and milnacipran in Japanese major depressive patients. Psychiatry Clin Neurosci [Internet]. 2007;61(4):421–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1819.2007.01679.x

72. Martényi F, Dossenbach M, Mraz K, Metcalfe S. Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double-blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrinergic reuptake inhibition profile. Eur Neuropsychopharmacol [Internet]. 2001;11(3):227–32. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/s0924-977x(01)00089-x

73. Kornstein SG, Clayton AH, Soares CN, Padmanabhan SK, Guico-Pabia CJ. Analysis by age and sex of efficacy data from placebo-controlled trials of desvenlafaxine in outpatients with major depressive disorder. J Clin

Psychopharmacol [Internet]. 2010;30(3):294–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181dcb594

74. Planchez B, Surget A, Belzung C. Animal models of major depression: drawbacks and challenges. J Neural Transm (Vienna) [Internet]. 2019 [citado el 24 de noviembre de 2022];126(11):1383–408. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s00702-019-02084-y

75. Wang Q, Timberlake MA II, Prall K, Dwivedi Y. The recent progress in animal models of depression. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry [Internet]. 2017 [citado el 24 de noviembre de 2022];77:99–109. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.008

76. Deussing JM. Animal models of depression. Drug Discov Today Dis Models [Internet]. 2006;3(4):375–83. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1740675706000661

77. Song J, Kim Y-K. Animal models for the study of depressive disorder. CNS Neurosci Ther [Internet]. 2021;27(6):633–42. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/cns.13622

78. Sferrazza C. The basics of depression testing in rodents [Internet]. Maze Engineers. 2017. Disponible en: https://conductscience.com/maze/depression-testing-in-rodents/

79. Gururajan A, Reif A, Cryan JF, Slattery DA. The future of rodent models in depression research. Nat Rev Neurosci [Internet]. 2019 ;20(11):686–701. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41583-019-0221-6

80. Kraeuter A-K, Guest PC, Sarnyai Z. The forced swim test for depression-like behavior in rodents. Methods Mol Biol [Internet]. 2019;1916:75–80. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_5

81. Mir FR, Rivarola MA. Sex differences in anxiety and depression: What can (and cannot) preclinical studies tell us? Sexes [Internet]. 2022 [citado el 10 de diciembre de 2022];3(1):141–63. Disponible en: https://www.mdpi.com/2411-5118/3/1/12

82. Engineers M. Animal models of depression [Internet]. Maze Engineers. 2017. Disponible en: https://conductscience.com/maze/animal-models-of-depression/

83. Ma L, Xu Y, Jiang W, Li Y, Zhang X, Wang G, et al. Sex differences in antidepressant effect of sertraline in transgenic mouse models. Front Cell

Neurosci [Internet]. 2019;13:24. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2019.00024

84. Fernández-Guasti A, Olivares-Nazario M, Reyes R, Martínez-Mota L. Sex and age differences in the antidepressant-like effect of fluoxetine in the forced swim test. Pharmacol Biochem Behav [Internet]. 2017;152:81–9. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305716300107

85. Álvarez Silva A, Fernández-Guasti A. Does the antidepressant-like effect of mirtazapine and venlafaxine differ between male and female rats? Salud Ment (Mex) [Internet]. 2020;43(1):3–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.17711/sm.0185-3325.2020.002

86. Estrada-Camarena E, Fernández-Guasti A, López-Rubalcava C. Interaction between estrogens and antidepressants in the forced swimming test in rats. Psychopharmacology (Berl) [Internet]. 2004;173(1–2):139–45. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14730416/

87. Bekker MHJ, van Mens-Verhulst J. Anxiety disorders: Sex differences in prevalence, degree, and background, but gender-neutral treatment. Gend Med [Internet]. 2007;4:S178–93. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18156102/

88. stress during the estrous cycle in the rat. Endocrinology [Internet];129(5):2503–11. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1657578/

89. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. Stress [Internet]. 2017;20(5):476–94. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1080/10253890.2017.1369523

90. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. Nat Rev Neurosci [Internet]. 2009;10(6):397–409. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19469025/

91. de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. Nat Rev Neurosci [Internet]. 2005;6(6):463–75. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15891777/

92. Le Mevel JC, Abitbol S, Beraud G, Maniey J. Temporal changes in plasma adrenocorticotropin concentration after repeated neurotropic stress in male and female rats. Endocrinology [Internet]. 1979;105(3):812–7. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/223834/

93. Williams TD, Carter DA, Lightman SL. Sexual dimorphism in the posterior pituitary response to stress in the rat. Endocrinology [Internet]. 1985;116(2):738–40. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3967625/

94. Lalmansingh AS, Uht RM. Estradiol regulates corticotropin-releasing hormone gene (crh) expression in a rapid and phasic manner that parallels estrogen receptor-alpha and -beta recruitment to a 3',5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate regulatory region of the proximal crh promoter. Endocrinology [Internet]. 2008;149(1):346–57. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17947358/

95. Miller WJS, Suzuki S, Miller LK, Handa R, Uht RM. Estrogen receptor (ER)beta isoforms rather than ERalpha regulate corticotropin-releasing hormone promoter activity through an alternate pathway. J Neurosci [Internet]. 2004;24(47):10628–35. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15564578/

96. Figueiredo HF, Dolgas CM, Herman JP. Stress activation of cortex and hippocampus is modulated by sex and stage of estrus. Endocrinology [Internet]. 2002;143(7):2534–40. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12072385/

97. Turner BB, Weaver DA. Sexual dimorphism of glucocorticoid binding in rat brain. Brain Res [Internet]. 1985;343(1):16–23. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4041850/

98. Turner BB. Sex difference in glucocorticoid binding in rat pituitary is estrogen dependent. Life Sci [Internet]. 1990;46(19):1399–406. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2161067/

99. Karandrea D, Kittas C, Kitraki E. Contribution of sex and cellular context in the regulation of brain corticosteroid receptors following restraint stress. Neuroendocrinology [Internet]. 2000;71(6):343–53. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10878496/

100. Karandrea D, Kittas C, Kitraki E. Forced swimming differentially affects male and female brain corticosteroid receptors. Neuroendocrinology [Internet]. 2002;75(4):217–26. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11979052/

101. Levine AB, Levine LM, Levine TB. Posttraumatic stress disorder and cardiometabolic disease. Cardiology [Internet]. 2014;127(1):1–19. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24157651/

102. Heck AL, Handa RJ. Sex differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis' response to stress: an important role for gonadal hormones. Neuropsychopharmacology [Internet]. 2019;44(1):45–58. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41386-018-0167-9

103. Viau V, Meaney MJ. Variations in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress during the estrous cycle in the rat. Endocrinology [Internet]. 1991;129(5):2503–11. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1657578/

104. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. Compr Physiol [Internet]. 2016;6(2):603–21. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/cphy.c150015

105. Seale JV, Wood SA, Atkinson HC, Harbuz MS, Lightman SL. Gonadal steroid replacement reverses gonadectomy-induced changes in the corticosterone pulse profile and stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity of male and female rats. J Neuroendocrinol [Internet]. 2004;16(12):989–98. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15667454/

106. Figueiredo HF, Ulrich-Lai YM, Choi DC, Herman JP. Estrogen potentiates adrenocortical responses to stress in female rats. Am J Physiol Endocrinol Metab [Internet]. 2007;292(4):E1173-82. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00102.2006

107. Larkin JW, Binks SL, Li Y, Selvage D. The role of oestradiol in sexually dimorphic hypothalamic-pituitary-adrena axis responses to intracerebroventricular ethanol administration in the rat. J Neuroendocrinol [Internet].;22(1):24–32. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19912475/

108. Kitay JI. Pituitary-adrenal function in the rat after gonadectomy and gonadal hormone replacement. Endocrinology [Internet].;73(2):253–60. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14076206/

109. Burgess LH, Handa RJ. Estrogen-induced alterations in the regulation of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor messenger RNA expression in the female rat anterior pituitary gland and brain. Mol Cell Neurosci

[Internet].;4(2):191–8. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19912922/

110. Seale JV, Wood SA, Atkinson HC, Bate E, Lightman SL, Ingram CD, et al. Gonadectomy reverses the sexually diergic patterns of circadian and stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in male and female rats. J Neuroendocrinol [Internet]. 2004;16(6):516–24. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15189326/

111. Viau V, Meaney MJ. Testosterone-dependent variations in plasma and intrapituitary corticosteroid binding globulin and stress hypothalamic-pituitary-adrenal activity in the male rat. J Endocrinol [Internet]. 2004;181(2):223–31. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128271/

112. Handa RJ, Kudwa AE, Donner NC, McGivern RF, Brown R. Central 5-alpha reduction of testosterone is required for testosterone's inhibition of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis response to restraint stress in adult male rats. Brain Res [Internet]. 2013;1529:74–82. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2013.07.021

113. Viau V, Lee P, Sampson J, Wu J. A testicular influence on restraint-induced activation of medial parvocellular neurons in the paraventricular nucleus in the male rat. Endocrinology [Internet];144(7):3067–75. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12810563/

114. Lund TD, Munson DJ, Haldy ME, Handa RJ. Androgen inhibits, while oestrogen enhances, restraint-induced activation of neuropeptide neurones in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. J Neuroendocrinol [Internet]. 2004 ;16(3):272–8. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15049858/

115. Bigos KL, Pollock BG, Stankevich BA, Bies RR. Sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants: an updated review. Gend Med [Internet]. 2009;6(4):522–43. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.genm.2009.12.004

116. Damoiseaux VA, Proost JH, Jiawan VCR, Melgert BN. Sex differences in the pharmacokinetics of antidepressants: influence of female sex hormones and oral contraceptives. Clin Pharmacokinet [Internet]. 2014;53(6):509–19. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24859034/

117. Kokras N, Dalla C, Papadopoulou-Daifoti Z. Sex differences in pharmacokinetics of antidepressants. Expert Opin Drug Metab Toxicol

[Internet].;7(2):213–26. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21192772/

118. Bies RR, Bigos KL, Pollock BG. Gender differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants. J Gend Specif Med. 2003;6(3):12–20.

119. Palomba S, Di Cello A, Riccio E, Manguso F, La Sala GB. Ovarian function and gastrointestinal motor activity. Minerva Endocrinol [Internet]. 2011];36(4):295–310. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22322653/

120. Young E, Korszun A. Sex, trauma, stress hormones and depression. Mol Psychiatry [Internet]. 2010;15(1):23–8. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19773810/

121. Tajima-Pozo K, Montes-Montero A, Güemes I, González-Vives S, Díaz-Marsá M, Carrasco JL. Aportaciones de los tests de supresión de cortisol al conocimiento de los trastornos psiquiátricos: revisión narrativa de la literatura. Endocrinol Nutr [Internet]. 2013;60(7):396–403. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-aportaciones-tests-supresion-cortisol-al-S1575092212002744

122. Hinkelmann K, Hellmann-Regen J, Wingenfeld K, Kuehl LK, Mews M, Fleischer J, et al. Mineralocorticoid receptor function in depressed patients and healthy individuals. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry [Internet]. 2016;71:183–8. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584616301191

123. Young EA, Carlson NE, Brown MB. Twenty-four-hour ACTH and cortisol pulsatility in depressed women. Neuropsychopharmacology [Internet]. ;25(2):267–76. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11425510/

124. Young EA. Sex differences and the HPA axis: implications for psychiatric disease. J Gend Specif Med [Internet]. 1998 ;1(1):21–7. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11279849/

125. Alleva E, Santucci D. Psychosocial vs. “physical” stress situations in rodents and humans: role of neurotrophins. Physiol Behav [Internet]. 2001;73(3):313–20. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003193840100498X

126. Duman RS. Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. Neuromolecular Med [Internet]. 2004;5(1):11–25. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1385/NMM:5:1:011

127. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. Neuropsychopharmacology [Internet]. 2000;23(5):477–501. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0893133X00001597

128. Muneer A. The neurobiology of bipolar disorder: An integrated approach. Chonnam Med J [Internet]. 2016;52(1):18–37. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4068/cmj.2016.52.1.18

129. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 2000 ;57(10):925–35. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/481654

130. Kokras N, Hodes GE, Bangasser DA, Dalla C. Sex differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: An obstacle to antidepressant drug development? Br J Pharmacol [Internet]. 2019;176(21):4090–106. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/bph.14710

131. Dragoş D, Tănăsescu MD. The effect of stress on the defense systems. J Med Life. 2010;3(1):10–8.

132. Knorr U, Vinberg M, Kessing LV, Wetterslev J. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology [Internet]. 2010;35(9):1275–86. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306453010000910

133. Khan QU. Relationship of salivary cortisol level with severe depression and family history. Cureus [Internet]. 202 ;12(11):e11548. Disponible en: http://dx.doi.org/10.7759/cureus.11548

134. Hinkelmann K, Botzenhardt J, Muhtz C, Agorastos A, Wiedemann K, Kellner M, et al. Sex differences of salivary cortisol secretion in patients with major depression. Stress [Internet]. 2012 ;15(1):105–9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21790344/

135. Nandam LS, Brazel M, Zhou M, Jhaveri DJ. Cortisol and major depressive disorder-translating findings from humans to animal models and back. Front

Psychiatry [Internet]. 2019;10:974. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00974

136. Bourke CH, Harrell CS, Neigh GN. Stress-induced sex differences: adaptations mediated by the glucocorticoid receptor. Horm Behav [Internet]. 2012;62(3):210–8. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0018506X12000554

137. Kambeitz JP, Howes OD. The serotonin transporter in depression: Meta-analysis of in vivo and post mortem findings and implications for understanding and treating depression. J Affect Disord [Internet]. 2015;186:358–66. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016503271530046X

138. Jovanovic H, Lundberg J, Karlsson P, Cerin A, Saijo T, Varrone A, et al. Sex differences in the serotonin 1A receptor and serotonin transporter binding in the human brain measured by PET. Neuroimage [Internet]. 2008;39(3):1408–19. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381190700938X

139. Arango V, Underwood MD, Gubbi AV, Mann JJ. Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. Brain Res [Internet]. 1995;688(1–2):121–33. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/000689939500523S

140. Arora RC, Meltzer HY. 3H-imipramine binding in the frontal cortex of suicides. Psychiatry Res [Internet]. 1989;30(2):125–35. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0165178189901546

141. Parsey RV, Oquendo MA, Simpson NR, Ogden RT, Van Heertum R, Arango V, et al. Effects of sex, age, and aggressive traits in man on brain serotonin 5-HT1A receptor binding potential measured by PET using [C-11]WAY-100635. Brain Res [Internet]. 2002;954(2):173–82. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899302032432

142. Frey BN, Skelin I, Sakai Y, Nishikawa M, Diksic M. Gender differences in alpha-[(11)C]MTrp brain trapping, an index of serotonin synthesis, in medication-free individuals with major depressive disorder: a positron emission tomography study. Psychiatry Res [Internet]. 2010;183(2):157–66. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20630715/

143. Sakai Y, Nishikawa M, Leyton M, Benkelfat C, Young SN, Diksic M. Cortical trapping of alpha-[(11)C]methyl-l-tryptophan, an index of serotonin synthesis, is lower in females than males. Neuroimage [Internet]. 2006 [citado el 21 de diciembre de 2022];33(3):815–24. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16996279/

144. Domínguez R, Cruz-Morales SE, Carvalho MC, Xavier M, Brandao ML. Sex differences in serotonergic activity in dorsal and median raphe nucleus. Physiol Behav [Internet]. 2003;80(2–3):203–10. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031938403002798

145. Drossopoulou G, Antoniou K, Kitraki E, Papathanasiou G, Papalexi E, Dalla C, et al. Sex differences in behavioral, neurochemical and neuroendocrine effects induced by the forced swim test in rats. Neuroscience [Internet]. 2004;126(4):849–57. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452204003380

146. Stock HS, Ford K, Wilson MA. Gender and gonadal hormone effects in the olfactory bulbectomy animal model of depression. Pharmacol Biochem Behav [Internet]. 2000;67(1):183–91. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009130570000318X

147. Flügge G, Pfender D, Rudolph S, Jarry H, Fuchs E. 5HT1A-receptor binding in the brain of cyclic and ovariectomized female rats. J Neuroendocrinol [Internet]. 1999;11(4):243–9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10223277/

148. Pecins-Thompson M, Bethea CL. Ovarian steroid regulation of serotonin-1A autoreceptor messenger RNA expression in the dorsal raphe of rhesus macaques. Neuroscience [Internet]. 1999;89(1):267–77. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10051234/

149. Zhang L, Ma W, Barker JL, Rubinow DR. Sex differences in expression of serotonin receptors (subtypes 1A and 2A) in rat brain: a possible role of testosterone. Neuroscience [Internet]. 1999;94(1):251–9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10613515/

150. Birzniece V, Johansson IM, Wang MD, Seckl JR, Bäckström T, Olsson T. Serotonin 5-HT(1A) receptor mRNA expression in dorsal hippocampus and raphe nuclei after gonadal hormone manipulation in female rats. Neuroendocrinology [Internet]. 2001;74(2):135–42. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11474221/

151. Frankfurt M, McKittrick CR, Mendelson SD, McEwen BS. Effect of 5,7-dihydroxytryptamine, ovariectomy and gonadal steroids on serotonin receptor binding in rat brain. Neuroendocrinology [Internet]. 1994;59(3):245–50. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8159274/

152. Robichaud M, Debonnel G. Oestrogen and testosterone modulate the firing activity of dorsal raphe nucleus serotonergic neurones in both male and female rats. J Neuroendocrinol [Internet]. 2005;17(3):179–85. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15796770/

153. Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, Leyton M, Mzengeza S, de Montigny C, et al. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1997;94(10):5308–13. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9144233/

154. Arango V, Underwood MD, Boldrini M, Tamir H, Kassir SA, Hsiung S, et al. Serotonin 1A receptors, serotonin transporter binding and serotonin transporter mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims. Neuropsychopharmacology [Internet]. 2001;25(6):892–903. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11750182/

155. Lu NZ, Bethea CL. Ovarian steroid regulation of 5-HT1A receptor binding and G protein activation in female monkeys. Neuropsychopharmacology [Internet]. 2002;27(1):12–24. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12062903/

156. Castro ME, Diaz A, del Olmo E, Pazos A. Chronic fluoxetine induces opposite changes in G protein coupling at pre and postsynaptic 5-HT1A receptors in rat brain. Neuropharmacology [Internet]. 2003;44(1):93–101. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12559126/

157. Le Poul E, Boni C, Hanoun N, Laporte AM, Laaris N, Chauveau J, et al. Differential adaptation of brain 5-HT1A and 5-HT1B receptors and 5-HT transporter in rats treated chronically with fluoxetine. Neuropharmacology [Internet]. 2000;39(1):110–22. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10665824/

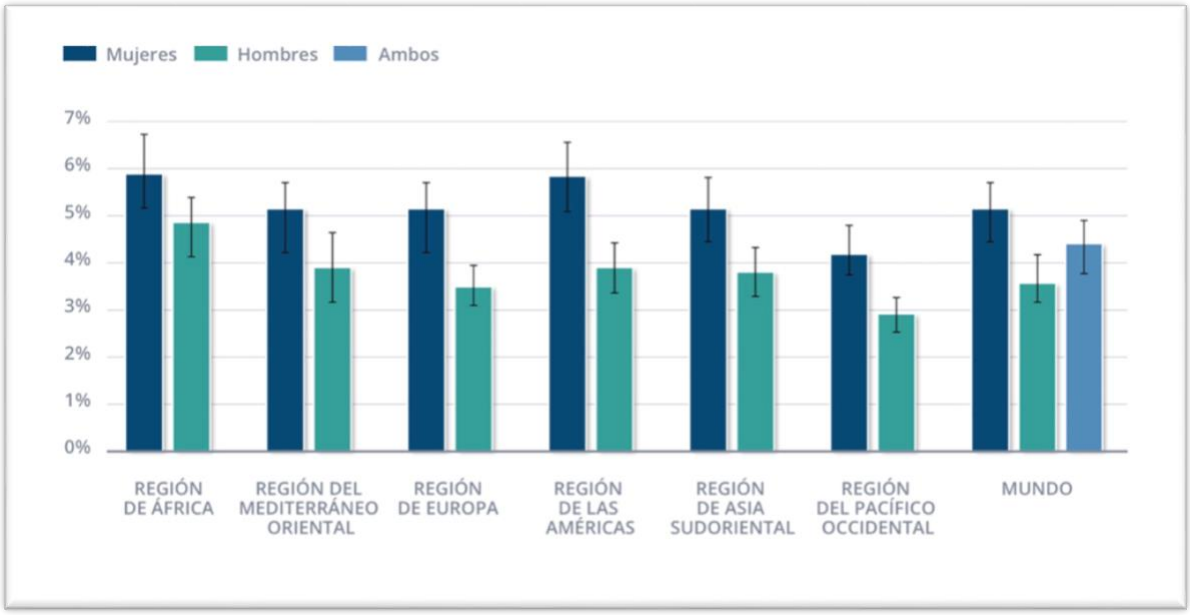
158. Nishi K, Kanemaru K, Diksic M. A genetic rat model of depression, Flinders sensitive line, has a lower density of 5-HT(1A) receptors, but a higher density of 5-HT(1B) receptors, compared to control rats. Neurochem Int [Internet].

2009;54(5–6):299–307. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19121358/

159. Kaufman J, Sullivan GM, Yang J, Ogden RT, Miller JM, Oquendo MA, et al. Quantification of the serotonin 1A receptor using PET: Identification of a potential biomarker of major depression in males. Neuropsychopharmacology [Internet]. 2015;40(7):1692–9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25578798/

ANEXOS

ANEXO 1 : PREVALENCIA DE LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS POR REGIÓN A NIVEL MUNDIAL

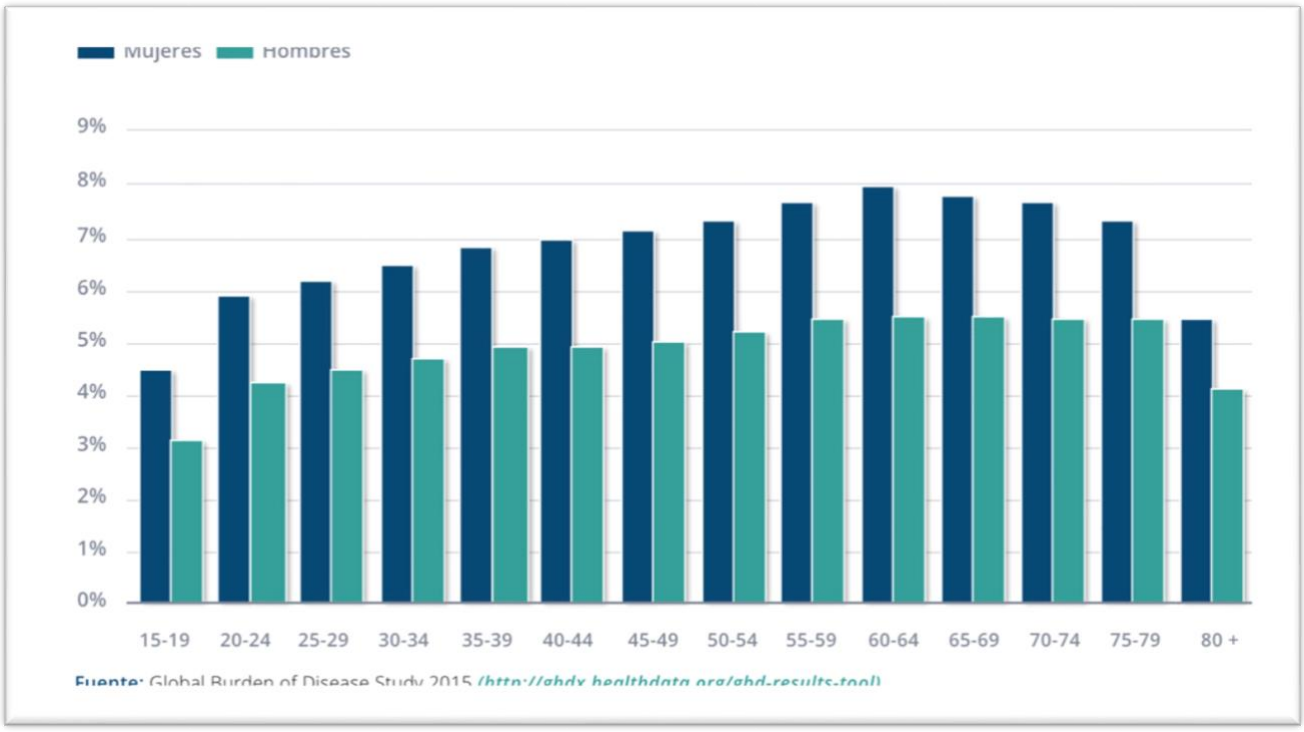


En este gráfico se puede observar que la depresión es más común en las mujeres (5,1%) en comparación con los hombres (3,6%).

La prevalencia varía según la región, observándose una prevalencia menor del 2,6% en los hombres de la región del Pacífico Occidental a una prevalencia del 5,9% en las mujeres de la región de África.

El número total estimado de personas con depresión aumentó en 18,4% entre el 2005 y el 2015, lo que refleja el crecimiento general de la población mundial, así como un aumento proporcional de los grupos etarios. [6]

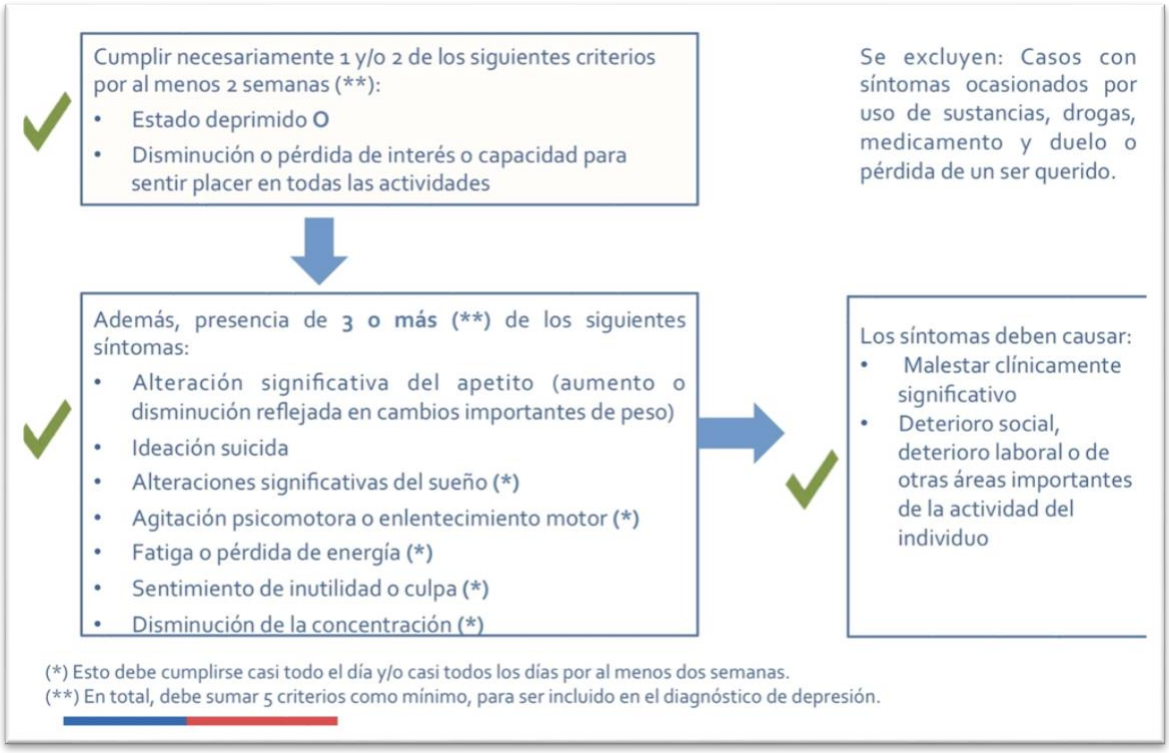
ANEXO 2 : PREVALENCIA MUNDIAL DE LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS POR EDAD Y SEXO



Podemos observar que las tasas de prevalencia varían según la edad y alcanzan su punto máximo en la edad más adulta (por encima de 7,5% en mujeres de edades comprendidas entre los 55 y 74 años, y por encima de 5,5% en hombres).

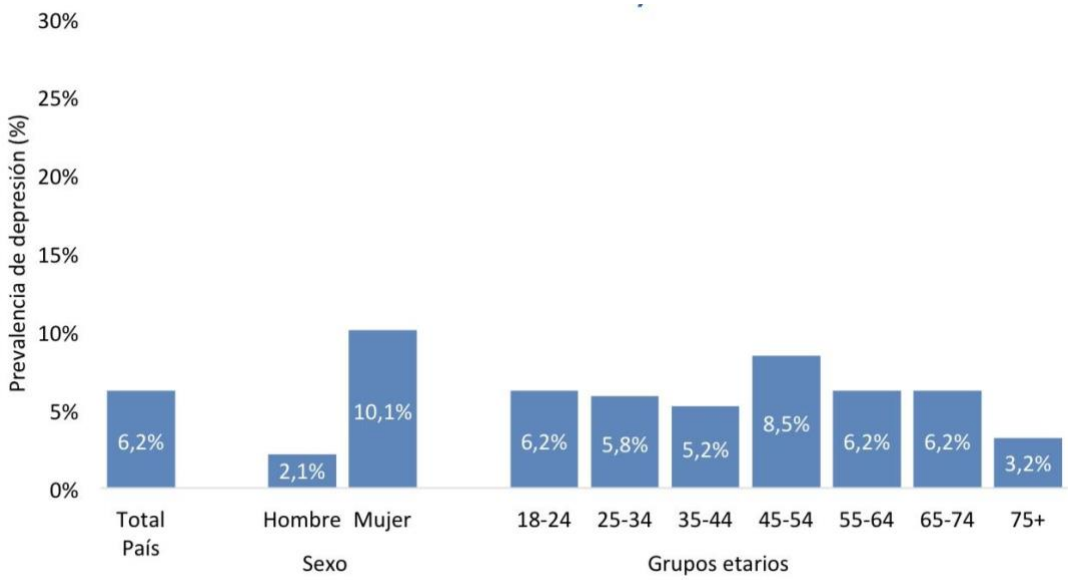
La depresión también ocurre en niños y adolescentes menores de 15 años, pero en un grado menor que en los grupos de mayor edad.[6]

ANEXO 3 : DIAGRAMA DE DIAGNOSTICO DE DEPRESIÓN MAYOR REALIZADO EN LA ENCUESTA NACIONAL DE SALUD (ENS) EN CHILE, AÑO 2016-2017.



Para poder ser incluido en esta encuesta, los pacientes tienen que aprobar los criterios de inclusión para ver si presentan depresión mayor. En esta encuesta realizaron un diagrama para diagnosticar depresión según los criterios CIDI-DSM IV.[7]

ANEXO 4 : Prevalencia de la depresión según sexo y edad en los últimos 12 meses'', encuesta nacional en salud (ENS) realizada en Chile, año 2016-2017.

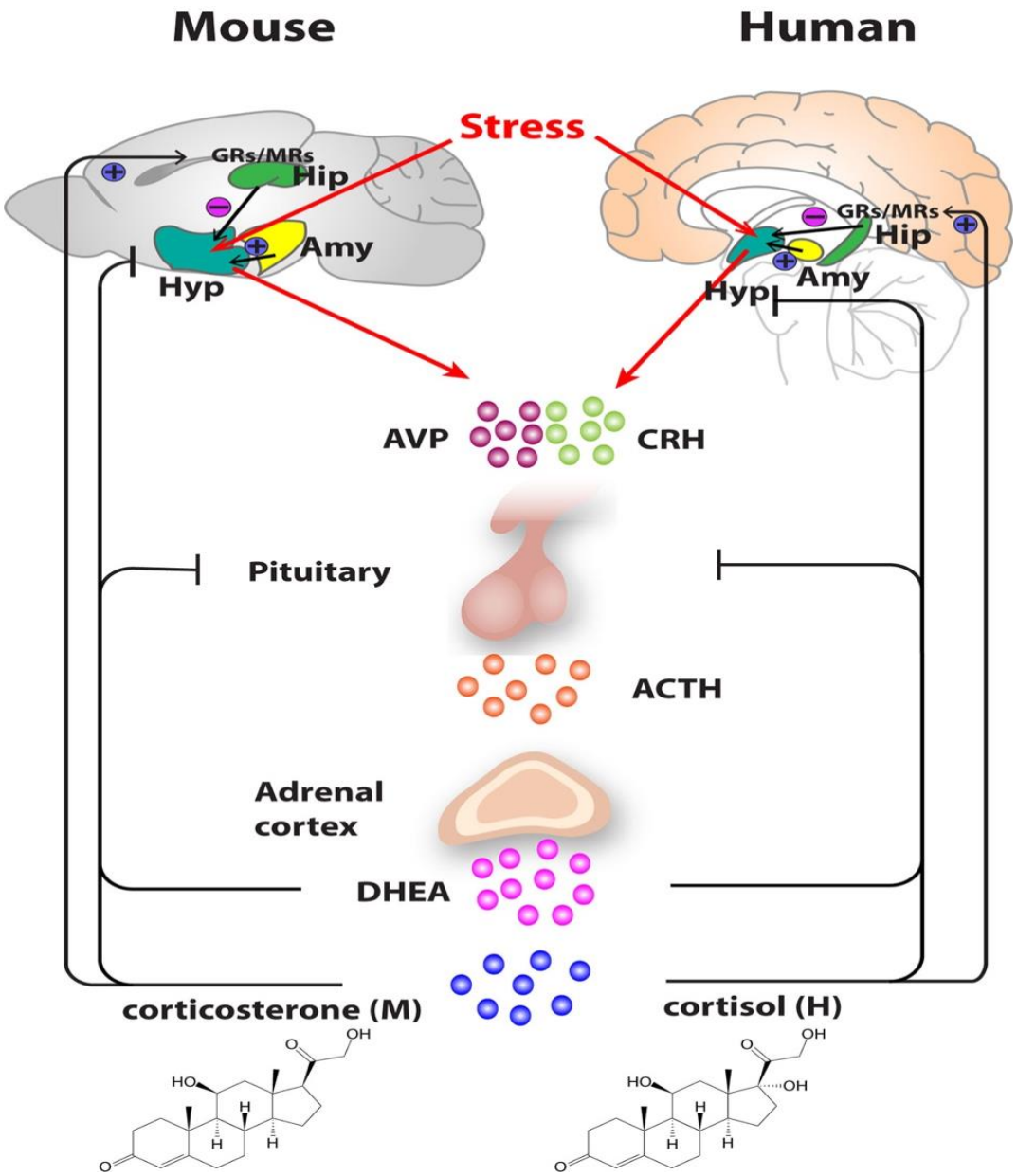


En esta encuesta de todo el país solo el 6,2% de los participantes fueron diagnosticados con depresión según el diagrama de diagnóstico de depresión mayor. De ese 6,2%, al dividirlos según sexo, existe una marcada prevalencia de depresión mayor en las mujeres (10,1%) en comparación con los hombres (2,1%). Según el departamento de Epidemiología de Chile, en este estudio se observan diferencias estadísticamente significativas según sexo (p=0,001), por el contrario, no se observaron diferencias estadísticamente significativas según grupo etario (p=0.248). [7]

ANEXO 5 : Sintomatología que debe presentar un paciente para ser diagnosticado con depresión mayor según el criterio de diagnóstico DSM-IV[9] y CIE-10.[8]

DSM-IV	CDI-10
(1) Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi todos los días, indicado por el sujeto (ej. Sentirse triste o vacío) u observado por otros (ej. Apariencia llorosa).	(1) Pérdida de interés o capacidad para disfrutar importantes, en actividades que normalmente eran placenteras.
(2) Marcada disminución del interés o del placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (señalada por el sujeto o por la observación de otros)	(2) Ausencia de reacciones emocionales ante acontecimientos o actividades que normalmente provocan una respuesta emocional.
(3) Pérdida significativa de peso sin estar a dieta o aumento significativo de peso (ej. variación del 5% del peso corporal en un mes), o bien una disminución o aumento del apetito casi todos los días.	(3) Pérdida de peso (5% o más del peso corporal en el último mes)
(4) Insomnio o hipersomnia casi todos los días.	(4) Despertarse en la mañana dos o mas horas antes de la hora habitual.
(5) Agitación o retraso psicomotor, casi todos los días (observado por otros, no simplemente la sensación subjetiva de cansancio o de estar enlentecido).	(5) Presencia objetiva de enlentecimiento psicomotor o agitación (observada o referida por terceras personas)
(6) Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.	(6) Pérdida marcada de apetito
(7) Sentimientos de desvalorización o de culpa excesiva inapropiados (que pueden ser delirantes) casi todos los días.	(7) Empeoramiento matutino del humor depresivo.
(8) Menor capacidad de pensar o concentrarse, o indecisión casi todos los días (señalada por el sujeto o por la observación de otros).	(8) Notable disminución del líbido.
(9) Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor de morir), ideación suicida recurrente sin plan específico o un intento de suicidio o un plan de suicidio específico.	

ANEXO 6: Organización del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA) en ratones y humanos.



https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2019.00974/full

Tanto en ratones como en humanos, el estrés conduce a la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la arginina vasopresina (AVP) del hipotálamo, lo que posteriormente estimula la secreción de hormona

adrenocorticotrópica (ACTH) de la glándula pituitaria. La ACTH transportada a *través de* la sangre a la corteza suprarrenal de la glándula suprarrenal estimula la síntesis y secreción de glucocorticoides, principalmente corticosterona, en ratones y cortisol en humanos, así como la secreción de otros esteroides principales deshidroepiandrosterona (DHEA). Los glucocorticoides regulan su propia secreción *a través de* un mecanismo de control de retroalimentación negativa *a través de* los receptores mineralocorticoides (MR) y glucocorticoides (GR) a nivel del hipocampo, el hipotálamo y la glándula pituitaria. Los RM, que tienen una alta afinidad por los glucocorticoides endógenos, se encuentran principalmente en el hipocampo y determinan la actividad basal del eje HPA. Por el contrario, la activación de los GR al unirse a los glucocorticoides en el hipocampo, el hipotálamo y la hipófisis conduce a una retroalimentación inhibitoria sobre el hipotálamo para controlar la respuesta al estrés. Una entrada facilitadora de la amígdala al hipotálamo también desempeña un papel en la activación de la respuesta del eje HPA. Las flechas representan la estimulación y las líneas en forma de T representan la inhibición. Amy, Amygdala; Hip, Hippocampus; Hyp, Hypothalamus.