



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

EPIDEMIOLOGÍA, TRATAMIENTOS Y MODELOS DE ESTUDIO
ANIMAL DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR: UNA REVISIÓN
ACTUALIZADA.

Tesis que para obtener el título de

LICENCIADO EN BIOLOGÍA

PRESENTA:

LUIS PABLO HERRERA VIVEROS

DIRECTOR:

DR. OSWALDO TORRES RAMÍREZ

CODIRECTOR:

DR. JORGE LUIS VALENTE FLORES HERNÁNDEZ



ABRIL 2024

AGRADECIMIENTOS.

A Dios.

Al Dr. Oswaldo Torres Ramírez.

Al Dr. Jorge Luis Valente Flores Hernández.

A la Mtra. Erika Lorena Arroyos Ríos.

Al Dr. Salvador Galicia Isasmendi.

Al Dr. Jesús Ángel Tapia López.

A todos mis profesores de la carrera, en especial a la Dra. Rosa Emilia Pérez Pérez.

DEDICATORIAS.

A mis padres Jorge Herrera S. y María del Rocío Viveros R.

A mis hermanos Jorge F. y Alfonso F.

A mi novia M. Fernanda Vázquez R.

A todos mis amigos de la carrera: Andrés Nieves, Alejandro Rossete, Kevin Ventura, Fernanda Armenta, Jimena Portillo, Guadalupe Vázquez, Briseida Games, Ricardo Robles, M. Fernanda Bustamante, R. Hallel Aquino, Alejandro Rodríguez, Alan J. Ramírez, Alan Jimenes y Gerardo G. Demeneghi.

ÍNDICE DE CONTENIDO.

| | |
|---|----|
| ABREVIATURAS..... | 12 |
| GLOSARIO..... | 18 |
| RESUMEN..... | 21 |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 22 |
| 2. MARCO TEÓRICO..... | 25 |
| 2.1 Sistema nervioso central..... | 25 |
| 2.2 Trastornos depresivos..... | 27 |
| 2.3 Trastorno depresivo mayor..... | 27 |
| 2.3.1 Episodio depresivo mayor..... | 28 |
| 2.4 Diagnóstico del trastorno depresivo mayor..... | 29 |
| 2.4.1 Herramientas para el diagnóstico del trastorno depresivo mayor... 31 | |
| 2.4.2 Especificación del diagnóstico para el trastorno depresivo mayor... 33 | |
| 2.5 Principales áreas del cerebro implicadas en el trastorno depresivo mayor y etiología de este..... | 35 |
| 2.5.1 Áreas del cerebro implicadas..... | 35 |
| 2.5.2 Etiología del trastorno..... | 39 |
| 3. JUSTIFICACIÓN..... | 56 |
| 4. OBJETIVOS..... | 58 |
| 5. METODOLOGÍA..... | 59 |
| 5.1 Estrategia de búsqueda..... | 59 |
| 5.2 Selección de la literatura..... | 61 |
| 6. RESULTADOS..... | 63 |
| 6.1 Panorama epidemiológico global y nacional del trastorno depresivo mayor..... | 67 |
| 6.1.1 Panorama epidemiológico del trastorno depresivo mayor a nivel global. 67 | |
| 6.1.2 Panorama epidemiológico del trastorno depresivo mayor a nivel nacional..... | 75 |
| 6.2 Tratamientos del trastorno depresivo mayor..... | 85 |
| 6.2.1 Tratamientos farmacológicos..... | 85 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 6.2.2 | Tratamientos no farmacológicos..... | 124 |
| 6.3 | Modelos de estudio animal para el trastorno depresivo mayor..... | 135 |
| 7. | DISCUSIÓN..... | 173 |
| 7.1 | Panorama epidemiológico global y nacional del trastorno depresivo mayor..... | 173 |
| 7.2 | Tratamientos del trastorno depresivo mayor..... | 182 |
| 7.3 | Modelos de estudio del trastorno depresivo mayor..... | 191 |
| 8. | CONCLUSIONES..... | 198 |
| 9. | REFERENCIAS..... | 200 |
| 10. | ANEXOS..... | 246 |

ÍNDICE DE CUADROS.

| | |
|---|-----|
| 1. Síntomas asociados al criterio de diagnóstico del episodio depresivo mayor de acuerdo con el DSM-5..... | 28 |
| 2. Especificaciones del diagnóstico para los dos tipos de EDM de acuerdo con el DSM-4 y 5 | 33 |
| 3. Palabras clave empleadas para la búsqueda de información con respecto a cada tema | 59 |
| 4. Criterios de inclusión y exclusión por tema | 62 |
| 5. Resultados del número de textos encontrados inicialmente, duplicados e incluidos en la revisión | 65 |
| 6. Ejemplos de fármacos AMT y efectos adversos de estos | 87 |
| 7. Ejemplos de fármacos de acción dual y efectos adversos de estos..... | 92 |
| 8. Ejemplos de fármacos ITRM | 98 |
| 9. Ejemplos de fármacos con acción sobre el sistema glutamatérgico | 110 |
| 10. Ejemplos de fármacos con acción sobre el sistema GABAérgico..... | 114 |
| 11. Ejemplos de especies probióticas con posible acción antidepresiva..... | 130 |
| 12. Ejemplos de productos secretados por algunas especies probióticas y sus acciones antidepresivas | 13 |
| 13. Pruebas de comportamiento que se han empleado para la evaluación del comportamiento depresivo en roedores | 136 |
| 14. Evaluaciones empleadas para la determinación de un comportamiento depresivo en PNH..... | 139 |
| 15. Alteraciones producidas por el modelo de separación materna | 143 |
| 16. Fortalezas y debilidades de los modelos basados en estrés durante una etapa temprana | 146 |
| 17. Alteraciones producidas por el modelo de derrota social | 150 |

| | |
|--|-----|
| 18. Fortalezas y debilidades de los modelos basados en estrés durante la edad adulta | 151 |
| 19. Fortalezas y debilidades de los modelos farmacológicos..... | 154 |
| 20. Alteraciones producidas por el modelo de OBX..... | 156 |
| 21. Modelos de TBI | 157 |
| 22. Fortalezas y debilidades de los modelos de lesión cerebral | 158 |
| 23. Alteraciones producidas por el modelo de la cepa Wistar-Kyoto..... | 162 |
| 24. Fortalezas y debilidades de los modelos de líneas/cepas de roedores..... | 164 |
| 25. Modelos basados en el silenciamiento, expresión o sobreexpresión de genes... .. | 165 |
| 26. Regiones estimuladas o inhibidas mediante optogenética y comportamientos depresivos observados | 167 |
| 27. Fortalezas y debilidades de los modelos de administración de BCG, LPS y de la alteración de ritmos circadianos | 172 |

ÍNDICE DE FIGURAS.

| | |
|---|----|
| 1. Ubicación de las principales áreas del cerebro implicadas en el trastorno depresivo mayor..... | 38 |
| 2. Activación y regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (eje HPA). | 48 |
| 3. Diagrama de flujo que muestra las etapas de selección de la literatura y los resultados de esta | 64 |
| 4. División de los temas revisados | 66 |
| 5. Distribución por región de la OMS del número de casos (en millones) de individuos con depresión | 67 |
| 6. Prevalencia e incidencia del TDM a nivel global de acuerdo con los datos del GBD study..... | 69 |
| 7. Carga del TDM en términos de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) a nivel global desde 1990 a 2019 de acuerdo con los datos del GBD study..... | 72 |
| 8. Resultados sobre la encuesta nacional de hogares (ENH) del 2014 con respecto a la depresión en integrantes del hogar de 12 años a más. | 75 |
| 9. Prevalencia e incidencia del TDM en México de acuerdo con los datos del GBD study..... | 76 |
| 10. Mayores y menores tasas de prevalencia por década respecto a las entidades federativas de acuerdo con los datos del GBD study | 78 |
| 11. Mayores y menores tasas de incidencia por década respecto a las entidades federativas de acuerdo con los datos del GBD study..... | 78 |
| 12. Carga del TDM en términos del año de vida ajustados por discapacidad (AVAD) a nivel nacional desde 1990 a 2019 de acuerdo con los datos del GBD study..... | 80 |
| 13. Mayores y menores cargas del TDM en términos del año de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por década respecto a las entidades federativas de acuerdo con los datos del GBD study | 82 |
| 14. Número de casos de suicidio por año en México de acuerdo con el INEGI..... | 83 |

| | |
|--|-----|
| 15. Representación esquemática de los mecanismos de acción de las seis subclases de AMT..... | 87 |
| 16. Mecanismos moleculares implicados en el efecto antidepresivo de un ISRS...90 | |
| 17. Cambios en la transmisión serotoninérgica por acción de un ISRS y la vilazadona.....94 | |
| 18. Mecanismo de acción de la voritoxetina..... | 96 |
| 19. Mecanismo de acción de los PS | 103 |
| 20. Mecanismo de acción de la ketamina | 108 |
| 21. Representación esquemática de las dianas de los fármacos con acción sobre el sistema glutamatérgico..... | 109 |
| 22. Acciones en las que se ve implicado el receptor sigma-1 y que resultan ser antidepresivas | 122 |
| 23. Modelos de dolor neuropático basados en una intervención quirúrgica..... | 160 |

ABREVIATURAS.

- **1H-MRS:** espectroscopia de resonancia magnética de proteínas (*proton magnetic resonance spectroscopy*)
- **5-HT:** 5-hidroxitriptamina (serotonina)
- **5-HTP:** 5-hidroxitriptofano
- **5-MeO-DMT:** 5-metoxi-N, N-dimetiltriptamina
- **AC:** adenil ciclasa
- **ACh:** acetilcolina (*acetylcholine*)
- **AChE:** acetil colinesterasa (*acetylcholinesterase*)
- **ACTH:** hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*)
- **ADN:** ácido desoxirribonucleico
- **AMAR:** antidepresivos monoaminérgicos de acción rápida
- **AMPAR:** receptor de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (*α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*)
- **AMT:** antidepresivos monoaminérgicos típicos
- **APA:** *american psychiatric association*
- **ARNm:** ácido ribonucleico mensajero
- **ATC:** antidepresivos tricíclicos
- **ATP:** adenosín trifosfato (*adenosine triphosphate*)
- **ATV:** área tegmental ventral
- **AVAD:** años de vida ajustado por discapacidad (*Disability-Adjusted Life Year - DALY's*)
- **AVD:** años vividos con discapacidad (*Years of Life Lived with Disability – YLD's*)
- **AVP:** años de vida perdidos (*Years of Life Lost – YLL's*)
- **BCG:** bacilo de Calmette-Guerin
- **BDNF:** factor de neurotrófico derivado del cerebro (*brain-derived neurotrophic factor*)
- **Bip:** proteína de unión a inmunoglobulina (*binding immunoglobulin protein*)
- **BNST:** núcleo del lecho de la estría terminal (*bed nucleus of the stria terminalis*)
- **BR:** bacteriorodopsina (*bacteriorhodopsin*)
- **CA:** cornu ammonis
- **CaM:** Ca^{+2} /calmodulina
- **CaMK:** quinasa dependiente de Ca^{+2} /calmodulina (*Ca^{+2} /calmodulin-dependent protein kinase*)
- **CaMKII:** quinasa dependiente de Ca^{+2} /calmodulina II (*Ca^{+2} /calmodulin-dependent protein kinase II*)
- **CaMKIV:** quinasa dependiente de Ca^{+2} /calmodulina IV (*Ca^{+2} /calmodulin-dependent protein kinase IV*)
- **cAMP:** adenosín monofosfato cíclico (*cyclic adenosine monophosphate*)

- **CBD:** cannabidiol
- **CCA:** corteza cingulada anterior
- **CCDV:** canales de Ca⁺² dependientes de voltaje
- **CCI:** impacto cortical controlado (*controlled cortical impact*)
- **CCI:** lesión por constricción crónica (*chronic constriction injury*)
- **cGMP:** guanosín monofosfato cíclico (*cyclic guanosine monophosphate*)
- **ChR:** canalrodopsina (*channelrhodopsins*)
- **CION:** constricción del nervio infraorbitario (*infraorbital nerve constriction*)
- **CPF:** corteza prefrontal
- **CREB:** proteína de unión al elemento de respuesta al cAMP (*cAMP response element-binding*)
- **CRH:** hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*)
- **DA:** dopamina
- **DAG:** diacil glicerol
- **DAT:** transportador de dopamina (*dopamine transporter*)
- **DFP:** fluorofosfato de diisopropilo (*diisopropyl fluorophosphate*)
- **DMT:** N, N-dimetiltriptamina
- **DNMT:** ADN metiltransferasa (*DNA methyltransferase*)
- **DOI:** 2,5-dimetoxi-4-yodoanfetamina
- **DOM:** 2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina
- **DREADDs:** receptores de diseño activados exclusivamente por fármacos de diseño (*designer receptors exclusively activated by designer drugs*)
- **DSM-4:** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4^a*
- **DSM-5:** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5^a*
- **EA:** estrés agudo
- **EAAT2:** transportador 2 de aminoácidos excitadores (*excitatory amino acid transporter 2*)
- **EC:** estrés crónico
- **ECP:** estimulación cerebral profunda
- **EDM:** episodio depresivo mayor
- **EEAT:** transportador de aminoácidos excitadores (*excitatory amino acid transporter*)
- **eEF2:** factor 2 de elongación eucariota (*eukaryotic translation elongation factor 2*)
- **eEF2K:** quinasa del factor 2 de elongación eucariota (*eukaryotic elongation factor 2 kinase*)
- **EEG:** electroencefalografía
- **eje HPA:** eje hipotalámico-pituitario-adrenal
- **EMT:** estimulación magnética transcraneal
- **ENH:** encuesta nacional de hogares
- **ENV:** estimulación del nervio vago
- **EPMT:** prueba de laberinto elevado en cruz (*elevated plus maze test*)

- **FCA:** adyuvante completo de Freud (*Freud's complete adjuvant*)
- **FH:** fawn-hooded
- **FSL:** línea sensible de flinders (*flinders sensitive line*)
- **FST:** prueba de nado forzado (*forced swim test*)
- **FX:** *Fraxinus rhynchophylla* Hance
- **GABA:** ácido gamma(γ) aminobutírico (*gamma-aminobutyric acid*)
- **GABA_AR:** receptor GABA_A (*GABA_A receptor*)
- **GAD:** descarboxilasa de ácido glutámico (*glutamic acid decarboxylase*)
- **GBD:** *Global Burden of Disease*
- **GC:** glucocorticoides
- **GCR:** receptor de glucocorticoides (*glucocorticoid receptor*)
- **GDNF:** factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (*glial cell derived neurotrophic facto*)
- **GlyT1:** transportador de glicina I (*glycine transporter 1*)
- **HDAC:** histona deacetilasa (*histone deacetylases*)
- **IDO:** indolamina 2,3-dioxigenasa
- **IFN- γ :** interferón alfa
- **IGF:** factor de crecimiento insulínico (*insulin-like growth factors*)
- **IHME:** *institute for health metrics and evaluation*
- **IL-1:** interleucina-1
- **IL-1 β :** interleucina-1 β
- **IL-2:** interleucina-2
- **IL-4:** interleucina-4
- **IL-6:** interleucina-6
- **IL-8:** interleucina-8
- **IL-10:** interleucina-10
- **IMAO:** inhibidores de la monoamino oxidasa
- **INEGI:** instituto nacional de estadística y geografía
- **IP3:** inositol trifosfato (*inositol triphosphate*)
- **IRE1:** enzima 1 que requiere inositol (*inositol-requiring enzyme 1*)
- **IRND:** inhibidores de la recaptación de noradrenalina-dopamina
- **IRSN:** inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina
- **ISRN:** inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina
- **ISRS:** inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
- **ITD:** imagen por tensor de difusión
- **ITRM:** inhibidores triples de la recaptación de monoaminas
- **KCC2:** isoforma 2 del cotransportador de K⁺ y Cl⁻ (*isoform 2 of the K⁺ and Cl⁻ cotransporter*)
- **kg:** kilogramo

- **LC:** locus coeruleus
- **LCR:** líquido cefalorraquídeo
- **LOV:** luz-oxígeno-voltaje (*light-oxygen-voltage*)
- **LPS:** lipopolisacáridos
- **LSD:** dietilamida de ácido lisérgico (*lysergic acid diethylamide*)
- **LTD:** depresión a largo plazo (*long-term depression*)
- **LTP:** potenciación a largo plazo (*long-term potentiation*)
- **mAChR₁:** receptor muscarínico 1 (*muscarinic acetylcholine receptor M₁*)
- **MAM:** membrana del retículo endoplásmico asociada a las mitocondrias (*mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes*)
- **MAN:** modulador alostérico negativo
- **MAO:** monoamino oxidasa
- **MAP:** modulador alostérico positivo
- **MDMA:** 3,4-metilendioximetanfetamina
- **mg:** miligramo
- **mGluR₂:** receptor metabotrópico de glutamato 2 (*metabotropic glutamate receptor 2*)
- **mGluR₃:** receptor metabotrópico de glutamato 3 (*metabotropic glutamate receptor 3*)
- **mGluR₅:** receptor metabotrópico de glutamato 5 (*metabotropic glutamate receptor 5*)
- **ml:** mililitro
- **MT:** melatonina
- **mTOR:** diana de rapamicina en células de mamífero (*mammalian target of rapamycin*)
- **MWM:** laberinto acuático de Morris (*Morris water maze*)
- **NA:** noradrenalina
- **NASSA:** antagonista del receptor noradrenérgico α_2 con antagonismo de los receptores serotoninérgicos específicos 2 y 3 (*noradrenergic α_2 -receptor antagonist with specific serotonergic receptors-2 and-3 antagonism*)
- **NAT:** transportador de noradrenalina (*norepinephrine transporter*)
- **NCAM:** molécula de adhesión de células neuronales (*neural cell adhesion molecule*)
- **ng:** nanogramo
- **NGF:** factor de crecimiento nervioso (*nerve growth factor*)
- **NMDAR:** receptor de N-metil-D-aspartato (*N-methyl-d-aspartate receptor*)
- **NORT:** prueba de reconocimiento de objetos novedosos (*novel object recognition test*)
- **NpHR:** halorodopsina (*Halorhodopsin*)
- **NRISA:** inhibidor de la recaptación de noradrenalina con antagonismo de los receptores de serotonina (*norepinephrine reuptake inhibitor with serotonin receptors antagonism*)
- **NSFT:** prueba de alimentación suprimida por novedad (*novelty suppressed feeding test*)
- **NT:** neurotrofinas
- **NT-3:** neurotrofina-3

- **NT-4:** neurotrofina-4
- **OFT:** prueba de campo abierto (*open field test*)
- **OMS:** organización mundial de la salud
- **ON:** óxido nítrico
- **OPS:** organización panamericana de la salud
- **PARP:** poli (ADP-ribosa) polimerasa (*poly (ADP-ribose) polymerase*)
- **PHQ-9:** *Patient Health Questionnaire-9*
- **PI3K:** fosfatidilinositol-3-quinasa (*phosphatidylinositol-3-kinase*)
- **PKA:** proteína quinasa A (*protein kinase A*)
- **PKB:** proteína quinasa B (*protein kinase B*)
- **PKC:** proteína quinasa C (*protein kinase C*)
- **PLA₂:** fosfolipasa A₂ (*phospholipase A₂*)
- **PLC:** fosfolipasa C (*phospholipase C*)
- **PMA:** para-metoxianfetamina
- **PNH:** primates no humanos
- **POMC:** proopiomelanocortina
- **PS:** psicodélicos serotoninérgicos
- **PSNL:** ligadura parcial del nervio ciático (*partial sciatic ligation*)
- **PVN:** núcleo paraventricular del hipotálamo (*paraventricular nucleus of the hypothalamus*)
- **RE:** retículo endoplásmico
- **REM:** movimientos oculares rápidos (*rapid eye movement*)
- **RMN:** resonancia magnética nuclear
- **ROS:** especies reactivas de oxígeno (*reactive oxygen species*)
- **SARI:** inhibidor de la recaptación de noradrenalina con antagonismo de los receptores de serotonina (*serotonin receptors antagonist with serotonin reuptake inhibition*)
- **SAT1:** espermina N1-acetiltransferasa (*spermine N1-acetyltransferase*)
- **SCI:** lesión en la médula espinal (*spinal cord injury*)
- **SERT o 5-HTT:** transportador de serotonina (*serotonin transporter*)
- **SN:** sistema nervioso
- **SNC:** sistema nervioso central
- **SNI:** lesión nerviosa preservada (*spared nerve injury*)
- **SNL:** ligadura del nervio espinal (*sciatic nerve ligation*)
- **SNP:** sistema nervioso periférico
- **SNRISA:** inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina y antagonismo de los receptores de serotonina (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor and serotonin receptors antagonism*)
- **SPARI:** antagonistas parciales del receptor de serotonina 5-HT_{1A} con inhibición de la recaptación de serotonina (*serotonin 5-HT_{1A} autoreceptor partial agonist with serotonin reup-*

take inhibition)

- **SPT:** prueba de preferencia de sacarosa (*sucrose preference test*)
- **SST:** prueba de salpicadura de sacarosa (*sucrose splash test*)
- **SwHi:** ratas nadadoras de alta actividad (*Swim High-Active*)
- **SwLo:** ratas nadadoras de baja actividad (*Swim Low-Active*)
- **TBI:** traumatismo craneo encefálico (*traumatic brain injury*)
- **TD:** trastornos depresivos
- **TDM:** trastorno depresivo mayor
- **TEC:** terapia electroconvulsiva
- **TEP:** tomografía por emisión de positrones
- **TH:** tirosina hidroxilasa
- **TM:** trastornos mentales
- **TNF:** factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*)
- **TNF- α :** factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor α*)
- **TNF- β :** factor de necrosis tumoral beta (*tumor necrosis factor β*)
- **TNT:** transección del nervio tibial (*tibial nerve transection*)
- **TOR:** prueba de memoria de orden temporal (*temporal order recognition task*)
- **TPH:** triptófano hidroxilasa
- **TPH2:** triptófano hidroxilasa humana 2
- **Trk:** receptor de tropomiosina quinasa (*tropomyosin receptor kinase*)
- **TrkB:** receptor de tropomiosina quinasa B (*tropomyosin receptor kinase B*)
- **TST:** prueba de suspensión de la cola (*tail suspension test*)
- **UCMS:** estrés crónico leve impredecible (*unpredictable chronic mild stress*)
- **UFC:** unidades formadoras de colonia
- **UPR:** respuesta a proteína desplegada (*unfolded protein response*)
- **VEGF:** factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*)
- **VIH:** virus de inmunodeficiencia humana
- **WHO:** *World Health Organization*
- **WKY:** Wistar-Kyoto
- **μg :** microgramo
- **$\sigma 1$:** sigma-1
- **μg :** microgramo

GLOSARIO.

Agonista inverso: tipo de agonismo en el que el ligando del receptor o fármaco induce una respuesta opuesta a la del agonista.

Agonista parcial: tipo de agonismo en el que el ligando del receptor o fármaco tiene una eficacia parcial sobre el receptor respecto a un agonista completo.

Agonista: ligando del receptor o fármaco que activa un receptor y que produce una respuesta deseada.

Alodinia: percepción de dolor a un estímulo el cual normalmente no genera dicha sensación.

Amnesia anterógrada: tipo de amnesia en la que un individuo puede recordar algún, pero no todos los acontecimientos que sucedieron durante un tiempo delimitado.

Amnesia retrograda: tipo de amnesia que se caracteriza por la incapacidad de recordar eventos que ocurrieron antes de sufrir una lesión cerebral.

Antagonista competitivo: tipo de antagonismo en el que el ligando del receptor o fármaco se une al mismo sitio que el agonista.

Antagonista no competitivo: tipo de antagonismo en el que el ligando del receptor o fármaco se une a un sitio diferente al del agonista.

Antagonista no selectivo: tipo de antagonismo en el que el ligando del receptor o fármaco tiene la misma afinidad por todos los subtipos de un receptor.

Antagonista parcial: tipo de antagonismo en el que el ligando del receptor o fármaco tiene una eficacia parcial sobre el receptor respecto a un antagonista completo.

Antagonista selectivo: tipo de antagonismo en el que el ligando del receptor o fármaco tiene afinidad por solo un subtipo de receptor.

Antagonista: ligando del receptor o fármaco que detiene o impide que el receptor produzca una respuesta.

Apatía: también conocida como abulia es un sentimiento de indiferencia o falta de motivación ante tareas cotidianas.

Axotomía: tipo de denervación, que consiste en el corte o rompimiento del axón.

Conductas perturbadoras: hace referencia a la presencia de un patrón de conducta repetitivo e inadecuado para el individuo.

Cumarina: compuesto químico que se encuentra naturalmente en muchas plantas y la cual se ha visto implicada en muchas actividades biológicas en la planta como en la industria médica.

Depresión anaclítica: síndrome depresivo que se presenta en niños que después de seis meses de estar relacionados con la madre, son apartados durante un periodo más o menos prolongado. Dicho síndrome se caracteriza por la presencia de insomnio, pérdida del apetito, retraso del desarrollo psicomotor, etc.

Disuria: molestia al orinar, esta se presenta principalmente como una sensación de ardor intenso.

Ecolalia: perturbación del lenguaje que consiste en que el individuo repite involuntaria e inconscientemente una palabra o frase que ha acabado de oír o pronunciar.

Ecopraxia: perturbación del movimiento en el que el individuo repite involuntaria e inconscientemente los movimientos observados que ejecuta otra persona.

Enantiómero: estereoisómero que no es superponible en su propia imagen especular.

Endocarditis: inflamación de las cavidades y válvulas del corazón, la cual es causada por una infección.

Estereotipias: comportamientos anormales que son repetitivos que no poseen una función obvia.

Flavonoide: clase de metabolitos secundarios que se hallan en las plantas.

Habituaación: decremento en la respuesta a un estímulo repetido.

Hiperalgesia: incremento sostenido de la sensibilidad al dolor.

Hipercortisolismo: enfermedad endocrina que se presenta por una exposición prolongada al cortisol, dicha afección también es referida como síndrome de Cushing.

Histona deacetilasa: enzimas que se ven implicadas en la eliminación de grupos acetilo de los residuos de lisina en las histonas, lo que provee de una mayor condensación del ADN.

Historia premórbida: historia de salud del individuo antes del diagnóstico de una enfermedad o trastorno.

Memoria declarativa: tipo de memoria implicada en la capacidad de recordar de manera voluntaria experiencias o acontecimientos de la vida.

Modulador alostérico negativo: ligando del receptor o fármaco que disminuye la actividad del receptor, esto mediante la disminución de la afinidad o la eficacia del agonista.

Modulador alostérico positivo: ligando del receptor o fármaco que incrementa la actividad del receptor, esto mediante el aumento de la afinidad o la eficacia del agonista.

Monoartritis: inflamación o limitación en la movilidad por dolor en una sola articulación.

Nihilismo: tendencia de los pacientes a negar la existencia de sí mismos y del mundo.

Parálisis plúmbea: sensación de pesades en las extremidades.

Parestesia: sensación de hormigueo, ardor o de pinchazos en la piel de zonas como los brazos, manos, piernas o pies.

Posición supina: posición en que un animal esta acostado boca arriba, lo que representa una posición sumisa.

Proteostasis: proceso para mantener la homeostasis del proteoma, la construcción y el recambio de proteínas.

Psicosis exógena: tipo de psicosis cuyo origen esta dado por factores externos (fármacos, cambios en el medio ambiente, etc.).

Rabdomiólisis: afección medica que implica la disolución rápida del músculo y que conlleva a la liberación de diferentes componentes que pueden ser perjudiciales hacia el flujo sanguíneo.

Racemato: o también llamado mezcla racémica, es compuesto formado por dos o más enantiómeros.

Sepsis: también referida como septicemia, es una afección que se produce por una respuesta inmunitaria extrema, esta causa un proceso inflamatorio en todo el cuerpo que produce daño en diversos sistemas de este. Esta resulta ser potencialmente mortal.

Sinaptosomas: termino que hace referencia a la terminal sináptica aislada de una neurona.

Síndrome serotoninérgico: afección que provoca alteraciones mentales, autonómicas, así como neuromusculares. La cual se produce se por la acumulación de altos niveles de serotonina (5-HT) por la acción de medicamentos.

Somatizar: hace referencia a la acción de transformar un trastorno psicológico en síntomas somáticos.

Taquifilaxia: disminución gradual del efecto de un fármaco tras la aplicación repetida de este.

Trombosis: afección que se produce por la formación de un coagulo de sangre en una vena de la pierna, impidiendo así el paso de sangre, produciendo síntomas como la hinchazón y dolor en la zona.

RESUMEN.

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una alteración del estado del ánimo general altamente discapacitante, considerada como la principal causa de sufrimiento mental en el mundo. El TDM se ha convertido en un serio problema de salud pública debido a su rápido crecimiento y alto costo económico de su manejo. Debido a ello, este trastorno ha recibido una fuerte atención ante diferentes tópicos de investigación como su epidemiología, su tratamiento y los modelos animales (biomodelos) empleados para su estudio, incrementándose en consecuencia el número de estudios y escritos avocados a su estudio. Por ello, este trabajo tuvo como objetivos analizar y definir el panorama epidemiológico tanto a nivel global como nacional, analizar y organizar la información sobre los diferentes tipos de tratamientos e integrar y comparar la información de los diferentes biomodelos empleados para el estudio de este trastorno. Además, para estos dos últimos temas, el objetivo también comprendió identificar los efectos adversos y mecanismos de acción, esto para el caso de los tratamientos y para el caso de los biomodelos, los fenotipos simulados por estos. Para ello se realizó una búsqueda en las bases de datos de Spinger Link, PubMed y Google Scholar mediante el empleo de palabras clave para cada tópico. Adicionalmente para el panorama epidemiológico, también se realizó la búsqueda y consulta de datos del *Global Burden of Disease (GBD) study* del *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)*, así como del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). En relación con la epidemiología, la revisión mostró que el TDM es una enfermedad que ha presentado un significativo y acelerado crecimiento en las tasas de prevalencia, incidencia, carga de enfermedad y mortalidad, esto tanto a nivel global como nacional y que, a partir del 2020, año en que inicio la pandemia por COVID-19, los diferentes indicadores epidemiológicos han presentado un mayor incremento en comparación a los años anteriores. Así mismo, para este tópico se vio que ciertas especificaciones dentro de los factores sociodemográficos (edad, género, estado civil, nivel educativo o de escolaridad y la situación migratoria) como económicos (nivel económico) se ven implicados en tasas más altas en los diferentes indicadores epidemiológicos. También se observó la inexistencia de información y datos específicos como

recientes de este trastorno a nivel nacional. En cuanto a los tratamientos se mostraron diferentes tipos, clasificados en sí por dos grupos en general, los farmacológicos y los no farmacológicos. Los farmacológicos están dados por compuestos de diferente naturaleza, los cuales tienen una acción sobre toda una gama de receptores, transportadores o enzimas de los diferentes sistemas de neurotransmisión. Y los no farmacológicos por terapias en las cuales se requiere una intervención quirúrgica y aquellas en las que no se requiere dicha intervención para su aplicación. Dentro de esta última clase, los tratamientos estuvieron enfocados principalmente por terapias de estimulación eléctrica. En ambas clases, los tratamientos presentaron diferentes efectos adversos, estos fueron desde leves hasta graves y con diferente durabilidad. Así mismo, estos presentaron una diversidad respecto al tiempo de respuesta y su eficacia. Por último, en cuanto a los biomodelos, se encontraron varios de estos con diferentes enfoques metodológicos como la aplicación de estresores o de fármacos, la generación lesiones cerebrales o de dolor crónico. También se hallaron modelos genéticos y de otros tipos de enfoques metodológicos como la administración de compuestos biológicos y la alteración de los ritmos circadianos. Cada uno de los biomodelos de estas clases simuló varios de los síntomas humanos y presentaron diferentes fortalezas y limitaciones, las cuales estuvieron dadas por factores metodológicos, por las características del animal empleado o por la naturaleza del propio modelo.

Palabras clave: Trastorno depresivo mayor, Epidemiología, Tratamiento, Modelos de estudio animal.

“Entonces una enfermedad tan grave, tan común, no sé en qué hacer un servicio más general, y pasar mi tiempo mejor, que prescribir medios para prevenir y curar una enfermedad tan universal, una enfermedad epidémica, que tantas veces, tanto crucifica el cuerpo y la mente”

Burton, 1857

1. INTRODUCCIÓN.

La salud mental es un aspecto fundamental para nuestra capacidad de pensar, emocionarnos, interactuar y disfrutar la vida (World Health Organization [WHO], 2018). Esta se ha definido como *“un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no meramente la ausencia de afecciones o enfermedades”* (WHO, 2018). A pesar de que la salud mental no depende exclusivamente de la ausencia de estas, la presencia de dichas afecciones o enfermedades resultan ser uno de los principales contribuyentes a la pérdida de esta salud (Prince *et al.*, 2007).

Las enfermedades mentales son condiciones de salud altamente complejas y discapacitantes (Chaudhury *et al.*, 2006), que comprometen de manera significativa el bienestar humano, tanto de los individuos que lo padecen como de aquellos que los rodean. Se caracterizan por generar múltiples afecciones que van desde emocionales hasta conductuales (American Psychiatric Association [APA], 2013). Dentro las enfermedades mentales, los trastornos depresivos (TD) resultan ser de las más comunes. Uno de los más antiguos que se han reconocido es el trastorno depresivo mayor (TDM) (Fava & Kendler, 2000). Dicho trastorno también es referido como depresión unipolar/monopolar, trastorno depresivo unipolar, depresión clínica, o simplemente como depresión mayor (APA, 2013).

El TDM es una afección responsable de la producción de severas afecciones tanto en la salud mental como física (Cui, 2015). Y este, como muchos otros trastornos psiquiátricos comprende una etiología compleja debido a los diferentes factores psicosociales y biológicos que se ven involucrados. Los psicosociales comprenden condiciones ambientales que amenazan el bienestar

psicológico del individuo (Liu, 2017), y los biológicos afecciones genéticas, bioquímicas, endocrinas, inmunológicas y neurofisiológicas (Saveanu & Nemeroff, 2012).

El TDM se caracteriza por la presencia de uno o más episodios de depresión mayor (EDM), este se caracteriza por un persistente estado depresivo y la pérdida de interés en la realización de las actividades que resultaban ser placenteras para el individuo, así mismo, este se acompaña de irregularidades en las funciones neurovegetativas, cognitivas y psicomotoras (APA, 2013; Fava & Kendler, 2000; Kennedy, 2008).

El diagnóstico de este trastorno se basa en la presencia de al menos cinco de los nueve síntomas que comprende el cuadro clínico, de los cinco cuando menos uno debe ser el estado depresivo o la pérdida de interés en la realización de las actividades (APA, 2013). El diagnóstico es un aspecto que ha resultado ser problemático a pesar de la existencia de diferentes herramientas (Bains & Adbijadid, 2021). Este se complica especialmente en los adultos mayores y en aquellos individuos que padecen alguna otra condición médica. La complicación en el diagnóstico también se extiende, por la presencia de múltiples características de especificación que se aplican a los tipos de episodio depresivo, y a la confusión que puede darse con otros trastornos mentales con los cuales comparte ciertos síntomas y número de ellos (APA, 2013).

En relación con los diferentes trastornos psiquiátricos, el TDM se ha convertido en uno de los trastornos si no es que en el más relevante en las últimas décadas. Esto debido a los fuertes problemas a los que se asocia ya sea para el propio individuo que lo padece como para la población en general. Es por ello, que este trastorno ha recibido una fuerte atención por parte de la comunidad científica. Dentro de los aspectos ampliamente destacados en su investigación se encuentra su epidemiología, su tratamiento y su etiología. Esto provocó el surgimiento de una extensa literatura respecto a dichos tópicos, por lo que se plantea para esta revisión: ¿Cuál es el panorama epidemiológico global y nacional del TDM?, ¿Cuáles son los tratamientos actuales y en investigación

para el TDM? y ¿Cuáles son los modelos animales empleados y en desarrollo para el estudio del TDM?

2. MARCO TEÓRICO.

2.1 Sistema nervioso central.

El sistema nervioso (SN) se divide en: Sistema Nervioso Periférico (SNP) y el Sistema Nervioso Central (SNC). El SNC comprende más de 100 mil millones de células excitables especializadas en la recepción de estímulos y en la conducción del impulso nervioso llamadas neuronas, las cuales varían considerablemente en su forma y tamaño (Lent *et al.*, 2012; Snell, 2007, p.34). Estas se encuentran vinculadas entre sí para formar vías de conducción funcionales a través de las sinapsis, que es el sitio en el cual dos neuronas se encuentran en una estrecha proximidad para dar lugar a una comunicación interneuronal funcional. La mayoría de las neuronas pueden establecer conexiones sinápticas con más de 1,000 neuronas y pueden recibir hasta 10,000 conexiones desde otras (Snell, 2007, p.51).

En el SN existen dos tipos de sinapsis: eléctrica y química. La sinapsis eléctrica se forma mediante uniones en hendidura, en donde canales proteicos se extienden desde el citoplasma de la neurona presináptica hasta el de la neurona postsináptica. Dichos canales permiten el flujo de corriente iónica de una célula a la otra con prácticamente ningún retardo. Por otro lado, la sinapsis química se da por la liberación de mensajeros químicos conocidos como neurotransmisores, estas biomoléculas viajan en vesículas (vesículas sinápticas) para llegar a ser liberadas al espacio intersináptico. Los neurotransmisores una vez liberados, se difunden en este espacio estrecho para buscar unirse a moléculas proteicas denominadas receptores. En este tipo de sinapsis la mayoría de las neuronas producen y liberan un solo tipo de neurotransmisor, el cual tiene la capacidad de generar una respuesta sobre la neurona postsináptica directamente. Los neurotransmisores además de poder generar este tipo de respuesta pueden actuar como moduladores para modificar así la actividad del neurotransmisor principal (Guyton & Hall, 2016, p.551; Snell, 2007, pp.52-55).

Además de las neuronas, existe un conjunto de células no excitables denominadas células gliales o neuroglia, cuyo fin es proporcionar apoyo metabólico y estructural a las neuronas, así como mantener las condiciones que permiten el funcionamiento adecuado de estas. De acuerdo con su apariencia, función y origen, existen cuatro tipos principales de células gliales: astrocitos, oligodendrocitos, células endoteliales y microglía. Los astrocitos se encuentran implicados en múltiples funciones como proporción de un marco de sostén, limitación en la propagación de neurotransmisores, fagocítica, conducción de metabolitos y producción de sustancias tróficas. En el caso de los oligodendrocitos, estos proporcionan una cubierta aislante de mielina que rodea los axones modificando la velocidad de conductancia de las señales eléctricas. Por otro lado, las células endoteliales facilitan la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR) dentro de las cavidades del encéfalo y el conducto central de la médula espinal. Y, por último, la microglía participa en el manejo de las respuestas inflamatorias e inmunes en el cerebro (Conn, 2016, pp.8-10; Snell, 2007, pp.55-61).

Cada uno de los componentes celulares presentan una organización y función que resulta ser extremadamente compleja en cada una de las áreas que comprenden al SNC. Dichas áreas son capaces de controlar y ejecutar un gran número de funciones, tales como: vegetativas, en la percepción sensitiva, en el procesamiento e integración de la información nerviosa, en la respuesta motora, en el control de emociones, en el almacenamiento de la información y en el aprendizaje, entre otras (Guyton & Hall, 2016, pp.543-545). Debido a la gran gama de procesos y la complejidad estructural de este sistema, la ausencia de disfunciones en este resulta ser imposible. De hecho, el número y tipo de afecciones o patologías en el SNC resulta ser bastante extensa, entre algunas de ellas se encuentran: el cáncer, la epilepsia, las enfermedades infecciosas, las vasculares cerebrales, las de base inmunitaria, caracterizadas por trastornos del movimiento (Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, degeneración hepatocerebral adquirida), de la médula espinal (síndrome medular) y las enfermedades mentales como los trastornos depresivos, por citar algunos ejemplos (Zarranz, 2018, Capítulo 19).

2.2 Trastornos depresivos.

De acuerdo con la 5ª edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5), publicado por la *American Psychiatry Association* (APA) en 2013, los trastornos depresivos (TD) son un grupo de trastornos mentales (TM) que se caracterizan esencialmente por la presencia de un estado de ánimo triste, vacío o irritable, que es acompañado de cambios somáticos y cognitivos que son capaces de afectar de manera significativa la capacidad de funcionamiento del individuo (APA, 2013).

La clasificación de los tipos de trastornos depresivos varía entre la literatura. En el caso del DSM-5, la clasificación abarca 8 tipos: 1) trastorno de desregulación disruptiva del estado del ánimo; 2) trastorno depresivo mayor; 3) trastorno depresivo persistente (distimia); 4) trastorno disfórico premenstrual; 5) trastorno depresivo inducido por sustancias/medicamentos; 6) trastorno depresivo debido a otras afecciones médicas; 7) trastorno depresivo especificado; y 8) trastorno depresivo no especificado. Los aspectos que difieren entre ellos son esencialmente cuestiones que tienen que ver con su etiología, el momento de aparición, su duración y su sintomatología (APA, 2013).

2.3 Trastorno depresivo mayor.

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una alteración del estado del ánimo general, la cual es considerada como la principal causa de sufrimiento mental en el mundo. El TDM es capaz de provocar severas afecciones en los individuos que lo padecen, estas se pueden ver reflejadas en la salud física como en la salud mental (ánimo, forma de actuar y de pensar) (Cui, 2015). Dicho trastorno se caracteriza por un curso clínico que se acompaña de uno o más episodios de depresión mayor. De acuerdo con el número de episodios que se presenten, el TDM se denomina de episodio único cuando un solo episodio se presenta, y de episodio recurrente si se presentan dos o más episodios (APA, 2013).

2.3.1 Episodio depresivo mayor.

El episodio depresivo mayor (EDM) presenta un cuadro clínico que debe durar un periodo de al menos dos semanas, este se caracteriza por un estado de ánimo deprimido o la pérdida de interés o placer en casi todas las actividades realizadas por el individuo (anhedonia), así mismo por cambios en el apetito, trastornos del sueño, cambios psicomotores, disminución de la energía, sensación de inutilidad o culpa, capacidad limitada de pensar y pensamientos de muerte o ideas suicidas (APA, 2013).

Cuadro 1. Síntomas asociados al criterio de diagnóstico del episodio depresivo mayor de acuerdo con el DSM-5.

| Tipo de síntoma | Síntomas | Característica del síntoma |
|----------------------------------|---|--|
| Síntomas primarios o centrales | Estado de ánimo deprimido | Presencia de un sentimiento de vacío, tristeza, desesperación, así como estar lloroso e irritable (este último predomina en niños y adolescentes) durante la mayor parte del día. |
| | Pérdida de interés o placer (anhedonia) | Descuido de actividades o pasatiempos que resultaban ser placenteros. |
| | Cambios en el apetito | Disminución o aumento del peso corporal (>5% del peso corporal/mes). |
| | Trastornos del sueño | Presencia de insomnio o hipersomnía. |
| | Cambios psicomotores | Existe agitación (incapacidad para mantenerse quieto, jalar o frotarse la piel) y retraso (problemas en el habla, movimientos corporales más lentos de lo habitual, pausas al hablar). |
| Síntomas secundarios o asociados | Disminución de la energía | Presencia de fatiga sostenida sin esfuerzo físico, reducción de la eficiencia con la que se realizan las tareas. |
| | Sensación de inutilidad o culpa | Existe una malinterpretación de eventos neutrales del día a día como evidencia de defectos personales, junto con un sentido exagerado de responsabilidad por eventos adversos. |
| | Capacidad limitada para pensar, concentrarse y para la toma de decisiones | Los individuos se distraen con facilidad, así mismo, presentan dificultades en la memoria. |
| | Pensamientos de muerte, ideas suicidas o intentos de suicidio | Pueden ser deseos pasivos, pensamientos transitorios pero recurrentes, hasta un plan de suicidio específico. |

El estado de ánimo deprimido y la anhedonia son referidos como síntomas primarios o centrales, y el resto como síntomas secundarios o asociados (APA, 2013), ve hace las especificaciones de cada uno en el cuadro 1. Los síntomas primarios o centrales son llamados de dicha forma debido a que, la presencia de estos resulta necesaria para el diagnóstico del trastorno. Propiamente un EDM se estipula su presencia cuando se presenta al menos cinco de los nueve síntomas, en donde por lo menos uno de ellos debe ser cualquiera de los primarios (APA, 2013

Cada uno de los síntomas que se han caracterizado para esta afección llegan a tener un desarrollo variable, estos pueden llegar a presentarse en cuestión de días o semanas. Algunas personas antes de la aparición del primer episodio llegan a experimentar en meses previos una variedad de síntomas como ansiedad, fobias, ataques de pánico, así como síntomas depresivos leves. Otras personas pueden desarrollar un EDM con mucha más rapidez, esto sucede con frecuencia cuando se presenta un acontecimiento psicosocial estresante (National Collaborating Centre for Mental Health-UK [NCCMH-UK], 2010).

El EDM puede experimentarse en los individuos de manera bastante heterogénea. Algunos pueden experimentar un episodio único, episodios aislados por varios años sin síntomas, episodios agrupados y otros presentan los episodios con más frecuencia a medida que estos pasan (APA, 2013). Con respecto a esto último se ha determinado que después de un primer episodio existe un 50 a 60% de probabilidad para presentar un segundo episodio, después de este se posee un 70% de tener un tercer episodio y después de un tercer episodio se tiene un 90% de posibilidades de experimentar un cuarto (APA, 2013; Kupfer, 1991).

2.4 Diagnóstico del trastorno depresivo mayor.

El TDM es diagnosticado esencialmente por la historia clínica y por el examen del estado mental del individuo. Los datos obtenidos se basan en antecedentes médicos, psiquiátricos, psicológicos, familiares, sociales y de uso de sustancias de abuso junto con la sintomatología presente (Bains & Adbijadid, 2021).

En un inicio, un individuo raramente manifiesta de manera clara los síntomas de tipo psíquico, de hecho, lo más habitual es que estos comiencen a presentar afecciones somáticas como: quejas, dolores o malestar físico que se ve relacionado con alguna causa orgánica. Posteriormente, los individuos comienzan a presentar los síntomas propios del trastorno (Pérez & Chamón, 2009).

Tanto la definición del TDM como los síntomas que se plasman en los diferentes manuales de psiquiatría, deben ser evaluados cuidadosamente, pues a pesar de su caracterización, realmente resulta complicado realizar el diagnóstico mediante los criterios que estos emplean, puesto que estos se ven enfocados en el número de síntomas presentes en el individuo, así como en la inclusión y exclusión de estos de una lista establecida. Por lo que cumplir cinco de nueve síntomas en el caso del DSM-5 no resulta del todo conveniente para determinar un diagnóstico de este trastorno. De hecho, Goldberg (2011) menciona que declarar un diagnóstico de TDM solamente porque cumple los criterios del DSM parece un “pensamiento mágico”, ya que un paciente que presenta retraso psicomotor, hipersomnias y aumento de peso se diagnostica como si tuviera síntomas idénticos a otro que está agitado, duerme mal y tiene pérdida de peso.

La evaluación de los síntomas del TDM resulta aún más complicada en aquellos individuos que poseen una condición médica distinta (cáncer, diabetes, accidentes cerebrovasculares, etc.), así como en los adultos mayores. En los primeros, las dificultades se presentan debido a que algunos de los signos y síntomas que estas afecciones presentan, suelen ser idénticos a los del TDM, entre estos se encuentran la disforia, la anhedonia, la culpa o inutilidad, la falta de concentración y los pensamientos suicidas, por lo que se ha mencionado que esta gama de signos y síntomas deben ser evaluado con un gran y especial cuidado en este tipo de individuos (APA, 2013).

En el caso de los adultos mayores, la dificultad se presenta debido a que estos a menudo no expresan su tristeza y tienden a somatizar sus quejas (Lykouras & Gournellis, 2008). Adicionalmente a esto, algunos síntomas del TDM se pueden superponer con ciertas características que suelen ser comunes en la vejez como la

fatiga, los cambios psicomotores y ciertos déficits cognitivos (Evans & Mottram, 2000). La superposición de dichas características puede hacer que un profesional de la salud inexperto no sea capaz de concretar el diagnóstico y por lo tanto perderlo (Lykouras & Gournellis, 2008).

Debido a las complicaciones que se pueden desarrollar a la hora del diagnóstico, en el DSM-5 se menciona que además de tomar en cuenta propiamente la sintomatología, se debe tomar en cuenta que: 1) los síntomas deben causar un malestar realmente significativo, así como un deterioro social, laboral o de otras interacciones sociales; 2) los síntomas del EDM no deben ser atribuidos a efectos fisiológicos que son inducidos por sustancias de abuso, medicamentos, tóxicos y afecciones medicas; 3) los síntomas del EDM no se ven mejor explicados por trastornos psicóticos u otros trastornos relacionados; y 4) no debe haber historia de episodios maníacos o hipomaníacos. Estos son episodios en donde se presenta esencialmente un estado del ánimo elevado anormal junto con un aumento en la autoestima, estos episodios solo se diferencian en la intensidad de este, los episodios hipomaniacos presentan menor intensidad.

2.4.1 Herramientas para el diagnóstico del trastorno depresivo mayor.

La detección de la depresión resulta ser una parte esencial para la derivación a hacia la atención especializada. Para ello los profesionales de la salud de atención primaria tienen a su disposición instrumentos o métodos para la detección de los trastornos depresivos, siendo estos las entrevistas y los autoinformes (Bains & Adbijadid, 2021). La primera de estas herramientas se basa en el empleo de un diálogo entre el especialista y el sujeto, en el cual dicho especialista realiza una valoración del estado mental de este.

Por otro lado, los autoinformes constan de pruebas principalmente escritas que el individuo responde por sí mismo. Entre estos se puede encontrar el *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) el cual es una escala estandarizada que se maneja

por una puntuación basada en la frecuencia de la presencia de los nueve síntomas descritos en el DSM. La puntuación que el PHQ-9 puede arrojar va desde 0 a 27 en donde una puntuación igual o superior a 10 indica la presencia de un posible TDM (Bains & Adbijadid, 2021).

Entre ambas herramientas, la detección se basa mayormente en los autoinformes, esto debido a la facilidad de su aplicación y a los relativamente altos porcentajes de sensibilidad (95%) y especificidad (67%) (Muñoz-Navarro *et al.*, 2017). No obstante, este tipo de instrumentos, poseen limitaciones, ya sea por las traducciones que se hacen de estos a otros idiomas, las diferentes interpretaciones del paciente de sus términos emocionales, así como por aspectos culturales, el género y los síntomas psicológicos y somáticos. Independientemente de las limitaciones existentes en estos instrumentos, es recomendable utilizarlos para detectar un estado depresivo que arriesgarse a perder a los pacientes que padecen un trastorno depresivo (Kerr & Kerr, 2001).

Además de las entrevistas y los autoinformes, las pruebas de laboratorio resultan ser ciertamente necesarias y útiles para concretar un diagnóstico de TDM. Entre estas se pueden encontrar las pruebas séricas, las cuales son pruebas que tienen como objetivo medir la cantidad en sangre de cierto(s) compuesto(s) que se han determinado como biomarcador(es) para una determinada enfermedad. El cortisol y el malondialdehído, siendo el primero una hormona esteroidea y el segundo un producto final de la peroxidación lipídica, son algunos de los que se han empleado para determinar la presencia de un posible TDM (Islam *et al.*, 2018).

Otro tipo de pruebas de laboratorio empleadas en el diagnóstico del TDM, son las basadas en imagenología, dichas pruebas evalúan particularmente la actividad, el tamaño o el volumen de regiones específicas del cerebro tales como el hipocampo y la corteza prefrontal (CPF), las cuales han sido algunas de las áreas referenciadas como regiones relevantes en la fisiopatología del TDM (véase más adelante) (Bains & Adbijadid, 2021; Dunlop & Mayberg, 2017). Entre este tipo de pruebas se puede encontrar la resonancia magnética nuclear (RMN), la tomografía

por emisión de positrones (TEP), la imagen por tensor de difusión (ITD), la electroencefalografía (EEG) y la angiografía cerebral (Dunlop & Mayberg, 2017).

Además de estas pruebas especializadas, las pruebas de rutina de sangre, panel metabólico, hormonales, perfil vitamínico, análisis de orina y pruebas toxicológicas resultan ser necesarios, especialmente para el posible descarte de causas orgánicas o médicas (Bains & Adbijadid, 2021).

2.4.2 Especificación del diagnóstico para el trastorno depresivo mayor.

El TDM como muchos de los trastornos mentales puede tener múltiples aspectos involucrados que complican y obstaculizan su diagnóstico, por ello la especificación de los diferentes aspectos que se pueden ver involucrados en el trastorno resulta ser necesario, esto para poder brindar una mayor homogeneidad al diagnóstico de los individuos.

Cuadro 2. Especificaciones del diagnóstico para los dos tipos de EDM de acuerdo con el DSM-4 y 5.

| Tipo de episodio | Especificación | Tipo de especificación | Características de determinación |
|--------------------------------|---------------------|-------------------------------|--|
| | Gravedad y Psicosis | Leve | Se determina cuando se presenta cinco o seis síntomas, así como una incapacidad leve o una capacidad funcional normal a costa de un esfuerzo inhabitual. |
| | | Moderada | Se determina cuando se presenta una gravedad intermedia entre leve y grave. |
| | | Grave sin síntomas psicóticos | Se determina cuando se presentan la mayoría de los síntomas, así como cuando existe una incapacidad evidente y observable. |
| | | Grave con síntomas psicóticos | Se determina cuando se presentan ideas delirantes o alucinaciones (mayormente auditivas), estas son congruentes o no con el estado de ánimo. |
| Episodio más reciente o actual | Curso | Remisión parcial | Se determina cuando se presentan algunos síntomas del EDM, pero ya no se cumplen por completo los criterios o cuando no se presentan síntomas significativos del EDM, pero el período de remisión es aún menor de dos meses. |
| | | Remisión total | Se determina cuando existe un periodo de al menos dos meses en los que no hay síntomas significativos de depresión. |

| Tipo de episodio | Especificación | Tipo de especificación | Características de determinación |
|---------------------|---------------------------------|---------------------------------------|--|
| | Duración | Crónico | Se determina cuando hay cumplimiento continuo de los criterios completos para el EDM por lo menos los dos últimos años. |
| | Características de los síntomas | Con ansiedad | Se determina cuando se presentan dos o más de los siguientes síntomas durante la mayoría de los días que dura el EDM. Los síntomas son: nerviosismo, inquietud, dificultades para concentrarse, miedo, sensación de pérdida de control. Puede clasificarse la gravedad de acuerdo con el número de síntomas: leve (dos síntomas), moderada (tres síntomas), moderada-grave (cuatro o cinco síntomas) y grave (cuatro o cinco síntomas más agitación motora). |
| | | Con características mixtas | Se determina cuando al menos tres de los síntomas maníacos/hipomaniacos se presentan en casi la mayoría de los días que dura el EDM. Los síntomas son: ánimo elevado, aumento de autoestima, presión para el mantenimiento de una conversación, fuga de ideas, aumento de energía, aumento de la participación de actividades con posibilidad de consecuencias dolorosas, disminución de la necesidad de dormir. |
| | | Con características melancólicas | Se determina cuando se presentan las siguientes características en el periodo más grave del EDM. Las características son: pérdida del placer de casi o todas las actividades, falta de reactividad a estímulos placenteros, despertar precoz, empeoramiento por las mañanas, alteraciones psicomotrices graves, anorexia o pérdida de peso significativas y sentimientos de culpa. |
| | | Con características atípicas | Se determina cuando se presenta una predominancia de al menos dos de los siguientes síntomas: aumento del estado de ánimo, aumento notable del peso o del apetito, hipersomnia, parálisis plúmbea, sensibilidad al rechazo. |
| | | Con características psicóticas | Se determina cuando se presentan delirios o alucinaciones, las cuales pueden ser o no congruentes con el estado de ánimo y la incapacidad personal. Congruentes: culpa, muerte, nihilismo o castigo merecido; No congruentes: no se consideran los temas anteriores. |
| | | Con características catatónicas | Se determina cuando hay una presencia dominada por al menos dos de los siguientes síntomas: inmovilidad motora, actividad motora excesiva, negativismo extremo, ecolalia o ecopraxia. |
| | | Con inicio en el posparto | Se determina cuando un EDM se inicia en las primeras cuatro semanas del posparto. |
| | | Con inicio en el periparto | Se determina cuando un EDM se inicia durante el embarazo. |
| Episodio recurrente | Patrón estacional | <i>sin especificación</i> | Se determina cuando ha habido una relación temporal regular entre el inicio del EDM y un momento del año en particular, y que no sean el resultado de estaciones con factores de estrés psicosocial relacionados con las estaciones. |
| | Curso longitudinal | Con recuperación total interepisódica | Se determina cuando existe una recuperación total interepisódica, es decir si se logra una remisión total entre los dos episodios más recientes. |

| Tipo de episodio | Especificación | Tipo de especificación | Características de determinación |
|------------------|----------------|---------------------------------|---|
| | | Sin recuperación interepisódica | Se determina cuando no hay una recuperación total interepisódica, es decir cuando no se logra una remisión total entre los episodios más recientes. |

Las especificaciones del TDM pueden variar igualmente entra la literatura, principalmente estas se han dado mediante los criterios que el DSM maneja. Dichas especificaciones son aplicables para el EDM más reciente y para el EDM recurrente. De acuerdo con el DSM en su 4ª y 5ª edición, los criterios de especificación para el EDM más reciente se dan de acuerdo con: 1) el grado de gravedad y la presencia de características psicóticas; 2) el curso que toma el trastorno; 3) la duración del trastorno; y 4) las características de los síntomas. Para EDM recurrente, los criterios empleados son de acuerdo con: 1) el patrón estacional; y 2) el curso longitudinal del trastorno. En el cuadro 2, se presentan las diferentes especificaciones para cada uno de los tipos de episodio, así como el tipo de especificación y las características para su determinación.

2.5 Principales áreas del cerebro implicadas en el trastorno depresivo mayor y etiología de este.

2.5.1 Áreas del cerebro implicadas.

El TDM es una enfermedad en la cual se ha reconocido las afecciones de diferentes regiones del cerebro, entre las más significativas y estudiadas están:

- **Amígdala.**

La amígdala es una estructura en forma de almendra la cual se ve ubicada en lo profundo del lóbulo temporal (Figura 1), de acuerdo con los estudios de inmunohistoquímica, es una región que tanto en humanos como roedores está constituida por 13 núcleos, debido a esto esta región también es referida como complejo amigdalino (Chareyron *et al.*, 2011; Olucha-Bordonau *et al.*, 2015).

La amígdala es referido como el principal centro neural encargado de procesar los estímulos relevantes para la generación de respuestas emocionales adaptativas, también se le ha relacionado con la regulación de la ansiedad, el estrés, la agresión, el comportamiento y la cognición social, el aprendizaje, la memoria emocional, así como en el condicionamiento mediante estímulos del apetito como la comida y el sexo (Chareyron *et al.*, 2011; Olucha-Bordonau *et al.*, 2015).

- **Hipocampo.**

El hipocampo es una estructura alargada en forma de “S” que se extiende de anterior a posterior a lo largo de la porción medial de cada lóbulo (Figura 1). Esta es una región que está constituida por dos partes: el giro dentado y el hipocampo propiamente dicho (Cornu Ammonis; CA). A su vez este último de acuerdo con su histología se divide en cuatro regiones o campos siendo estos: CA1, CA2, CA3 CA4 (Alarcón, 2012; Anand & Dhikav, 2012).

El hipocampo de manera general es una región que se ha involucrado principalmente en la memoria declarativa y el aprendizaje, así mismo, también se ve implicado en la navegación espacial, en la regulación del estrés y en el comportamiento emocional (Alarcón, 2012; Anand & Dhikav, 2012).

- **Tálamo.**

El tálamo es una región ovoidal que constituye la mayor parte del diencefalo (Figura 1). Esta región está constituida por una serie de núcleos (50-60 núcleos) principalmente formados por neuronas excitadoras e inhibitoras. La característica general de estos núcleos son las conexiones recíprocas con diferentes partes de la corteza cerebral (Vertes *et al.*, 2015).

El tálamo es una estación celular para todos los sistemas sensitivos principales a excepción de la vía olfatoria. Esta región es encargada de filtrar las diferentes señales sensoriales, esto a través de un núcleo específico para cada

sistema sensorial, en estos se recibe, se procesa y se envía la información hacia una área cortical asociada (Vertes *et al.*, 2015). Algunos de los núcleos de esta región son: 1) el núcleo anterior: memoria, regulación de la conducta, emociones; 2) el núcleo dorsomedial: comportamiento emocional y memoria; y 3) el núcleo posterior lateral: cognición y estímulos visuales (Vertes *et al.*, 2015).

- **Corteza prefrontal.**

La CPF corresponde a la sección anterior de la corteza frontal, la cual se ve ubicada en la región frontal del cerebro (Figura 1). Dicha sección se ve dividida en tres subregiones interconectadas las cuales son denominadas como CPF lateral, CPF medial/cingulada y CPF orbital o también conocida como corteza orbitofrontal (Fuster, 2001).

La CPF en general se ha asociado con múltiples funciones tales como la memoria, la planificación y la ejecución de las acciones, aunque esta última ha resultado ser la más relevante. Esta se refiere al proceso de control cognitivo de orden superior para lograr una meta o una acción específica, lo cual resulta ser necesario para la planificación, la toma de decisiones, la resolución de problemas y el autocontrol (Funahashi & Andreau, 2013). De manera un poco más específica, cada una de las tres subregiones que comprenden a la CPF se ven implicadas en ciertas acciones que finalmente se ven involucradas en esta primera. La primera de estas subregiones se ha visto implicada en la conducta, el habla y el razonamiento, mientras que la dos restantes se ven involucradas en el comportamiento emocional y en el control de impulsos básicos tales como el hambre, la sed, el sueño y el sexo (Funahashi & Andreau, 2013; Fuster, 2001).

- **Corteza cingulada anterior.**

La corteza cingulada anterior (CCA) corresponde a la parte anterior de la corteza cingulada (Figura 1), la cual es una región del cerebro que se encuentra

situada en la pared medial de cada hemisferio cerebral por encima y adyacente al cuerpo calloso (Apps *et al.*, 2016; Stevens *et al.*, 2011). Dentro de la CCA, la porción más anterior que rodea la rodilla del cuerpo calloso es denominada CCA rostral o ventral, mientras que la porción que se encuentra inmediatamente a la corteza cingulada posterior (siendo esta la otra región que comprende a la corteza cingulada) es denominada CCA caudal o dorsal (Stevens *et al.*, 2011).

La CCA se ha implicado en la regulación de diferentes funciones autonómicas en respuesta a los factores estresantes del comportamiento, entre dichas funciones se encuentran la digestión, la temperatura corporal, la frecuencia cardiaca y respiratoria (Devinsky *et al.*, 1995). De igual manera esta región participa en diferentes procesos cognitivos entre los cuales se ven incluidos la atención, la motivación, la toma de decisiones, el aprendizaje, el cálculo de costos y beneficios, el control de conflictos y errores (Apps *et al.*, 2016). Así mismo, se ha implicado en las interacciones sociales, la respuestas relacionadas con la empatía y las interacciones sociales (Lavin *et al.*, 2013).

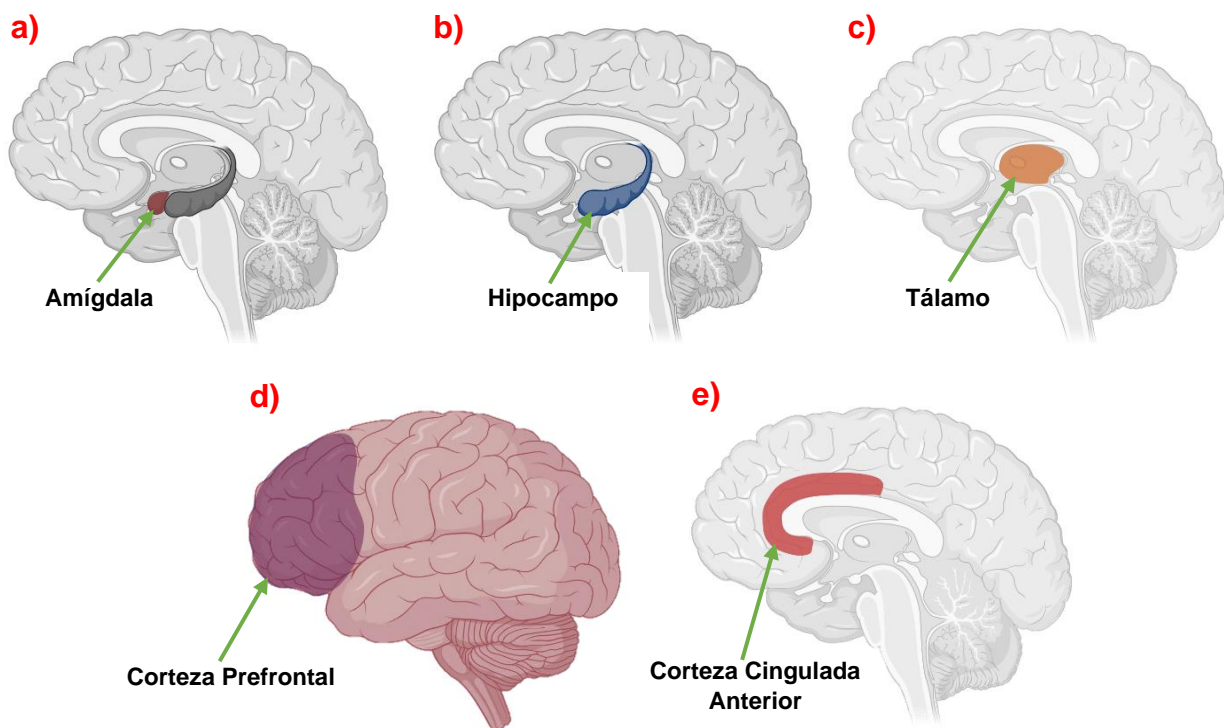


Figura 1. Ubicación de las principales áreas del cerebro implicadas en el trastorno depresivo mayor. Creado con Biorender.com

2.5.2 Etiología del trastorno.

El surgimiento de las afecciones puede derivar de una serie de aspectos de diferente índole tales como psicosociales y biológicos (Pérez-Padilla *et al.*, 2017). De ahí que este trastorno se ha categorizado como una enfermedad con una etiología multifactorial y compleja. Ambos aspectos se han visto como la causa de la dificultad que se tiene con respecto a la evaluación de los síntomas, de las especificaciones y del curso de este trastorno (Goldberg, 2011).

- Factores psicosociales.

Los factores psicosociales hace referencia aquellas características o facetas que influyen de manera psicológica o socialmente en un individuo (Thomas *et al.*, 2020). En relación con el TDM, la presencia de adversidades psicosociales se ha relacionado fuertemente como responsables del desarrollo del trastorno. Entre las adversidades que se han correlacionado con este trastorno se puede encontrar: problemas laborales o escolares, la presencia de conflictos familiares o conyugales, el ser padre o madre soltero(a) o adolescente, la pérdida del cónyuge o de algún familiar, padecer una discapacidad o enfermedad crónico/degenerativa, abuso de sustancias, falta de contacto social, problemas económicos, así como las adversidades durante la infancia tales como la negligencia por parte de los padres, muerte o separación de los padres, abuso por parte de los padres (u otros individuos) ya sea de carácter físico, sexual o verbal (Green *et al.*, 2010).

El cómo estos diferentes factores influyen en la aparición del TDM considera múltiples hipótesis, una de ellas está dada por la sobreactivación de ciertos procesos fisiológicos debido al estrés que estos desencadenan, en dichos procesos se ve involucrado el sistema endocrino (véase más adelante).

Cabe destacar que a pesar del importante papel que poseen en el TDM, estas adversidades corresponden a “diátesis”, una diátesis son factores de riesgo o procesos de vulnerabilidad (National Research Council [NRC], 2009), lo que

significa que los factores psicosociales influyen como desencadenantes mas no como responsables del desarrollo del trastorno.

- **Factores biológicos.**

Los factores biológicos pueden comprender la alteración de diferentes sistemas desde neurotransmisión hasta del sistema inmunológico. Las diferentes alteraciones se han estipulado en una serie de hipótesis ampliamente extensas y con múltiples especificaciones.

- **Hipótesis monoaminérgica.**

Las monoaminas son un grupo de neurotransmisores y de neuromoduladores cuyos principales representantes están constituidos por la serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) y dopamina (DA). La primera de estas es producida a partir del aminoácido L-triptófano la cual mediante la acción de la enzima triptófano hidroxilasa (TOH) pasa a formar 5-hidroxitriptofano (5-HTP), posteriormente esta por la acción de la enzima 5-HTP-descarboxilasa da lugar a la 5-hidroxitriptamina, también conocida como serotonina (Purves *et al.*, 2007 pp.160-162). Las dos monoaminas restantes se producen a partir del aminoácido L-tirosina; la primera reacción que se da en la síntesis de estas está dada por la enzima tirosina hidroxilasa (TH), la cual da origen a la L-DOPA, que posteriormente da lugar a la DA esto mediante la enzima DOPA-descarboxilasa. Por último, la DA a través de la Dopamina-β-hidroxilasa es convertida a NA (Purves *et al.*, 2007 pp.160-162).

Las monoaminas se han implicado en una gran gama de funciones tales como, procesamiento de emociones, estado del ánimo, aprendizaje, control motor, del apetito y de ritmos circadianos, entre otras muchas funciones fisiológicas, conductuales y cognitivas (Purves *et al.*, 2007, Capítulo 26-30).

La hipótesis alrededor de las monoaminas desde hace décadas ha representado el enfoque principal de la fisiopatología de este trastorno. Está en un inicio proponía que la deficiencia de 5-HT, NA y en menor grado de DA resulta ser

el factor responsable de la aparición del TDM; no obstante, posteriormente se remarcó el papel de la deficiencia de DA y la relación que tiene con diferentes aspectos conductuales del estado del ánimo (Elhwuegi, 2004).

La evidencia inicial sobre esta hipótesis se apoyó en una serie de estudios que se realizaron durante la década de los años 50. Dichos estudios se enfocaban en fármacos que provocaban una disminución en las reservas de estas monoaminas, o bien una inhibición de la monoamino oxidasa (MAO), la cual es una enzima implicada en la degradación de estos neurotransmisores, la primera acción generaba un estado de ánimo parecido a la depresión, mientras que la segunda daba lugar a un efecto antidepresivo (Schildkraut, 1965).

Los estudios de agotamiento de precursores de monoaminas contribuyeron al respaldo de la hipótesis, entre estos se pueden encontrar los de depleción de triptófano. La depleción de este aminoácido en humanos (Feder *et al.*, 2011) como en ratones se ha visto que influye de manera notable en el estado de ánimo como en la etiología del TDM, aunque los resultados son variables (van Donkelaar *et al.*, 2010). Adicionalmente la depleción de precursores de monoaminas ha dado evidencia de que, mediante el empleo de fármacos que aumentan las concentraciones de estas en el SNC, se reducen los síntomas depresivos (Heninger *et al.*, 1996).

Estudios de neuroimagen y *post mortem* han brindado información de que la deficiencia de monoaminas puede deberse a un extenso número factores, por ejemplo, problemas en su metabolismo y funcionalidad de sus receptores. Respecto al metabolismo, se ha observado en pacientes con TDM que existe la presencia de una elevada expresión de la MAO (hasta en un 34%) en diferentes regiones del cerebro tales como la CPF, el hipocampo y el tálamo (Meyer *et al.*, 2006). En relación con los receptores, a partir de muestras de tejido del locus coeruleus (LC) (siendo esta la principal fuente de NA) de individuos que padecían TDM, se ha visto un aumento en la densidad del receptor α_2 adrenérgico, el cual al ubicarse de manera presináptica posee la capacidad de inhibir los canales de Ca^{+2} que median la liberación de NA (Ordway *et al.*, 2003).

Adicionalmente, se ha relacionado y reconocido la participación de un gran número de polimorfismos en la etiología del TDM. Ejemplo de estos son el polimorfismo G1463A en el gen de la enzima triptófano hidroxilasa humana 2 (TPH2), el polimorfismo C (-1019) G en la región promotora del gen Htr1a siendo este el que codifica para el autorreceptor 5-HT_{1A} el cual es un receptor que participa en la regulación de la liberación de 5-HT, y el polimorfismo DRD3 Ser9Gly en el gen del receptor de dopamina D₃ siendo este un receptor con actividad inhibitoria. El primero de estos provoca la pérdida en la función de la enzima TPH2 hasta en un 80%, viéndose afectada así la síntesis de 5-HT (Zhang *et al.*, 2005). El segundo polimorfismo provoca una deficiencia en el funcionamiento del autorreceptor generando una disminución en la frecuencia de disparo de neuronas serotoninérgicas y con ello una menor liberación de 5-HT (Richardson-Jones *et al.*, 2010). El tercer y último polimorfismo se ha implicado que provee al receptor de una mayor afinidad a la DA (Bombin *et al.*, 2008). Al igual que los factores psicosociales, los polimorfismos constituyen diátesis, en este caso diátesis genéticas.

La hipótesis monoaminérgica desde hace décadas había parecido brindar una respuesta al porqué de la depresión; sin embargo, la deficiencia de monoaminas como factor etiológico del TDM resultó ser extremadamente simplista, además de que la interrupción de monoaminas en individuos completamente sanos y sin historial familiar de depresión no provoca un estado depresivo (Elhwuegi, 2004), sino solo una disposición a este.

- **Hipótesis glutamatérgica.**

El glutamato es un neurotransmisor que se sintetiza a partir del aminoácido L-glutamina, el cual a partir de la acción de la enzima glutaminasa forma el glutamato, aunque este también puede ser sintetizado de *novo* mediante la transaminación de 2-oxoglutarato, el cual es un intermediario del ciclo de los ácidos tricarbóxicos (ciclo de KREBS) (Purves *et al.*, 2007 p.150).

El glutamato constituye uno de los neurotransmisores más abundantes del SNC y se le es considerado como el principal neurotransmisor excitador (Purves *et al.*, 2007 p.150). Se estima que más del 50% de todas las sinapsis del encéfalo liberan este neurotransmisor, superando en gran parte las sinapsis de todos los demás sistemas de neurotransmisión con excepción del sistema GABAérgico, por ello desde el punto de vista de la neurotransmisión química, el cerebro es considerado en gran parte como una máquina excitadora glutamatérgica (Purves *et al.*, 2007 p.150; Sanacora *et al.*, 2012). Por lo anterior, es de esperarse su alta participación en diferentes funciones, entre estas se pueden encontrar: la modulación de funciones cognitivas, la regulación motora, en la integración cortical asociada a funciones cognitivas superiores (atención, aprendizaje, memoria, lenguaje, emociones, razonamiento etc.), así como en el desarrollo neuronal, entre otras (Purves *et al.*, 2007, Capítulo 26-30).

La hipótesis alrededor del glutamato propone que el TDM es el resultado de una anomalía en la concentración de este neurotransmisor, especialmente en las áreas límbicas y corticales del cerebro (Sanacora *et al.*, 2012). El papel del glutamato y su postulación como una hipótesis en la etiología del TDM, surgió a partir del hallazgo de que los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (por sus siglas en inglés NMDAR) generaban un efecto antidepresivo (Trullas & Skolnick, 1990).

Estudios de neuroimagen por espectroscopía de resonancia magnética de proteínas (por sus siglas en inglés 1H-MRS), han evidenciado la alza en los niveles de glutamato en la CPF como en otras regiones cerebrales de individuos ancianos con TDM (Sanacora *et al.*, 2012). Los estudios de análisis de suero de individuos con TDM también han demostrado la presencia significativa de concentraciones elevadas de glutamato como de sus precursores, así como que dichos niveles se correlacionan positivamente con la gravedad del trastorno (Mitani *et al.*, 2006).

La forma en la que se da la anomalía en los niveles de glutamato y derivan en el TDM se ha asociado principalmente con el estrés crónico (EC). El EC, el cual

es un factor que también se ha visto implicado en la etiología del TDM (véase más adelante), produce la liberación excesiva de glutamato (Popoli *et al.*, 2011).

Es bien sabido que las concentraciones extracelulares elevadas de este neurotransmisor propician efectos nocivos para las neuronas. En el hipocampo y la CPF, se ha visto retracción dendrítica, la pérdida de espinas dendríticas, degeneración y atrofia neuronal, la muerte por excitotoxicidad (Duman *et al.*, 2019), en esta última región también se ha visto la reducción o pérdida corrientes sinápticas, así como la supresión en la expresión del NMDAR y del receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (por sus siglas en inglés AMPAR), y con ello la reducción de la potenciación a largo plazo (por sus siglas en inglés LTP), siendo esta última una mejora dependiente de la actividad de larga duración en la fuerza sináptica excitatoria la cual se presenta después de la presencia de un tren de estímulos eléctricos de alta frecuencia (Kumar, 2011). Esta se ha visto afectada en las vías tálamo-CPF e hipocampo-CPF (Popoli *et al.*, 2011).

Además de las afecciones sobre las neuronas, los altos niveles de glutamato han demostrado afectar otros componentes celulares, como las células gliales, las cuales son células que dentro de sus funciones se encuentra la de eliminar el glutamato del espacio sináptico. Diferentes estudios han demostrado la presencia de una reducción en la capacidad de la eliminación del glutamato de manera eficaz por parte de estas células, esto puede ser debido a: 1) la reducción en los niveles del gen que codifica para la glutamina sintetasa, la cual es la enzima que convierte el glutamato a glutamina; 2) a cambios en la expresión y la función del transportador 2 de aminoácidos excitadores (por sus siglas en inglés EAAT2) el cual se encarga de internalizar el glutamato hacia la célula glial, y 3) a la presencia de un número y una densidad reducida de estas células (Choi *et al.*, 2018; Popoli *et al.*, 2011).

A pesar de que la literatura respalda la elevación de glutamato y su relación con el TDM, también se ha reportado una disminución de los niveles de este en el LCR (Frye *et al.*, 2007). Incluso se ha visto la presencia de correlaciones de estos niveles de glutamato con el curso del trastorno; individuos con TDM crónico o

recurrente muestran mayores niveles de reducción de glutamato en la CPF en comparación con aquellos con un solo episodio (Portella *et al.*, 2011).

El porqué de la disminución de glutamato, se ha implicado que se debe en parte a la pérdida de células gliales; sin embargo, se ha mencionado que dicha variación puede estar dada por variaciones en la muestra, la región evaluada, la metodología empleada, de la presencia de tratamiento y del tipo de este, así como del curso y la gravedad del trastorno (Moriguchi *et al.*, 2019). No obstante, ambos escenarios relacionados con los niveles de glutamato han demostrado estar implicados en el TDM.

- **Hipótesis GABAérgica.**

El ácido gamma(γ) aminobutírico (por sus siglas en inglés GABA) es un neurotransmisor que es sintetizado a partir de la descarboxilación del glutamato por la acción de la enzima descarboxilasa de ácido glutámico (por sus siglas en inglés GAD) (Ochoa-de la Paz *et al.*, 2021; Purves, 2007 p.156).

El GABA al igual que el glutamato constituye uno de los neurotransmisores más abundantes del SNC, se distribuye ampliamente en las áreas del cerebro participando en el 40% de las sinapsis inhibitorias, lo cual lo constituye como el principal neurotransmisor inhibitor del SNC (Ochoa-de la Paz *et al.*, 2021). Al igual que el glutamato, el GABA participa en un gran número de funciones, entre estas se encuentra el desarrollo de neuronas progenitoras y células madre neurales, el estado de ánimo, el control motor, la conducta (Ochoa-de la Paz *et al.*, 2021), el procesamiento sensorial, la reactividad al estrés, así como en la formación de la memoria y la atención, entre otras (Sarawagi *et al.*, 2021).

La hipótesis alrededor del GABA propone que el TDM es el resultado de una anomalía en los niveles de este neurotransmisor, especialmente en las áreas límbicas y corticales (Luscher *et al.*, 2011). El surgimiento de esta hipótesis se condujo a partir de estudios que demostraron la presencia de bajos niveles de GABA en el plasma y en el LCR de individuos con TDM (Fogaça & Duman, 2019).

Adicional a los estudios iniciales, la evidencia del papel de la deficiencia de GABA de igual manera se demostró por la presencia de dicha reducción en la CCA (Gabbay *et al.*, 2017) y en la CPF (Hasler *et al.*, 2007) de individuos con el trastorno. Los niveles de GABA se ha observado que resultan ser más marcados en aquellos individuos que presentan anhedonia, melancolía y resistencia al tratamiento, e incluso dichos niveles se han visto relacionados con la gravedad de estas características del trastorno; a menores niveles de GABA mayor es la gravedad de estas (Gabbay *et al.*, 2017; Petty, 1994).

El EC también se ha asociado como el principal factor responsable del déficit de GABA. En ratas tras la aplicación de un factor estresante crónico ocurre una regulación a la baja de GABA en 12% en la CPF (Otero Losada, 1988) y en humanos hasta en un 18% (Hasler *et al.*, 2010).

Además de la afección en los niveles de GABA, el EC ha demostrado ocasionar cambios el funcionamiento y el número de los receptores de este neurotransmisor, especialmente sobre el receptor GABA_A (por sus siglas en inglés GABA_AR). El principal cambio funcional en este receptor es la presencia de una menor afinidad por el GABA, alterándose con ello de manera drástica el tono inhibitor (Skilbeck *et al.*, 2010). Complementariamente a la pérdida de la afinidad, de igual manera se ha observado la presencia de una regulación a la baja de la isoforma 2 del cotransportador de K⁺ y Cl⁻ (por sus siglas en inglés KCC2), el cual está encargado de mantener una concentración baja de Cl⁻, por lo que dicha regulación disminuye o elimina la fuerza de inhibición GABAérgica (Lee *et al.*, 2011).

- **Hipótesis del estrés crónico.**

El estrés es considerado como una respuesta adaptativa, la cual se presenta ante la exposición a circunstancias que comprometen el bienestar del organismo, dichas circunstancias son referidas como eventos estresantes. Estas pueden ser clasificadas de carácter psicosocial (los cuales previamente ya se han descrito) o fisiológico, respecto a estos últimos se puede encontrar el dolor, el hambre, el estrés

oxidativo o cualquier otra condición que fuerce al organismo a alejarse de un estado estable fisiológicamente (Kumar *et al.*, 2013).

Los eventos estresantes de acuerdo con su duración se pueden clasificar en dos tipos: estrés agudo (EA) y estrés crónico (EC). En el caso del EA, las alteraciones fisiológicas resultan en su mayoría ser adaptativas a corto plazo, mientras que el EC resulta en daños a la salud (Kemeny, 2003) y se ha asumido como el principal desencadenador de graves consecuencias en el SNC (Pittenger & Duman, 2008).

A pesar de la diferencia, ambos tipos de estrés desencadenan una serie de respuestas fisiológicas, donde la principal es el aumento en la actividad del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). La activación del eje HPA está dada por señales provenientes de diferentes regiones cerebrales que se dirigen hacia un grupo de células neurosecretoras localizadas en la porción parvocelular medial del núcleo paraventricular del hipotálamo (por sus siglas en inglés PVN), estas neuronas secretan hormona liberadora de corticotropina (por sus siglas en inglés CRH), la cual ingresa al sistema venoso portal hipotalámico para acceder a los corticotrofos de la glándula pituitaria anterior. Dichos corticotrofos sintetizan proopiomelanocortina (POMC), la cual sirve de base para la formación de la hormona adrenocorticotrópica (por sus siglas en inglés ACTH), la cual una vez sintetizada es liberada hacia la circulación sistémica para que pueda dirigirse hacia las glándulas suprarrenales (ubicadas en la parte superior de los riñones), en donde su estimulación provoca la síntesis y liberación de glucocorticoides (GC) (cortisol en el caso de humanos y corticosterona en roedores). Estos provocan una serie de cambios fisiológicos necesarios para enfrentar el evento estresante, esto a través de su acción mediante receptores intracelulares denominados receptores de glucocorticoides (por sus siglas en inglés GCR) (Kemeny, 2003; Tapp *et al.*, 2019) (Figura 2).

Para evitar la actividad prolongada y descontrolada del eje HPA, este se encuentra sujeto a mecanismos de retroalimentación negativa, siendo estos mediados por los GC circulantes y los GCR, los cuales se ven ubicados a diferentes

niveles de este eje (glándulas adrenales, glándula pituitaria e hipotálamo) (Kemeny, 2003; Tapp *et al.*, 2019) (Figura 2). De no verse la función correcta de estos mecanismos, el resultado de esto deriva en una hipercortisolemia, la cual es capaz de provocar una serie de problemas que pueden derivar en afecciones como el TDM.

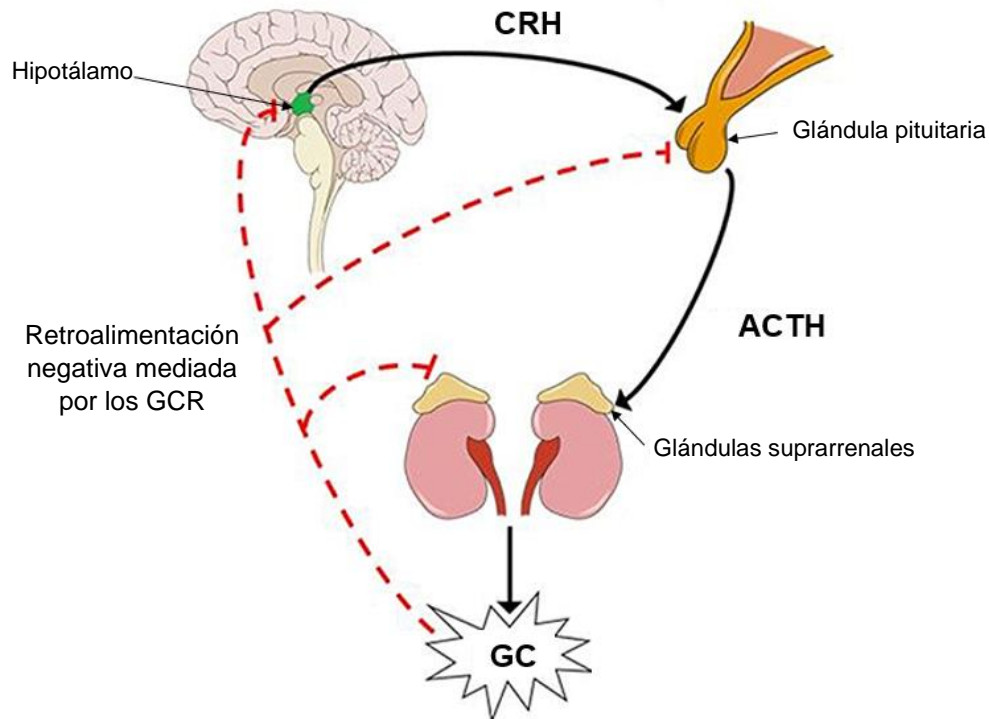


Figura 2. Activación y regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (eje HPA). CRH: hormona liberadora de corticotropina; ACTH: hormona adrenocorticotrópica; GC: glucocorticoides; GCR: receptores de glucocorticoides. Tomado y modificado de Tapp *et al.* (2019).

La hipótesis del EC propone que el TDM es el resultado de afecciones anatómicas y funcionales en importantes regiones del cerebro, esto como consecuencia de los altos niveles de GC que se presentan por una hiperactividad del eje HPA, esto debido a la exposición crónica a eventos estresantes ya sean de carácter psicosocial o fisiológico (Shishkina & Dygalo, 2017).

La hipótesis surgió y resultó ser ampliamente aceptada a partir de las observaciones de EDM como un efecto secundario en individuos que padecían la enfermedad de Cushing, el cual es un síndrome que se presenta como resultado a

una exposición prolongada e inapropiada a altos niveles de cortisol (Shishkina & Dygalo, 2017).

El respaldo del EC en la etiología del TDM se ha basado en parte por la presencia de altos niveles de cortisol en individuos con el trastorno (Islam *et al.*, 2018). Otras investigaciones clínicas en estos individuos han mostrado: 1) un aumento en los niveles de CRH en el hipotálamo; 2) un aumento de pulsos secretores de cortisol y ACTH; 3) un aumento en el número de neuronas secretoras de CRH en regiones límbicas del cerebro; 4) la reducción en los sitios de unión de CRH en la corteza frontal y la hipófisis, esto como consecuencia de los altos niveles de CRH; y 5) la presencia de un aumento en los niveles de CRH en el LCR (Holsboer, 2000; Varghese & Brown, 2001).

El cómo los eventos estresantes crónicos conllevan a una hipercortisolemia por una hiperactivación del eje HPA se explica esencialmente por la modificación del umbral del cortisol hacia niveles cada vez más altos, lo que da lugar a una actividad elevada y persistente de GC (Raison & Miller, 2003). Adicionalmente al mecanismo de retroalimentación negativa, la actividad del eje HPA esta igualmente sujeta al control inhibitorio GABAérgico sobre las neuronas liberadoras de CRH, por lo que afecciones en este mecanismo contribuye a la hiperactividad de dicho eje (Mody & Maguire, 2012).

La presencia de polimorfismos también se ha visto implicada en la señalización alterada de los GC, estos se han visto específicamente en aquellos genes que codifican para el GCR. Entre los polimorfismos de estos receptores que se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar TDM, se encuentra el Bcll y el ER22/23EK, estos se asocian con una mayor hipersensibilidad y una resistencia a los GC respectivamente (Rossum *et al.*, 2006).

Adicional a las afecciones en el sistema glutamatérgico y GABAérgico por los altos niveles de GC, dichos niveles también se han relacionado con alteraciones en varias regiones cerebrales. Estas afecciones se han visto tanto en el hipocampo como en la CPF y se relacionan con la inhibición y la pérdida de la neurogénesis en la edad adulta (Schoenfeld *et al.*, 2017), dichas afecciones son: disminución de

espinas dendríticas, detección del ciclo celular, disminución de la complejidad dendrítica, aumento en la densidad de empaquetamiento de vesículas sinápticas, cambios aberrantes en la estructura pre y posináptica, reducción de la capacidad de respuesta de las neuronas piramidales a neurotransmisores como la 5-HT (Krugers *et al.*, 2010), reducción de células gliales, así como una supervivencia neuronal y maduración retrasada (Pittenger & Duman, 2008).

Además del hipocampo y la CPF, la amígdala es otra región que se ha visto fuertemente afectada por el EC. A diferencia de las alteraciones anteriormente descritas, en la amígdala se ha encontrado un aumento en la longitud dendrítica, así como en el número de espinas dendríticas de las células piramidales, una hipertrofia tanto neuronal como dendrítica y un aumento en el volumen celular. Cada uno de estos resultados se ha especulado que está correlacionado con la intensidad del afecto negativo, así como el estado de ansiedad que se puede presentar (Krugers *et al.*, 2010; Pittenger & Duman, 2008).

- **Hipótesis neurotrófica.**

Las neurotrofinas (NT) o factores neurotróficos son proteínas pequeñas aproximadamente de 120 aminoácidos (Huang & Reichardt, 2001). Estas en si constituyen un grupo pequeño de proteínas que son expresadas en el cerebro como en diferentes tejidos periféricos (Huang & Reichardt, 2001). Entre los ejemplos más característicos de dicho grupo se pueden encontrar la neurotrofina 3 (NT-3), la neurotrofina 4 (NTF-4), el factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (por sus siglas en inglés GDNF), el factor de crecimiento nervioso (por sus siglas en inglés NGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (por sus siglas en inglés VEGF) y el factor de neurotrófico derivado del cerebro (por sus siglas en inglés BDNF), siendo este último el más representativo y estudiado en la patología del TDM (Zhang *et al.*, 2015).

Las NT se han visto fuerte y profundamente involucradas en la regulación de diferentes procesos, esto mediante la señalización a través de receptores celulares

que son específicos, ejemplo de estos son los receptores de tropomiosina quinasa (por sus siglas en inglés TrK) (Huang & Reichardt, 2001; Zhang *et al.*, 2015). Entre las diferentes funciones en las que pueden participar las NT se puede encontrar, la neurogénesis, la muerte celular programada, la diferenciación celular, el crecimiento de neuritas, el mantenimiento de las neuronas, en la integridad estructural, en la síntesis de neurotransmisores, en la regulación de la actividad sináptica, en la neuroplasticidad, así como en la homeostasis del Ca^{+2} , el flujo sanguíneo del cerebro, en la inhibición de la formación de radicales libres y en la infiltración inflamatoria (Zhang *et al.*, 2015).

La hipótesis neurotrófica propone que, este trastorno es el resultado directamente de una deficiencia en el soporte de las múltiples acciones en las cuales estas se ven involucradas, esto dado por una disminución en sus niveles (Groves, 2007; Zhang *et al.*, 2015). El surgimiento de esta hipótesis se condujo a partir del descubrimiento de la presencia de alteraciones en la citoarquitectura de las neuronas, así como de una disminución tanto en los diferentes componentes celulares como del volumen de diferentes áreas límbicas del cerebro (Groves, 2007).

El papel que tiene los bajos niveles de NT en el TDM se ha apoyado principalmente en estudios en donde ratas presentaban conductas asociadas a la depresión después de la depleción o de la reducción de alguna de las NT, como el NT-3, el BDNF y el GDNF (Zhang *et al.*, 2015). Evidencia adicional se ha presentado a partir de estudios en los cuales se ha informado de la presencia significativa de bajos niveles de NT a nivel periférico en individuos con TDM en comparación con sujetos sanos (Zhang *et al.*, 2015). Los estudios *post mortem* de igual manera apoyan el papel de las NT en el TDM, ya que través de estos, se ha encontrado la reducción en la expresión de ARNm de BDNF, así como de su receptor, el receptor de tropomiosina quinasa B (por sus siglas en inglés TrKB), esto en regiones como la amígdala, el hipocampo y la CPF (Groves, 2007; Zhang *et al.*, 2015). Asimismo, se ha encontrado la reducción en la expresión de GDNF junto con una pérdida en

la densidad de astrocitos en muestras de la CPF, la CCA y la amígdala (Rajkowska & Stockmeier, 2013).

Con estos hallazgos, la relación entre las NT (específicamente el BDNF) y el TDM parece ser bastante estrecha, esto a tal nivel que los niveles de estas se relacionan con la gravedad del episodio depresivo; individuos con episodios graves presentan menores niveles de BDNF en comparación con aquellos con episodios leves o moderados (Kreinin *et al.*, 2015).

Como se mencionó anteriormente, la reducción de los niveles de NT se ha relacionado con el EC. Se ha encontrado una reducción significativa de ARNm de BDNF en el hipocampo de ratas sometidas tanto a periodos de estrés agudos como crónicos (Murakami *et al.*, 2005). En esta misma región, así como en la CPF y la amígdala, se ha encontrado la reducción del factor de crecimiento insulínico (por sus siglas en inglés IGF), de GDNF y de NGF (Zhang *et al.*, 2015).

El porqué de las reducciones en los niveles de NT, se debe en parte a la gran gama de afecciones anatómicas y fisiológicas. Adicionalmente, se sabe que el EC posee efectos epigenéticos sobre los genes de los factores neurotróficos, por ejemplo, la hipermetilación del ADN (ácido desoxirribonucleico) y la modificación de histonas en la región promotora del gen que codifica para el GDNF (Uchida *et al.*, 2011).

De igual manera, los polimorfismos en las NT se ven implicados como contribuyentes en su déficit. Uno de los más estudiados en el contexto de la depresión mayor, es el polimorfismo Val66Met del gen que codifica para el BDNF, este afecta el empaquetamiento y la liberación dependiente de la actividad de dicho factor neurotrófico (Phillips, 2017). Así mismo, ciertos polimorfismos en los sistemas de neurotransmisión de igual manera están implicados en la reducción de los niveles de BDNF, ejemplo de esto es el polimorfismo del alelo corto 5-HTTLPR en el promotor del gen que codifica para el transportador de 5-HT (por sus siglas en inglés SERT o 5-HTT), siendo este el que se encarga de captar dicha monoamina de la hendidura sináptica con el fin de terminar la neurotransmisión serotoninérgica. 5-HTTLPR es un polimorfismo que se ha asociado con una reducción en la

disponibilidad del SERT y que por sí solo ha demostrado tener un papel en el TDM (Mann *et al.*, 2000). Con respecto a la acción sobre el BDNF, se ha demostrado mediante el empleo de ratones *knock-out* del SERT que existe una reducción en los niveles de transcripción de BDNF en regiones como el hipocampo y la CPF, lo cual se ha precedido por una hipermetilación del ADN (Homborg *et al.*, 2014).

- **Hipótesis proinflamatoria.**

La inflamación es una respuesta del sistema inmune de defensa indispensable para la salud, esta se hace presente ante la existencia de estímulos que resultan ser nocivos. Dichos estímulos pueden ser de una etiología infecciosa (hongos, bacterias, virus y parásitos) o no infecciosa (traumatismo, toxinas, células dañadas y eventos estresantes) (Chen *et al.*, 2017).

En la respuesta inflamatoria participan un extenso número de componentes moleculares, entre los cuales se pueden destacar a las citocinas. Las citocinas son un grupo de proteínas y glucoproteínas, producidas por diversos tipos celulares tales como los macrófagos, los monocitos, los linfocitos, los mastocitos, los fibroblastos, las células endoteliales, la microglía, los astrocitos y las neuronas (Filella *et al.*, 2002; Roohi *et al.*, 2021). Las citocinas constituyen una amplia y compleja red de proteínas o glucoproteínas que actúan como moléculas de señalización para la regulación de diferentes procesos implicados en la respuesta inflamatoria (Roohi *et al.*, 2021). Entre algunas de las acciones reguladas se encuentra el reclutamiento de células inmunitarias, facilitación del flujo de células presentadoras de antígenos a los ganglios linfáticos, desencadenamiento de fiebre, aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y mejora de la nocicepción (Soskin *et al.*, 2012).

Las citocinas pueden ser consideradas como antiinflamatorias (atenúan la respuesta inflamatoria) o proinflamatorias (aumentan la respuesta inflamatoria) (Filella *et al.*, 2002; Oliveira *et al.*, 2011). Entre las citocinas antiinflamatorias se pueden encontrar la interleucina-4 (IL-4), la interleucina-10 (IL-10) y el factor de

necrosis tumoral (por sus siglas en inglés TNF) beta (TNF- β), y entre las proinflamatorias, la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-2 (IL-2), la interleucina-8 (IL-8) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Este último grupo es el que se ha relacionado principalmente con la etiología del TDM (Filella *et al.*, 2002).

La hipótesis alrededor de las citocinas propone que el TDM es el resultado de una desregulación en los niveles de citocinas proinflamatorias, esto como consecuencia de procesos infecciosos o no infecciosos (Madeeh Hashmi *et al.*, 2013; Soskin *et al.*, 2012). El surgimiento de esta hipótesis resultó a partir de la observación de síntomas depresivos en pacientes con diferentes padecimientos, tales como la enfermedad coronaria y los accidentes cerebro vasculares (Smith, 1991). Además de estas observaciones iniciales que ayudaron a postular la hipótesis, varios otros estudios han demostrado y correlacionado la presencia de concentraciones altas de citocinas proinflamatorias en sujetos deprimidos en comparación con sujetos sanos (Dowlati *et al.*, 2010). Las correlaciones se han visto tanto en individuos con enfermedades no infecciosas (como el cáncer) como infecciosas. En relación con las enfermedades no infecciosas, se ha encontrado que individuos con cáncer colorrectal presentaban un estado depresivo significativo y mostraban altos niveles séricos de la interleucina-1 β (IL-1 β), de la interleucina-6 (IL-6), IL-8 y TNF- α en comparación con los controles sanos (Oliveira-Miranda *et al.*, 2014).

Con respecto a las enfermedades infecciosas y su relación con la depresión, en el estudio de Eisenberger *et al.* (2010) administraron un placebo o una dosis baja de endotoxina al azar a 39 individuos sanos. Los resultados mostraron un aumento en la concentración de IL-6 y TNF- α en los individuos inoculados con la endotoxina en comparación con los sujetos control. Estos mismos sujetos mostraron aumentos del estado de ánimo deprimido, así como un estado de anhedonia el cual se vio caracterizado por una actividad reducida del estriado ventral, el cual es un área implicada en la cognición, en la mediación de procesos motivacionales y emocionales, así como en la recompensa.

El papel de las citocinas en la etiología del TDM, aún no ha sido completamente descifrado; no obstante, se ha propuesto que estas pueden generar diferentes afecciones que culminan en dicho trastorno. Por ejemplo, IL-6 ha demostrado producir afecciones tanto en la síntesis como en la recaptación de 5-HT. El mecanismo propuesto involucrado en la síntesis de 5-HT es que la citocina estimula a la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), la cual cataboliza al precursor de la 5-HT, triptófano, a quinurenina en lugar de metabolizar a este en 5-HT, disminuyéndose con ello los niveles dicho neurotransmisor (Roohi *et al.*, 2021). Con respecto a la recaptación, la IL-6 ha demostrado un efecto directo sobre los niveles del SERT; altos niveles de IL-6 conlleva a menores niveles del SERT y con ello menores niveles de 5-HT, esto como resultado de un efecto compensatorio (Roohi *et al.*, 2021).

Otras afecciones que se han relacionado con el desarrollo de la depresión es la degeneración hasta en un 47% de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra (la cual es una de las principales fuentes de DA) por altos niveles de TNF- α (Qin *et al.*, 2007). Esta misma citocina también ha demostrado producir una regulación a la baja en la expresión del EAAT en los oligodendrocitos, llegando a afectar con ello la recaptación hasta en un 75% del glutamato extracelular, resultando esto en neurotoxicidad. La presencia de esta, también se ha asociado al agonismo sobre el NMDAR por parte del ácido quinolínico, el cual es el resultado del metabolismo de la quinurenina en la microglía (Audet & Anisman, 2013; Madeeh Hashmi *et al.*, 2013). Además de estas implicaciones, de igual manera se ha propuesto que las altas concentraciones de citocinas reducen los niveles de NT como BDNF, NGF y VEGF (Audet & Anisman, 2013).

3. JUSTIFICACIÓN.

El TDM al poseer una etiología compleja y multifactorial, así como un diagnóstico con una alta subjetividad y variabilidad por sus características, se ha titulado como un trastorno altamente heterogéneo. Adicionalmente, a nivel mundial el TDM se ha considerado como uno de los trastornos mentales más graves, común, discapacitante (Li *et al.*, 2021), costoso de atender y de rápido crecimiento entre la población (Mori & Caballero, 2010). Todas estas características lo han convertido en un grave problema de salud pública.

Debido a lo que el TDM representa, diversas organizaciones e instituciones internacionales han exhortado a las comunidades científicas alrededor del mundo a ampliar y apresurar la investigación respecto a múltiples temas implicados con este trastorno, entre estos se pueden encontrar la epidemiología, el tratamiento y la etiología.

La epidemiología resulta ser uno de los aspectos ciertamente cruciales, debido a que los datos obtenidos proporcionan un marco de información para identificar: 1) el nivel de necesidad; 2) los grupos más vulnerables a padecer la enfermedad; 3) los cambios a lo largo del tiempo en la aparición del trastorno; y 4) los factores de riesgo asociados al desarrollo del trastorno (Bartlett & Judge, 1997; Norquist & Magruder, 2017 pp. 54-62). Esto resulta necesario con el fin de realizar la toma de decisiones para la asignación de recursos y del desarrollo de estrategias de prevención de salud pública por parte de los funcionarios públicos (Norquist & Magruder, 2017 pp. 54-62). Por ende, la investigación epidemiológica es necesaria y necesita estar en continua evaluación.

El tratamiento claramente es uno de los pilares en la investigación del TDM como de muchas otras enfermedades. Su aplicación es absolutamente necesaria para combatir el trastorno; no obstante, estos no resultan ser completamente funcionales y eficaces, ya que un alto porcentaje de los individuos que son tratados no responden a los tratamientos, presentan efectos adversos y casi la mitad continúa presentando síntomas depresivos residuales, esto a pesar de haberse aplicado un tratamiento “adecuado” (Holtzheimer & Nemeroff, 2006). Dicha

problemática ha dado pie a la búsqueda de nuevos tratamientos, ya sean de carácter farmacológico u otro.

En el caso de la etiología, su comprensión resulta un aspecto fundamental para el desarrollo y la aplicación de mejores medidas preventivas, así como de tratamientos más específicos y con menores problemas asociados a ellos. Esto con el fin de poder modificar el curso de la enfermedad. Los progresos que se han dado con respecto a muchas enfermedades como el TDM, han sido gracias al empleo de modelos animales. Estos son capaces de replicar significativamente varios de los fenotipos del trastorno, permitiendo con ello una mayor comprensión de los sistemas y circuitos neuronales implicados en la fisiopatología del TDM (Planchez *et al.*, 2019).

Dada la exhortación que se ha hecho por parte de diferentes organizaciones e instituciones internacionales en la investigación de estos temas y a la importancia que estos reflejan, se ha presentado un aumento significativo en la literatura respectiva en las últimas décadas. En consecuencia, a lo anterior, surge la necesidad de brindar una revisión sobre la epidemiología, así como del extenso catálogo de los tratamientos y biomodelos empleados actualmente, al igual de que aquellos que se encuentran en desarrollo e investigación.

4. OBJETIVOS.

1. Analizar y definir el panorama epidemiológico del trastorno depresivo mayor a nivel global y nacional.

2. Analizar y organizar la información sobre los diferentes tipos de tratamientos empleados y en investigación para el trastorno depresivo mayor, así como sus efectos adversos y sus mecanismos de acción.

3. Integrar y comparar la información sobre los diferentes modelos animales actualmente empleados y en desarrollo para el estudio del trastorno depresivo mayor, así como los fenotipos simulados por estos.

5. METODOLOGÍA.

Para la realización de este trabajo, se llevó a cabo una búsqueda extensa de información relacionada con la epidemiología, el tratamiento, así como de los modelos animales empleados en el estudio de este trastorno.

5.1 Estrategia de búsqueda.

La búsqueda de la información se realizó mediante el empleo de palabras clave, estas difirieron entre cada uno de los temas (Cuadro 3). Únicamente las palabras, trastorno depresivo mayor y depresión mayor, fueron empleadas para la búsqueda de información para los tres temas. Cada una de las palabras clave empleadas fueron previamente seleccionadas en base a los objetivos de este trabajo.

Cuadro 3. Palabras clave empleadas para la búsqueda de información con respecto a cada tema.

| Tema | Palabras clave | |
|---------------------------|---|---|
| Panorama epidemiológico | Epidemiología Prevalencia Incidencia Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD/DALY's) | Mortalidad Global México |
| Tratamientos | Tratamiento antidepresivo Fármacos antidepresivos Tratamiento antidepresivo no farmacológico | Tratamiento antidepresivo novedoso Efectos adversos Mecanismo de acción |
| Modelos de estudio animal | Modelo animal Modelo de estudio animal | Modelo novedoso Modelo experimental |

El empleo de las palabras clave para la búsqueda se realizó de manera independiente por tema, en ningún momento se empleó una palabra clave de un tema en la búsqueda de literatura de otro.

La búsqueda se realizó a través de tres motores de búsqueda, siendo estos: Springer Link, PubMed, y Google Academic. Springer Link se empleó por ser un

motor que incluye en su base de datos estudios sobre ciencias sociales y por proporcionar acceso a protocolos. PubMed fue empleada por ser un motor especializado en el área de la salud. Por último, Google Academic fue empleado ya que esta permite buscar información de manera más extensa, esto al indexar artículos de varias bases de datos.

La búsqueda dentro de los motores comprendió el uso de operadores booleanos. Los operadores empleados fueron **OR** y **AND**, el primero de estos amplía la búsqueda buscando uno u otro término, mientras que el segundo restringe la búsqueda vinculando dos términos (Muhammad, 2017).

Los operadores booleanos en conjunto con las palabras clave resultó en las siguientes estrategias de búsqueda:

- Panorama epidemiológico:
(major depressive disorder **OR** major depression) **AND** (epidemiology **OR** prevalence **OR** incidence **OR** DALY's **OR** mortality) **AND** (global **OR** mexico)
- Tratamiento:
(major depressive disorder **OR** major depression) **AND** (antidepressant treatment **OR** antidepressant drugs **OR** non-pharmacological antidepressant treatment **OR** novel antidepressant treatment) **AND** adverse effects **AND** mechanism of action
- Modelos de estudio animal:
(major depressive disorder **OR** major depression) **AND** (animal model **OR** animal study model **OR** new model **OR** experimental model)

La búsqueda de literatura no comprendió el año de publicación, ya que se pretendió brindar un panorama lo más amplio posible sobre los temas.

Para el caso exclusivo de la epidemiología, además de la búsqueda llevada a cabo mediante los diferentes motores, se consultó información en sitios oficiales como el de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización

Panamericana de la Salud (OPS) y el de la *American Association of Suicidology* (ASS). Adicionalmente se realizó la búsqueda y consulta de datos del *Global Burden of Disease* (GBD) *study* del *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) (<https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>) como del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) (<https://www.inegi.org.mx/default.html>).

Específicamente para los datos del GBD, la búsqueda y consulta se realizó mediante los caracteres que ofrece el servidor, los caracteres empleados fueron: prevalencia/incidencia/años de vida ajustados por discapacidad (AVAD, *Disability-Adjusted Life Year – DALY's*); número/tasa; trastorno depresivo mayor; Global/México; todas las edades/por edades; ambos géneros/hombres/mujeres; 1990-2019.

5.2 Selección de la literatura.

La selección de la literatura comprendió una serie de etapas, así como de criterios de inclusión y exclusión. Inicialmente la búsqueda comprendió el uso de cada una de las estrategias de búsqueda en los diferentes motores. La literatura obtenida tras dicha búsqueda se registró mediante en el software Zotero® en su versión 6.0.2.7. A través de este programa se hizo toda la gestión de la literatura. Una vez registrados, se identificaron los textos duplicados en los diferentes motores, dichos textos procedieron hacer excluidos.

Obtenidos los textos después de la exclusión de duplicados, se generaron informes de manera automática de estos a través de Zotero® (Anexo 1), esto para una mejor gestión. A través de los informes se realizó una revisión rápida para identificar textos que no estuviesen en inglés o español, así mismo, para identificar textos como monografías, actas de congreso, tesis, opiniones de expertos, disertaciones, libros o capítulos de estos. Todos estos tipos de textos fueron excluidos de la revisión.

La literatura obtenida después de esta exclusión, a través de los informes se revisaron los títulos y resúmenes para determinar la relevancia potencial de los textos, esto se basó en el criterio propio del autor. Los textos con potencial relevancia, procedieron a pasar a una última revisión la cual consto en leer y revisar por completo los textos, esto para determinar de manera final dicha relevancia, así como para verificar que estos cumplieran con los criterios de inclusión de acuerdo con el tema, dichos criterios se muestran en el cuadro 4. Finalmente, la literatura a la cual se le determinó dicho potencial y que cumplieron con los criterios fueron finalmente incluidos en la revisión.

Cuadro 4. Criterios de inclusión y exclusión por tema.

| Criterios específicos de inclusión y exclusión por tema | |
|--|--|
| Panorama epidemiológico | <ul style="list-style-type: none"> • La literatura debe presentar datos numéricos ya sea sobre la prevalencia, la incidencia, la carga de enfermedad o la mortalidad. • Los datos en la literatura deben estar expresados principalmente como número de casos o como tasa por cada 10,000 o 100,000 individuos. • La literatura debe presentar factores de diferente carácter ya sean sociodemográficos o económicos que se relacionen con los indicadores epidemiológicos. |
| Tratamientos | <ul style="list-style-type: none"> • La literatura debe mostrar tratamientos que sean reconocidos y empleados para tratar el TDM, mas no exclusivos de este. • En el caso de los tratamientos en investigación, la literatura debe referir a tratamientos enfocados en tratar el TDM, más no en ser exclusivos para este. • Los tratamientos deben ser reconocidos para su uso como monoterapia. |
| Modelos de estudio animal | <ul style="list-style-type: none"> • La literatura debe referir exclusivamente modelos animales para el estudio del TDM, no necesariamente específico para el estudio de este. • En el caso de los modelos en investigación, la literatura debe referir a modelos enfocados en el estudio del TDM, más no en ser exclusivos para este. • Se debe tratar de modelos en roedores o en primates no humanos. |

6. RESULTADOS.

Tomando en cuenta los tres temas, la búsqueda identifico un total de 101,304 textos, de todos estos 70 se encontraban duplicados, tras su exclusión se obtuvieron 101,299. De estos, 82,638 eran textos que estaban en otro idioma que no fuese en inglés o español, o eran monografías, actas de congreso, tesis, opiniones de expertos, disertaciones, libros o capítulos de estos.

Tras la exclusión de los 82,638 se obtuvieron 18,632 textos, estos pasaron la revisión de los títulos y resúmenes para determinar la relevancia potencial de estos. De todos ellos solo 311 se determinaron como textos potenciales para la etapa final de revisión. 31 de estos textos fueron excluidos por no haber tenido acceso completo a ellos, de los restantes solo 165 cumplieron con los criterios de inclusión, todos estos fueron incluidos en la revisión.

La obtención de los textos se hizo en su mayoría a través de los mismos motores de búsqueda. La obtención de estos resulto sencilla en el caso específico de Springer Link, esto por el acceso a través de la Dirección General de Bibliotecas BUAP. La obtención de los artículos se hizo de igual manera mediante los repositorios *Open Science Repository* (<http://www.open-science-repository.com/>) y *CORE* (<https://core.ac.uk/>). En el caso de no a verse podido obtener por cualquiera de los anteriores medios, estos se trataron de solicitar a sus autores.

Tanto el proceso de selección como los resultados generales que cada etapa siguió se muestran en la figura 3. Y en el cuadro 5 se presenta de manera detallada el número de textos encontrados, duplicados e incluidos por base de datos y tema.

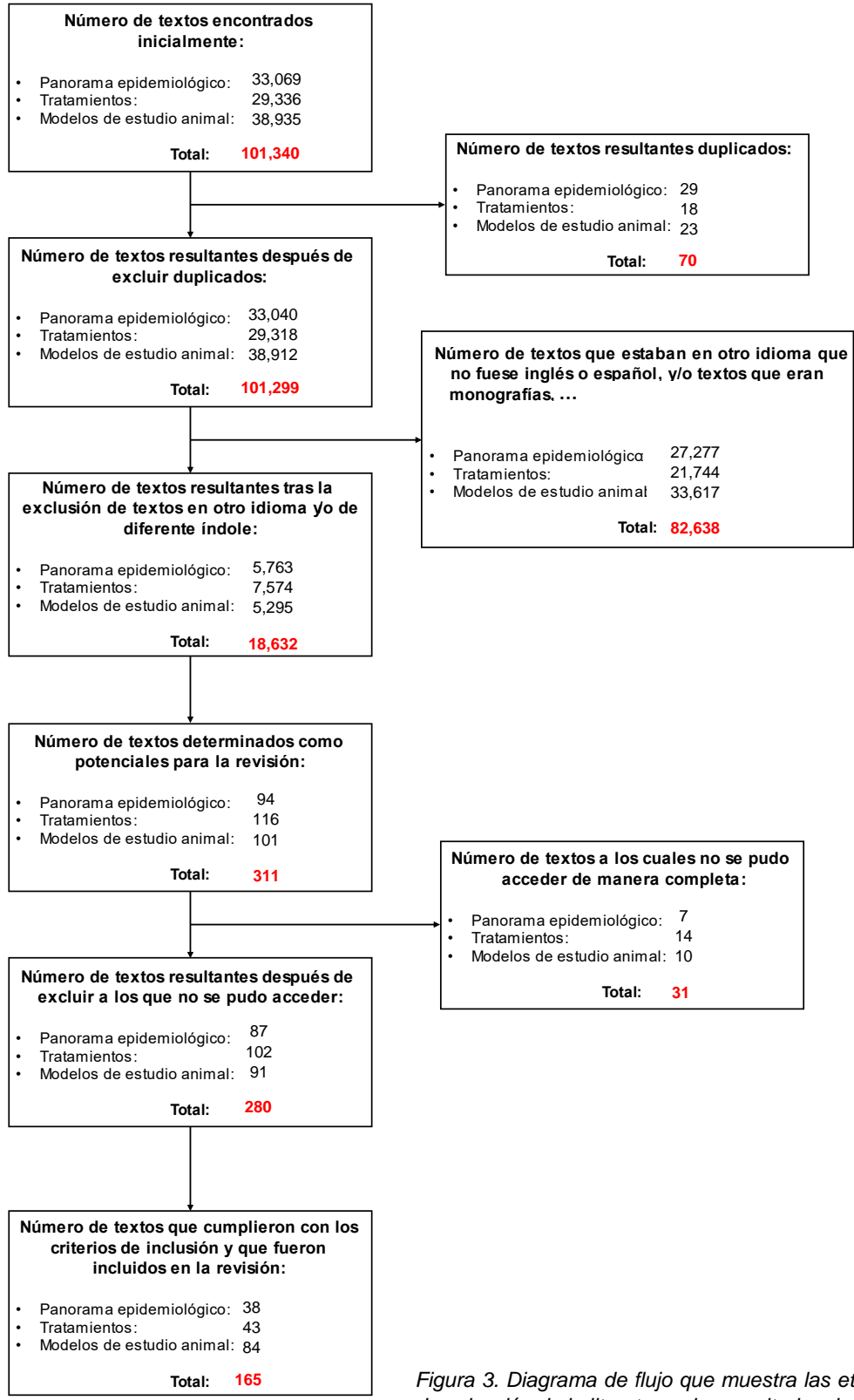


Figura 3. Diagrama de flujo que muestra las etapas de selección de la literatura y los resultados de esta.

Cuadro 5. Resultados del número de textos encontrados inicialmente, duplicados e incluidos en la revisión.

| Textos encontrados inicialmente | | | |
|--|-------------------------|------------------|---------------------------|
| Motor de búsqueda | Panorama epidemiológico | Tratamientos | Modelos de estudio animal |
| Springer Link | n= 23,090 | n= 5,946 | n= 21,500 |
| PubMed | n= 979 | n= 5,909 | n= 3,635 |
| Google Academic | n= 18,000 | n= 18,300 | n= 17,800 |
| | n= 25,869 | n= 29,336 | n= 42,935 |
| Textos duplicados | | | |
| Motor de búsqueda | Panorama epidemiológico | Tratamientos | Modelos de estudio animal |
| Springer Link | n= 11 | n= 3 | n= 5 |
| PubMed | n= 0 | n= 4 | n= 0 |
| Google Academic | n= 18 | n= 11 | n= 16 |
| | n= 29 | n= 18 | n= 21 |
| Textos incluidos en la revisión | | | |
| Motor de búsqueda | Panorama epidemiológico | Tratamientos | Modelos de estudio animal |
| Springer Link | n= 2 | n= 4 | n= 9 |
| PubMed | n= 8 | n= 24 | n= 46 |
| Google Academic | n= 28 | n= 7 | n= 18 |
| | n= 38 | n= 43 | n= 84 |

Los hallazgos de la investigación además de dividirse por tema, a la vez cada uno de estos se seccionaron en subtemas para una mayor distinción y comprensión de esta. En la figura 4 se muestra la división realizada.

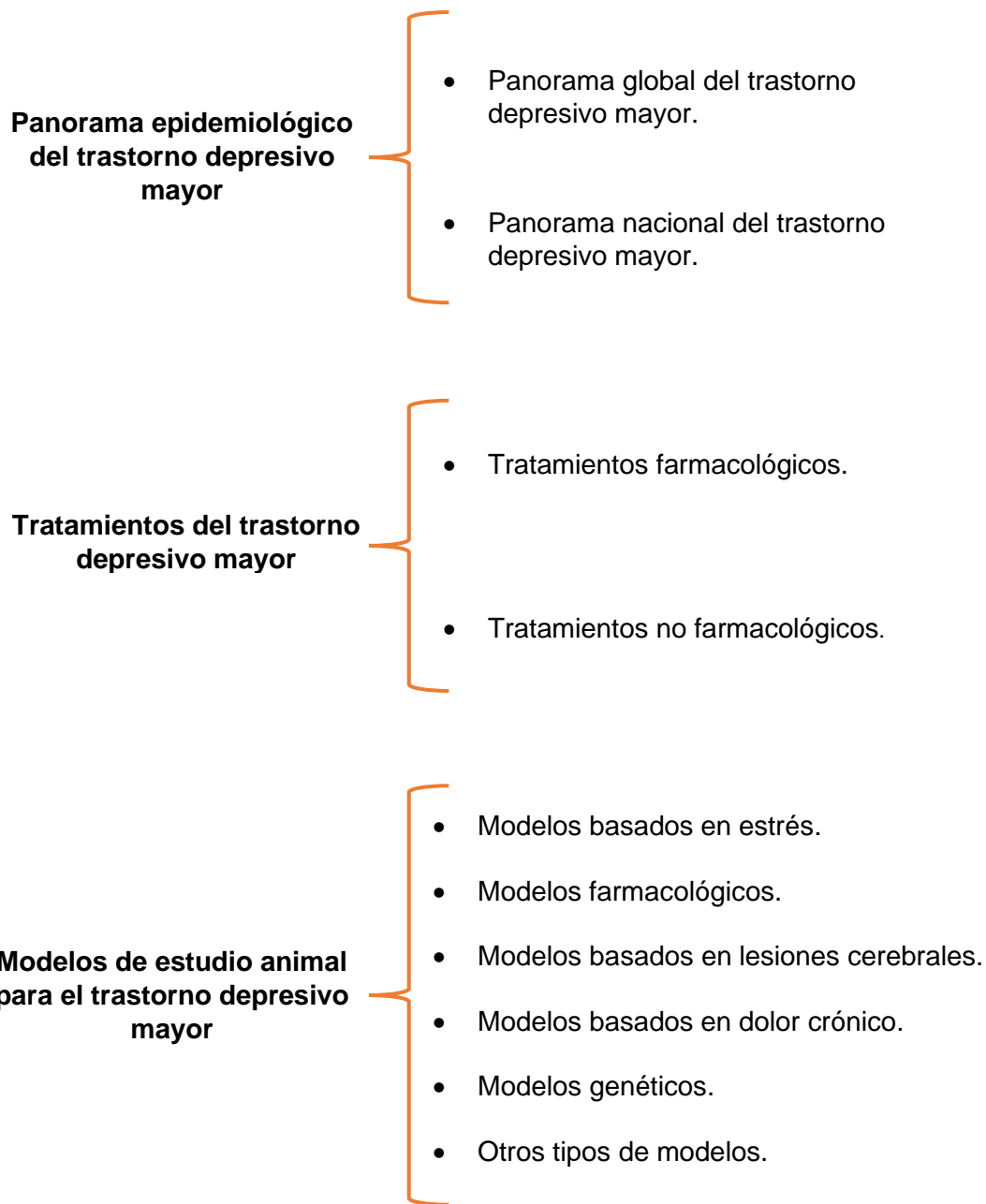


Figura 4. División de los temas revisados.

6.1 Panorama epidemiológico global y nacional del trastorno depresivo mayor.

6.1.1 Panorama epidemiológico del trastorno depresivo mayor a nivel global.

La literatura muestra que la depresión es un trastorno que resulta común en todos los entornos sociales, se estima que este afecta a 322 millones de individuos, cifra que supera los 266 millones de individuos afectados por los trastornos de ansiedad a nivel global. Tomando en cuenta las regiones reconocidas por la OMS, se ha determinado que casi la mitad de la población (48%) que padece depresión reside tanto en la región de Asia Sudoriental con 85.67 millones (27%) como en la región del Pacífico Occidental con 66.21 millones (21%). Posterior a estas le siguen la región del Mediterráneo Oriental con 52.98 millones (16%) y la de las Américas con 48.16 millones (15%). Y las regiones que albergan el menor número de individuos con depresión son, la región de Europa con 40.27 millones (12%) y de África con 29.19 millones (9%) (Figura 5) (Organización Panamericana de la Salud [OPS], 2017).

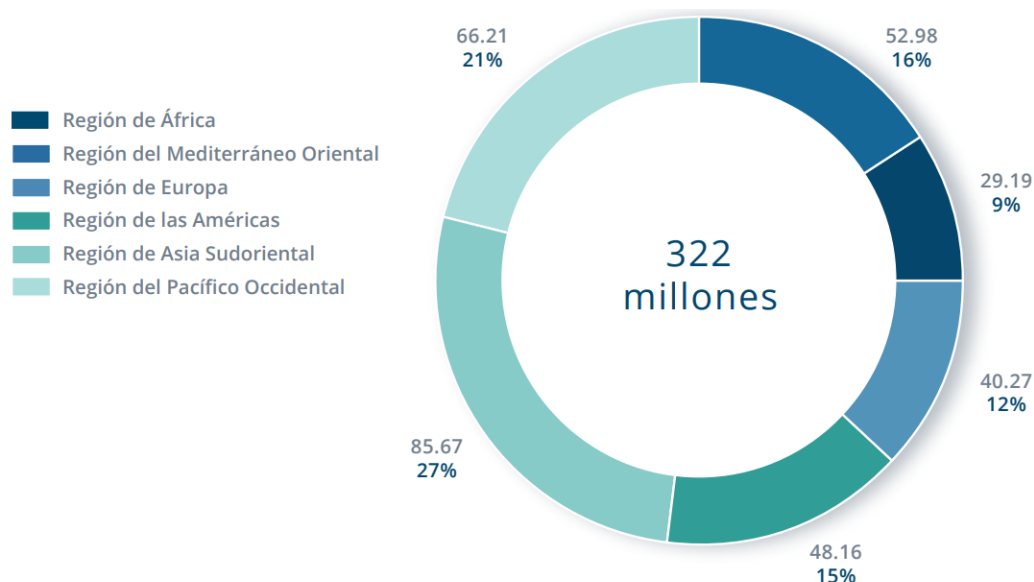


Figura 5. Distribución por región de la OMS del número de casos (en millones) de individuos con depresión. Tomado de Organización Panamericana de la Salud. Depresión y otros trastornos mentales comunes, 2017.

- **Prevalencia e incidencia del trastorno depresivo mayor a nivel global.**

La prevalencia e incidencia son definidas de manera respectiva como, el número de casos existentes sin distinción de si son o no casos nuevos de una enfermedad en una población en un momento específico, y como el número de casos nuevos de una enfermedad en una población durante un período de tiempo (Shields & Twycross, 2003). Estos se ven referidos como casos prevalentes y casos incidentes.

Los datos más recientes del *GBD study* mostraron que, a nivel global en 2019, tomando en cuenta tanto a hombres como a mujeres de todas las edades, el TDM presentó una tasa de casos prevalentes de 2,393 por cada 100,000 individuos equivalente a 185 millones de casos. Para el caso de la incidencia considerando ambos géneros y todas las edades, en 2019 este trastorno presentó una tasa de casos incidentes de 3,552 por cada 100,000 individuos, equivalente a 274 millones de casos. A comparación de otras enfermedades, se ha mostrado que el TDM posee una baja prevalencia; no obstante, es considerado como el trastorno mental más prevalente a nivel mundial (Demyttenaere *et al.*, 2004).

De manera específica por género, los datos del *GBD study* muestran que desde 1990 (siendo este el año en el que el programa entra en marcha), las mujeres han representado una predominancia tanto en la prevalencia como en la incidencia año con año (Figura 6). Ejemplo de esto, es que en 2019 la tasa de casos prevalentes en hombres resultó en 1,797 por cada 100,000 de estos, mientras que en las mujeres la tasa fue de 2,992 por cada 100,000 de estas, siendo estas tasas equivalentes a 69 y 115 millones de casos respectivamente. En el caso de la incidencia los hombres presentaron una tasa de 2,672 por cada 100,000, mientras que en las mujeres la tasa fue de 4,436 por cada 100,000, siendo estas tasas equivalentes a 103 y 171 millones de casos respectivamente.

En comparación con 2019 y anteriores años, en 2020 la tasa de prevalencia presentó un aumento altamente significativo, este se ha aludido a la pandemia por

COVID-19. Santomauro *et al.* (2021) demostraron la presencia de dicho aumento en la prevalencia como en la carga de enfermedad de este trastorno (la cual se muestra más adelante). En el estudio de estos autores, primeramente, se estimó la prevalencia del TDM para el año 2020 sin tomar en cuenta la presencia de la pandemia, los resultados arrojaron una tasa de 2,470 casos por cada 100,000 individuos, equivalente a 193 millones de casos. Al tomar en cuenta el efecto de la pandemia, la tasa resultó en 3,153 casos por cada 100,000 individuos, equivalente a 246 millones de casos. Dichos resultados mostraron que los casos prevalentes del TDM por efecto de la pandemia incrementaron en un 25.6% (53 millones de casos). De manera específica entre los géneros, las mujeres resultaron ser las más afectadas. Estas mostraron un aumento de la prevalencia del 29.8% (35.5 millones de casos), siendo un 5.8% mayor que la de los hombres, la cual presentó un aumento del 24% (17.7 millones de casos).

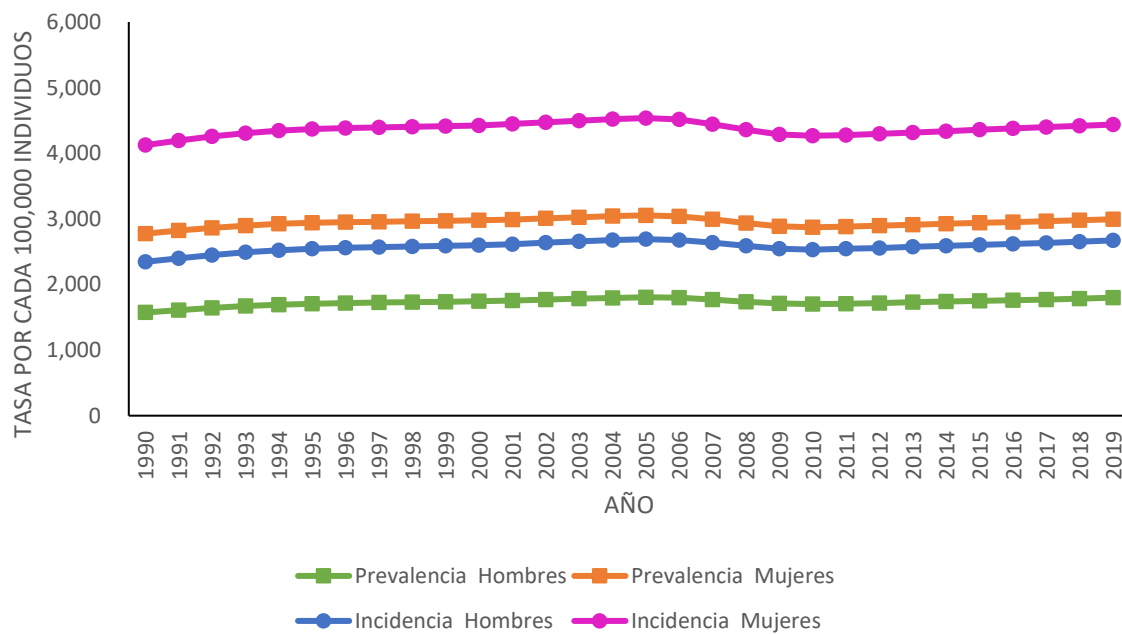


Figura 6. Prevalencia e incidencia del TDM a nivel global de acuerdo con los datos del GBD study. Se presenta la tendencia que ambos parámetros han seguido desde 1990 hasta el 2019 para ambos géneros y se puede observar un claro predominio de las mujeres con respecto a los hombres.

La literatura muestra que históricamente, el género femenino es el que ha presentado los valores más altos para ambos parámetros epidemiológicos, esto hasta con una relación de 2:1 en el caso de la prevalencia (Bromet *et al.*, 2011). La

presencia de tal predominancia por parte de este género parece presentarse tanto en adolescentes como adultos (adultos jóvenes, adultos maduros y adultos mayores) (IHME, 2022).

Además del género, se encontró que existe una gran gama de otros factores sociodemográficos que se han relacionado con el TDM, entre estos están la edad, el nivel educativo o de escolaridad, el estado civil y la situación migratoria. En relación con la edad, se halló que la predominancia de las tasas de estos indicadores varían ampliamente, aunque generalmente, estas predominan en los adultos maduros y adultos mayores (OPS, 2017; Zenebe *et al.*, 2021).

Respecto al nivel educativo o de escolaridad, algunos estudios encontraron que los individuos con un nivel educación bajo son los que presentan mayor prevalencia, siendo por debajo del nivel de secundaria especialmente (Islam & Adnan, 2017). No obstante, algunos otros han hallado mayores tasas entre aquellos individuos con una educación mayor al nivel de secundaria (Akhtar-Danesh & Landeen, 2007).

Por último, en relación con el estado civil y la situación migratoria, se ha mostrado que los individuos que presentan las mayores tasas respectivamente son aquellos individuos que viven separados, divorciados, solteros y viudos y a aquellos que migran, aunque para este último, algunos estudios han reportado mayores tasas entre los nativos de las regiones que aquellos que migran (Akhtar-Danesh & Landeen, 2007) e incluso la ausencia de una predominancia entre ambos grupos (Foo *et al.*, 2018).

Los factores de carácter económico como lo es el nivel de ingreso, es otro tipo de factor que ha evidenciado tener relación con las tasas en este trastorno. Se ha reportado que individuos con un ingreso bajo poseen altas tasas en comparación con aquellos con un ingreso medio o alto (Lorant *et al.*, 2007). Sin embargo, estudios como el de Bromet *et al.* (2011), encontraron una prevalencia a lo largo de la vida significativamente mayor ($p < 0.001$) en países de ingresos altos (14.6%) que en los países de ingresos bajos (11.1%).

- **Carga de enfermedad del trastorno depresivo mayor a nivel global.**

Uno de los objetivos del GBD *study* es cuantificar la pérdida de salud causada por cientos de enfermedades, lesiones y factores de riesgo. Dicha cuantificación se hace midiendo su carga de enfermedad en términos de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD, *Disability-Adjusted Life Year – DALY's*). Los AVAD representan los años de vida saludables perdidos debido a una discapacidad, estos resultan de la suma de los años de vida perdidos (AVP, *Years of Life Lost – YLL's*) y los años vividos con discapacidad (AVD, *Years of Life Lived with Disability – YLD's*). El primero de estos dos representa los años de vida perdidos debido a la muerte prematura con respecto a una expectativa de vida propia de la región y el segundo como su nombre lo indica, representa los años de vida vividos con una discapacidad (Seuc *et al.*, 2000).

En el primer estudio de 1990 se estimó que los TD eran la cuarta causa principal de carga, representando el 3.7% del total de los AVAD de todas las afecciones evaluadas por el GBD *study* (Murray & Lopez, 1996). En dicho año los AVAD para el TDM presentaron una tasa de 438 AVAD por cada 100,000 individuos, equivalente a 23,461,279.90 AVAD (IHME, 2022). Desde este primer estudio y al pasar de los años se ha presentado un aumento significativo (Figura 7). En el 2000, los TD pasaron a representar el 4.4% de los AVAD, ocupando así el tercer lugar como causa principal de carga (Üstün *et al.*, 2004), específicamente para el TDM la tasa resultó en 476 AVAD por cada 100,000 individuos, equivalente a 29,279,176.51 AVAD (IHME, 2022). Para 2010 los datos mostraron una tasa para el TDM de 461 AVAD por cada 100,000 individuos, equivalente a 32,186,864.23 AVAD (IHME, 2022), en este año el GBD *study* tuvo un mayor alcance en comparación a los estudios de años anteriores. Para este año, se determinó que: 1) los TD fueron la segunda causa principal de AVD, donde el TDM representó el 8.2% de los AVD globales; 2) los AVAD del TDM representaron el 2.5% de manera global; y 3) que entre 1990 y 2010, se presentó un aumento en la carga de los AVAD en un 37.5% (Ferrari *et al.*, 2013).

En los últimos registros del GBD *study*, los datos mostraron una tasa de 481 AVAD por cada 100,000 individuos, equivalente a 37,202,741.53 AVAD, para este año la alza que presentó contribuyó al 29.6% de los AVAD para el conjunto de los trastornos mentales (IHME, 2022).

La carga en enfermedad respecto a la edad ha mostrado estar predominada desde 1990 por los adultos jóvenes, en este primer año esta resultó en una tasa de 620 por cada 100,000 individuos, equivalente a 3,055,332.19 AVAD. Para el 2019 la tasa resultó en 579 por cada 100,000 individuos; sin embargo, el número fue de 3,477,918.43 AVAD (IHME, 2022). De acuerdo con los datos del GBD *study* la relación entre la carga y la edad es que esta tiende a disminuir con la edad.

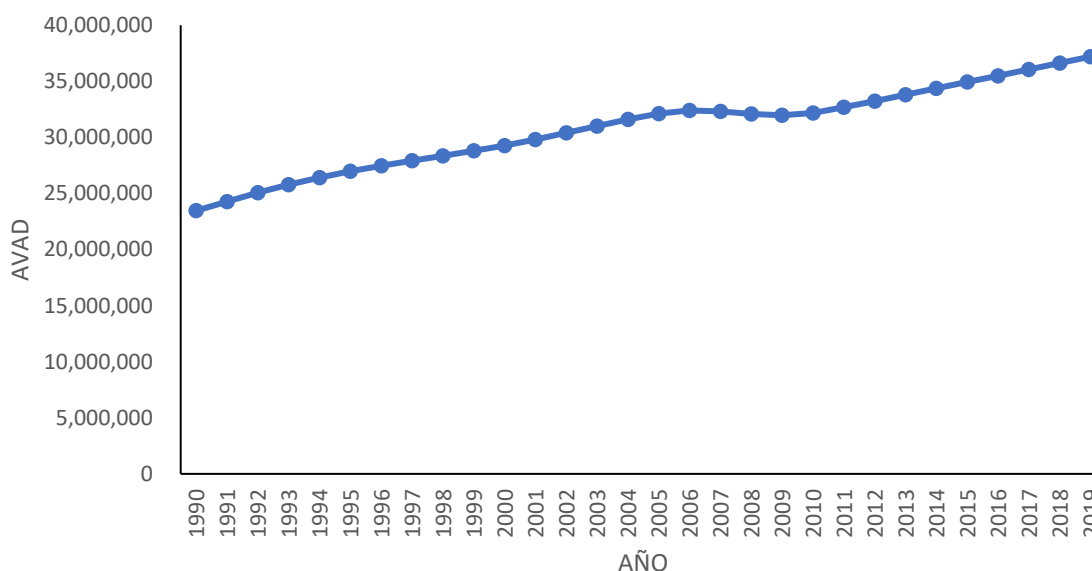


Figura 7. Carga del TDM en términos de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) a nivel global desde 1990 a 2019 de acuerdo con los datos del GBD *study*. Se muestra que con los años se presentó un incremento en los AVAD, a excepción del periodo entre 2006 y 2009 el cual parece haber permanecido sin cambios importantes.

Los resultados de los AVAD en relación con el género han mostrado una predominancia por parte de las mujeres, esta se ha hecho presente desde 1990 y se ha mantenido hasta 2019. En el primero de estos años, la tasa para el caso de las mujeres resultó en 557 AVAD por cada 100,000 mujeres y para los hombres fue de 322 AVAD por cada 100,000 hombres, siendo estas tasas equivalentes a

14,794,439.95 y 8,666,839.95 AVAD respectivamente. Para 2019, los resultados de las tasas resultaron en 597 AVAD por cada 100,000 mujeres y 365 AVAD por cada 100,000 hombres, siendo equivalentes a 23,019,469.63 y 14,183,270.90 AVAD respectivamente.

Para el 2020, debido a los efectos de la pandemia por COVID-19, se estimó una tasa de 634 AVAD por cada 100,000 individuos, equivalente a 49.4 millones de AVAD. Esto represento un aumento de 10.7 millones de AVAD con respecto a los obtenidos sin tomar en cuenta la presencia de la pandemia, los cuales fueron de 497 AVAD por cada 100,000 individuos, equivalente a 38.7 millones de AVAD. Del aumento de 10.7 millones en los AVAD, 7.07 millones de estos se estima que fueron por parte de las mujeres y 3.62 millones eran por parte de los hombres (Santomauro *et al.*, 2021).

- **Mortalidad por suicidio debido al trastorno depresivo mayor a nivel global.**

El suicidio se ha definido como el acto de quitarse la vida deliberadamente, y este comprende el principal tipo de desenlace fatal en los TD. De acuerdo con la OMS, cada 40 segundos alguien se quita la vida en alguna parte del mundo (WHO, 2019a). Por año, más de 800,000 individuos cometen dicho acto, esto ha reflejado una tasa global de 11 por cada 100,000 individuos (WHO, 2019b). Así como en los otros indicadores, la literatura de igual manera muestra que la tasa varia ampliamente entre el género y las edades.

Paradójicamente a lo que la literatura muestra respecto al género en los anteriores indicadores, los hombres resultan ser el género que más actos suicidas comete (Pitman *et al.*, 2012), esto a pesar de que las mujeres poseen mayores tasas de depresión, así como una mayor probabilidad de sufrir recaídas (Nakamura, 2005) y conductas suicidas no fatales como lo es la ideación de este (Allison *et al.*, 2001).

Las tasas de suicidio globales presentan amplias variaciones, algunas de estas se han registrado entre 13 a 25 hombres por cada 100,000 de estos y 5 a 6

mujeres por cada 100,000 de estas, mostrando con ello que los hombres se suicidan más del doble que las mujeres (WHO, 2019b).

Con respecto a la edad, se ha visto que a mayor edad mayor riesgo de cometer suicidio (Pitman *et al.*, 2012), específicamente este parece ocurrir con mayor frecuencia entres los individuos de 65 a 74 años (Turecki *et al.*, 2019). El riesgo en estos es tal que se ha encontrado que existe una relación de un acto suicida consumado por cada cuatro intentos de estos (American Association of Suicidology [AAS], 2019). Esto ha traído que las tasas más altas se presenten en personas geriátricas en la mayoría de las regiones (WHO, 2019b). No obstante, más recientemente, se ha visto que las tasas son más altas entre los adolescentes y adultos jóvenes, de hecho, a nivel mundial el suicidio paso a ser la cuarta causa principal de muerte entre las personas de 15 a 29 años (WHO, 2019a).

El suicidio no es resultado único de los TD, este se ha asociado con múltiples factores tales como la fragmentación y el estatus social, el grupo ocupacional y el nivel económico (Bachmann, 2018; Pitman *et al.*, 2012). No obstante, los TD se consideran como los principales factores de riesgo asociados a este (Li *et al.*, 2011). De hecho, el padecer algún padecimiento psiquiátrico como lo es el TDM, el riesgo de cometerse dicho acto aumenta al menos 10 veces en comparación con la población general (Bachmann, 2018; Gaynes *et al.*, 2004).

Bajo el contexto de los TD, específicamente el del TDM, la ideación suicida y el suicidio propiamente dicho, se han visto altamente relacionados con los individuos que lo padecen (Trivedi *et al.*, 2013). Se estima que de todos los suicidios consumados anualmente, hasta un 60% de estos son cometidos por personas que padecieron este trastorno (Gaynes *et al.*, 2004). Tomando como referencia a los 800,000 individuos que mueren por suicidio cada año y el dato previo, esto significaría que 480,000 habrían padecido TDM. Un ejemplo específico de la predominancia del TDM sobre los actos suicidas se puede ver reflejado en la población geriátrica, en esta, dicho trastorno es el diagnóstico psiquiátrico más común y es la principal causa de suicidio (Obuobi-Donkor *et al.*, 2021).

La literatura también muestra que las tasas de suicidio de igual manera han parecido aumentar tras la pandemia por COVID-19. En un inicio, no se encontraron aumentos significativos en las tasas e incluso se reportaron bajas en estas (Santomauro *et al.*, 2021). Posteriormente se estimó que las tasas de suicidio aumentaron a nivel global entre 1% y un 145%; no obstante, estos no se deben específicamente solo al TDM, sino que igual a otros trastornos y factores (Ivbijaro *et al.*, 2021).

6.1.2 Panorama epidemiológico del trastorno depresivo mayor a nivel nacional.

A nivel nacional la depresión es un padecimiento que afecta a un número considerable de personas. De acuerdo con datos de la Encuesta Nacional de Hogares (ENH) de 2014 por parte del INEGI, se ha reportado que 32.5% de los integrantes del hogar de 12 años o más se han sentido deprimidos (Figura 8a) y que de ese 32.5%, 66.9% de los individuos se han sentido deprimidos algunas veces al año, 11.7% semanalmente, 11.5% mensualmente y 9.9% diariamente (Figura 8b) (INEGI, s.f.a). Los anteriores resultados muestran una clara presencia de depresión en México.

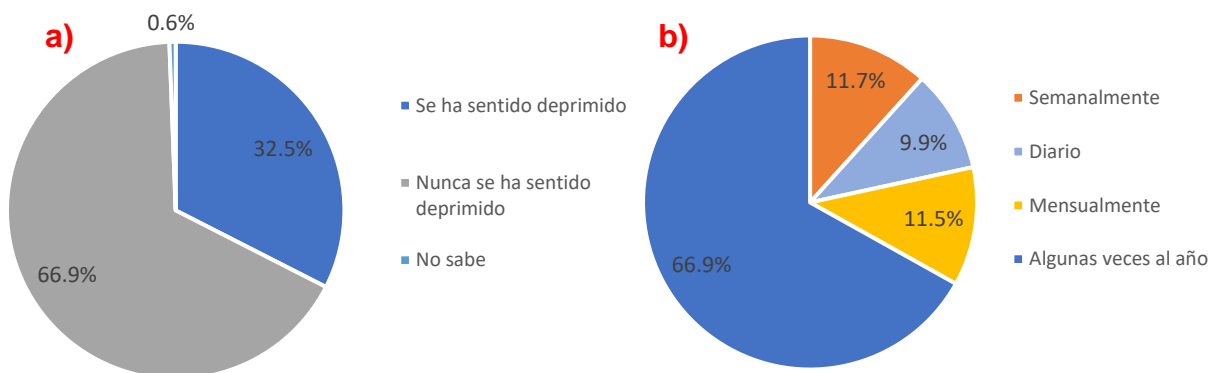


Figura 8. Resultados sobre la encuesta nacional de hogares (ENH) del 2014 con respecto a la depresión en integrantes del hogar de 12 años a más. El inciso a) muestra los resultados de la presencia de sentimientos depresivos, mientras que el inciso b) muestra la frecuencia de aparición de los sentimientos depresivos del 32.5% de individuos que se han sentido deprimidos.

- **Prevalencia e incidencia del trastorno depresivo mayor a nivel nacional.**

Los datos del GBD *study* más recientes muestran que en México en 2019 presentó una tasa de prevalencia de 2,779 y una tasa de incidencia de 4,130 por cada 100,000 individuos, siendo estas equivalentes a 3,483,049.97 casos prevalentes y 5,160,628.63 casos incidentes. Esto tomando en cuenta a ambos géneros y todas las edades.

De manera específica para los géneros en el caso de la prevalencia, los hombres presentaron una tasa de 1,697 por cada 100,000 de estos, equivalente a 1,036,071 casos, en cambio, las mujeres presentaron una tasa de 3,832 por cada 100,000 de estas, equivalente a 2,446,078.51 casos. Para el caso de la incidencia, los hombres presentaron una tasa de 2,523 por cada 100,000 hombres, equivalente a 1,541,705.50 casos, y en el caso de las mujeres la tasa resultó ser de 5,670 por cada 100,000 mujeres, equivalente a 3,618,923.61 casos (IHME, 2022).

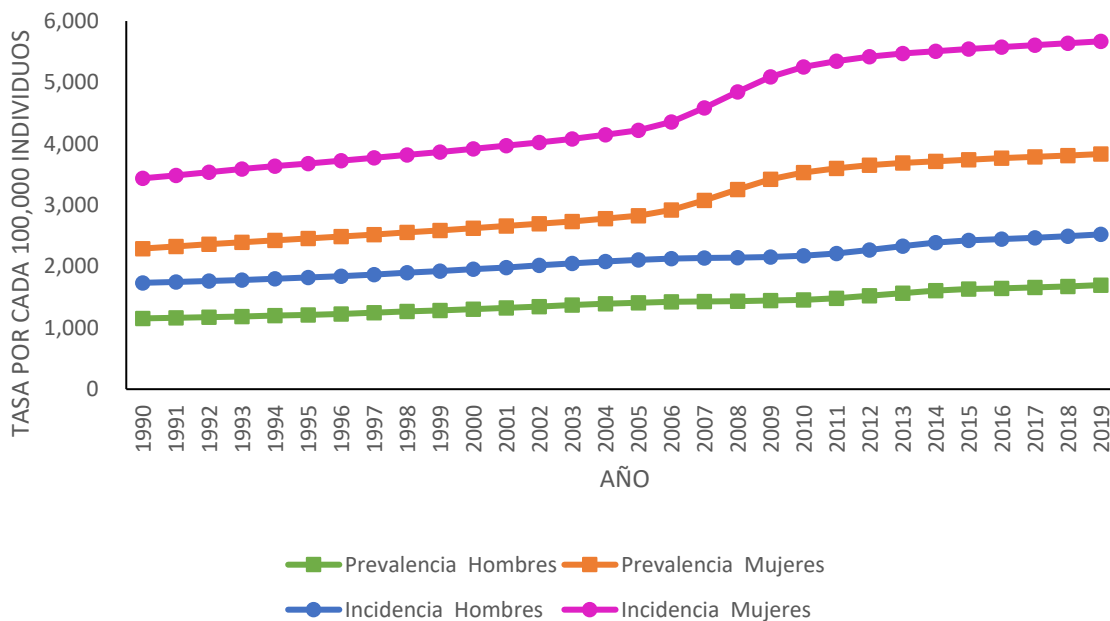


Figura 9. Prevalencia e incidencia del TDM en México de acuerdo con los datos del GBD *study*. Se presenta la tendencia que ambos parámetros han seguido desde 1990 hasta el 2019 para ambos géneros y se puede observar un claro predominio de las mujeres con respecto a los hombres.

México de igual manera muestra la presencia de una predominancia del género femenino sobre ambos parámetros epidemiológicos (Figura 9). Esta predominancia se ha presentado y mantenido en cada uno de los estados del país desde los primeros datos en 1990 del *GBD study*.

La presencia de la predominancia del género femenino se ha dado incluso sobre las especificaciones que se pueden hacer en los parámetros dentro del curso del TDM, tales como el inicio y el final del episodio depresivo. En relación con el inicio, Benjet *et al.* (2004) determinaron la prevalencia del inicio del trastorno considerando la edad, para ello dividieron la aparición del trastorno como de inicio temprano e inicio durante la etapa adulta. Para ambos casos resultó ser mayor en las mujeres; en el inicio temprano, la prevalencia resultante fue de 2.8% en mujeres y de 1.1% en hombres, y la de inicio durante la etapa adulta fue 7.0% y 3.3% respectivamente, lo cual también demuestra como en otros estudios que la prevalencia aumenta respecto a la edad y el género a nivel nacional (Belló *et al.*, 2005). Y en relación con el final del episodio Medina-Mora *et al.* (2003) determinaron la prevalencia del tiempo que ha transcurrido desde que se hizo presente el último episodio, para ello este factor se dividió como: alguna vez en la vida, en los últimos 12 meses y en el último mes. Para los tres casos, los resultados fueron más altos en las mujeres: 4.5%, 2.1% y 0.8% respectivamente, contra 2.0%, 0.9% y 0.3% de los hombres.

La predominancia de las mujeres, también se ha visto en la duración del trastorno, a partir de un estudio llevado a cabo por Slone *et al.* (2006) en cuatro ciudades de México, determinaron que las mujeres presentan las mayores tasas de prevalencia para el trastorno de episodio único, el trastorno recurrente, el trastorno con duración de seis meses, el trastorno con duración de 12 meses y el trastorno de por vida.

Además de los datos a nivel nacional, el *GBD study* provee datos de las 32 entidades federativas que componen a México. En 2019 tomándose en cuenta ambos géneros y todas las edades, Campeche resultó ser el estado que presentó una mayor tasa de casos prevalentes como de incidentes. En el caso de la prevale-

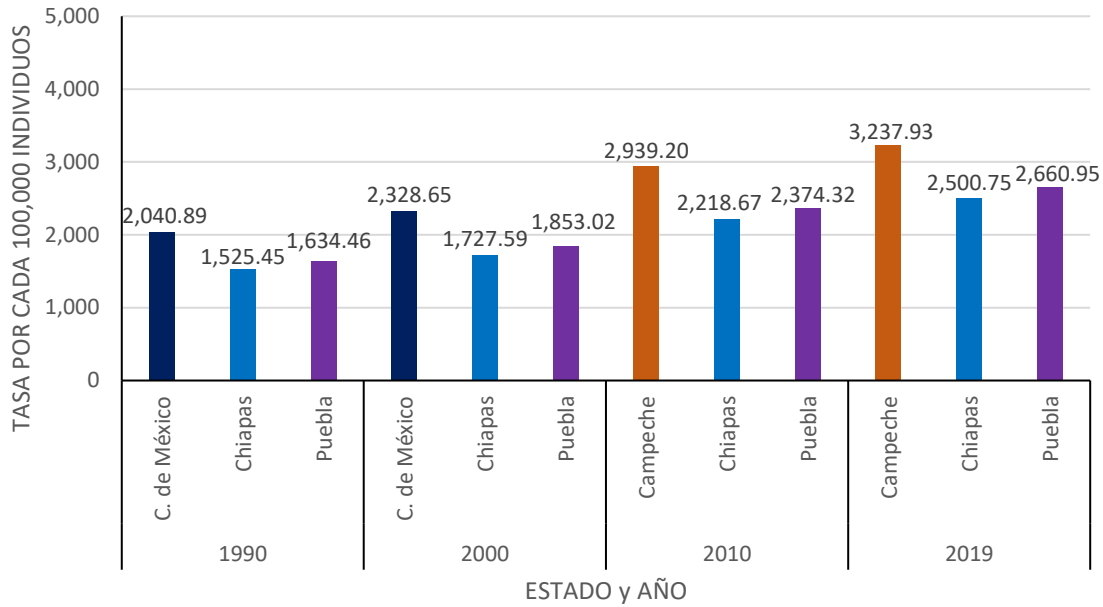


Figura 10. Mayores y menores tasas de prevalencia por década respecto a las entidades federativas de acuerdo con los datos del GBD study. Se muestra por década cada una de las entidades federativas o estados que presentaron la mayor y menor tasa de prevalencia, así mismo, se presenta la tasa para el estado de Puebla.

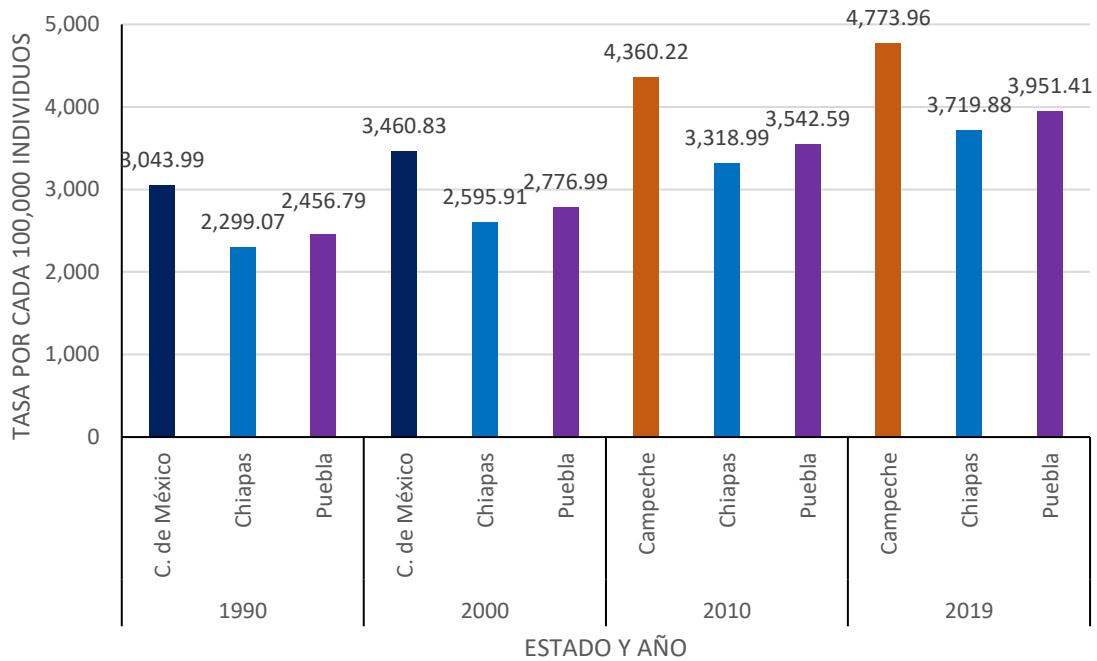


Figura 11. Mayores y menores tasas de incidencia por década respecto a las entidades federativas de acuerdo con los datos del GBD study. Se muestra por década cada una de las entidades federativas o estados que presentaron la mayor y menor tasa de incidencia, así mismo, se presenta la tasa para el estado de Puebla.

ncia la tasa resultó ser de 3,238 por cada 100,000 individuos (Figura 10), equivalente a 30,084.40 casos. Con respecto a la incidencia la tasa resultó ser de 4,774 por cada 100,000 individuos (Figura 11), equivalente a 44,355.96 casos (IHME, 2022). Dicha predominancia en ambos parámetros por parte de Campeche se ha presentado desde 2006, en años anteriores a este, la Ciudad de México ocupaba el primer lugar para ambos parámetros (IHME, 2022).

En los últimos años los estados del sur como lo es Campeche han presentado un aumento en la prevalencia como en la incidencia de los TD, esto a tal grado que estos son los que ocupan los primeros lugares (Agudelo-Botero *et al.*, 2021). La predominancia de estos estados se ha relacionado con el grado de marginación que las zonas del sur poseen en comparación con las del resto del país. Este ha demostrado ser un factor sociodemográfico relevante a nivel nacional, y su relación que se ha dado con las tasas es que a mayor grado de marginación mayor prevalencia (Cerecero-García *et al.*, 2020).

A diferencia de los cambios en los primeros lugares de ambas tasas, tomando en cuenta ambos géneros y todas las edades, la ocupación del último lugar de estas no ha cambiado en lo absoluto en las casi tres décadas que comprende los datos del GBD *study*, en dicho lugar ha permanecido el estado de Chiapas (Figura 10 y 11). Este en 2019 presentó una tasa de casos prevalentes de 2,501 por cada 100,000 individuos y una de casos incidentes de 3,720 por cada 100,000 individuos (IHME, 2022). El estado de Chiapas es otro estado con índices altos de marginación, esto parece contradecir lo anterior mencionado; sin embargo, las tasas no dependen de un solo factor, sino de varios y de la interacción de ellos. Entre otros factores que han demostrado tener un papel sobre las tasas a nivel nacional está la escolaridad, el estar asegurado o afiliado a una institución de salud y los eventos traumáticos (Belló *et al.*, 2005; Cerecero-García *et al.*, 2020; Slone *et al.*, 2006).

Referente al estado de Puebla, tomando en cuenta ambos géneros y todas las edades, este en 1990 presentó una tasa de casos prevalentes de 1,634 por cada 100,000 individuos, equivalente a 71,286.11 casos y una tasa de casos incidentes

de 2,457 por cada 100,000 individuos, equivalente a 107,151.62 casos, ambas tasas presentaron aumentos a lo largo de las dos décadas posteriores (Figura 10 y 11). Para 2019 la tasa de casos prevalentes resultó en 2,661 por cada 100,000 individuos, equivalente a 172,556.75 casos y una tasa de casos incidentes de 3,951 por cada 100,000 individuos, equivalente a 256,240.66 casos (IHME, 2022). Esto representó desde 1990 un aumento en las tasas de 1,026 y 1,474 por cada 100,000 individuos respectivamente. A pesar del aumento, no representa un gran cambio, ya que Puebla solamente ha subido dos lugares desde el año 2000.

- **Carga de enfermedad del trastorno depresivo mayor a nivel nacional.**

Los resultados de 1990 del GBD *study* mostraron que México presentaba para el TDM una tasa de 352 AVAD por cada 100,000 individuos, equivalente a 301,342.96 AVAD. Desde ese año, el número de AVAD ha incrementado año con año tal y como se puede ver en la figura 12. Para 2010 la tasa resultó ser de 508 AVAD por cada 100,000 individuos, equivalente a 581,764.86 AVAD, dos décadas de diferencia representó un aumento de 280,421.9 en los AVAD (IHME, 2022).

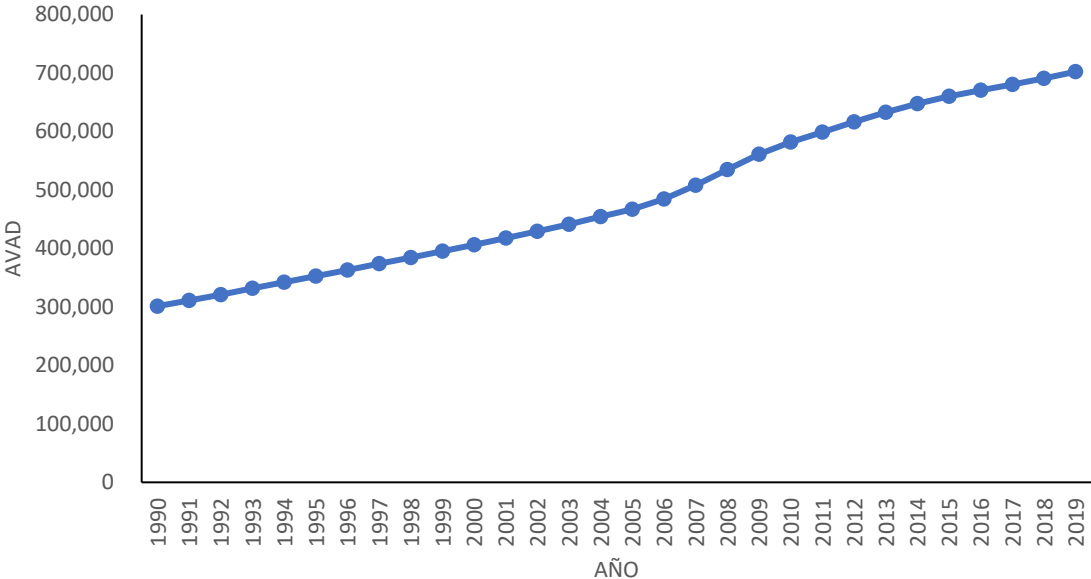


Figura 12. Carga del TDM en términos del año de vida ajustados por discapacidad (AVAD) a nivel nacional desde 1990 a 2019 de acuerdo con los datos del GBD *study*. Se observa que con los años se presentó un continuo incremento en los AVAD.

En 2019 México presentó una tasa de 562 por cada 100,000 individuos, equivalente a 702,133.02 AVAD, lo cual representó un aumento de 400,790.06 desde 1990 y de 120,368.16 desde el 2010 para el TDM (IHME, 2022). Adicionalmente en este año el TDM representó el 86.2% de todos los AVD causados por los TD (Agudelo-Botero *et al.*, 2021). Los cuales a su vez han sido uno de los principales contribuyentes a los AVAD del país (Gómez-Dantés *et al.*, 2016).

En México como a nivel global, los adultos jóvenes han presentado las mayores tasas de carga desde 1990, en dicho año esta fue de 312.45 AVAD por cada 100,000 individuos, equivalente a 42,759.70 AVAD (IHME, 2022). Para el 2019 está resultó en 508.59 AVAD por cada 100,000 individuos, equivalente a 74,407.93 AVAD. Así mismo, los datos nacionales mostraron que la carga disminuye con la edad (IHME, 2022).

Respecto al género, los aumentos en México han predominado por parte de las mujeres. Solamente en el año 2019, las mujeres presentaron una tasa de 770 y los hombres de 344 por cada 100,000 hombres o mujeres, siendo estas equivalentes a 491,739.75 y 210,393.28 AVAD respectivamente (IHME, 2022).

En relación con las entidades federativas, en 2019 el Estado de México presentó la mayor carga, la cual resultó en una tasa de 534 por cada 100,000 individuos, equivalente a 92,530.21 AVAD. El Estado de México ha presentado las mayores tasas desde 1992, en años previos la Ciudad de México era quien presentaba la mayor carga. En contra parte al estado con mayor carga en 2019, el estado de Colima fue quien presentó la menor carga, esta resultó en una tasa de 578 por cada 100,000 individuos, equivalente a 4,329.86 AVAD. Dicho estado paso en 2012 a ser el estado con menor carga dejando en el lugar 31 al estado de Baja California Sur el cual desde 1990 había presentado las menores cargas de enfermedad (IHME, 2022) (Figura 13).

En cuanto al papel que ha tenido el estado de Puebla con respecto a la carga, este ha presentado un aumento con los años. En 1990 la carga resultó en una tasa de 332 por cada 100,000 individuos, equivalente a 14,498.94 AVAD, en dicho año ocupaba el quinto lugar con respecto al número de AVAD y el 25 respecto a las

tasas, manteniéndose en estos lugares hasta 2009. En los años posteriores y hasta 2019 se ha mantenido en el sexto lugar con respecto al número de AVAD y el 28 respecto a las tasas (IHME, 2022) (Figura 13).

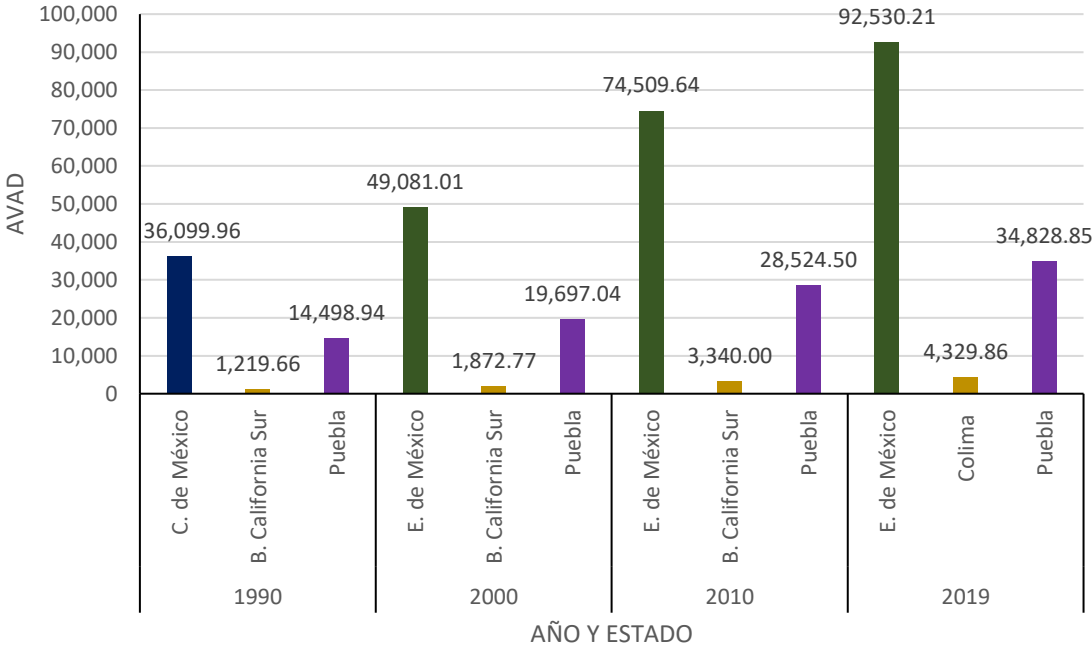


Figura 13. Mayores y menores cargas del TDM en términos del año de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por década respecto a las entidades federativas de acuerdo con los datos del GBD study. Se muestra por década cada una de las entidades federativas o estados que presentaron el mayor y menor número de AVAD, así mismo, se presenta la carga para el estado de Puebla.

- **Mortalidad por suicidio debido al trastorno depresivo mayor a nivel nacional.**

La tasa de suicidio en México como a nivel global, ha presentado una tendencia de incremento con los años. Los datos más antiguos encontrados en la literatura siendo estos de 1950, mostraron una tasa de 1.5 por cada 100,000 individuos, dos décadas posteriores (1970) la tasa resultó en 1.13 por cada 100,000 (Hernández-Bringas & Flores-Arenales, 2011), esto no represento cambios importantes a pesar de ser un lapso de tiempo considerable.

Para 1994 la tasa de suicidio paso a ser de 2.89 por cada 100,000 (Borges *et al.*, 1996), duplicando con ello la tasa descrita anteriormente. A partir de este

mismo año, el número de suicidios presentó un incremento en la mayoría de los años posteriores con excepciones de 1998, 2010, 2012 y 2016 (INEGI, s.f.b) (Figura 14).

Los datos más recientes mostraron que en 2018 la tasa de suicidios que se registro fue de 5.4 por cada 100,000 individuos, para el 2019 y 2020 estas resultaron en 5.6 y 6.2 por cada 100,000 individuos respectivamente. La tasa entre 2018 y 2019 aumentó sólo un 0.2; sin embargo, en 2020 el aumento fue de 0.6. Este aumento puede deberse en parte por el efecto de la pandemia por COVID-19. De hecho, algunas regiones al interior del país como Tamaulipas y Ciudad de México han reportado cambios importantes en sus tasas de suicidio por efecto de esta (Borges *et al.*, 2021; Villarreal-Sotelo, 2021).

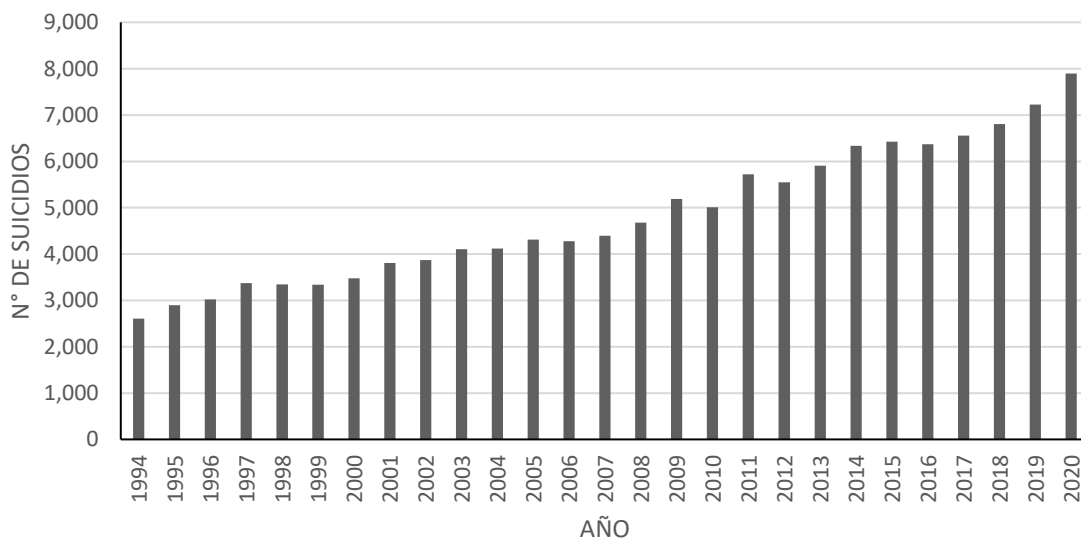


Figura 14. Número de casos de suicidio por año en México de acuerdo con el INEGI. Se observa que la mayoría de los años se presenta un incremento cada año.

El incremento de los suicidios en México además de ser sostenido, estos han resultado ser altamente elevados. Como se mencionó anteriormente, en 1970 se presentó una tasa de 1.13 suicidios por cada 100,000, para 2015 esta resultó en 5.31 por cada 100,000; esto representó un crecimiento en la tasa del 370% (Contreras & Cervantes, 2018). Así mismo, se ha visto que desde 1990 hasta 2019 se ha reportado un aumento en los suicidios en un 97.6% (Agudelo-Botero *et al.*, 2021).

Así como a nivel global, México presenta mayores tasas de suicidio en hombres en comparación con las mujeres, esto a pesar de que ellas presenten mayor ideación y pensamientos suicidas (INEGI, s.f.b). La predominancia se ha hecho presente desde 1950, en dicho año la tasa para hombres resultó en 2 por cada 100,000 mientras que en mujeres fue de una por cada 100,000 (Hernández-Bringas & Flores-Arenales, 2011).

La predominancia de los hombres se ha mantenido hasta la actualidad y la diferencia de las tasas entre ambos géneros ha incrementado con los años. Esto se ha podido ver bastante reflejado en los datos de 2020, en este año la tasa resultó ser de 10 por cada 100,000 hombres y de 2 por cada 100,000 mujeres (INEGI, s.f.b), pasando con ello de un suicidio de diferencia en 1950 a ocho en 2020.

En relación con las edades, la literatura muestra que los individuos de 15 y 34 años, así como los mayores de 65 años, se consideran como las víctimas principales del suicidio en México (Hernández-Bringas & Flores-Arenales, 2011). No obstante, las tendencias actuales han mostrado que son los individuos jóvenes los que presentan un riesgo hasta tres veces mayor de llevar a cabo intentos de suicidio o de concretar el acto (Contreras & Cervantes, 2018; Valdez-Santiago *et al.*, 2021). Ejemplo de esto es que los grupos de edad de 18 a 29 presentaron una tasa de 11 por cada 100,000, mientras que el grupo de 30 a 59 presentaron una de 7 por cada 100,000 (INEGI, s.f.b). La dominancia de esto es tal que en 2017 llegó a ser la segunda causa de muerte en menores de 25 años (Cabello-Rangel *et al.*, 2020).

Por desgracia los datos anteriormente encontrados no pertenecen únicamente a individuos que padecían depresión o con algún otro trastorno psiquiátrico en particular. No obstante, dentro de los motivos de suicidio en México los trastornos de ansiedad y los depresivos están fuertemente ligados a estos (Hernández-Bringas & Flores-Arenales, 2011).

Recientemente, se determinó una tasa de suicidio en personas con depresión de 9 por cada 100,000 individuos (Cabello-Rangel *et al.*, 2020). Así como que entre 1990 y 2019 las tasas de suicidio a nivel nacional por TD aumentaron un 97.6% (Agudelo-Botero *et al.*, 2021).

6.2 Tratamientos del trastorno depresivo mayor.

6.2.1 Tratamientos farmacológicos.

- **Fármacos que tienen como diana el sistema monoaminérgico.**

-  Antidepresivos monoaminérgicos típicos.

Los antidepresivos monoaminérgicos típicos (AMT) son fármacos cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la MAO o de uno o varios de los transportadores de monoaminas siendo estos: el SERT; el transportador de noradrenalina (por sus siglas en inglés NAT) y el transportador de dopamina (por sus siglas en inglés DAT) (Fasipe, 2018; Pérez-Esparza, 2017) (Figura 15).

Los AMT son fármacos considerados de primera elección para tratar un TD, estos generan una respuesta antidepresiva en un lapso de 2 a 6 semanas en promedio (Fasipe, 2018; Pérez-Esparza, 2017) y han demostrado ser eficaces entre el 56 y el 60% de los individuos (Arroll *et al.*, 2005), pero solo 1 de cada 3 individuos alcanza la remisión después del tratamiento. Adicional a esto, los individuos que son tratados con ellos presentan una tasa de recurrencia la cual puede ser $\geq 50\%$ dentro de los 6 meses posteriores a la remisión (Subbaiah, 2018).

De acuerdo con los hallazgos los AMT se pueden clasificar en seis subclases:

- Antidepresivos tricíclicos (ATC).

Son antidepresivos que reciben el nombre por su estructura química, la cual comprende una cadena de tres anillos. Dichos antidepresivos inhiben la recaptación de las diferentes monoaminas, no inhiben los tres transportadores, la selectividad depende del fármaco, aunque la mayoría lo son más para el NAT (Fasipe, 2018; Pérez-Esparza, 2017).

- Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO).

Son antidepresivos que inhiben la actividad de una o ambas isoenzimas de la MAO: MAO-A o MAO-B, la primera de estas es la responsable de la degradación de la 5-HT, melatonina (MT), NA, DA y adrenalina, y la MAO-B degrada moléculas como la fenetilamina e igualmente DA (Fasipe, 2018; Pérez-Esparza, 2017).

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Son antidepresivos que inhiben de manera selectiva el SERT (Fasipe, 2018; Pérez-Esparza, 2017).

- Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN).

Son antidepresivos que inhiben el SERT y el NAT. La inhibición de los transportadores por la acción de los IRSN depende de la dosis que sea suministrada. En dosis bajas bloquea el SERT; en dosis medias, se produce el bloqueo del NAT; y en dosis altas a muy altas, estos son capaces de inhibir levemente la recaptación de DA, ya que, en ciertas regiones como la CPF, el NAT es capaz de transportar a la DA (Fasipe, 2018; Pérez-Esparza, 2017).

- Inhibidores de la recaptación de noradrenalina-dopamina (IRND).

Son antidepresivos que inhiben el NAT y el DAT (Fasipe, 2018; Pérez-Esparza, 2017).

- Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN).

Son antidepresivos que inhiben el NAT (Fasipe, 2018; Pérez-Esparza, 2017).

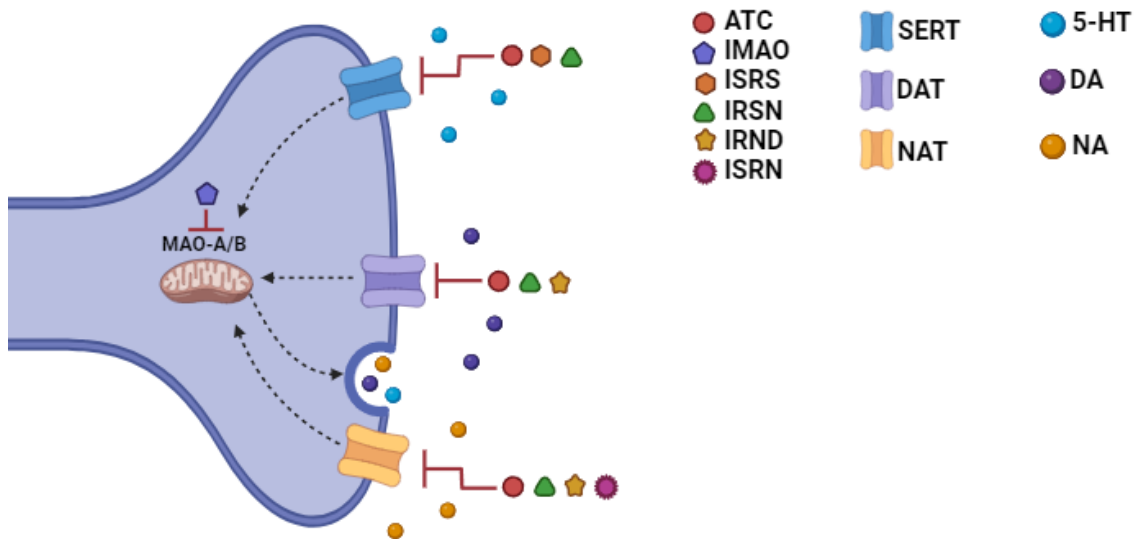


Figura 15. Representación esquemática de los mecanismos de acción de las seis subclases de AMT. Creado con Biorender.com

Cada una de las seis clases comprende una diversa gama de fármacos a excepción de los IRND, esta solamente posee un representante, el Bupropión. De este fármaco se ha hipotetizado que al no actuar directamente sobre el sistema serotoninérgico carece de bastantes efectos adversos a comparación a los demás (Fasipe, 2018) (Cuadro 6).

Cuadro 6. Ejemplos de fármacos AMT y efectos adversos de estos.

| Subclase de fármaco | Ejemplo(s) de fármaco(s) | Efectos adversos | Referencias |
|---------------------|---|---|-----------------------------------|
| ATC | Amitriptilina Doxepina Impramina Desipramina Nortriptilina Trimipramina Imipramina Protriptilina | Náuseas, diarrea, boca seca, visión borrosa, sedación, disfunción eréctil o eyaculatoria, aumento de la tensión arterial, constipación y aumento del apetito. | |
| IMAO | Fenelzina Tranilcipromina Isocarboxazida Moclobemida | Efectos cardiovasculares, aumento de peso, disfunción eréctil o eyaculatoria, dolor de cabeza e insomnio. | Fasipe, 2018; Pérez-Esparza, 2017 |
| ISRS | Citalopram Escitalopram Fluoxetina Paroxetina Sertralina Fluvoxamina | Náuseas, vómito, diarrea, trastornos del sueño, disfunción eréctil o eyaculatoria, anorgasmia, migrañas, aumento de peso, boca seca y ansiedad inicial. | |

| Subclase de fármaco | Ejemplo(s) de fármaco(s) | Efectos adversos | Referencias |
|---------------------|--|--|--------------------------------------|
| IRSN | Venlafaxina Desvenlafaxina Duloxetina Milnacipran | Náuseas, vómito, diarrea, disfunción eréctil o eyaculatoria, dolor de cabeza, aumento en la tensión arterial y sensación de inquietud. | |
| IRND | Bupropion | Náuseas, boca seca, constipación, pérdida del apetito, dolor de cabeza, ansiedad y aumento de la tensión arterial. | Fasipe, 2018; Pérez-Esparza, 2017 |
| ISRN | Reboxetina Atomoxetina | Náuseas, mareo, disfunción eréctil o eyaculatoria, insomnio, boca seca, constipación y pérdida del apetito. | |

El fin del mecanismo de acción de estas clases de antidepresivos por la inhibición de los transportadores monoaminérgicos o de la MAO, ha demostrado ser el aumento de las concentraciones de las monoaminas a nivel sináptico. Los efectos antidepresivos que esto produce aún no son comprendidos completamente; no obstante, se ha hipotetizado que la presencia de procesos de neuroplasticidad, los cuales derivan como consecuencia de un aumento en la actividad de los receptores por el incremento de las monoaminas y de una serie de adaptaciones, como la desensibilización de autorreceptores que median mecanismos de retroalimentación negativa, son los responsables de mediar el efecto antidepresivo (Fasipe, 2018; Pérez-Esparza, 2017) (Figura 16).

Tras la aplicación de un AMT como un ISRS, el bloqueo del SERT que este produce, genera un rápido aumento en los niveles sinápticos de 5-HT, la cual puede conducir entre muchas otras cosas a la estimulación de la proteína de unión al elemento de respuesta al cAMP (por sus siglas en inglés CREB), esto a través de diferentes vías de señalización entre las cuales está la vía mediada por adenil ciclasa (AC), adenosín monofosfato cíclico (por sus sigla en inglés cAMP) y la proteína quinasa A (por sus siglas en inglés PKA) (vía AC-cAMP-PKA) (Gao *et al.*, 2022; Niciu *et al.*, 2013). La estimulación de CREB regula al alza la expresión de diferentes genes como el que codifica para el BDNF y su receptor, siendo esto

dependiente de la aplicación crónica en esta clase de antidepresivos (Gao *et al.*, 2022; Niciu *et al.*, 2013; Song *et al.*, 2019) (Figura 16).

El BDNF liberado activa TrkB, esto promueve la expresión como la síntesis de diferentes productos génicos, esto mediante la activación y el aumento de ello del complejo proteico conocido como diana de rapamicina en células de mamífero (por sus siglas en inglés mTOR) (Figura 16). mTOR se ha visto implicado en la regulación de diferentes procesos que se han relacionado con una actividad antidepresiva, siendo estos la síntesis de proteínas, supervivencia neuronal, excitabilidad neuronal, cognición, plasticidad sináptica y conductual, control de ritmos circadianos, entre otros (Réus *et al.*, 2015).

El alza en los niveles de BDNF por parte de estas clases de antidepresivos parece diferir entre ellos y de las regiones del cerebro. En el hipocampo, la duloxetina [IRSN] (Prickaerts *et al.*, 2012) como la venlafaxina [IRSN] (Li *et al.*, 2011) y la imipramina [ATC] (Réus *et al.*, 2013) incrementan los niveles de este factor neurotrófico. En la CPF el incremento se ha presentado por antidepresivos como la fluoxetina [ISRS] (Song *et al.*, 2019), la imipramina [ATC] (Réus *et al.*, 2013), pero no por la duloxetina (Prickaerts *et al.*, 2012). En la amígdala, la imipramina [ATC] ha demostrado aumentar dichos niveles (Réus *et al.*, 2013). Adicionalmente la sertralina [ISRS], el escitalopram [ISRS] y la venlafaxina [IRSN], han aumentado los niveles séricos, los cuales parecen relacionarse con los niveles corticales (Matrisciano *et al.*, 2009).

Además de la regulación positiva en la expresión de factores neurotróficos, la expresión de AMPAR también ha demostrado ser regulada de tal manera por esta clase de fármacos. En regiones como el hipocampo se ha demostrado que la aplicación crónica de antidepresivos como la paroxetina [ISRS] y la desipramina [ATC], son capaces de regular positivamente la expresión de dichos receptores, lo cual se ve reflejado en un aumento de su número en la región sináptica. Su incremento se ha visto implicado en el tráfico y activación e incluso en el mejoramiento del rendimiento de estos mismos, así como en la expresión, tráfico y liberación de BDNF (Martinez-Turrillas *et al.*, 2002) (Figura 16).

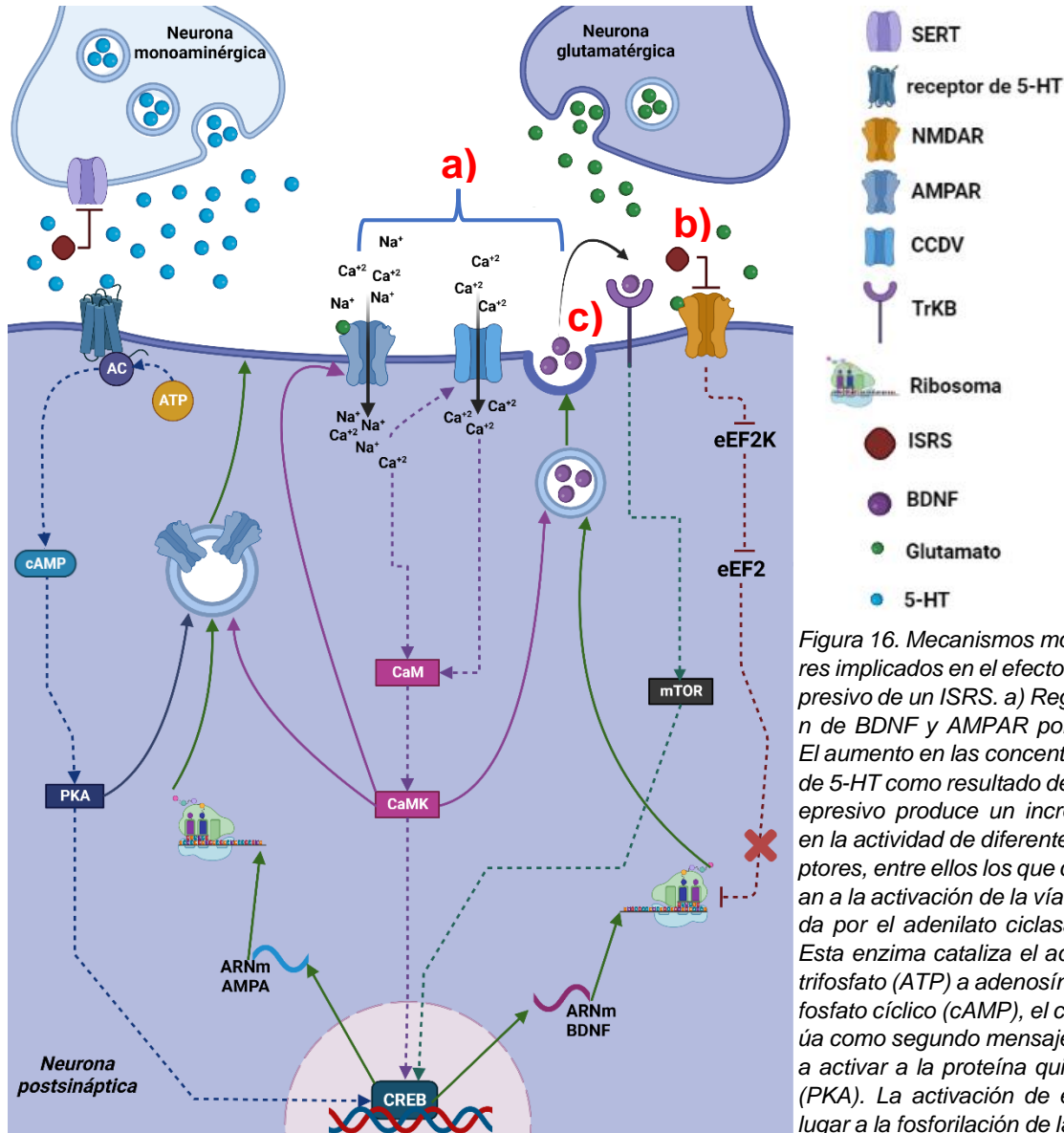


Figura 16. Mecanismos moleculares implicados en el efecto antidepressivo de un ISRS. a) Regulación de BDNF y AMPAR por ISRS. El aumento en las concentraciones de 5-HT como resultado del antidepressivo produce un incremento en la actividad de diferentes receptores, entre ellos los que conllevan a la activación de la vía mediada por la adenilato ciclasa (AC). Esta enzima cataliza el adenosín trifosfato (ATP) a adenosín monofosfato cíclico (cAMP), el cual actúa como segundo mensajero para activar a la proteína quinasa A (PKA). La activación de esta da lugar a la fosforilación de la prote

ina de unión al elemento de respuesta al cAMP (CREB), promoviéndose así la transcripción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y de los receptores AMPA (AMPA). El aumento de los AMPAR se traduce en un aumento en el número de estos receptores en la región sináptica y con ello un mayor influjo de iones que propician una despolarización sostenida, la cual provee una mayor activación de los canales de calcio dependientes de voltaje (CCDV), lo que propicia vías intracelulares sostenidas como las mediadas por la quinasa dependiente de Ca^{2+} /calmodulina (por sus siglas en inglés CaMK), siendo estas reguladas por la Ca^{2+} /calmodulina (CaM). Las CaMK participa en el tráfico y liberación del BDNF, en la activación/potenciación de los AMPAR, en el tráfico e inserción de estos mismos receptores en la región sináptica (en donde también participa la PKA), así como en activar CREB. b) Efecto de ISRS sobre el receptor NMDA (NMDAR). En los NMDAR la acción de algunos antidepressivos monoaminérgicos como la fluoxetina resulta ser directa, estos pueden bloquear la actividad de estos, inhibiendo con ello la actividad de la quinasa del factor 2 de elongación eucariota (eEF2K), la cual en ausencia del bloqueo del NMDAR fosforila al factor 2 de elongación eucariota (eEF2), provocando la inhibición así de la síntesis de BDNF. c) Unión del BDNF al receptor de tropomiosina quinasa B (TrkB). El BDNF liberado se une a TrkB, lo cual induce la señalización del complejo proteico diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR). Creado con Biorender.com

Los AMT han demostrado no solo poseer una acción sobre la expresión de genes, sino también sobre la síntesis de los productos de estos. Antidepresivos como la fluoxetina [ISRS] y desipramina [ATC] han demostrado actuar como antagonista del NMDAR (Szasz *et al.*, 2007), dicho antagonismo promueve la síntesis de BDNF, esto tras inhibirse la activación de la quinasa del factor 2 de elongación eucariota (por sus siglas en inglés eEF2K), la cual en ausencia del bloqueo del NMDAR fosforila al factor 2 de elongación eucariota (por sus siglas en inglés eEF2) provocando con ello una reducción de la síntesis de este factor neurotrófico (Monteggia *et al.*, 2013) (Figura 16).

✚ Antidepresivos monoaminérgicos con acción dual.

Esta clase de fármacos basan su mecanismo de acción en un tipo de antagonismo o agonismo de uno o más receptores monoaminérgicos, junto con o sin una acción inhibitoria de los transportadores de monoaminas, lo que representa una acción combinada o dual. Se encontró una diversa gama de fármacos que presentan estos mecanismos, estos se muestran en cuadro 7.

Estos antidepresivos de acuerdo con los mecanismo de acción que poseen son catalogados como: antagonistas parciales del receptor de serotonina 5-HT_{1A} con inhibición de la recaptación de serotonina (por sus siglas en inglés SPARI); antagonistas de los receptores de serotonina con inhibidor de la recaptación de serotonina (por sus siglas en inglés SARI); inhibidor de la recaptación de noradrenalina con antagonismo de los receptores de serotonina (por sus siglas en inglés NRISA); inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina y antagonismo de los receptores de serotonina (por sus siglas inglés SNRISA) con un potente antagonismo del receptor de dopamina D₂; antagonista del receptor noradrenérgico α_2 con antagonismo específico de los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y 5-HT₃ (por sus siglas en inglés NASSA); antipsicóticos atípicos que exhiben un antagonismo débil al receptor de dopamina D₂ con un potente bloqueo del receptor 5-HT_{2A} o agonismo inverso muy fuerte; y antagonistas de los receptores

melatoninérgicos MT₁ y MT₂ con antagonismo selectivo de los receptores 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} (Fasipe, 2018).

Todos los fármacos pertenecientes a estas subclases son referidos como antidepresivos monoaminérgicos de acción rápida (AMAR), ya que se plantea que estos parecen requerir un menor tiempo para generar un efecto antidepresivo en comparación con los AMT, esto por su acción dual; no obstante, dicho tiempo depende ampliamente del fármaco (Fasipe, 2018). Por ejemplo, la vilazodona [SPARI], el cual es un fármaco que presenta una eficacia del 44% frente al placebo, tarda una semana en generar dicho efecto, aunque significativamente este se hace presente hasta la semana 8 (Fasipe, 2018; Pierz & Thase, 2014). Por otro lado, la vortioxetina [SARI], el cual es un fármaco que ha demostrado ser eficaz tanto a corto (6 a 12 semanas) como a largo plazo (52 semanas), su efecto antidepresivo se ha visto desde la sexta semana. Un último ejemplo, es el de la amoxapina [SNRISA], su efecto antidepresivo de este se observa dentro de un periodo de 4 a 7 días, aunque en el 80% de los individuos se presenta hasta los 15 días (Fasipe, 2018).

Cuadro 7. Ejemplos de fármacos con acción dual y efectos adversos de estos.

| Subclase de antidepresivo monoaminérgico de acción dual | Ejemplo(s) de fármaco(s) | Efectos adversos | Referencia(s) |
|---|--|---|-----------------------------------|
| SPARI | Vilazodona | Náuseas, mareos, diarrea, dolor de cabeza, aumento del apetito, boca seca y acidez estomacal. | Fasipe, 2018 |
| SARI | Nefazodona Trazodona Vortioxetina | Náuseas, mareo, sedación, visión borrosa, constipación, disminución de la tensión arterial y retención de líquido en tejidos. | Fasipe, 2018; Pérez Esparza, 2017 |
| NRISA | Maprotilina | Náuseas, somnolencia, boca seca, visión borrosa, constipación y toxicidad pulmonar. | |
| SNRISA con un potente antagonismo del receptor de dopamina D ₂ | Amoxapina | Náuseas, boca seca, aumento de peso, somnolencia y visión borrosa. | Fasipe, 2018 |
| NASSA | Mirtazapina Mianserina | Mareo, sedación, disminución de la tensión arterial, boca seca, constipación, aumento de peso. | Fasipe, 2018; Pérez Esparza, 2017 |
| Antipsicóticos atípicos | Olanzapina Quetiapina Risperidona Lurasidona Aripiprazol | Aumento de peso, problemas cardíacos, disfunción sexual y anomalías motoras. | Fasipe, 2018 |

| Subclase de antidepresivo monoaminérgico de acción dual | Ejemplo(s) de fármaco(s) | Efectos adversos | Referencia(s) |
|--|--------------------------|--|--|
| Antagonista de los receptores melatoninérgicos MT ₁ y MT ₂ con antagonismo selectivo de los receptores 5-HT _{2B} y 5-HT _{2C} | Agomelatina | Náuseas, mareo, somnolencia y dolor de cabeza. | Eser <i>et al.</i> , 2009; Fasipe, 2018; Pérez Esparza, 2017 |

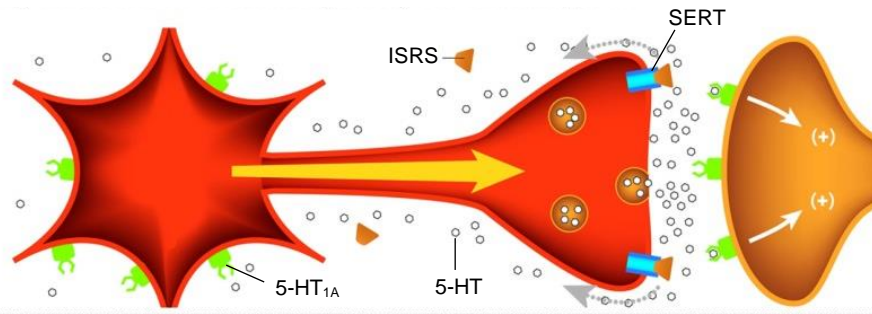
Debido a que esta clase de fármacos su mecanismo comprende una acción sobre diferentes transportadores o diferentes receptores monoaminérgicos, poseen una amplia y diversa variedad de mecanismos de acción, así como de los efectos que estos producen.

Por ejemplo, la vilazodona [SPARI] posee un mecanismo que esta dado por la inhibición del SERT junto con un agonismo parcial de los receptores 5-HT_{1A} (Fasipe, 2018; Pierz & Thase, 2014) (Figura 17). La inhibición del SERT por un lado aumenta la concentración de 5-HT al igual como lo hacen los ISRS, mientras que la acción del antagonismo varía dependiendo del tipo de receptor (Pierz & Thase, 2014). En los autorreceptores somatodendríticos, el antagonismo inhibe el mecanismo de retroalimentación negativa que estos median, lo que ahorra el tiempo de espera de la desensibilización de estos, así mismo, la inhibición de este mecanismo ha demostrado ser más prolongada por parte de este fármaco (Pierz & Thase, 2014). En el caso de los receptores postsinápticos, teóricamente se cree que dicho antagonismo está implicado con la presencia de menos efectos adversos, especialmente aquellos de carácter sexual (Pierz & Thase, 2014).

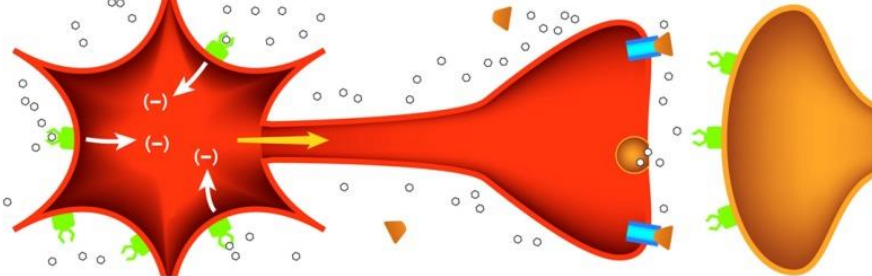
La vilazodona, además de los cambios neuroplásticos que pueden surgir tras la actividad sobre los receptores serotoninérgicos, también se ha visto implicada en la modulación inmunitaria con un efecto sobre la mejoría de los síntomas depresivos, esto se ha visto por una regulación a la baja de genes proinflamatorios en leucocitos como los monocitos y células dendríticas (Eyre *et al.*, 2017).

a) Efecto del tratamiento con ISRS sobre la neurotransmisión serotoninérgica.

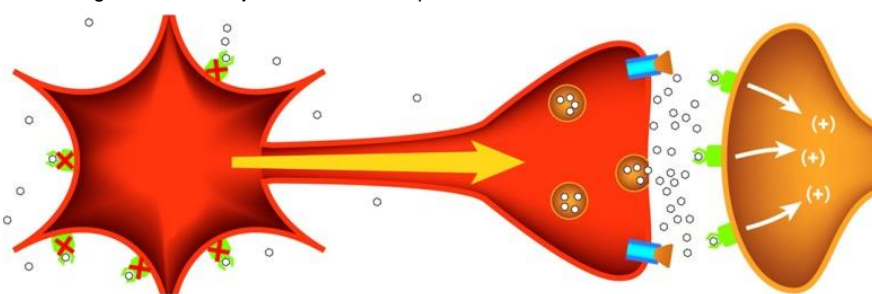
Paso 1. Inhibición de la recaptación de serotonina por el transportador de esta.



Paso 2. Activación del bucle de retroalimentación negativa presináptica a través de los autorreceptores 5HT_{1A}.



Paso 3. Regulación a la baja de los autorreceptores 5-HT_{1A}.



b) Efecto de la vilazodona sobre la neurotransmisión serotoninérgica.

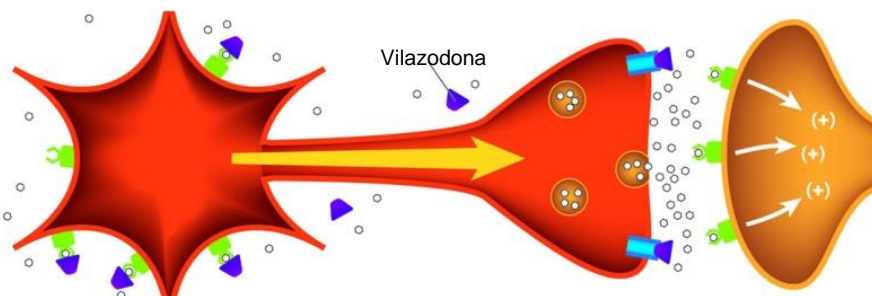


Figura 17. Cambios en la transmisión serotoninérgica por acción de un ISRS y la vilazodona. a) Efecto del tratamiento con ISRS sobre la neurotransmisión serotoninérgica. 1: los ISRS producen de manera inmediata la inhibición del transportador de 5-HT (SERT), aumentando la concentración de esta monoamina a nivel sináptico. Paso 2: debido a las altas concentraciones de 5-HT que se producen, el mecanismo de retroalimentación mediado por el autorreceptor 5-HT_{1A} se activa, lo que ocasiona que una disminución en la liberación de 5-HT se presente. Paso 3: la administración crónica de ISRS (>2 semanas) produce una desensibilización de los autorreceptores 5-HT_{1A}, esto conlleva a la atenuación de la vía de retroalimentación negativa, dando lugar con ello una mejora en la liberación de 5-HT. b) Efecto de la vilazodona sobre la neurotransmisión serotoninérgica. La vilazodona como inhibidor del SERT aumenta la concentración de 5-HT a nivel sináptico; como antagonista parcial del receptor 5-HT_{1A} inhibe rápidamente dicho receptor tanto presináptico como postsináptico, lo que conduce a una mejora en el tiempo de la liberación de 5-HT como en la reducción de los efectos adversos respectivamente. Tomado y modificado de Pierz & Thase, 2014.

La voritoxetina [SARI] su mecanismo está dado por la inhibición del SERT, un agonismo del receptor 5-HT_{1A} y del 5-HT_{1B}, y un antagonismo de los receptores 5HT_{1D}, 5-HT₃ y 5-HT₇ (Sanchez *et al.*, 2015; Stahl, 2015). La inhibición del SERT aumenta las concentraciones de 5-HT a nivel sináptico, el efecto del agonismo sobre los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B} depende, en neuronas serotoninérgicas en los cuales estos actúan como autorreceptores somatodendríticos y presinápticos respectivamente, su agonismo conlleva a un aumento en los niveles de 5-HT esto tras su desensibilización por la aplicación repetida del fármaco (Sanchez *et al.*, 2015; Stahl, 2015). El papel del antagonismo sobre el receptor 5-HT_{1D} y el 5-HT₇ aún no han resultado ser de todos claros; no obstante, se maneja la idea de que dicho antagonismo también contribuye a la elevación de los niveles de 5-HT. En el caso del receptor 5-HT₃, su antagonismo aumenta la actividad glutamatérgica (la cual conduce a una mayor liberación de neurotransmisores como 5-HT, NA y DA) en la CPF como en el hipocampo, esto tras la atenuación de la actividad de interneuronas GABAérgicas que expresan este receptor. La reducción en la actividad de estas interneuronas también está mediada por el agonismo de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B} que se expresan en estas mismas neuronas (Figura 18) (Sanchez *et al.*, 2015; Stahl, 2015).

Además del efecto que puede tener la voritoxetina en el aumento de la actividad serotoninérgica, este fármaco a través del mejoramiento significativo de la transmisión excitatoria, promueve la LTP, así como la plasticidad dependiente de glutamato, mostrada está en parte como mayor proliferación de neuronas, maduración celular y ramificación dendrítica (Sanchez *et al.*, 2015; Stahl, 2015).

Son diversos los genes expresados en la CPF, el hipocampo y la amígdala que la voritoxetina ha demostrado promover. Así mismo, los procesos neuroplásticos en los que estos se ven implicados son diversos (Waller *et al.*, 2017). Entre los genes se encuentra el Arc (tráfico de AMPAR, densidad/morfología de la columna dendrítica), el Sema4g (desarrollo neuronal), el Esr1 (proliferación y diferenciación celular), el Slc1a6 (transportador de glutamato), el Vamp1 (acoplamiento y función de las vesículas sinápticas), así como el del BDNF y su

receptor (Waller *et al.*, 2017).

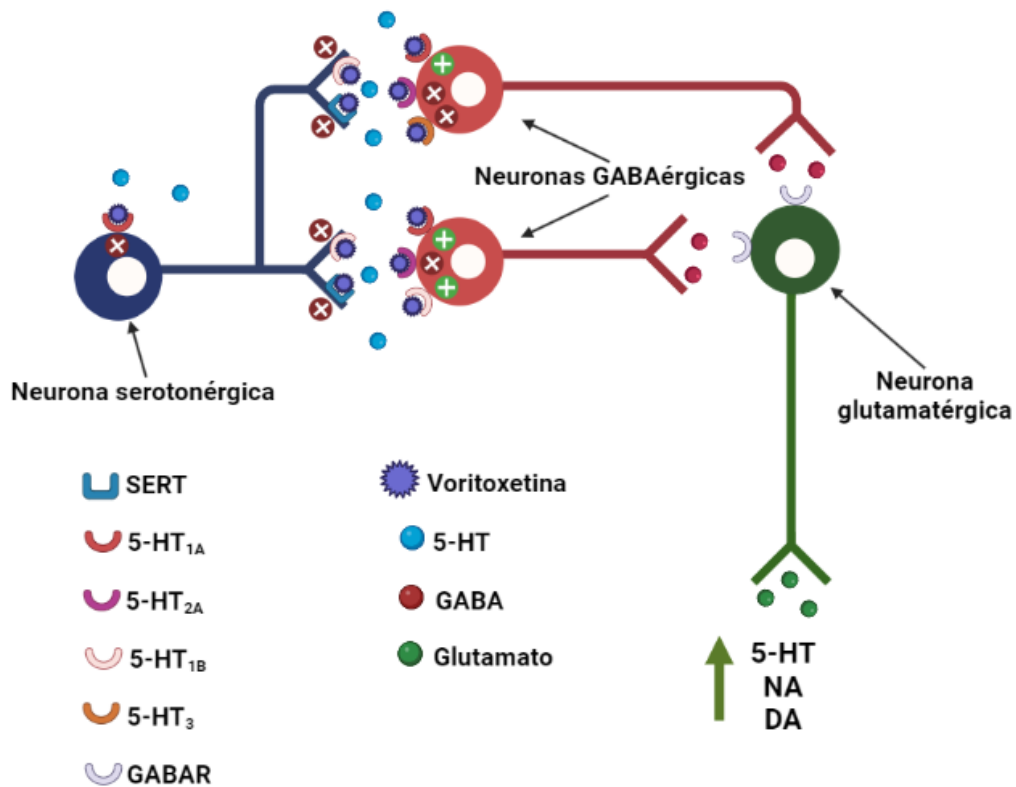


Figura 18. Mecanismo de acción de la voritoxetina. Creado con Biorender.com

Otro antidepresivo de esta clase hallado es el clorhidrato de hipidona o también conocido como YL-0919, este es un fármaco que no pertenece a ninguno de las subclases mostradas en el cuadro 7. Este es un candidato antidepresivo que ha resultado ser prometedor por el inicio rápido en su actividad antidepresiva y por la ausencia de efectos adversos de carácter sexual (Sun *et al.*, 2019). Su mecanismo de acción está dado por una potente inhibición del SERT y por un agonismo parcial de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT₆ (Sun *et al.*, 2019).

YL-0919 ha través de la actividad de los receptores serotoninérgicos ha demostrado ser capaz de aumentar los niveles de proteínas como CREB, BDNF, mTOR, así como de otras proteínas sinápticas posterior a los aumentos de estas y con ello de la complejidad dendrítica en la CPF con tan solo 5 días de tratamiento

en roderes, así mismo, ha demostrado a los 7 días mejorar la LTP en el hipocampo y revertir los niveles de GC y ACTH (Sun *et al.*, 2019).

✚ Inhibidores triples de la recaptación de monoaminas.

Los inhibidores triples de la recaptación de monoaminas (ITRM) son fármacos cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición simultánea de los transportadores de 5-HT, NA y DA (Sharma *et al.*, 2015; Skolnick & Basile, 2006). Estos aparecieron bajo la premisa de que la inhibición de los tres transportadores de monoaminas conlleva a una respuesta antidepresiva más rápida y mejorada, una mayor eficacia, así como una disminución de los efectos adversos, principalmente de aquellos de carácter sexual (Sharma *et al.*, 2015; Skolnick & Basile, 2006).

Esta clase de fármacos ha sido catalogada como una de las más altamente prometedoras, esto por su acción que tiene sobre la DA, la cual tiene una fuerte relación con el desarrollo de ciertos síntomas del trastorno, entre ellos la anhedonia. Sin embargo, el papel que tiene sobre esta ha representado ser a la vez su limitante, ya que una actividad dopaminérgica exagerada da a la posibilidad de desarrollar abuso sobre estos fármacos (Sharma *et al.*, 2015; Skolnick & Basile, 2006).

Son diversos los representantes de esta clase de antidepresivos, la mayoría de ellos aún se encuentra en etapas preclínicas y otros su desarrollo o investigación se encuentra detenida, pese a ello el campo de investigación de estos fármacos se ha marcado como bastante fuerte (Sharma *et al.*, 2015). En el cuadro 8 se presentan algunos de los fármacos encontrados en la literatura.

Los diferentes fármacos de esta clase tienden a diferir entre la afinidad hacia los transportadores, así como en el potencial con el que los inhibe. Además de las características del fármaco que pueden ser responsables de estos hechos, se ha visto que de igual manera depende del área del cerebro, esto por las interacciones recíprocas entre las entradas de cada monoamina (Guiard *et al.*, 2011).

Así como en casi todos los AMT y gran parte de los antidepresivos de acción dual, el aumento de los niveles sinápticos representa el fin del mecanismo de acción

de estos fármacos. De igual manera, la desensibilización de los autorreceptores se ve implicado como parte del mecanismo de acción (Guiard *et al.*, 2011). Pese a las mismas acciones, se hipotetiza que el aumento inmediato en el tono de la DA y la desensibilización del autorreceptor D₂ contribuyen a la reducción del tiempo de aparición de la respuesta antidepresiva (Skolnick & Basile, 2006). El tiempo de dicha respuesta se ha visto presente desde la primera o segunda semana (Marks *et al.*, 2008; Skolnick & Basile, 2006).

Cuadro 8. Ejemplos de fármacos ITRM.

| Inhibidor triple de la recaptación | Puntos relevantes del fármaco | Referencia(s) |
|--|---|--|
| Bicifadina (DOV-220,075) | Desarrollado como analgésico para el tratamiento del dolor. Posee una mayor afinidad por el SERT y el NAT. Presenta mayor afinidad por el SERT. Presenta una buena tolerabilidad. | Marks <i>et al.</i> , 2008; Sharma <i>et al.</i> , 2015 |
| Amitifadina (DOV-21,947 o EB-1010) | Mejora la puntuación significativamente en escalas de evaluación de depresión, lo que demuestra su eficacia. Presenta efectos antidepresivos a las 6 semanas, pero desde la primera ya existe la presencia de un efecto. Presenta efectos adversos como dolor de cabeza, diarrea, náuseas, dolor abdominal y erupciones cutáneas, pero ninguna de ellas es grave. | Marks <i>et al.</i> , 2008; Sharma <i>et al.</i> , 2015; Skolnick <i>et al.</i> , 2003 |
| Diclofensina (Ro 8-4650) | Presenta una mayor afinidad hacia el NAT y el DAT. Presenta efectos adversos menores. Está relacionado con el posible abuso de drogas. Su estudio clínico está detenido. | Sharma <i>et al.</i> , 2015 |
| Brasofensina (NS-2214 o BMS-204756) | Presenta una mayor afinidad hacia el DAT. Presenta una buena tolerabilidad. | |
| Tesofensina (NS-2330) | Ha demostrado tener efectos neuroprotectores. | Marks <i>et al.</i> , 2008; Sharma <i>et al.</i> , 2015 |
| DOV-216,303 | Fue capaz de reducir síntomas depresivos. Es seguro y bien tolerado en dosis clínicamente apropiadas. Presenta efectos adversos gastrointestinales menores. | Guiard <i>et al.</i> , 2011; Marks <i>et al.</i> , 2008; Sharma <i>et al.</i> , 2015; Skolnick & Basile, 2006 |
| DOV-102,667 | Isómero de DOV-16,303. Presenta una afinidad igual para los tres transportadores. | Marks <i>et al.</i> , 2008; Sharma <i>et al.</i> , 2015 |

| Inhibidor triple de la recaptación | Puntos relevantes del fármaco | Referencia(s) |
|------------------------------------|---|--|
| DOV-216,313 | Posee propiedades menos adictivas en comparación con la cocaína. | |
| EB-1020 | Tiene la capacidad de inhibir los tres transportadores en diferente proporción siendo esta de 1:16:14 para el NAT, el DAT y el SERT respectivamente. Ha sido capaz de aumentar las concentraciones de NA significativamente y las de DA en menor medida. | Sharma <i>et al.</i> , 2015 |
| Tedatoxetine (Lu AA24530) | Presenta una mayor afinidad hacia el SERT y el NAT. Presenta afinidad por los receptores 5-HT _{2C} , 5-HT _{2A} y el receptor adrenérgico α_1 . | |
| PRC-025 y PRC-050 | Análogos racémicos de la venlafaxina. Presentan una mayor afinidad hacia el SERT y el NAT. | Marks <i>et al.</i> , 2008; Sharma <i>et al.</i> , 2015 |
| PRC200-SS | Enantiómero de PCR-050. Puede producir toxicidad renal. | |
| WF-23 | Análogo de la cocaína. Presenta una gran afinidad para los tres transportadores. | |
| SKF82959 | Inhibidor competitivo del SERT, pero no del NAT ni del DAT. | |
| 5-APB | Puede producir una cardiotoxicidad grave. | Sharma <i>et al.</i> , 2015 |
| Indratalina (Lu 19-005) | Presentan una mayor afinidad hacia el SERT y el NAT. | |
| BMS-820836 | Amostrado una afinidad por los tres transportadores. Ha presentado ser altamente seguro y tolerable. Algunos lo han catalogado como un ISRN por la baja ocupación que tiene hacia el DAT. | |
| LPM580153 | Parece presentar una afinidad similar para los tres transportadores. Ha demostrado ser eficaz en pruebas de comportamiento en ratas después de 60 minutos de su administración. | Zhang <i>et al.</i> , 2016 |
| Toludesvenlafaxina | Presenta una alta afinidad por los tres transportadores. Presenta una buena tolerabilidad. Resulta ser seguro respecto a la toxicidad. | Zhu <i>et al.</i> , 2021 |
| Dasotralina (SEP-225289) | Fue desarrollado para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad. Presenta un alto potencial en la inhibición de los tres transportadores. Presenta efectos adversos como náuseas, pérdida del apetito, insomnio y dolor de cabeza. | Guiard <i>et al.</i> , 2011 |

Parte de las acciones antidepresivas que se han visto mediadas por estos fármacos es la regulación positiva en la expresión de BDNF, así como un aumento en la fosforilación de CREB y mTOR, lo cual desencadena cambios como la proliferación de neuronas en el hipocampo (Marks *et al.*, 2008).

🚦 Psicodélicos serotoninérgicos.

Los psicodélicos serotoninérgicos (PS) son un grupo de sustancias químicas psicoactivas, las cuales han sido empleadas por cientos e incluso miles de años en la medicina tradicional y en las ceremonias religiosas (Artin *et al.*, 2021; de Vos *et al.*, 2021; Psiuk *et al.*, 2021). La ayahuasca, la N, N-dimetiltriptamina (DMT), la mezcalina, la psilocibina, la dietilamida de ácido lisérgico (por sus siglas en inglés LSD), la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), la 2,5-dimetoxi-4-yodoanfetamina (DOI), la 5-metoxi-N, N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT) y la 2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina (DOM) son ejemplos de dichas sustancias psicoactivas (Sharma *et al.*, 2015; Skolnick & Basile, 2006).

Los PS han demostrado tener un papel en el tratamiento del TDM, se ha visto que estos generan una acción antidepresiva ciertamente rápida (en horas) y duradera (3 a 12 meses) solo con la aplicación de una o dos dosis (Artin *et al.*, 2021; de Vos *et al.*, 2021) cada ciertas semanas en sesiones que resultan ser largas (Psiuk *et al.*, 2021). Los PS apuntan a ser eficaces en la acción antidepresiva, incluso se han etiquetado como prometedores para tratar la depresión resistente al tratamiento, esta acción se ha visto con la ayahuasca y la psilocibina, aunque esta última en combinación con la psicoterapia (Artin *et al.*, 2021). Pese a lo anterior, se menciona que la eficacia de los PS no es del todo clara, en especial la relación de esta con la experiencia psicodélica, la cual se especula que es clave (Artin *et al.*, 2021; de Vos *et al.*, 2021; Psiuk *et al.*, 2021).

Los PS presentan diferentes dianas que contemplan el mecanismo de acción y llegan a diferir levemente entre estos. Por ejemplo, el LSD, la psilocibina y el 5-MeO-DMT presentan una acción agonista sobre el receptor 5HT_{1A}, así como en

receptores noradrenérgicos y dopaminérgicos (Banks *et al.*, 2021). El MDMA estimula la liberación de 5-HT, NA y DA, e inhibe la recaptación de 5-HT tras bloquear el SERT (Psiuk *et al.*, 2021). La ayahuasca y el DMT debido a que contienen β -alcaloides, actúan en parte inhibiendo la MAO-A (de Vos *et al.*, 2021). Pese a todos estos mecanismos, el agonismo o agonismo parcial del receptor 5-HT_{2A} comprende esencialmente el mecanismo de acción de los PS (Artin *et al.*, 2021; de Vos *et al.*, 2021).

Los PS actúan primordialmente sobre los receptores 5-HT_{2A} expresados en las neuronas glutamatérgicas de las capas corticales y corticales profundas, se ha sugerido que la acción que tienen los PS sobre estos receptores conlleva a efectos neuroplásticos que se presentan tras ejercer una acción sobre el sistema serotoninérgico como glutamatérgico (de Vos *et al.*, 2021).

Cuando los receptores 5-HT_{2A} son activados por los PS u otros agonistas entre ellos la propia 5-HT, son capaces de activar diferentes vías de señalización que contribuyen a la plasticidad neuronal, pero a diferencia de la 5-HT, el efecto de los PS sobre estos es mayor (Banks *et al.*, 2021). Entre las vías de señalización activadas están vías como la de la fosfolipasa A₂ (por sus siglas en inglés PLA₂), vías mediadas por la proteína quinasa no receptora Src y la vía de la fosfolipasa C (por sus siglas en inglés PLC), siendo esta una de las más importantes (de Vos *et al.*, 2021) (Figura 19).

La activación de la vía de la PLC conduce al aumento de los niveles de Ca⁺² intracelular y a la producción de diacilglicerol (DAG), ambos participan en activar a la proteína quinasa C (por sus siglas en inglés PKC), la cual regula al alza la expresión de BDNF dependiente de la actividad y de la señalización de CREB (Artin *et al.*, 2021; Banks *et al.*, 2021; de Vos *et al.*, 2021) (Figura 19). El alza de BDNF por PS se ha visto en diferentes regiones de la corteza cerebral como en el hipocampo (Banks *et al.*, 2021; de Vos *et al.*, 2021). A pesar del aumento en la expresión del factor neurotrófico, este no ocurre en su tasa de transcripción (Artin *et al.*, 2021).

Los PS a través de la señalización BDNF/TrkB/mTOR han demostrado producir la formación de *novo* de neuritas y espinas dendríticas en la CPF, y de neurogénesis en el hipocampo (Banks *et al.*, 2021). En la amígdala los PS han demostrado reducir la hiperactividad de esta, viéndose esta acción asociada a cambios neuroplásticos (Psiuk *et al.*, 2021).

Respecto a la acción sobre el sistema glutamatérgico, los PS provocan un aumento del glutamato, este contribuye en estimular los procesos de plasticidad a través de la activación de los AMPAR y NMDAR (Banks *et al.*, 2021; de Vos *et al.*, 2021). Las acciones que media el aumento del glutamato dependen de la región, en la CPF se ha visto que contribuye en potenciar varias de las vías de señalización, así como en el transporte de AMPAR hacia la región sináptica, lo que resulta en mayor liberación de glutamato y BDNF (Banks *et al.*, 2021; de Vos *et al.*, 2021).

Adicional de la activación de receptores ionotrópicos de glutamato, también se ha visto involucrado el papel de los receptores metabotrópicos de este en la plasticidad neuronal por PS, dichos receptores se ven implicados en la modulación del agonismo de los PS sobre el receptor 5-HT_{2A}. Los receptores 5-HT_{2A} junto con el receptor metabotrópico de glutamato 2 (por sus siglas en inglés mGluR2) por la estrecha cercanía que puede haber entre ellos, resulta en interacciones físicas entre ambos, dándose una integración de la señalización glutamatérgica y serotoninérgica, de hecho, se plantea que la existencia de esta integración facilita los rápidos efectos antidepresivos de los PS (Banks *et al.*, 2021).

Los PS se ven acompañados de un estado alterado de conciencia denominado experiencia psicodélica, esta ha demostrado estar fuertemente implicada en el efecto antidepresivo de estas sustancias, dicho efecto esta dado en parte por la respuesta fisiológica y en parte por el efecto psicológico que tal estado produce (Artin *et al.*, 2021; Banks *et al.*, 2021; Psiuk *et al.*, 2021). En relación con la respuesta fisiológica, gran parte de las experiencias psicodélicas producen miedo o ansiedad, los cuales generan un estado de estrés agudo y con ello la liberación de monoaminas y GC, resultando en efectos proneuroplásticos (Banks *et al.*, 2021). La liberación de GC también puede estar dado por la activación de los receptores 5-

HT_{2A} del hipotálamo y la subsecuente inducción en la expresión y liberación de ACTH (Banks *et al.*, 2021).

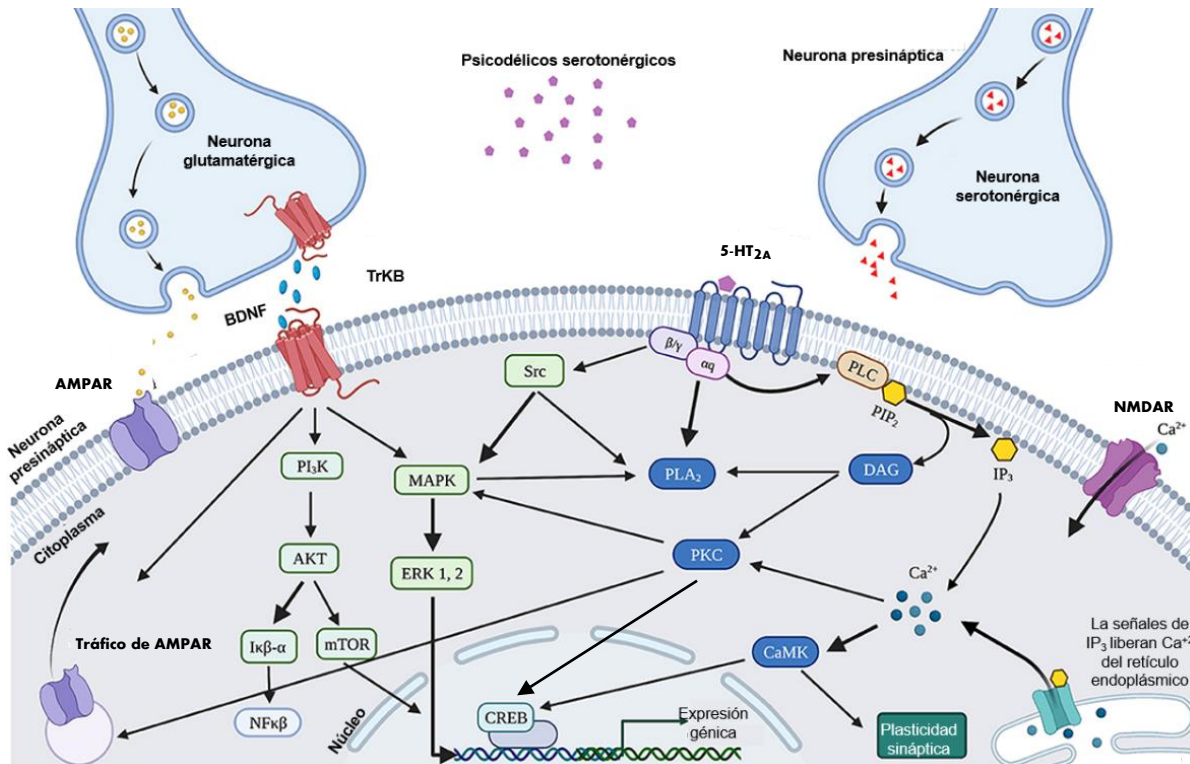


Figura 19. Mecanismo de acción de los PS. Los PS al unirse a los receptores 5-HT_{2A} activan diferentes vías de señalización. Por un lado, activa la fosfolipasa C (PLC), lo que genera inositol trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG), por otro lado, también participa en la activación de la fosfolipasa A₂ (PLA₂) y de la proteína quinasa no receptora Src. El IP₃ producido aumenta los niveles de Ca²⁺ intracelular tras activar los canales de Ca²⁺ del retículo endoplásmico (RE), y el DAG activa moléculas diana como la proteína quinasa C (PKC) (participando el Ca²⁺ de igual manera en dicha activación) y de la PLA₂. PKC posee diferentes objetivos: 1) la activación de la proteína de unión al elemento de respuesta al cAMP (CREB), lo que regula positivamente la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) por el receptor de tropomiosina quinasa B (TrkB); y 2) participar en el tráfico e inserción de los receptores AMPA (AMPA) (en lo cual también participa TrkB), los cuales participan en el tráfico y liberación de BDNF. En el caso de la quinasa no receptora Src, esta participa en la modulación de la vía de TrkB como de la PLA₂, además su activación parece estar involucrada en el efecto psicodélico de estos. El aumento en los niveles de Ca²⁺ también propicia la activación de vías mediadas por la quinasa dependiente de Ca²⁺/calmodulina (CaMK), las cuales participan de igual manera en la activación de CREB. Adicionalmente, la liberación de glutamato que se presenta auxilia al aumento de los niveles de Ca²⁺ tras activar los AMPAR y los receptores NMDA (NMDAR), contribuyendo así a las acciones mediadas por este ion. Tomado y modificado de Vos *et al.* (2021).

Respecto a la respuesta psicológica, la experiencia psicodélica se ha visto que provoca un aumento en el afecto positivo, cambios en el procesamiento emocional, empatía emocional, aumenta el comportamiento prosocial, produce la disolución del ego (Artin *et al.*, 2021) y mejora los procesos cognitivos (Banks *et al.*,

2021). Estos efectos se ha visto que duran hasta 4 semanas después de la experiencia psicodélica (Banks *et al.*, 2021).

Adicional a los efectos anteriores, los PS también se han relacionado con una acción antiinflamatoria, ya que logran inhibir y reducir de forma aguda los niveles de citocinas proinflamatorias, así como de cascadas de señalización de estas. A nivel del cerebro se ha planteado la posibilidad de que esto se debe a la modulación de la microglía, ya que estas células expresan una gran variedad de subtipos de receptores serotoninérgicos (Banks *et al.*, 2021).

En relación con los efectos adversos, los PS han mostrado efectos tanto de carácter leve como grave. Dentro de los leves está el malestar físico general, fatiga y falta de apetito, así mismo, se han presentado efectos de tipo psicológico como ansiedad transitoria, síntomas de tipo psicótico, ideación paranoide, nerviosismo, trastornos del sueño y un estado de ánimo depresivo; neurológicos como dolor de cabeza, migraña, tensión muscular, mareos y apretamiento de mandíbula; cardiovasculares como palpitaciones, aumento de la presión y aumento del ritmo cardiaco; y gastrointestinales como náuseas, vómito y diarrea (Psiuk *et al.*, 2021). A pesar de ser diversos los efectos de este tipo, estos son bien tolerados y transitorios, esto siempre y cuando sean correctamente preparados y administrados en condiciones seguras (Psiuk *et al.*, 2021).

Respecto a los efectos adversos de carácter grave, estos llegan hacer un poco raros y llegan a depender del tipo de PS administrado, por ejemplo se ha visto que en el caso del MDMA, este puede producir síndrome serotoninérgico, trastorno persistente por alucinógenos, psicosis exógena, hipertermia fatal, rabdomiólisis, insuficiencia renal y tendencias suicidas (Psiuk *et al.*, 2021).

Los PS a pesar de lo que pueden proveer como tratamiento antidepresivo, estos no logran apuntar a ser una opción de uso a largo plazo, puesto se han relacionado con una serie de consecuencias negativas tales como trastornos del comportamiento (deseo suicida y comportamiento delictivo) y de abuso de sustancias (alcohol, tabaco, cannabis, benzodiazepinas y opiáceos) (Raison *et al.*, 2022).

- **Fármacos que tienen como diana el sistema glutamatérgico.**

En la actualidad existen un amplio número de fármacos y compuestos con acción sobre el sistema glutamatérgico, de todos ellos la ketamina resulta ser el mejor caracterizado hasta el momento. Este es un anestésico empleado en diferentes procesos médico-quirúrgicos, y su administración en dosis subanestésicas (0.5 mg/kg) ha demostrado tener una actividad antidepresiva rápida, la cual puede presentarse en cuestión de minutos (40-60 minutos) horas o días (1 a 3 días) y persistir hasta una semana, esto tras una única administración por vía intravenosa (Duman, 2018; Pérez-Esparza *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2022). Este fármaco además de ser catalogado como un fármaco de acción rápida, también ha sido referido como un antidepresivo eficaz, incluso para aquellos individuos con resistencia al tratamiento, ya que hasta un 71% de los individuos tratados alcanzan una respuesta antidepresiva y un 29% logran la remisión completa (Fasipe, 2018).

La ketamina es un antagonista no competitivo del NMDAR, este se une al sitio de fenciclidina dentro del canal iónico, bloqueando así el canal de manera similar a como lo hace el Mg^{+2} , por lo que confiere una acción directa sobre el paso de iones (Duman, 2018). El resultado del mecanismo de acción que comprenden la ketamina aún no se especifica por completo; no obstante, se ha hipotetizado que dos mecanismos, uno indirecto y uno directo son los responsables de mediar sus acciones antidepresivas.

El mecanismo indirecto esta dado por el bloqueo de los NMDAR de las interneuronas GABAérgicas, esta acción propicia una desinhibición en la actividad de dichas neuronas, esto desencadena un aumento en la actividad de las neuronas glutamatérgicas, lo cual se refleja como una liberación explosiva y transitoria de glutamato. Dicha liberación potencia la actividad de los AMPAR de manera indirecta, esto resulta en la activación de vías de señalización que regulan la expresión de BDNF, algunas de dichas vías son aquellas que están reguladas por la Ca^{+2} /calmodulina (CaM) (Figura 20). Otras vías que también se ha visto que participan en esto, es la vía mediada por la fosfatidilinositol-3-quinasa (por sus siglas

en inglés PI3K) - la proteína quinasa B (por sus sigla en inglés PKB) o Akt - mTOR (PI3K-Akt-mTOR) (no esquematizadas en la figura), esta es igualmente activada por BDNF a través de TrkB (Duman, 2018; Pérez-Esparza *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2022).

Respecto al mecanismo directo, este está dado por el bloqueo de los NMDAR sinápticos y extrasinápticos de las neuronas glutamatérgicas, estas acciones propician el bloqueo de la eEF2 y la inhibición de la supresión de mTOR respectivamente (Duman, 2018; Pérez-Esparza *et al.*, 2020) (Figura 20). A pesar de la existencia de este último mecanismo, el de tipo indirecto ha demostrado ser el principal responsable de mediar los efectos antidepresivos de la ketamina, debido a que el bloqueo de los NMDAR de las interneuronas, pero no el de las neuronas glutamatérgicas inhiben las acciones antidepresivas (Gerhard *et al.*, 2020).

En el hipocampo y la CPF son una de las principales regiones en donde se ha hallado un alza en los niveles de BDNF por acción de la ketamina. Dicha alza se ha visto como responsable de la activación de neuronas inmaduras, de un aumento en la neurogénesis en el hipocampo (Deyama & Duman, 2020) y del volumen de esta región, esto también se ha visto para la amígdala (Zhou *et al.*, 2020). La sinaptogénesis y el aumento en la función de esta en la CPF (Deyama & Duman, 2020), la amígdala y el cuerpo estriado (Fraga *et al.*, 2013), también son parte de cambios observados.

La ketamina también ha demostrado tener efectos antiinflamatorios, así mismo, se ha visto que puede regular la actividad dopaminérgica positivamente; sin embargo, se desconoce si es un efecto directo del fármaco u ocurre por la regulación que se produce en el sistema glutamatérgico (Pérez-Esparza *et al.*, 2020).

La ketamina en su uso como antidepresivo presenta efectos adversos transitorios como dolor de cabeza, mareo, náuseas, tensión arterial y sedación, en dosis superiores, los efectos que se hacen presentes difieren de los primeros, estos son psicosis, problemas cognitivos y en las funciones ejecutivas, así como problemas urinarios crónicos (Pérez-Esparza *et al.*, 2020). Los efectos adversos que

provee la ketamina, especialmente los que se presentan en dosis subanestésicas, no representan graves problemas; sin embargo, el uso del fármaco es limitado debido a los efectos disociativos y psicomiméticos que se pueden generar dentro de las primeras horas después de su administración, así como por el potencial de abuso que posee (Duman, 2018; Fasipe, 2018; Pérez-Esparza *et al.*, 2020; Wilkinson & Sanacora, 2019), adicional a esto, su tipo de administración, el cual solo se realiza dentro de instituciones hospitalarias también confiere parte de su limitación (Duman, 2018).

La guanosina, la cual es una purina endógena que promueve la proliferación de astrocitos y la recaptación de glutamato mediante estas células, ha demostrado de igual manera tener un efecto antidepresivo (Bettio *et al.*, 2012; Camargo *et al.*, 2022). Este nucleótido en dosis similares a la de la ketamina y al igual tras una sola administración, se ha visto que puede revertir los comportamientos depresivos en ratas, esto en parte por la desinhibición de vías de señalización como la vía óxido nítrico (ON) - monofosfato de guanosina cíclico (por sus siglas en inglés cGMP) (Bettio *et al.*, 2012), así como por la estimulación de la vía BDNF/TrkB/mTOR (Camargo *et al.*, 2022).

Con respecto a la primera acción, el efecto antidepresivo que tiene la guanosina se cree que este dado por la reducción del NMDAR en su configuración abierta, esto como resultado de una acción compensatoria ante la disminución de los niveles de glutamato. La disminución de receptores en esta configuración, reduce la actividad de la vía ON-cGMP, la cual se ha visto que está fuertemente implicada en la fisiopatología del TDM (Bettio *et al.*, 2012). En relación con la estimulación de BDNF/TrkB/mTOR, la estimulación de los AMPAR es responsable de dicha acción (Camargo *et al.*, 2022).

La evidencia sobre la eficacia de la guanosina es variable, se ha mostrado que por sí sola puede no tener ningún efecto y que este se presenta únicamente cuando se administra junto con la ketamina, pero los efectos antidepresivos que logran en conjunto no resultan ser sostenidos (Camargo *et al.*, 2022).

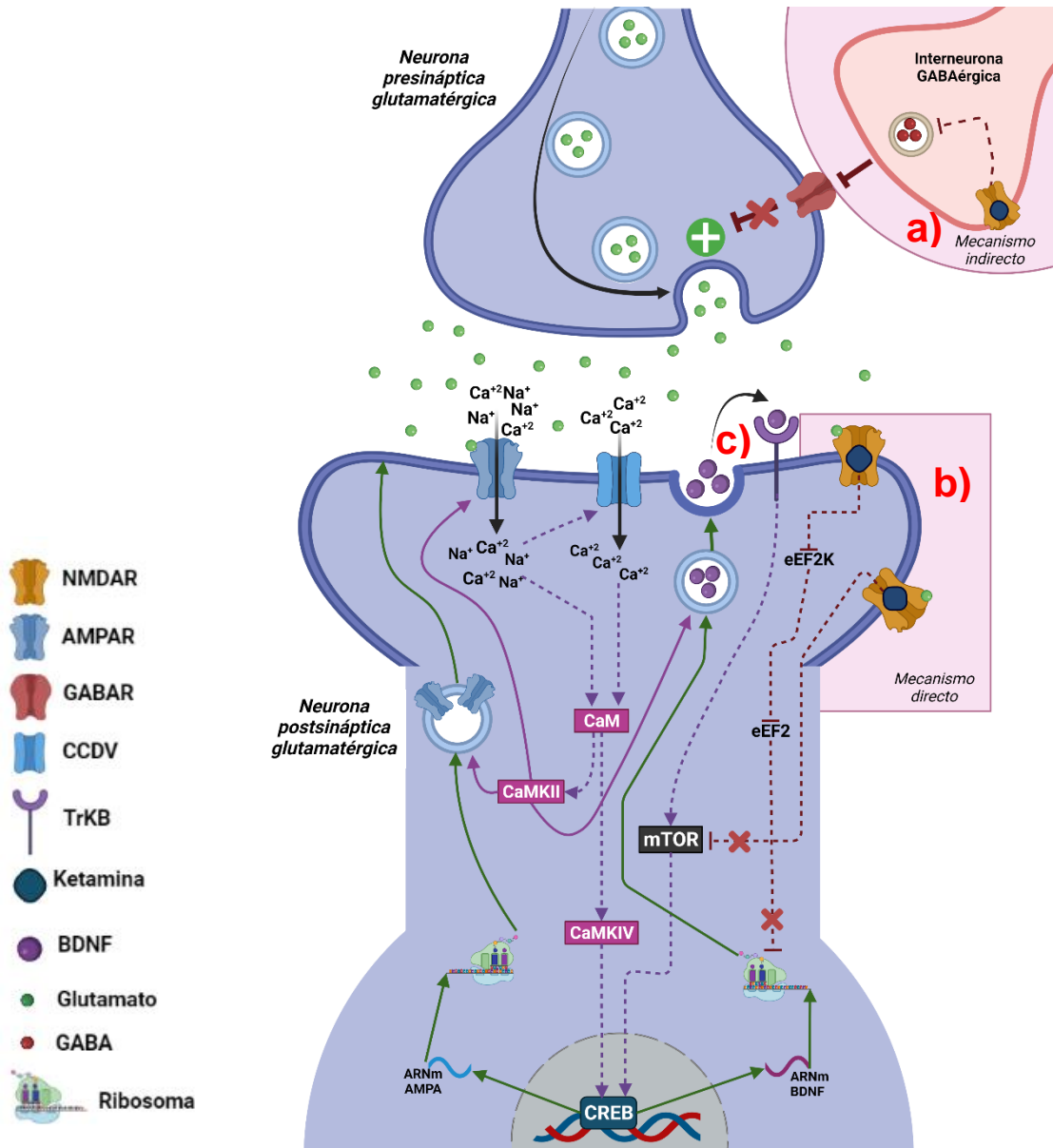


Figura 20. Mecanismo de acción de la ketamina. La ketamina media su acción a través de dos mecanismos, uno indirecto y uno directo. a) Mecanismo indirecto: esta dado por el bloqueo de los receptores NMDA (NMDAR) de las interneuronas GABAérgicas, esta acción produce una inhibición de la activación de estas neuronas conduciendo a una explosión de glutamato. El glutamato liberado se une y activa a los receptores AMPA (AMPA), lo que produce un influjo de iones que da como resultado una corriente que activa a los canales de calcio dependientes de voltaje (CCDV), el Ca^{2+} resultante de la acción de estos canales inicia la señalización río abajo en el que participa la vía de la quinasa dependiente de Ca^{2+} /calmodulina II y IV (CaMKII y CaMKIV), siendo estas reguladas por la Ca^{2+} /calmodulina (CaM). La señalización de estas tiene como objetivo en el caso de la CaMKII contribuir a la actividad de los AMPAR, así como en el tráfico e inserción de estos, y en el caso de la CaMKIV, es activar el factor de transcripción proteína de unión al elemento de respuesta al cAMP (CREB) promoviendo con ello la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y de los AMPAR; b) Mecanismo directo: esta dado por el bloqueo de los NMDAR sinápticos y extrasinápticos, por una parte, el bloqueo de los receptores sinápticos inhibe la actividad de la quinasa del factor 2 de elongación eucariota (eEF2K), la cual en ausencia de dicho bloqueo fosforila al factor 2 de elongación eucariota (eEF2), provocando así la inhibición de la síntesis de BDNF. En el caso de los NMDAR extrasinápticos, se inhibe la supresión del complejo proteico diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR); c) Unión del BDNF al receptor de tropomiosina quinasa B (TrkB): la activación de TrkB induce la señalización mTOR, cuya activación induce la expresión de diferentes proteínas. Creado con Biorender.com

Además de la ketamina y la guanosina, la lista de fármacos que han demostrado poseer actividad antidepressiva mediada por el sistema glutamatérgico resulta ser extensa. Gran parte de los fármacos hallados basan su mecanismo en algún tipo de antagonismo del NMDAR ya sea sobre el poro del receptor, el sitio de unión a glicina o sobre la subunidad GluN2B. Otros poseen como mecanismo el inhibir el transportador de glicina 1 (por sus siglas en inglés GlyT1), la modulación alostérica positiva (MAP) de los AMPAR, el inhibir la liberación y potenciar la recaptación de glutamato, o ser algún tipo de antagonista o modulador alostérico negativo (MAN) de los receptores metabotrópicos de glutamato 2, 3 y 5 (por sus siglas en inglés mGluR2, mGluR3 y mGluR5 respectivamente) (Figura 21). Como en la ketamina, la presencia de efectos psicomiméticos y el potencial de abuso también son adversidades que acompañan a estos fármacos (Chaki *et al.*, 2013; Huang *et al.*, 2017; Wilkinson & Sanacora, 2019). La presencia de convulsiones y de taquifilaxia son otras que también pueden hacerse presente para varios de estos (Chaki *et al.*, 2013).

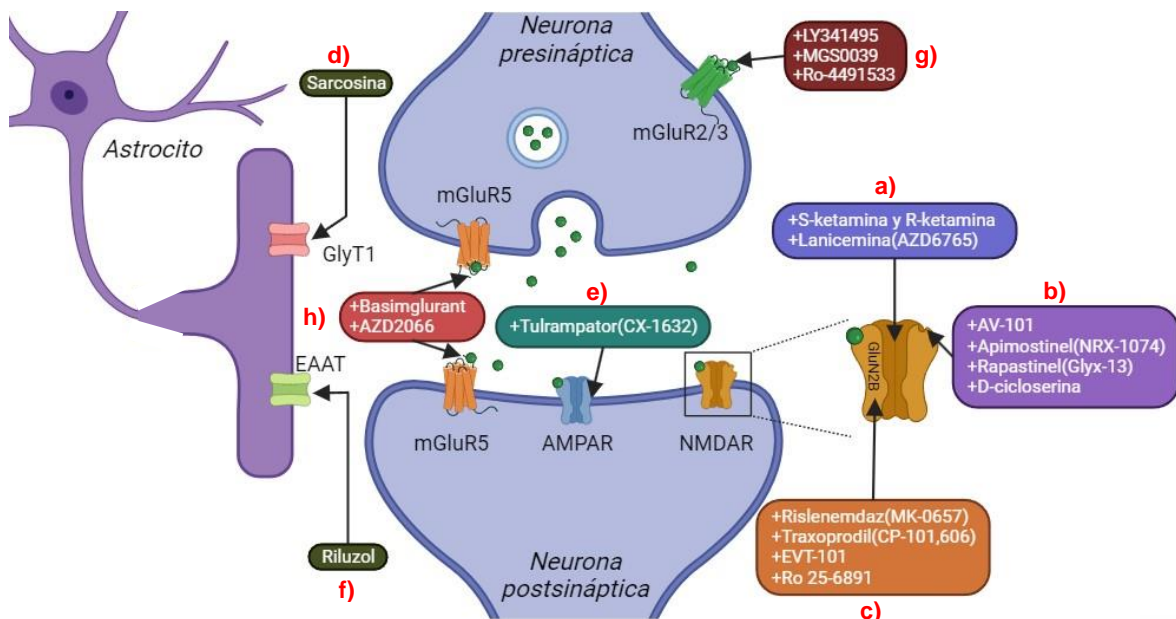


Figura 21. Representación esquemática de las dianas de los fármacos con acción sobre el sistema glutamatérgico. Se muestra cada una de las dianas y la lista de los fármacos que tienen acción sobre estas: a) con acción sobre el poro del receptor NMDA (NMDAR); b) con acción sobre el sitio de unión a glicina del NMDAR; c) con acción sobre la subunidad GluN2B del NMDAR; d) con acción sobre transportador de glicina 1 (GlyT1); e) con acción sobre el receptor AMPA (AMPA); f) con acción sobre la recaptura de glutamato mediante el transportador de aminoácidos excitadores (EAAT), e inhibir la liberación glutamato; g) con acción sobre los receptores metabotrópicos de glutamato 2 y 3 (mGluR2/3); h) con acción sobre el receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGluR5). Creado con Biorender.com

La mayoría de estos fármacos se encuentran en investigación, en etapas de prueba para su uso en el ámbito clínico del TDM o su investigación se encuentra detenida. En el cuadro 9 se presentan los 18 fármacos hallados, así como puntos relevantes sobre estos.

Cuadro 9. Ejemplos de fármacos con acción sobre el sistema glutamatérgico.

| Mecanismo de acción | Fármaco(s) | Puntos relevantes | Referencia(s) |
|--|--------------------------|---|---|
| Antagonistas no competitivos del NMDAR | S-ketamina R-ketamina | Comprenden a los enantiómeros que forman al racemato de la ketamina. S-ketamina se administra por vía intranasal. S-ketamina: mayor efecto psicomimético, pero una acción antidepresiva más potente que R-ketamina. R-ketamina: menor efecto antidepresivo, pero de acción prolongada. | Huang <i>et al.</i> , 2017; Wilkinson & Sanacora, 2019 |
| Antagonista no selectivo del NMDAR | Lanicemina (AZD6765) | Fármaco desarrollado como agente neuroprotector. Es administrado por vía intravenosa. Posee acciones antidepresivas rápidas, pero transitorias. Su uso en el ámbito clínico ha sido ineficaz. Su investigación se encuentra detenida. | |
| Antagonista selectivo del sitio de unión a glicina | AV-101 | Fármaco desarrollado para el tratamiento de diferentes trastornos del ánimo. Demostró importantes efectos antidepresivos. Presenta una buena tolerabilidad. No existen muchos estudios en humanos. | Wilkinson & Sanacora, 2019 |
| Agonista parcial del sitio de unión a glicina que en dosis altas funciona como antagonista | Apimostinel (NRX-1074) | Fármaco desarrollado para el tratamiento de la depresión. Es administrado por vía oral. Posee mayor potencia que Glyx-13. Presenta una buena tolerabilidad. | |
| | Rapastinel (Glyx-13) | Fármaco desarrollado para el tratamiento de la depresión. Efectos antidepresivos rápidos. Parece reducir los síntomas depresivos sin efectos psicomiméticos o disociativos clínicamente importantes. | Duman, 2018; Huang <i>et al.</i> , 2017; Wilkinson & Sanacora, 2019 |

| Mecanismo de acción | Fármaco(s) | Puntos relevantes | Referencia(s) |
|--|--------------------------|--|---|
| | | Antibiótico empleado como tratamiento de la tuberculosis. Es administrado por vía oral | |
| | D-cicloserina | Es eficaz como tratamiento adicional para la depresión resistente al tratamiento. Parece reducir los síntomas depresivos sin efectos psicomiméticos o disociativos clínicamente importantes. | Huang <i>et al.</i> , 2017 |
| | | Fármaco desarrollado para tratar el Parkinson. | |
| | Rislenemdaz (MK-0657) | Disminuye significativamente los síntomas depresivos en pacientes con resistencia al tratamiento. No genera efectos adversos graves. | |
| | | Fármaco desarrollado como agente neuroprotector. Es administrado por vías intravenosa. | Huang <i>et al.</i> , 2017; Wilkinson & Sanacora, 2019 |
| | Traxoprodil (CP-101,606) | Presenta efectos psicomiméticos menores a la ketamina. Efecto antidepresivo rápido. Su efecto antidepresivo se puede mantener hasta una semana. Su investigación se encuentra detenida. | |
| Antagonistas selectivos para la subunidad GluN2B del NMDAR | EVT-101 | Su investigación se encuentra detenida. | Wilkinson & Sanacora, 2019 |
| | | Puede prevenir la depresión aguda a largo plazo facilitada por el estrés. | |
| | Ro 25-6891 | Efectos antidepresivos menos fuertes y de menor duración que los que provee la ketamina. Su uso clínico se encuentra en investigación. | Huang <i>et al.</i> , 2017 |
| | | Compuesto natural: producto intermedio y subproducto de la síntesis y degradación de la glicina. No genera efectos adversos significativos. | Huang <i>et al.</i> , 2013; Huang <i>et al.</i> , 2017 |
| Inhibidor del GlyT1 | Sarcosina | | |
| | | Fármaco desarrollado para el tratamiento de la depresión. | |
| Modulador alostérico positivo del AMPAR | Tulrampator (CX-1632) | Empleado principalmente como tratamiento complementario, pero con potencial de monoterapia. | Wilkinson & Sanacora, 2019 |

| Mecanismo de acción | Fármaco(s) | Puntos relevantes | Referencia(s) |
|--|-----------------------|---|--|
| Potenciador de la recaptación de glutamato/Inhibidor de la liberación de glutamato | Riluzol | Fármaco inicialmente empleado para tratar la esclerosis lateral amiotrófica. Presenta una buena tolerabilidad. No genera efectos psicomiméticos. Su uso clínico se encuentra en investigación. | Huang <i>et al.</i> , 2017; Wilkinson & Sanacora, 2019 |
| Antagonistas competitivos no selectivos de los mGluR2 y mGluR3 | LY341495 | Fármaco desarrollado con diferentes usos. Puede mejorar el efecto antidepresivo de la ketamina. Aumenta los niveles de DA extracelular. | Chaki <i>et al.</i> , 2013; Duman, 2018; Huang <i>et al.</i> , 2017 |
| | MGS0039 | Fármaco desarrollado con diferentes usos. Su efecto se puede mantener de 3 a 7 días después de una sola dosis. Presenta efectos rápidos y sostenidos. Aumenta los niveles de 5-HT y DA extracelulares. | Chaki <i>et al.</i> , 2013; Duman, 2018; Huang <i>et al.</i> , 2017 |
| Modulador alostérico negativo de los mGluR2 y mGluR3 | Ro-4491533 | Fármaco desarrollado con diferentes usos. Presenta una potencial y prometedora actividad antidepresiva. | Chaki <i>et al.</i> , 2013; Huang <i>et al.</i> , 2017 |
| Modulador alostérico negativo del mGluR5 | Basimglurant (RG7090) | Fármaco desarrollado para el tratamiento de la depresión. Presenta una buena tolerabilidad. Resulta prometedor. | Huang <i>et al.</i> , 2017; Wilkinson & Sanacora, 2019 |
| Antagonista del mGluR5 | AZD2066 | No genera efectos disociativos ni psicomiméticos. Su uso clínico se encuentra en investigación. | Chaki <i>et al.</i> , 2013 |

Los antagonistas del NMDAR ya sea como aquellos que actúan sobre el poro, el sitio de unión a glicina o la subunidad GluN2B, logran el cometido bloqueando o disminuyendo la actividad (en el caso de los antagonistas del sitio de unión a glicina) de este receptor y el posterior aumento en la estimulación de los AMPAR (Huang *et al.*, 2017; Wilkinson & Sanacora, 2019). La inhibición del GlyT1 por sarcosina mejora la sensibilidad de la sinapsis glutamatérgica a través de la potenciación de la actividad de los NMDAR, lo que facilita la activación de los AMPAR postsinápticos, esto por el aumento en la liberación de glutamato mediada por los NMDAR (C.-C. Huang *et al.*, 2013). En el tulramptor, el cual es el fármaco cuya acción es la modulación alostérica positiva del AMPAR, su mecanismo de acción comprende

una potenciación de gran impacto sobre este receptor, esto sin la necesidad de implicar la participación de otros receptores directamente (Wilkinson & Sanacora, 2019). En el riluzol, el cual es el fármaco cuya acción es potenciar la recaptación de glutamato e inhibir la liberación de este, de igual manera estimula los AMPAR tras la disminución en la actividad del NMDAR que se produce (Huang *et al.*, 2017). En los fármacos con un tipo de acción antagonista o modulación alostérica negativa sobre los mGluR2, 3 y 5, el mecanismo de acción difiere ligeramente entre los receptores. En los mGluR2 y 3, estos al ubicarse especialmente en la región extrasináptica en donde actúa como autorreceptor, su antagonismo y modulación alostérica negativa produce la estimulación de los AMPAR (Chaki *et al.*, 2013). En los mGluR5, el mecanismo de acción es la disminución de los niveles de glutamato y esto ocurre de diferente manera por la ubicación del receptor (Chaki *et al.*, 2013). En los receptores presinápticos la disminución está dada, debido a que estos actúan como autorreceptores, en los postsinápticos se debe a la inhibición de las interneuronas GABAérgicas que expresan este receptor y a la subsecuente desinhibición de las interneuronas GABAérgicas, lo cual disminuye la neurotransmisión del glutamato por la inhibición de las neuronas glutamatérgicas (Chaki *et al.*, 2013).

Los resultados de los mecanismos de acción que median todos estos fármacos son extensos y pueden variar en las acciones celulares y moleculares, esto a pesar de poseer esencialmente el mismo mecanismo de acción. No obstante, la señalización de BDNF/TrkB/mTOR en regiones como el hipocampo, la CPF, la amígdala, entre otras, parece estar implicada de igual manera en el mecanismo antidepressivo de estos fármacos (Chaki *et al.*, 2013; Duman, 2018; Huang *et al.*, 2017).

- **Fármacos que tienen como diana el sistema GABAérgico.**

Los fármacos con acción antidepressiva encontrados para este sistema de neurotransmisión se dividen en dos grupos de acuerdo con su mecanismo de

acción, siendo estos MAP y MAN, en el cuadro 10 se muestran los fármacos, así como puntos relevantes de estos.

Cuadro 10. Ejemplos de fármacos con acción sobre el sistema GABAérgico.

| Mecanismo de acción | Fármaco | Puntos relevantes | Referencia(s) |
|----------------------------------|---|---|--|
| MAP | Brexanolona (SAGE-547) | Es una formulación exógena de la alopregnanolona. | Fasipe <i>et al.</i> , 2020; Wilkinson & Sanacora, 2019; Zorumski <i>et al.</i> , 2019 |
| | | Desarrollado para tratar la depresión postparto. | |
| | | Es administrado por vía intravenosa en un periodo de 60 horas. | |
| | | Resulta ser altamente costoso: 34,000 dólares. | |
| | Ganaxolona (CCD-1042) | Desarrollado para tratar la depresión postparto. | Fasipe <i>et al.</i> , 2020; Wilkinson & Sanacora, 2019 |
| | | Se administra por vía intravenosa. | |
| Zuranolona (SAGE-217 o S-812217) | Fue desarrollada como una mejora de la brexanolona. | Fasipe <i>et al.</i> , 2020; Wilkinson & Sanacora, 2019; Zorumski <i>et al.</i> , 2019 | |
| | Es administrado una vez al día. | | |
| Benzodiacepinas | | Han resultado ser tan eficaces como los ATC o incluso mayor que estos, aunque existen discrepancias. | Benasi <i>et al.</i> , 2018; Zorumski <i>et al.</i> , 2019 |
| | | Presentan un inicio de acción más rápido que los ATC. | |
| | | Pueden ser empleadas para tratar la depresión con características ansiosas. | |
| Crisina (5, 7 dihidroxiflavona) | | Es un flavonoide. | Cueto-Escobedo <i>et al.</i> , 2020 |
| | | Presenta propiedades ansiolíticas. | |
| MAN | L-655,708 | Presentan un efecto antidepresivo rápido. | Fischell <i>et al.</i> , 2015 |
| | | Una sola administración produce un efecto antidepresivo dentro de las primeras 24 horas en ratas y logran perdurar varios días. | |
| | MRK-016 | Ha demostrado ser eficaz en ratas. | |

Los MAP como los MAN tienen acción sobre distintas dianas, aunque su acción sobre el GABA_AR parece representar el mecanismo de acción de estos. Los fármacos categorizados dentro de los MAP corresponden a agonistas parciales, los primeros tres (brexanolona, ganaxolona y zuranolona) actúan sobre el sitio de unión

a esteroides neuroactivos, principalmente lo hacen sobre los receptores extrasinápticos que poseen la subunidad delta (δ) (Fasipe *et al.*, 2020; Zorumski *et al.*, 2019). Por otra parte las benzodiazepinas y la crisina actúan sobre el sitio de unión a benzodiazepinas (Benasi *et al.*, 2018; Cueto-Escobedo *et al.*, 2020; Zorumski *et al.*, 2019). Al igual que estos últimos, los fármacos categorizados en los MAN actúan sobre el mismo sitio, solo que como agonistas parciales inversos, y se postula que estos ejercen principalmente su acción sobre los GABA_AR que poseen la subunidad α_5 (Fischell *et al.*, 2015).

Específicamente con los mecanismos de acción, los MAP incrementan la actividad de los GABA_AR, tal acción da como resultado en parte a una reducción de la actividad excitatoria glutamatérgica, lo cual, contribuye a la supervivencia neuronal (Zorumski *et al.*, 2019). La brexanolona y la zuranolona, se piensa que promueven la expresión como el tráfico de GABA_AR a través de la activación de diferentes quinasas, el aumento de GABA_AR como resultado de esto, conllevaría a la presencia de un efecto duradero en la regulación de la actividad excitatoria, y también contribuiría a la neurogénesis (Zorumski *et al.*, 2019). Las crisina ha demostrado tener este último efecto, su aplicación ha implicado un aumento de BDNF y NGF en el hipocampo y en la CPF de ratones (Cueto-Escobedo *et al.*, 2020).

Adicional a los efectos neuroplásticos, la brexanolona, la ganaxolona y la zuranolona se piensa que pueden inhibir la neuroinflamación y activar el proceso de autofagia. Esto último ayuda a mitigar el estrés celular, puesto que al degradarse componentes celulares se reciclan, esto ayuda a mantener energía para afrontar condiciones estresantes (Zorumski *et al.*, 2019). Adicionalmente, estos tres fármacos proveen de un efecto ansiolítico-sedante, reductor del estrés, prosocial, antiagresivo, prosexual, prosueño, entre muchos otros que pueden contribuir al efecto antidepressivo (Fasipe *et al.*, 2020)

En los MAN, su mecanismo de acción constituye en disminuir el efecto del GABA sobre los GABA_AR, produciendo una disminución en la inhibición de las neuronas excitatorias, se menciona que esta acción conlleva a la restauración de la

fuerza sináptica de estas neuronas en diferentes sitios del circuito cortico-mesolímbico (Fischell *et al.*, 2015). Dicha restauración se ve mediada por el aumento en la expresión de los AMPAR, posiblemente a través del incremento en la señalización de BDNF/TrkB/mTOR y la subsecuente síntesis de proteínas (Fischell *et al.*, 2015). Estos fármacos y la ketamina se menciona que comparten una eficacia antidepresiva porque ambos fortalecen la sinapsis excitatoria a través de vías de señalización comunes (Fischell *et al.*, 2015).

Respecto a los efectos adversos de estos fármacos, por parte de los MAP específicamente por la brexanolona, la ganaxolona y la zuranolona; la sedación, los mareos y el posible desarrollo de abuso hacia estos, representan los principales efectos (Zorumski *et al.*, 2019). La sedación y el riesgo de abuso también son efectos adversos que se presentan en las benzodiazepinas, adicionalmente estas pueden producir náuseas, vomito, somnolencia, deterioro cognitivo como psicomotor, taquicardia y agitación, aunque no suelen ser frecuentes (Benasi *et al.*, 2018).

En relación con los MAN el número de efectos adversos hallados es menor en comparación con los MAP, la sedación y los efectos psicomiméticos leves parecen ser los principales (Fischell *et al.*, 2015).

- **Fármacos que tienen como diana el sistema colinérgico.**

La escopolamina parece ser el mejor fármaco caracterizado con acción sobre el sistema colinérgico que ha demostrado tener un efecto antidepresivo (Deyama & Duman, 2020; Drevets *et al.*, 2013; Duman, 2018). Esta en una dosis de 4 µg/kg administrada por vía intravenosa ha demostrado generar una respuesta antidepresiva 3 días después de ser aplicada, aunque se ha visto una mejoría de los síntomas depresivos dentro de las primeras 24 horas (Deyama & Duman, 2020; Duman, 2018). Respecto al tiempo de duración de la respuesta antidepresiva, esta resulta durar poco cuando se administra una sola dosis, pero cuando se hace de

manera repetida, se logra que los efectos persistan entre 10 a 14 días después de la última administración (Drevets *et al.*, 2013).

A diferencia de muchos de los fármacos descritos anteriormente, la escopolamina parece carecer de efectos adversos graves significativos en gran parte, y los efectos leves que presenta tales como somnolencia, visión borrosa, mareos y sequedad en la boca, son bien tolerados y transitorios, llegando a desaparecer después de 2 a 4 horas de la administración (Drevets *et al.*, 2013).

La escopolamina es un antagonista no competitivo de los cinco subtipos de receptores muscarínicos (por sus siglas en inglés mAChR). En la CPF el antagonismo sobre el receptor muscarínico 1 (por sus siglas en inglés mAChR₁) al igual que la ketamina en su mecanismo de acción directo sobre el NMDAR (Figura 20), inhibe la acción de las interneuronas GABAérgicas produciendo una liberación explosiva y transitoria de glutamato, la cual culmina en el aumento de la expresión de BDNF y su liberación, y la subsecuente señalización de TrkB/mTOR (Duman, 2018).

La modulación en la función del NMDAR en regiones como el hipocampo también se ha visto como parte del efecto antidepresivo de la escopolamina. El bloqueo de los mAChR por este fármaco reduce los niveles de ARNm para ciertos tipos de NMDAR, protegiendo así a las neuronas de neurotoxicidad mediada por el glutamato (Drevets *et al.*, 2013).

El aumento en el tono de acetilcolina (por sus siglas en inglés ACh) que se produce por el antagonismo de los mAChR que actúan como autorreceptores y receptores postsinápticos, también se han visto implicado como mediador del efecto antidepresivo, esto a través del incremento en la actividad de los receptores nicotínicos (por sus siglas en inglés nAChR) que se genera. La actividad de estos protegen contra la neurotoxicidad del glutamato, ya que inhiben la actividad de los NMDAR, adicional a esto, la entrada de Ca⁺² que genera la activación de los nAChR estimula la AC, la CaMK, y la PI3K, lo que da lugar a la estimulación en la transcripción de factores neurotróficos (Drevets *et al.*, 2013).

El glicopirrolato y el biperideno son otros fármacos que tienen una acción similar a la escopolamina, aunque ciertas limitaciones como atravesar la barrera hematoencefálica débilmente y tener una selectividad relativa para el mAChR₁ respectivamente, parecen complicar su acción antidepresiva (Drevets *et al.*, 2013).

El agonista a través del cual recibe su nombre los nAChR, la nicotina, administrada de manera transdermal también ha demostrado tener un efecto antidepresivo, este se ha visto como una mejora en el estado del ánimo y un aumento de la fase del sueño de movimientos oculares rápidos (por sus siglas en inglés REM) (Salín-Pascual *et al.*, 1995). El inhibidor de la acetil colinesterasa (por sus siglas en inglés AChE), donepezilo, aplicado en dosis bajas es otro fármaco que ha demostrado tener una acción antidepresiva en ratones, esta posiblemente esta mediada por el aumento en la actividad de los nAChR como mAChR (Fitzgerald, 2020).

No solo los inhibidores de la AChE y los agonistas completos de los nAChR parecen tener un efecto antidepresivo, los agonistas parciales (como la citisina, la isproniclina y la vareniclina) como los antagonistas (como la mecamilamina) de los nAChR que comprenden las subunidades $\alpha 4\beta 2$, también han demostrado tener dicho efecto, de hecho ambos grupos muestran una eficacia que es similar a los ISRS (Rollema *et al.*, 2011). Sus acciones antidepresivas se ha descrito que pueden estar dadas en el caso de los agonistas parciales por la desensibilización que dichos receptores pueden sufrir, y en el caso de los antagonistas por el bloqueo directo de los receptores (Rollema *et al.*, 2011).

- **Fármacos que tienen como diana el sistema endocannabinoide.**

El HU-210, AM-251 y el AM-630, son fármacos que han mostrado una acción antidepresiva en ratas, esta parece estar mediada por el agonismo y el antagonismo (en el caso de los últimos dos fármacos) sobre uno de los dos tipos de receptores cannabinoides, el recepto cannabinoide tipo 1 (CB₁). Este es un receptor que se expresa tanto en neuronas como en los astrocitos, los oligodendrocitos y la

microglía (Gallego-Landin *et al.*, 2021). Desafortunadamente se menciona que las acciones moleculares que resultan por estos fármacos aún no son comprendidas concretamente (Gallego-Landin *et al.*, 2021).

Adicional a estos fármacos encontrados, el cannabidiol (CBD), el cual es uno de los principales cannabinoides que se encuentran en la especie herbácea *Cannabis sativa* (Gallego-Landin *et al.*, 2021; García-Gutiérrez *et al.*, 2020) es el compuesto con acción antidepresiva más estudiado. El CBD en ratas ha demostrado tener una acción antidepresiva rápida y sostenida durante 7 días cuando es administrado de manera continua (Sales *et al.*, 2019), también se ha visto una acción antidepresiva hasta por 21 días pero solo en ratas adultas (García-Gutiérrez *et al.*, 2020). Además de la aplicación única, parece tener un mayor efecto cuando se aplica junto con fármacos como la fluoxetina [ISRS] o la desipramina [ATC] (García-Gutiérrez *et al.*, 2020).

El CBD presenta una acción tanto en el receptor CB₁ como en el receptor cannabinoide tipo 2 (CB₂), en el primero de estos, actúa como un MAN, y en el segundo actúa como un agonista inverso pero solo en concentraciones altas (García-Gutiérrez *et al.*, 2020). A pesar de que se conoce la acción que ejerce el CBD sobre dichos receptores, no se conoce realmente las acciones moleculares que se desencadenan (García-Gutiérrez *et al.*, 2020; Sales *et al.*, 2019). No obstante, se ha visto la presencia de una mayor expresión de BDNF en la CPF y el hipocampo y de la subsecuente activación de la vía BDNF/TrkB/mTOR. Además del aumento en la expresión de BDNF, también resulta ocurrir para la proteína de densidad postsináptica 95 (por sus siglas en inglés PSD95) y la sinaptofisina las cuales de igual manera se ve implicadas en procesos de neuroplasticidad (Sales *et al.*, 2019).

El CBD se ha descrito que posee más de 65 dianas (incluidos los dos tipos de receptores cannabinoide), en los cuales puede ejercer diferentes acciones que se cree que contribuyen a su efecto antidepresivo, ya sea de manera directa o indirecta (García-Gutiérrez *et al.*, 2020). Entre algunas de las dianas está los GCR,

el GABA_AR, el receptor 5-HT_{1A}, el receptor dopaminérgico D₂ y la ADN metiltransferasa (por sus siglas en inglés DNMT) (García-Gutiérrez *et al.*, 2020).

El CBD no presenta efectos adversos leves ni graves que resulten ser significativos, esto lo ha hecho ser bien tolerado (García-Gutiérrez *et al.*, 2020). La diarrea, la somnolencia y la disminución del apetito son los efectos adversos más comunes, adicionalmente el aumento de peso y de prolactina pueden hacerse presentes (García-Gutiérrez *et al.*, 2020). A pesar de que no hay efectos graves, debido a la amplia gama de dianas que tiene el CBD, se menciona que pueden presentarse efectos adversos inesperados (Gallego-Landin *et al.*, 2021).

Pese a que el efecto antidepresivo del CBD se ha visto como prometedor y ha mostrado ser seguro para su aplicación en el ámbito clínico (García-Gutiérrez *et al.*, 2020), su eficacia como tratamiento antidepresivo no ha sido del todo comprobado (Gallego-Landin *et al.*, 2021).

- **Fármacos que tienen como diana el sistema neuroendocrino.**

Los inhibidores de la síntesis de cortisol como la metirapona, la aminoglutetimida y el ketoconazol, son fármacos que han demostrado generar una acción antidepresiva (Kling *et al.*, 2009), así mismo, los antagonistas de los GCR como la mifepristona (RU-486) y el ORG 34517 han demostrado generar dicha acción incluso en individuos con depresión grave (Gallagher & Young, 2006; Kling *et al.*, 2009). Ambos grupos de fármacos han demostrado tal acción en individuos con depresión que presentan hipercortisolismo como a aquellos que no muestran tal condición, así mismo, para aquellos con síntomas psicóticos y no psicóticos, aunque hay discrepancias en esto último (Kling *et al.*, 2009).

Esta clase de fármacos presentan una respuesta rápida relativamente, el ORG 34517 genera tal respuesta a los 7 días del tratamiento y entre los 10 a 14 días se presentaron cambios realmente significativos (Gallagher & Young, 2006). La metirapona también ha generado una respuesta a partir de los primeros 7 días,

aunque esta se presenta en combinación con antidepresivos como la nefazodona [SARI] y la fluvoxamina [ISRS] (Kling *et al.*, 2009).

En relación con el mecanismo de acción, ambos grupos de fármacos conllevan a la regulación del eje HPA (Kling *et al.*, 2009) y con ello en acciones neuroprotectoras en diferentes regiones del cerebro entre ellas el hipocampo (Gallagher & Young, 2006). Pese a que se conoce esto, no es del todo claro cómo se lleva a cabo tal cometido de manera específica, puesto que se ha visto que esta acción contempla cambios en la función de los GCR y la acción de otras regiones del cerebro y no solo del hipotálamo (Kling *et al.*, 2009).

Respecto a los efectos adversos, la metirapona no se le ha asociado con efectos adversos graves, pero puede generar náuseas, dolor de cabeza, sedación, aparición de sarpullido y acné, así como hipertensión (Kling *et al.*, 2009). La mifepristona también ha generado la aparición de sarpullido, además de fatiga y cólicos en la región uterina (Gallagher & Young, 2006).

- **Fármacos que tienen como diana el receptor sigma-1.**

El receptor sigma-1 (σ_1), son estructuras proteicas que se encuentran presentes al interior de las células de diferentes tejidos, entre estos el cerebro (siendo el hipocampo y el hipotálamo las regiones en donde más abundan). En estos dichos receptores se expresan tanto en neuronas como en las células gliales (Ren *et al.*, 2022).

Los receptores σ_1 residen en el retículo endoplásmico (RE), de manera predominante en la membrana del RE asociada a las mitocondrias (por sus siglas en inglés MAM), la cual hace referencia a la interfaz entre ambos organelos (Ren *et al.*, 2022) (Figura 19). Estos receptores se ven involucrados en múltiples funciones biológicas entre ellas la proteostasis y la homeostasis del Ca^{+2} , así como en la regulación del sistema glutamatérgico, GABAérgico, colinérgico y monoaminérgico (Ren *et al.*, 2022).

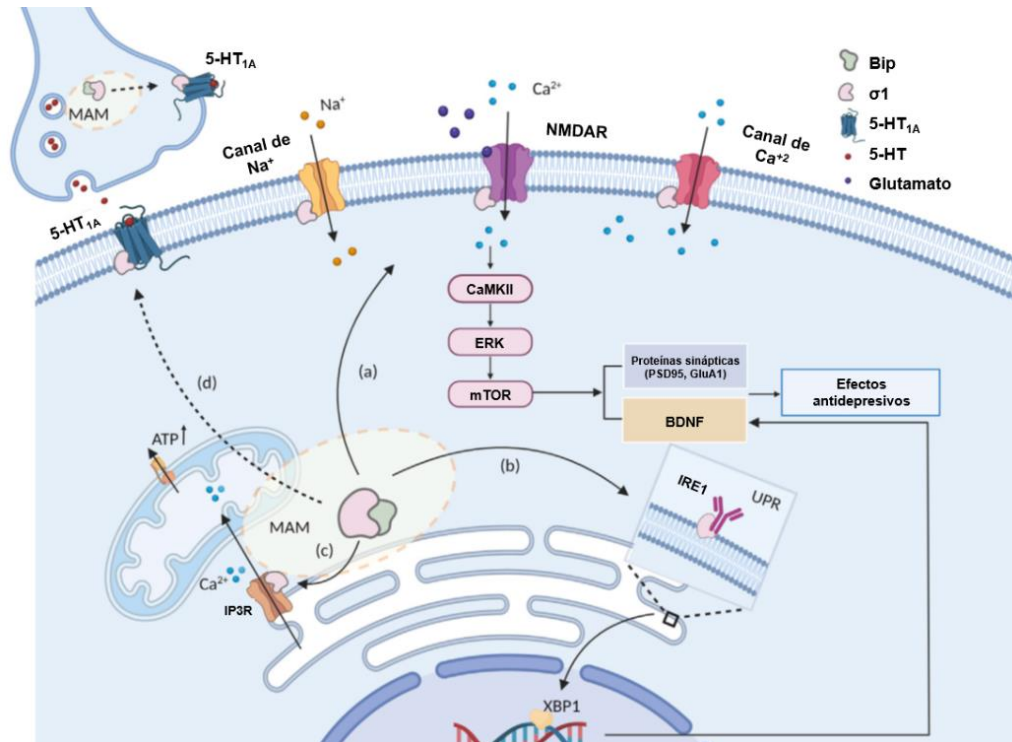


Figura 22. Acciones en las que se ve implicado el receptor sigma-1 y que resultan ser antidepresivas. Los receptores sigma-1 ($\sigma 1$) tras separarse de las proteínas de unión a inmunoglobulina (Bip) por la acción de la igmesina (JO-1784) o la cutamesina (SA-4503), se dirigen a diferentes sitios como: a) el receptor NMDA (NMDAR) y canales iónicos tanto dependientes de voltaje como aquellos que no. A través de estos los receptores $\sigma 1$ regulan la entrada de Ca^{2+} , lo que da como resultado la rápida activación de las quinasas dependientes de Ca^{2+} /calmodulinas II y IV (CaMKII y CaMKIV), las cuales entre otras acciones fosforilan la proteína de unión al elemento de respuesta al cAMP (CREB) e intermediarios de la vía del complejo proteico diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR), lo que induce la expresión y síntesis de proteínas sinápticas, así como del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF); b) la enzima 1 que requiere inositol (IRE1). Los R- $\sigma 1$ estabilizan la IRE1, modulando así la respuesta al estrés del RE y con ello la proteostasis, así mismo, a través de estas acciones, se median vías de señalización como la vía IRE1-XBP1, la cual facilita la expresión de BDNF y estimula su propia expresión a través de esta vía; c) el receptor de inositol trifosfato (por siglas en inglés IP3R). Los receptores $\sigma 1$ al unirse IP3R, mantiene un flujo Ca^{2+} del retículo endoplasmático (RE) a las mitocondrias para la producción de adenosín trifosfato (ATP); d) el receptor 5-HT_{1A}. Los receptores $\sigma 1$ en los receptores 5-HT_{1A} inducen la presencia de un tono inhibitorio que facilita la tasa de activación de neuronas serotoninérgicas. Tomado y modificado de Ren *et al.*, 2022.

Se ha visto que en diferentes fármacos antidepresivos (como los ISRS), los receptores $\sigma 1$ participan en su mecanismo de acción (Ren *et al.*, 2022). Esto muestra la importancia de estos para el tratamiento de este trastorno. La igmesina (JO-1784) y la cutamesina (SA-4503), son dos fármacos agonistas de este receptor que han tenido la promesa de ser empleados en el tratamiento de la depresión, aunque solamente el último de estos sigue en evaluación para su uso (Ren *et al.*, 2022).

El agonismo de estos fármacos provoca que el receptor σ_1 se separe de la proteína de unión a inmunoglobulina (por sus siglas en inglés Bip), el receptor σ_1 una vez separado de Bip se transloca a diferentes sitios de la célula para interactuar y modular toda una gama de objetivos proteicos y dicha modulación de estos conlleva al desarrollo de una respuesta antidepresiva. Entre los objetivos se encuentra el NMDAR, el receptor de inositol trifosfato (por sus siglas en inglés IP3R), la enzima 1 que requiere inositol (por sus siglas en inglés IRE1) y el receptor 5-HT_{1A} (Ren *et al.*, 2022) (Figura 22).

De este tipo de fármacos que tienen la capacidad de modular directamente un gran número de proteínas implicadas en los procesos de neuroplasticidad, se espera que sean agentes que propicien efectos antidepresivos aún más rápidos y con menores efectos adversos (Ren *et al.*, 2022).

- **Extracto de *Fraxinus rhynchophylla* Hance.**

El extracto de *Fraxinus rhynchophylla* Hance (FX), es un concentrado que se ha empleado en la medicina tradicional china y coreana. Este se obtiene a partir del tallo de esta especie arbórea. Este concentrado se ha visto que posee compuestos como esculina, esculantina y fraxina, siendo estos componentes básicos de la cumarina (Kim *et al.*, 2021).

El extracto de FX posee efectos antiinflamatorios y ha demostrado tener una eficacia en el tratamiento de enfermedades como el daño hepático agudo, y la diabetes mellitus, así mismo, se ha visto que tiene un efecto analgésico (Kim *et al.*, 2021). Respecto a la depresión, su administración oral en dosis de 30, 50 y 100 mg/kg ha demostrado tener un efecto antidepresivo en ratas sometidas al modelo depresivo de administración de reserpina (véase más adelante) (Kim *et al.*, 2021).

El efecto antidepresivo del extracto de FX se ha asociado principalmente a sus acciones antiinflamatorias, las cuales están dadas por promover la disminución de los niveles de ARNm de diferentes citocinas proinflamatorias en el hipocampo, entre estas están la IL-6, la IL-12 y el TNF- α . Así mismo, en esta región se ha visto

que aumenta la expresión de cAMP y de BDNF, lo que demuestra un aumento en la señalización CREB/BDNF (Kim *et al.*, 2021).

6.2.2 Tratamientos no farmacológicos.

Los tratamientos encontrados de tipo no farmacológico para el TDM se dividieron en dos vertientes, aquellas en donde se requiere una intervención quirúrgica y aquellas en las que no, siendo denominadas terapias invasivas y terapias no invasivas respectivamente.

Terapias invasivas.

- Estimulación cerebral profunda.

La estimulación cerebral profunda (ECP) es un tratamiento que requiere una intervención quirúrgica precisa para la implantación de electrodos en regiones específicas del cerebro tales como: el núcleo accumbens, el giro cingulado subgenual, la habénula lateral, el pedúnculo talámico inferior, etc. Los electrodos implantados se conectan a un generador de impulsos eléctricos que se implantan de manera subcutánea en la región torácica (Anderson *et al.*, 2012; Lipsman *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2021).

La ECP es un tratamiento el cual se ha observado que disminuye los síntomas depresivos en pocas semanas después de la estimulación inicial. Esta terapia ha sido clasificada como eficaz para tratar la depresión ya que ha logrado reducir en su mayoría la gravedad de los síntomas depresivos hasta en un 50%, así mismo, ha demostrado una alta tasa de respuesta y de remisión, aunque esto tiende a variar dependiendo de la región que sea estimulada, por ejemplo tras la estimulación del giro cingulado subgenual la ECP presenta una tasa de respuesta del 92% y una de remisión del 58%, y en la capsula ventral/cuerpo estriado la remisión se logró en el 35% de los individuos (Anderson *et al.*, 2012).

La ECP ha recibido atención para tratar la depresión resistente al tratamiento, así mismo, ha resultado ser segura, aunque probablemente en términos relativos debido a la presencia de suicidio como un efecto adverso de la terapia (véase más adelante) (Anderson *et al.*, 2012; Lipsman *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2021).

El mecanismo de acción de la ECP continua sin ser claro, pese a ello se ha sugerido que esta produce tanto efectos inmediatos como a largo plazo, siendo estos específicos de la región estimulada (Lipsman *et al.*, 2014). También se ha mencionado que sus mecanismos pueden ser locales como regionales (Anderson *et al.*, 2012). Localmente la ECP se planteó que produce la inhibición de la actividad neural de la región estimulada, esto a través del bloqueo de las corrientes dependientes de voltaje, de la hiperpolarización de la membrana, del agotamiento de neurotransmisores y de la inhibición sináptica. Además de la inhibición, de igual manera se ha visto que produce la excitación y con ello el aumento de la actividad de la región estimulada (Anderson *et al.*, 2012). El que se inhiba o excite la región objetivo, se ha asociado a toda una gama de variables dados por los parámetros de estimulación (voltaje, ancho del pulso y frecuencia) como del el tipo de tejido neural (sustancia blanca o gris, axones mielinizados o no mielinizados) (Anderson *et al.*, 2012).

Pese a la presencia de una inhibición o una excitación, se menciona que estos no son responsables directamente de los efectos antidepresivos, ya que la actividad neuronal vuelve a su estado original una vez terminado el impulso (Anderson *et al.*, 2012); no obstante, la presencia de estas acciones son parte de, ya que la continua aplicación de estos conlleva a la presencia de tal efecto, el cual se cree que posiblemente esta dado por inducción de la LTP o de la depresión a largo plazo (por sus siglas en inglés LTD), activación de segundos mensajeros, cambios en la expresión génica y de la síntesis de proteínas (Anderson *et al.*, 2012).

A nivel regional, la ECP al estimular la región diana, se estimulan otras regiones tanto rio arriba como rio abajo, tal acción resulta en múltiples resultados, siendo uno de ellos el aumento en la liberación de neurotransmisores; en la CPF de

NA y DA por la estimulación del núcleo accumbens y en el hipocampo de 5-HT por la estimulación del giro cingulado subgenual (Anderson *et al.*, 2012).

La ECP presenta efectos adversos que pueden derivar de la intervención quirúrgica, siendo estos dolor, infección local, hemorragias intracraneales y complicaciones que se pueden dar por la anestesia (Anderson *et al.*, 2012; Lipsman *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2021). Y respecto a efectos propiamente del tratamiento, se ha visto la presencia de sudoración, ansiedad, aturdimiento, taquicardia, parestesia, así como hipomanía y un aumento relativo de la gravedad de los síntomas. Todos estos son transitorios y llegan a parecer después de aplicarse cambios en los parámetros de estimulación como por la interrupción del estímulo, ya sea esto por el agotamiento de la batería del dispositivo o por una interrupción accidental de este (Anderson *et al.*, 2012).

En relación con el suicidio, este se ha clasificado como un posible efecto adverso grave, pero por la rareza de su presencia y por la capacidad que esta terapia tiene en reducir la presencia de este, es que no se le ha considerado realmente de todo como un efecto adverso (Anderson *et al.*, 2012; Lipsman *et al.*, 2014), algo similar también se ha planteado para la hipomanía (Lipsman *et al.*, 2014).

- Estimulación del nervio vago.

La estimulación del nervio vago (ENV) es un tratamiento que consiste en la implantación de un dispositivo de manera subcutánea en la región torácica, dicho dispositivo provee de leves impulsos eléctricos intermitentes que viajan a través de un cable delgado y flexible que se conecta al nervio vago (Conway & Xiong, 2018; Kraus *et al.*, 2022). Los impulsos administrados pueden comprender una duración de 30 segundos cada 5 minutos durante todo el día (Corcoran *et al.*, 2006).

La ENV es un tratamiento que se ha clasificado con un gran potencial terapéutico por sí solo, aunque se ha visto que su aplicación junto con la psicoterapia o los fármacos es aún más efectivo (Kraus *et al.*, 2022). Ambas

modalidades, aplicación única o en conjunto con otras terapias, es empleado esencialmente en la depresión resistente al tratamiento (Kraus *et al.*, 2022).

Por si sola la ENV ha mostrado tener una acción antidepresiva entre las 10 (Lv *et al.*, 2019) y las 12 semanas después de su aplicación (Corcoran *et al.*, 2006), aunque cambios fisiológicos como una mejora de la transmisión serotoninérgica se pueden hacer presente desde los 14 días (Conway & Xiong, 2018). La ENV no es un tratamiento que se muestre como de acción rápida, pero ha demostrado tener una buena eficacia, ya que los individuos tratados presentan una reducción significativa de los síntomas depresivos después de 3 meses de aplicación; sin embargo, estos presentan solo una tasa de respuesta del 40% (Corcoran *et al.*, 2006), cabe mencionar que ambos aspectos aún no son del todo claros (Lv *et al.*, 2019).

En relación con los mecanismos de acción de la ENV, de igual manera aún no son comprendidos del todo; no obstante, se sabe que esta produce efectos agudos, subagudos y crónicos en diferentes regiones tanto corticales como subcorticales, y dicha acción sobre ellas conlleva a la regulación afectiva, esto a través de la activación o la inhibición de estas regiones cerebrales (Conway & Xiong, 2018). La frecuencia y el ancho del pulso son parámetros de estimulación de los cuales depende esto (Conway & Xiong, 2018).

La ENV ha demostrado tener un efecto sobre la liberación de 5-HT y NA en regiones como la CPF, el hipocampo y la amígdala, esto debido a la estimulación del núcleo del rafe y el LC, las cuales son regiones que tienen conexión anatómica con el nervio vago. Para el caso del LC la inhibición de las neuronas GABAérgicas de esta región, también contribuye al aumento de dichas monoaminas (Conway & Xiong, 2018).

La presencia de cambios neuroplásticos por parte de la ENV también han aparecido, algunos de estos son el aumento de la longitud dendrítica, de la complejidad de las neuronas y de la proliferación de células progenitoras en el hipocampo, incluso puede contribuir a la supervivencia y a la diferenciación de células, en cuyas acciones participa el BDNF y el FGF (Conway & Xiong, 2018).

Al igual que la ECP, la ENV presenta efectos que pueden derivar la intervención quirúrgica, para esta la presencia de infecciones es el más común, y respecto a efectos adversos propiamente del tratamiento, la alteración de la voz y la parálisis de cuerdas bucales son los más comunes (Corcoran *et al.*, 2006; Kraus *et al.*, 2022; Lv *et al.*, 2019).

✚ Terapias no invasivas.

○ Psicoterapia.

La psicoterapia es un tratamiento que comprende una serie de técnicas que tienen como objetivo general ayudar a los individuos a que cambien los comportamientos, pensamientos y emociones que estén causando un problema. Existen diferentes tipos de psicoterapia, entre ellas se encuentra: la terapia cognitivo-conductual, la psicoterapia psicodinámica, la terapia de resolución de problemas, la terapia conductual dialéctica, la terapia interpersonal, la terapia sistémica, entre otras (Claudino *et al.*, 2020; Moritz *et al.*, 2019; Weingarten & Strauman, 2015). Cada una de estas comprende un objetivo y se especifica respecto a las necesidades que el individuo presenta.

Dilucidar como la psicoterapia conlleva a sus efectos antidepresivos ha resultado ser una tarea altamente compleja. La normalización de la actividad de regiones como el giro cingulado, la CPF, el hipocampo, la amígdala y los ganglios basales, se ha señalado como uno de estos posibles efectos (Weingarten & Strauman, 2015). Pese a conocer esto, los mecanismos mediante los cuales la psicoterapia conlleva a estas acciones aún no son comprendidos. Algunos estudios han mostrado la presencia de una normalización en la neurotransmisión serotoninérgica (esto tras un aumento de la unión de la 5-HT a su transportador), esta se ha visto en individuos tratados con terapia cognitivo-conductual a largo plazo (Weingarten & Strauman, 2015).

El BDNF también se ha marcado como un implicado en el efecto antidepresivo, ya que se ha demostrado un alza en las concentraciones séricas de

esta neurotrofina en diferentes individuos tratados (Claudino *et al.*, 2020). Desafortunadamente, existe una gran discrepancia entre los estudios que muestran la presencia de dicha alza, puesto que los individuos examinados también estaban bajo terapia farmacológica (Claudino *et al.*, 2020).

Respecto a los efectos adversos, el empeoramiento y la aparición de nuevos síntomas depresivos, el deterioro de relaciones sociales, familiares y sentimentales, parecen constituir parte de estos efectos (Moritz *et al.*, 2019). Pese a su presencia la determinación de si estos son el resultado de la psicoterapia directamente parece resultar ser complicado, puesto que se menciona que estos pueden aparecer por el fracaso de la terapia, por negligencia o una conducta no ética por parte del terapeuta, así como por eventos sociales no deseados que puedan ocurrir (Moritz *et al.*, 2019).

- Probióticos.

Los probióticos son microorganismos vivos (bacterias) que al administrarse en concentraciones adecuadas provee de beneficios para la salud del huésped, para los TM las concentraciones empleadas van de 10^9 a 10^{10} unidades formadoras de colonias (UFC) (Johnson *et al.*, 2021). La aparición de un efecto antidepresivo por parte de estos agentes comprende un periodo de 2 (Xu *et al.*, 2022) a 6 semanas en ratas y de 4 semanas en humanos (Johnson *et al.*, 2021).

Los probióticos claramente son administrados por vía oral y se puede comprender la administración de una o de múltiples especies (Yong *et al.*, 2020). Son diversas las especies que se han estudiado para su uso en el tratamiento de la depresión, en el cuadro 11 se muestra algunas de dichas especies que se encontraron en la literatura. Cabe mencionar que no todas estas ni sus diferentes cepas han resultado ser realmente prometedoras para tratar el trastorno, esto a pesar de que hayan presentado alguna acción antidepresiva.

Los probióticos secretan diferentes moléculas, las cuales tanto por la circulación sistémica (vía humoral) como por el sistema nervioso entérico (SNE) (vía

neuronal) conllevan a diferentes acciones que resultan en una actividad antidepresiva (Johnson *et al.*, 2021; Yong *et al.*, 2020). Entre las moléculas secretadas por los probióticos se puede encontrar neurotransmisores, proteínas, ácidos grasos, polisacáridos, así como diferentes compuestos químicos (Johnson *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2022; Yong *et al.*, 2020).

Cuadro 11. Ejemplos de especies probióticas con posible acción antidepresiva.

| Especies probióticas | | |
|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Lactobacillus paracasei</i> | <i>Lactobacillus reuteri</i> | <i>Lactobacillus kefiranofaciens</i> |
| <i>Lactobacillus casei</i> | <i>Lactobacillus plantarum</i> | <i>Bifidobacterium breve</i> |
| <i>Lactobacillus rhamnosus</i> | <i>Lactobacillus helveticus</i> | <i>Bifidobacterium longum</i> |
| <i>Lactobacillus brevis</i> | <i>Bifidobacterium infantis</i> | <i>Lactobacillus gasseri</i> |
| <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> | <i>Clostridium butyricum</i> | |

Debido a la gran gama de productos secretados, los mecanismos de acción de los probióticos resultan ser extremadamente variables; no obstante, se sabe que las acciones antidepresivas que estos median están dadas en parte por acciones antiinflamatorias, por la regulación del eje HPA, la regulación de los niveles de neurotransmisores y por la expresión de genes (Johnson *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2022; Yong *et al.*, 2020). En el cuadro 12 se presenta parte de los productos secretados y las acciones antidepresivas que estos median.

Los probióticos han demostrado ser seguros como eficaces, respecto a la seguridad estos no han mostrado problemas significativos; sin embargo, se menciona que su uso debe de evitarse en individuos con enfermedades graves o que estén inmunocomprometidos, ya que su aplicación podría conllevar a la aparición de neumonía, alergias, endocarditis, así como de sepsis (Yong *et al.*, 2020). En relación con la eficacia, esta ha sido corroborada en diferentes ocasiones (Xu *et al.*, 2022; Yong *et al.*, 2020). *L. paracasei* ha demostrado tener una eficacia similar a la fluoxetina; *C. butyricum* con una aplicación junto con antidepresivos

redujo los síntomas en un 70% de los individuos y 30% de ellos alcanzaron la remisión (Yong *et al.*, 2020).

Los probióticos parecen no ocasionar más allá de efectos gastrointestinales leves, y muchas veces estos resultan no ser significativos. Esto junto con la seguridad que presentan, su buena eficacia, su fácil comercialización, su bajo costo, su fácil administración y el menor estigma asociado a ellos, lo han hecho buenos candidatos como tratamiento antidepresivo (Johnson *et al.*, 2021; Yong *et al.*, 2020).

Cuadro 12. Ejemplos de productos secretados por algunas especies probióticas y sus acciones antidepresivas.

| Especie(s) probiótica(s) | Producto secretado | Vía que sigue | Acción antidepresiva | Referencia(s) |
|---|--|---------------|---|---|
| <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus casei</i> | GABA | Neuronal | Aumenta la actividad del sistema GABAérgico central, regula la actividad del eje HPA y mejora el sueño. | Johnson <i>et al.</i> , 2021; Yong <i>et al.</i> , 2020 |
| <i>Lactobacillus plantarum</i> | Butirato | Humoral | Aumenta los niveles de BDNF al inhibir la histona deacetilasa (por sus siglas en inglés HDAC), así mismo, reduce los niveles de citocinas proinflamatorias. | |
| <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> <i>Lactobacillus helveticus</i> | 5-HT | Neuronal | Aumenta la actividad del sistema serotoninérgico central y aumenta los niveles de BDNF. | Xu <i>et al.</i> , 2022; Yong <i>et al.</i> , 2020 |
| <i>Lactobacillus reuteri</i> | Histamina | Humoral | Disminuye la secreción de citocinas proinflamatorias previniendo la disminución de BDNF. | Yong <i>et al.</i> , 2020 |
| | Peróxido de hidrogeno (H ₂ O ₂) | | Disminuye la actividad de la quinurenina y de laIDO circulantes, lo que inhibe vías proinflamatorias. | Johnson <i>et al.</i> , 2021; Yong <i>et al.</i> , 2020 |
| <i>Bifidobacterium breve</i> | Ácidos benzoicos | Humoral | Modulación del sistema glutamatérgico. | Yong <i>et al.</i> , 2020 |
| <i>Bifidobacterium longum</i> | Serpina | Neuronal | Disminuye la actividad de las neuronas de la amígdala y aumenta la actividad de las neuronas de la CPF. | |

- Terapia electroconvulsiva.

La terapia electroconvulsiva (TEC) es un tratamiento cuyo fin es estimular el cerebro por medio de una serie de pulsos eléctricos de poca duración (breve: 0.5 a 2 milisegundos; ultra breve: <0.5 milisegundos) mediante electrodos que son

colocados en regiones específicas de la cabeza. Los individuos sometidos a este tratamiento son puestos bajo anestesia general y se les suministra previamente un relajante muscular y oxigenación de manera continua (Lipsman *et al.*, 2014).

La TEC puede tener dos modalidades de acuerdo con la colocación de los electrodos, una es la colocación unilateral y la otra es la colocación bilateral. Esto junto con la ubicación en la que se ponen los electrodos, la duración del estímulo y la duración del pulso, tienen un papel en la determinación de su eficacia, su seguridad y su tolerabilidad (Lipsman *et al.*, 2014), aunque en general para las tres cuestiones la TEC ha presentado buenos resultados.

Específicamente en la eficacia, la TEC tiene mayores efectos que los IMAO, los ATC, los ISRS y la psicoterapia. Esta ha llegado a reducir los síntomas depresivos en un 50%, y ha tenido una tasa de remisión que puede estar dada del 30 al 50%. Adicional a estas acciones, tiene un efecto antidepresivo relativamente rápido el cual aparece entre 1 y 3 semanas cuando se administra de 2 a 3 veces por semana (Lipsman *et al.*, 2014).

La TEC es funcional para tratar diferentes subtipos de EDM (Lipsman *et al.*, 2014); aunque su aplicación se ve especialmente empleada en individuos gravemente enfermos, con resistencia al tratamiento, con ideación suicida e incluso aquellos que se encuentran ya hospitalizados en instituciones mentales (Li *et al.*, 2020).

El fin de la TEC es inducir una convulsión, cuyas acciones que desencadena aún no se conocen del todo, esto a pesar de que su uso se ha empleado por más de 5 décadas. No obstante, se cree que uno de los mecanismo de acción de este tratamiento puede estar dado de manera similar al de la ketamina, ya que se ha visto que esta también produce la inhibición de las neuronas GABAérgicas a través del NMDAR, la activación de neuronas glutamatérgicas, el aumento de la actividad de los AMPAR, el aumento en la expresión y liberación de BDNF y la activación de señalización correspondiente TrkB/mTOR (Li *et al.*, 2020).

Además de poder estar implicada en la liberación de glutamato, también puede influir en la liberación de otros neurotransmisores como la 5-HT, DA, NA y Ach, así como de hormonas (Li *et al.*, 2020). La TEC ha demostrado que solo una aplicación provoca la proliferación de neuronas en el hipocampo y provee de mayores oportunidades de que estas sobrevivan (Li *et al.*, 2020).

La TEC al ser un tratamiento que requiere anestesia y la administración de fármacos adicionales, se le han asociado efectos adversos al proceso previo de la aplicación (Li *et al.*, 2020). Propiamente de la TEC los efectos adversos observados han sido dolor de cabeza, boca seca, estreñimiento, somnolencia, insomnio, disuria, aumento en la presión arterial, la presencia de arritmias cardíacas y desorientación. La amnesia anterógrada como retrograda y el deterioro cognitivo representan los efectos adversos más graves de este tratamiento (Li *et al.*, 2020; Lipsman *et al.*, 2014).

- Estimulación magnética transcraneal.

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una terapia en donde se emplea una bobina magnética que se pone en contacto con la cabeza del individuo, dicha bobina genera un campo electromagnético que se alterna rápidamente, lo que genera una corriente eléctrica secundaria en la corteza cerebral, la cual produce la despolarización de las neuronas (George, 2010; Levkovitz *et al.*, 2015; Peng *et al.*, 2018).

El empleo de la EMT puede estar dada por un plan de 4 semanas, durante las cuales se van a aplicar de 10 a 30 sesiones. Estas tienen una duración de entre 15 a 45 minutos, y son aplicadas una vez al día 5 días a la semana (Levkovitz *et al.*, 2015; Lipsman *et al.*, 2014).

La EMT ha demostrado ser eficaz para tratar la depresión, presentado una respuesta del 34.8 % y logrando una remisión del 33% (Levkovitz *et al.*, 2015). Se ha planteado que la EMT puede ser eficaz en especial para aquellos individuos que no responde al tratamiento con antidepresivos (Levkovitz *et al.*, 2015), así como que

esta posiblemente puede tener un papel para tratar la depresión resistente al tratamiento como para tratar aquellos individuos con depresión grave, aunque estas aplicaciones son debatidas (Peng *et al.*, 2018).

Así como en los anteriores tratamientos no farmacológicos, el mecanismo de acción de este no se ha comprendido del todo e igualmente depende de parámetros como la intensidad y la frecuencia del estímulo, así como de la región estimulada (George, 2010). Se ha propuesto que la EMT a partir de la estimulación de las neuronas corticales, aumenta la unión del receptor 5-HT_{2A} y la disminución en la unión del receptor 5-HT_{1A} y del receptor 5-HT_{1B} en la CPF y el hipocampo (Peng *et al.*, 2018). Otras acciones que se han visto son el mejoramiento de los niveles de DA, el aumento de los niveles de glutamato en la CPF, la modulación de redes neuronales, la inducción de LTP y LTD las cuales aparecen a una baja y alta frecuencia respectivamente, la inducción en la expresión de BDNF y de otras proteínas implicadas en la señalización de este factor neurotrófico, así como en la proliferación de neuronas progenitoras en el hipocampo (Peng *et al.*, 2018).

La EMT puede producir efectos adversos como dolor o malestar en la región o las regiones de aplicación, contracciones musculares, dolor de espalda, insomnio (Levkovitz *et al.*, 2015), pérdida de audición y dolor de cabeza, siendo estos dos últimos el menos y más común respectivamente (George, 2010; Levkovitz *et al.*, 2015; Lipsman *et al.*, 2014). La aparición de hipomanía, un comportamiento suicida y el desencadenamiento de convulsiones representan los efectos adversos más graves para este tratamiento; no obstante, su presencia es rara, solamente llegando a parecer en menos del 1% de los individuos (George, 2010; Levkovitz *et al.*, 2015; Lipsman *et al.*, 2014).

6.3 Modelos de estudio animal para el trastorno depresivo mayor.

Los biomodelos son herramientas a través de las cuales se busca simular los síntomas del trastorno. En los animales estos no son referidos como síntomas depresivos, si no como comportamientos depresivos y se consideran análogos a los síntomas del trastorno.

Dentro los biomodelos, resulta clave establecer si los animales expresan dichos comportamientos, para ello, estos son expuestos a diversas pruebas de comportamiento. Estas son herramientas estandarizadas que de manera general se basan en someter a los animales a condiciones específicas durante un determinado tiempo, y dependiendo de la acción que realice y del tiempo que le tome hacer dicha acción o el número de veces que la haga, se determina si existe la presencia o no de dicho comportamiento. En el cuadro 13 se presentan las diversas pruebas que se encontraron en la literatura sobre este tópico y que son empleadas en los diferentes modelos de ratones o ratas. Además de enlistarse las pruebas, se brinda una breve descripción de estas sin profundizar en su metodología ni en sus cuestiones técnicas, ya que este aspecto va más allá de los objetivos del trabajo. Así mismo, se menciona en dicho cuadro el comportamiento que se presenta en estas y que corresponde con uno depresivo, así como el fenotipo conductual con el que se relaciona tal comportamiento.

Respecto a los primates no humanos (PNH), la determinación de la presencia de un estado depresivo se basa en parte en pruebas de comportamiento como las descritas para los roedores; sin embargo, las pruebas para PNH no están estandarizadas en su mayoría (Nelson & Winslow, 2009). En el cuadro 14 se enlistan algunas de las pruebas empleadas para esto animales, así mismo se muestra el comportamiento que se relaciona con uno depresivo en estas.

Cuadro 13. Pruebas de comportamiento que se han empleado para la evaluación del comportamiento depresivo en roedores.

| Prueba de comportamiento | Descripción general de la prueba | Comportamiento en la prueba que se relaciona con uno depresivo | Fenotipo conductual en los animales | Referencia(s) |
|---|--|---|-------------------------------------|---|
| Prueba de nado forzado (por sus siglas en inglés FST) | Consiste en colocar al animal dentro en un cilindro con agua del cual no le es posible escapar. Se evalúa el tiempo que este permanece inmóvil y el de lucha. | Aumento de la inmovilidad o disminución del tiempo de lucha. | Desesperación | Kremer <i>et al.</i> , 2021; Scarborough <i>et al.</i> , 2021 |
| Prueba de suspensión de la cola (por sus siglas en inglés TST) | Consiste en sujetar al animal de la cola de manera que no le sea posible escapar. Se evalúa el tiempo que este permanece inmóvil y el de lucha. | Aumento de la inmovilidad o disminución del tiempo de lucha. | Desesperación | |
| Prueba de preferencia se sacarosa (por sus siglas en inglés SPT) | Consiste en colocar dos bebederos con agua dentro de un recinto. Uno de ellos posee únicamente agua, mientras que el otro posee una solución de agua con sacarosa. Se le permite al animal elegir entre ambos bebederos. Se evalúa la preferencia del bebedero y la cantidad de solución ingerida. | Reducción del consumo de agua con sacarosa. | Anhedonia | Kremer <i>et al.</i> , 2021 |
| Prueba de salpicadura de sacarosa (por sus siglas en inglés SST) | Consiste en rociar sobre el pelaje del animal una solución de agua con sacarosa. Se evalúa el estado del pelaje (comportamiento de aseo). | Deterioro del estado del pelaje (despeinado o sucio). | Apatía | Kremer <i>et al.</i> , 2021; Nollet, 2021 |
| Prueba de alimentación suprimida por novedad (por sus siglas en inglés NSFT) | Consiste en colocar un animal que sufrió previamente un periodo de restricción de alimentos en una nueva jaula (entorno novedoso), en esta misma se coloca una porción de comida en el centro. Se evalúa el tiempo que tarda en alimentarse de la porción de comida colocada. | Aumento del tiempo para ingerir la porción de alimento colocada. | Ansiedad | Berger <i>et al.</i> , 2019; Kremer <i>et al.</i> , 2021 |
| Construcción de nidos | Consiste en evaluar las características del nido, esto bajo una serie de criterios. | Construcción de nidos de menor calidad. | Apatía | Kremer <i>et al.</i> , 2021 |
| Laberinto acuático de Morris (por sus siglas en inglés MWM) | Consiste en colocar al animal en una tina llena de agua, en esta el animal debe encontrar una plataforma oculta de bajo del agua para poder escapar. Se evalúa la trayectoria que sigue y el tiempo que tarda en encontrar dicha plataforma. | Mayor tiempo en encontrar la plataforma y una trayectoria más compleja en la búsqueda de esta. | Deterioro cognitivo | Fone & Porkess, 2008 |
| Prueba de reconocimiento de objetos novedosos (por sus siglas en inglés NORT) | Consiste en colocar al animal en una jaula en la cual inicialmente se colocan dos objetos idénticos, pasado un tiempo, uno de ellos se intercambia por un objeto que es diferente a los colocados inicialmente. Se evalúa el tiempo de exploración entre el objeto familiar y el novedoso. | Se presenta un mayor tiempo de exploración en el objeto familiar que en el novedoso o no existe diferencia en los tiempos de exploración. | Deterioro cognitivo/Apatía | Morales-Medina <i>et al.</i> , 2017 |

| Prueba de comportamiento | Descripción general de la prueba | Comportamiento en la prueba que se relaciona con uno depresivo | Fenotipo conductual en los animales | Referencia(s) |
|---|--|--|--|--|
| Enterramiento de canicas | Consiste en colocar al animal en un recinto con aserrín y un determinado número de canicas. Se evalúa el número de canicas que el animal entierra dentro de un periodo de tiempo. | Mayor número de canicas enterradas. | Ansiedad/Irritabilidad | Pandey <i>et al.</i> , 2009 |
| Caja de luz/obscuridad | Consiste en colocar al animal en una caja la cual tiene un compartimiento cerrado y oscuro y un compartimiento abierto e iluminado. Se evalúan diferentes parámetros, entre ellos el tiempo que el animal pasa en cada una de las zonas y el número de transiciones entre ambos compartimientos. | Aumento del tiempo en el compartimiento cerrado y oscuro. | Ansiedad | Kremer <i>et al.</i> , 2021; Soares-Cunha <i>et al.</i> , 2018; Zheng <i>et al.</i> , 2016 |
| Prueba de campo abierto (por sus siglas en inglés OFT) | Consiste en colocar al animal en una jaula la cual está dividida en cuadrantes, estos pueden ser separados por paredes con una pequeña abertura para que los animales puedan pasar o que se traten de cuadrantes virtuales (sin una división física). Se evalúa el número de cruces entre cuadrantes y el número de veces que el animal se para sobre sus patas traseras, esto en un determinado tiempo. | Disminución o aumento en el número de cruces entre compartimientos o cuadrantes y del comportamiento de pararse en sus patas traseras para explorar. | Ansiedad/Actividad locomotora alterada (hiperactividad o hipoactividad locomotora) | Kremer <i>et al.</i> , 2021; Scarborough <i>et al.</i> , 2021 |
| Prueba de memoria de orden temporal (por sus siglas en inglés TOR) | Consiste en colocar al animal en un recinto en donde inicialmente se colocó dos objetos idénticos en esquinas opuestas. Posteriormente se quitan los primeros objetos y se intercambia por un par de nuevos, después uno de estos objetos se intercambia por uno de los primeros (objeto temporalmente más remoto). Se evalúa el tiempo dedicado a interactuar con el objeto menos remoto. | Una reducción en el tiempo de exploración del objeto más remoto. | Deterioro cognitivo | Scarborough <i>et al.</i> (2021) |
| Laberinto en Y | Consiste en colocar al animal dentro de un recinto que tiene forma de Y, uno de los brazos de este recinto inicialmente se encuentra bloqueado, posteriormente este se abre permitiéndole explorar al animal todo el laberinto. Se evalúa el tiempo que el animal pasa en el brazo nuevo. | No se presenta un aumento en el tiempo de exploración del brazo nuevo. | Deterioro cognitivo | |
| Prueba de laberinto elevado en cruz (por sus siglas en inglés EPMT) | Consiste en colocar al animal dentro de un recinto con forma de cruz, el cual se encuentra elevado a una determinada altura del suelo. El recinto posee dos brazos abiertos y dos cerrados. Se evalúa el número de veces que el animal entra a cualquiera de los dos grupos de brazos y el tiempo que permanece en ellos. | Mayor número de entradas y de tiempo en los brazos cerrados. | Ansiedad | Harkin <i>et al.</i> , 2003; Kremer <i>et al.</i> , 2021 |

| Prueba de comportamiento | Descripción general de la prueba | Comportamiento en la prueba que se relaciona con uno depresivo | Fenotipo conductual en los animales | Referencia(s) |
|--|---|---|-------------------------------------|--|
| Interacción social | Consiste en colocar al animal en una caja de tres cámaras, el individuo a testear se pone en la cámara de medio, en las otras dos, se coloca un animal debajo de una jaula, uno con el cual ya había tenido interacción previamente y otro con el cual nunca la había tenido. Se evalúa el tiempo que el individuo de experimentación interactúa con los dos individuos. | Reducción en el tiempo de interacción con el animal familiar y no se presenta una interacción con el animal nuevo (evitación social). | Déficit en el comportamiento social | Berger <i>et al.</i> , 2019; Pandey <i>et al.</i> , 2009; Scarborough <i>et al.</i> , 2021 |
| Laberinto radial de 8 brazos | Consiste en colocar al animal dentro de un recinto que posee 8 brazos colocados de manera radial, en los que uno de ellos puede haber o no una recompensa (comida). Se evalúa el tiempo que los animales tardan en encontrar el brazo que contiene la recompensa y la cantidad de veces que entra a un brazo previamente visitado. | Mayor tiempo en encontrar el brazo con alimento y la presencia de entradas a brazos que ya habían sido visitados. | Deterioro cognitivo | |
| Evitación pasiva | Consiste en colocar al animal dentro de una cámara la cual posee dos compartimientos, uno iluminado y uno oscuro. En el comportamiento oscuro, los animales sufren una descarga eléctrica después de un determinado tiempo y se les avisa la presencia de esta a través de una señal visual o sonora. Los animales deben evitar la descarga cruzando hacia el compartimiento iluminado cuando la señal de aviso se hace presente. Se evalúa la latencia para atravesar la puerta entre los compartimientos. | Un aumento en la latencia para atravesar entre los compartimientos. | Deterioro cognitivo | Harkin <i>et al.</i> , 2003 |
| Actividad voluntaria de correr en la rueda | Consiste en colocar al animal en jaulas equipadas con una rueda metálica de acero inoxidable. Se evalúa el tiempo y el número de vueltas que el animal da en la rueda. | Disminución en la actividad de correr en la rueda. | Anhedonia | Moreau <i>et al.</i> , 2008 |

Cuadro 14. Evaluaciones empleadas para la determinación de un comportamiento depresivo en PNH.

| Evaluaciones | Comportamiento que se relaciona con uno depresivo | Referencias |
|--|---|--|
| Actividad locomotora | Presencia de estereotipias. Aumento en la vigilancia. Periodos prolongados de tener una actividad pasiva. | Nelson & Winslow, 2009; Worlein, 2014 |
| Interacción social | Disminución en el tiempo de juego. Los animales son tímidos, temerosos y se aíslan. | |
| Capacidad para la resolución de problemas (Concentración) | Aumento en el tiempo de resolución de problemas o tareas ya aprendidas. | |
| Alteración del sueño | Actividad durante la fase de sueño o dormir durante el día. | |
| Cambios en el apetito | Aumento o disminución en el apetito. | |
| Número e intensidad de las vocalizaciones | Aumento en el número y su intensidad. | |
| Postura corporal | Adquieren una posición en la cual el animal se acurruca así mismo, y este adquiere una postura encorvada (postura depresiva). | |

*Además de las evaluaciones mostradas en el anterior cuadro, en estos animales también se puede evaluar funciones somáticas como la temperatura corporal y la frecuencia cardíaca.

- **Modelos basados en estrés.**

Los modelos de esta clase se basan en la aplicación de estresores de diferente índole, los cuales pueden ser aplicados de manera aguda o crónica. De acuerdo con lo hallado, estos se clasificaron en dos tipos, aquellos aplicados durante una etapa temprana de la vida (siendo esta abarcada desde una etapa prenatal hasta una juvenil) y aquellos aplicados en la etapa adulta. En el cuadro 16 y 18 se presentan las fortalezas y debilidades para dichos tipos de modelos respectivamente.

- Estrés durante una etapa temprana.

Entre los modelos hallados para esta subclase se encuentran:

- I. Estrés preconcepcional-prenatal.

El modelo de estrés preconcepcional-prenatal es un modelo reciente que fue desarrollado por Scarborough *et al.* (2021). Este se basa en criar ratas hembra que nunca han parido (ratas nulíparas) bajo el modelo de crianza en aislamiento social (véase más adelante), esto con el fin de generar un estado depresivo en estos animales antes de ser preñadas y este se continuara durante toda la etapa del embarazo.

Las ratas nulíparas son sometidas a la crianza en aislamiento social durante un periodo de 10 semanas, posterior al cumplimiento de este tiempo, estas se aparean y son mantenidas bajo el estresor, el cual de cierta forma culmina cuando las ratas dan a luz.

Las madres en este modelo se ha observado que presentan un comportamiento ansioso en la prueba de caja de luz/obscuridad y en la OFT, una reducción en el comportamiento social en la prueba de interacción social, así como un aumento en la inmovilidad en la FST, adicionalmente estas presentan un aumento de peso sumado al que sufren por estar embarazadas.

En las crías solamente se ha observado un comportamiento ansioso en la OFT y la presencia de déficit cognitivo a través de la TOR y del laberinto en Y, aunque este solo se ha visto presente en los machos.

Los comportamientos en las madres como la reducción en el comportamiento social y el aumento de la inmovilidad, así como los comportamientos depresivos que se han observado en las crías, se ha visto que mejoran por la aplicación crónica de fluoxetina [ISRS].

Respecto alteraciones que este modelo genera, se ha visto que las madres sufren de un aumento en los niveles de corticosterona. En las crías se presentan alteraciones transcripcionales en la amígdala como una regulación a la baja de genes que codifican para factores neurotróficos (BDNF y NTF-4), para receptores dopaminérgicos, glutamatérgicos y serotoninérgicos, para las CaMK IV y 2B y para diferentes factores de transcripción neuronal.

II. Estrés prenatal.

El modelo consiste en inducir de manera diaria estrés sobre ratas preñadas, esto desde un cierto día de la gestación hasta el día del parto (Soares-Cunha *et al.*, 2018; Weinstock, 2016; Zheng *et al.*, 2016). El inicio de la inducción del estresor puede comprender diferentes días de la gestación, se ha visto su aplicación desde el día 3 y 10 (Soares-Cunha *et al.*, 2018), así como del día 5 (Zheng *et al.*, 2016).

Son diferentes los estresores y el tiempo que estos se aplican, entre los estresores se encuentra la exposición al frío (6 horas), la privación de alimentos durante toda la noche, el nado forzado (25 minutos) (Weinstock, 2016), la inmovilización (30 minutos a 6 horas) (Weinstock, 2016; Zheng *et al.*, 2016), la exposición a luz brillante (24 horas) (Zheng *et al.*, 2016), entre otros, aunque estos dos últimos junto con la exposición al ruido son los más empleados, esto debido a que su aplicación puede ser controlada de manera más sencilla (Weinstock, 2016).

La aplicación del estresor puede comprender el empleo de uno solo o la combinación de ellos, ya sea que estos se apliquen a la par (Weinstock, 2016; Zheng *et al.*, 2016) o de manera separada (Soares-Cunha *et al.*, 2018).

Las crías macho como hembras sometidas a estrés prenatal respecto a los comportamientos depresivos, se ha visto que presentan un mayor

tiempo de inmovilidad en la FST y en la TST, una disminución de la ingesta de sacarosa en la SPT (Soares-Cunha *et al.*, 2018; Weinstock, 2016; Zheng *et al.*, 2016), así como un déficit cognitivo en el MWM, aunque este solamente parece estar presente en los machos (Weinstock, 2016). También se ha observado la presencia de un comportamiento ansioso para ambos sexos en la EPMT como en la prueba de caja de luz/obscuridad (Soares-Cunha *et al.*, 2018; Zheng *et al.*, 2016).

Las madres sometidas a los estresores presentan un aumento en los niveles de corticosterona y experimentan un deterioro del eje HPA (Soares-Cunha *et al.*, 2018; Weinstock, 2016), dicho deterioro también se ha sugerido que se presenta en las crías, ya que estas muestran una hipersecreción de corticosterona en respuesta a un estrés agudo (Soares-Cunha *et al.*, 2018). En las crías además del deterioro del eje HPA, se ha visto una disminución en los niveles de NA y DA en el núcleo del lecho de la estría terminal (por sus siglas en inglés BNST) y de 5-HT en el hipocampo, en dichas regiones también se presenta una reducción en su volumen (Soares-Cunha *et al.*, 2018). Las alteraciones epigenéticas son las principales alteraciones estudiadas en este modelo, respecto a estas se ha encontrado una reducción del BDNF en el hipocampo, la cual se da por una mayor metilación del promotor de su gen y de una alteración en la modificación de la histona H3, esto por una sobreexpresión de la ADN metiltransferasa 1 (por sus siglas en inglés DNMT1) y de la histona deacetilasa 1 y 2 (por sus siglas en inglés HDAC1 y HDAC2 respectivamente) (Zheng *et al.*, 2016). Adicional a la reducción del BDNF, también se ha presentado para el receptor 5-HT_{1A} en el núcleo del rafe, y de subunidades para los NMDAR y los AMPAR en el hipocampo, presentando con ello en esta región una disminución de la LTP y un aumento de la LTD (Weinstock, 2016).

III. Separación materna.

La separación materna es un modelo que consiste en aislar a las crías de su madre a lo largo del periodo postnatal (Bian *et al.*, 2021; Vetulani, 2013;

Worlein, 2014). Este es un modelo que se desarrolla en roedores como en PNH.

En redores la separación materna puede comprender dos vertientes, una de estas consiste en dejar a las crías en la misma jaula y solamente se retira a la madre, en la otra forma, las crías son trasladadas a una jaula completamente nueva, esto conlleva a una privación no solo de la madre sino también de un entorno familiar (Vetulani, 2013).

Las crías pueden ser separadas de la madre desde el primer día de nacidos hasta el día postnatal 10, 14 (Vetulani, 2013) e incluso el 21 (Bian *et al.*, 2021). La separación puede realizarse una vez al día, varias veces al día o incluso se puede realizar una separación completa (Vetulani, 2013).

En relación con los dos primeros tipos de separación, el tiempo de esta puede comprender 15, 180, 360 y 1,440 minutos (24 horas), los tiempos superiores a los 15 minutos se han descrito que son los que realmente conllevan a alteraciones fisiológicas y del comportamiento (Bian *et al.*, 2021; Vetulani, 2013), adicionalmente la separación prolongada es la que induce la vulnerabilidad de desarrollar comportamientos depresivos en la edad adulta (Bian *et al.*, 2021).

En la edad adulta las crías macho se ha visto que presentan un aumento de la inmovilidad en la FST como en la TST (Bian *et al.*, 2021), también presentan un comportamiento de ansiedad, de anhedonia, así como una tendencia a la ingesta voluntaria de alcohol (Vetulani, 2013).

La separación materna se ha observado que produce diferentes alteraciones fisiológicas (Bian *et al.*, 2021; Vetulani, 2013), en el cuadro 15 se enlistan algunas de estas.

Cuadro 15. Alteraciones producidas por el modelo de separación materna.

| Alteraciones |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Hiperactividad del eje HPA la cual se mantiene de por vida.• Cambios en la transmisión de DA y NA.• Cambios en los GABAR.• Disminución en la actividad GABAérgica.• Reducción en la expresión del ARNm que codifica para el sitio de benzodiazepinas del GABA_AR• Alteración en los niveles de BDNF.• Reducción en la expresión de 5-HT. |

Respecto a los PNH, el empleo del modelo habitualmente se lleva a cabo cuando las crías ya no dependen de la madre para alimentarse, esto es alrededor de los 6 meses. La separación puede comprender típicamente un periodo de 10 días a 2 semanas, durante dicho tiempo las crías ya presentan un aumento del cortisol en sangre (Worlein, 2014).

En primates como los macacos, las crías inicialmente experimentan un aumento en la actividad locomotora, en la vigilancia, en las vocalizaciones, así como en la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal. Posteriormente estas presentan alteraciones en el sueño, en el apetito, así mismo, experimentan retraso psicomotor, reducción en el juego, y adoptan posturas depresivas, estas últimas alteraciones son las que sean relacionado con comportamientos depresivos (Nelson & Winslow, 2009; Worlein, 2014). Las crías adicionalmente pueden sufrir el rechazo de la madre, esto también contribuye a la presencia de todas las anteriores alteraciones. La gravedad con la que se presenta dicha acción, está dada por la frecuencia con la que ocurre la separación y la duración de esta (Nelson & Winslow, 2009; Worlein, 2014).

IV. Aislamiento social posterior al destete.

Este modelo consiste en alojar crías de roedores en aislamiento individual inmediatamente al momento del destete, en ratas este puede estar dado entre el día postnatal 21 y el 28, y su duración puede comprender hasta la adolescencia tardía o la edad adulta (Fone & Porkess, 2008). Las crías son aisladas en una misma habitación en recipientes metálicos o plásticos para evitar el contacto social, aunque estas aún pueden tener contacto visual, tener señales olfativas y auditivas de las demás crías (Fone & Porkess, 2008).

Los animales sometidos a este modelo presentan un mayor tiempo de inmovilidad en la FST, un comportamiento ansioso para ambos sexos en la EPMT, déficit cognitivo en el MWM, así como un aumento de peso (Fone & Porkess, 2008).

El aislamiento social posterior al destete ha ocasionado alteraciones fisiológicas como la desregulación del eje HPA, reducción de glutamato y de receptores metabotrópicos de este neurotransmisor en la CPF. Otras alteraciones observadas son la reducción de la densidad dendrítica en la CPF, así como inestabilidad en los microtúbulos en neuronas del hipocampo y un deterioro en interneuronas GABAérgicas de esta misma región (Fone & Porkess, 2008).

V. Crianza entre pares.

La crianza entre pares es un modelo el cual consiste en colocar crías de PNH como macacos Rhesus juntos sin sus padres, generando así una falta de atención durante su desarrollo y con ello una disminución en el vínculo cría-madre (Worlein, 2014).

La deficiencia de dicho vinculo en los niños se ha visto que produce un estado depresivo, ansiedad, déficit de atención, y en su adolescencia muestran deficiencias conductuales y cognitivas (Worlein, 2014). En el caso de las crías de macacos Rhesus, en estas se ha observado que desarrollan un comportamiento autodirigido, autoagresivo y estereotipado, así mismo, presentan niveles de juego bajo y resultan ser más ansiosos, temerosos y tímidos (Nelson & Winslow, 2009; Worlein, 2014).

Respecto a las alteraciones que se han observado en las crías, está la desregulación del eje HPA y alteraciones en los niveles de 5-HT, NA, DA, así como de sus metabolitos en el LCR (Worlein, 2014).

VI. Alimentación variable.

Este modelo consiste en generar una situación en la que macacos Rhesus hembras con crías reciben cantidades de alimento variables (alta o baja) de manera alternada sin llegar a ser predecible (Nelson & Winslow, 2009; Worlein, 2014). Tal situación genera una condición estresante en las madres que afecta negativamente la relación de estas con sus crías, dicha relación negativa está dada por una disminución con el contacto de la cría,

adicional a esto, un bajo porcentaje de estas sufren abuso físico, el cual puede estar dado por el arrastre de esta por una de sus extremidades, una sujeción brusca e incluso por el arrojamiento de la cría hacia el suelo (Nelson & Winslow, 2009; Worlein, 2014).

Las crías que sufren de esta situación presentan niveles de juego bajo, funciones autónomas alteradas, desarrollan conductas perturbadoras y episodios depresivos (Worlein, 2014).

Respecto a las alteraciones fisiológicas, las crías presentan una desregulación en los niveles de DA y NA, así como de sus metabolitos y de CRH en el LCR y una hiperactividad del eje HPA. Los niveles de CRH, se ha visto que se presentan cuando el estresor se aplica en una etapa temprana de las crías (10 a 12 semanas de edad) (Worlein, 2014).

Cuadro 16. Fortalezas y debilidades de los modelos basados en estrés durante una etapa temprana.

| Modelo | Fortalezas o convenientes del modelo | Debilidades o inconvenientes del modelo | Referencia(s) |
|---------------------------------|--|--|--|
| Estrés preconcepcional-prenatal | Recrea la situación en que una mujer con depresión se embaraza. | Se desconoce el impacto de la crianza en aislamiento social en el comportamiento materno y su asociación con el comportamiento que se desarrolla en las crías. No se sabe hasta el momento si existe una relación causal entre las alteraciones transcripcionales y el comportamiento de las crías. | Scarborough <i>et al.</i> , 2021 |
| | Permite estudiar la heredabilidad de la depresión. | | |
| | Permite estudiar las consecuencias de la depresión en las etapas preconcepcional y prenatal, y los efectos que tienen estas sobre la descendencia. | | |
| | Permite evaluar el efecto antidepresivo que pueden tener los fármacos sobre las madres y su descendencia. | | |
| Estrés prenatal | Recrea la situación en que una mujer embarazada se ve expuesta a factores estresantes. | La aplicación de estrés en etapas tempranas de la gestación puede producir un aborto en las ratas. | Soares-Cunha <i>et al.</i> , 2018; Weinstock, 2016; Zheng <i>et al.</i> , 2016 |
| | Permite estudiar los efectos epigenéticos del estrés y la relación que tienen estos con el desarrollo de la depresión. | Los comportamientos depresivos expresados dependen de la cepa del ratón o rata, del momento de la gestación en la que se aplica el estresor, así como de la edad de las crías en la que se evaluó el comportamiento. | |

| Modelo | Fortalezas o convenientes del modelo | Debilidades o inconvenientes del modelo | Referencia(s) |
|---|--|--|--|
| Separación materna | En roedores: Los cambios en el comportamiento son duraderos hasta la edad adulta. | En roedores: Los resultados del modelo dependen de las influencias ambientales y de la predisposición genética. | Bian <i>et al.</i> , 2021; Vetulani, 2013; Worlein, 2014 |
| | En PNH: Se ha sugerido que es un modelo relevante para el estudio de la depresión anaclítica. | En PNH: Su empleo conlleva a mayores gastos en el cuidado y el mantenimiento de los animales. | |
| | El comportamiento de las crías resulta ser similar a los observados en crías humanas. | El desarrollo del modelo puede llevar de meses a años. | |
| | Se pueden producir alteraciones transitorias como sostenidas. | Los resultados varían entre la especie e incluso individuos de esta. | |
| Asilamiento social posterior al destete | Resulta ser útil para estudiar el efecto que tiene el aislamiento social y su relación con el desarrollo de la depresión. | Los resultados del modelo dependen ampliamente del ambiente, ya sea del propio recipiente donde se aloja el animal, así como de la habitación en donde se encuentran. La manipulación excesiva del animal puede suprimir cualquier cambio originado por el aislamiento. No es considerado un buen modelo de estudio debido a múltiples incongruencias vistas en el comportamiento de los animales. | Fone & Porkess, 2008 |
| Crianza entre pares | Recrea la situación en que un infante crece en instituciones como orfanatos o en alguna otra situación en la que este crece sin un vínculo con los padres, pero existe un vínculo con sus semejantes. | El desarrollo del modelo puede llevar de meses a años. | Worlein, 2014 |
| Alimentación variable | Recrea la situación de rechazo y abuso que un infante puede sufrir por parte de los padres y da pauta especialmente a estudios sobre los efectos intergeneracionales que el abuso y la depresión tienen. | Su empleo conlleva a mayores gastos en el cuidado y el mantenimiento de los animales. | |

- Estrés durante una etapa adulta.

Entre los modelos hallados para esta subclase se encuentran:

I. Aislamiento social.

El aislamiento social es un modelo que puede comprender vertientes como el aislamiento de los animales después de haber sido alojados en grupo (Djordjevic *et al.*, 2012; Martin & Brown, 2010) y el aislamiento sin dicho alojamiento previo (Martin & Brown, 2010). La edad en la que se realiza el

aislamiento varia, algunas edades en las que se ha hecho son a las 5 o 7 semanas (Alshammari *et al.*, 2020), a las 8 semanas (Martin & Brown, 2010) y 12 semanas (Djordjevic *et al.*, 2012).

Así como la variación en la edad, el tiempo que comprende el aislamiento de igual manera varia; sin embargo, se ha visto que solo el de tipo crónico es el que produce cambios en el comportamiento (Alshammari *et al.*, 2020; Djordjevic *et al.*, 2012; Martin & Brown, 2010).

Entre los cambios observados en este modelo se encuentra, un aumento en la inmovilidad en la FST (Alshammari *et al.*, 2020; Djordjevic *et al.*, 2012; Martin & Brown, 2010) como en la TST (esto tanto en machos como en hembras), un comportamiento ansioso en la OFT, una reducción en el consumo de sacarosa en la SPT y aumento de peso (estos últimos se han visto solo en roedores machos) (Alshammari *et al.*, 2020).

El aislamiento social se ha visto que ocasiona alteraciones como: una desregulación del eje HPA (Martin & Brown, 2010), una disminución en la expresión ARNm de la molécula de adhesión de células neuronales (por sus siglas en inglés NCAM) en la CPF (Djordjevic *et al.*, 2012), un aumento en la expresión de receptores tipo Toll (receptores implicados en la estimulación de respuestas inflamatorias) en el hipocampo y un aumento en los niveles de IL-6 y TNF- α en el hipocampo (Alshammari *et al.*, 2020).

II. Estrés leve crónico impredecible.

El estrés leve crónico impredecible (por sus siglas en inglés UCMS) es un modelo en el cual roedores son sometidos a un repertorio de diferentes factores estresantes durante un periodo de 6 a 9 semanas (Nollet, 2021; Strelakova *et al.*, 2022). Dichos factores pueden comprender el estrés hídrico, la restricción crónica del movimiento, entre varios otros (Nollet, 2021), en el anexo 2 se muestran algunos de dichos factores, así como la descripción de estos y el tiempo que comprende su aplicación.

La aplicación de los factores estresantes es llevada a cabo durante el periodo de luz como de oscuridad, así mismo, estos son aplicados ya sea

de manera individual o combinada y de manera azarosa (Nollet, 2021; Strekalova *et al.*, 2022).

Los animales sometidos a UCMS se ha visto que presentan comportamientos como un aumento en la inmovilidad en la FST, una reducción en el consumo de sacarosa en la SPT, un comportamiento ansioso en la OFT como en la EPMT, un aumento en la latencia para alimentarse en la prueba NSFT, un déficit cognitivo en el MWM (Strekalova *et al.*, 2022), un deterioro del estado del pelaje en la SST, una construcción de nidos de menor calidad, así como una reducción o aumento de peso (Nollet, 2021; Strekalova *et al.*, 2022). La aplicación crónica de fluoxetina [ISRS] e imipramina [ATC] reducen varios de los comportamientos depresivos que se hacen presentes (Nollet, 2021).

El UCMS causa diferentes alteraciones como la desregulación del eje HPA, también se ha visto que en el hipocampo este modelo ha producido la reducción de los niveles de GABA, aumento en los niveles del GCR, cambios en la expresión de receptores dopaminérgicos, así como alteración en los niveles de BDNF y VEGF (Strekalova *et al.*, 2022).

III. Derrota social.

El modelo de derrota social consiste en generar estrés emocional y psicológico a roedores, esto mediante el conflicto social entre dos miembros. El conflicto puede comprender dos partes, una interacción física y una sensorial. La interacción física se da introduciendo un roedor macho a la jaula de otro, el cual es mayor en edad, es agresivo y dominante (Hollis & Kabbaj, 2014; Toyoda, 2017). El intruso puede estar remplazando a una hembra que habitaba junto con el residente, o bien este previamente puede haber estado aislado socialmente (Hollis & Kabbaj, 2014).

El animal cuando es introducido es atacado inmediatamente, el ataque se caracteriza por persecución como por mordeduras. Posterior a esta interacción, se puede dar la sensorial, en esta, ambos animales son colocados en un recinto con dos secciones, estas están divididas por un

panel transparente con perforaciones lo que permite tener una exposición sensorial mas no física. El tiempo de la interacción física como sensorial y la frecuencia con la que se aplica varían ampliamente. Las interacciones pueden estar dadas por 5 hasta 30 minutos, en el caso de la interacción física esta tiende a terminar cuando se presenta la sumisión del animal intruso. Y respecto a la frecuencia de aplicación, esta puede comprender de 1 a 3 días y hasta 10 días consecutivos (Hollis & Kabbaj, 2014; Toyoda, 2017).

Los animales intrusos ante la agresión física son obligados a subordinarse, asumen una postura sumisa como supina y un comportamiento de congelación, así mismo, estos emiten gritos de manera frecuente (Hollis & Kabbaj, 2014). Respecto a los comportamientos depresivos, estos animales presentan un aumento en la inmovilidad en la FST, una reducción en el consumo de sacarosa en la SPT, un comportamiento ansioso en la EPMT, un aumento en la evitación social, y presentan una pérdida de peso (Hollis & Kabbaj, 2014; Toyoda, 2017). Otros comportamientos observados han sido una reducción en la actividad locomotora y en el comportamiento sexual (Hollis & Kabbaj, 2014).

La derrota social se ha visto que produce diferentes alteraciones (Hollis & Kabbaj, 2014), algunas de estas se enlistan en el cuadro 17.

Cuadro 17. Alteraciones producidas por el modelo de derrota social.

| Alteraciones |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Taquicardia e hipertermia.• Desregulación del eje HPA (aumento de los niveles de ACTH y corticosterona).• Disminución en el volumen y en la proliferación celular en el hipocampo y la CPF.• Morfología dendrítica alterada en el núcleo accumbens.• Neurotransmisión serotoninérgica alterada.• Disminución de los niveles de BDNF en el hipocampo.• Aumento de los niveles de BDNF en el ATV y el núcleo accumbens. |

Una variante en este modelo consiste en hacer espectador a otro roedor del conflicto entre el macho intruso y el residente. En esta variante el roedor espectador es colocado en un recinto a la par del otro. Estos redores

se ha visto que desarrollan una disminución en el comportamiento social, ansiedad y pérdida de peso (Toyoda, 2017).

Cuadro 18. Fortalezas y debilidades de los modelos basados en estrés durante la edad adulta.

| Modelo | Fortalezas o convenientes del modelo | Debilidades o inconvenientes del modelo | Referencia(s) |
|--------------------|---|--|--|
| Aislamiento social | Es un modelo simple y no requiere un amplio número de recursos. | Los resultados del aislamiento social varían ampliamente entre las cepas de roedores. | Martin & Brown, 2010 |
| UCMS | Produce un estado depresivo gradual en respuesta al estrés crónico. | Los resultados del modelo varían ampliamente. El desarrollo del modelo comprende un periodo largo. | Nollet, 2021; Strekalova <i>et al.</i> , 2022 |
| Derrota social | Permite estudiar los efectos del estrés social repetido. | Existe una dificultad para el empleo de roedores hembras, ya que estas tienden a no mostrar agresividad. Los roedores intrusos llegan a sufrir lesiones graves. | Hollis & Kabbaj, 2014; Toyoda, 2017 |

- **Modelos farmacológicos.**

Los modelos de esta clase comprenden aquellos en los que a los animales se les administra un fármaco ya sea directamente en una región específica del cerebro, de manera intraperitoneal o subcutánea. En el cuadro 19 se presenta las fortalezas y debilidades de este tipo de modelos.

Entre los modelos hallados para esta clase se encuentran:

- I. Inducción de la respuesta de proteínas desplegadas por la administración de tunicamicina en el hipocampo.

Este es un nuevo modelo que fue desarrollado por Timberlake II *et al.* (2019). Dicho modelo consiste en la administración del antibiótico tunicamicina en una dosis de 500ng en el hipocampo de ratas mediante cirugía estereotáxica. Su administración induce la respuesta a proteínas desplegadas (por sus siglas en inglés UPR), cuya respuesta se da por la presencia de un mal plegamiento en estas biomoléculas. Ante la presencia de esto, la UPR tiene como objetivo reparar las proteínas o degradarlas y en casos graves inducir apoptosis.

La administración de tunicamicina en el hipocampo da lugar a una respuesta depresiva aguda y severa en las ratas. Los animales sometidos los cuales fueron machos muestran un mayor tiempo de inmovilidad en la FST, un aumento en la latencia de escape en la prueba de indefensión aprendida, una disminución de la ingesta de sacarosa en la SPT, así mismo, presentaron pérdida de peso.

II. Administración de reserpina.

Este modelo consiste en administrar de manera crónica el fármaco reserpina. La reserpina era un fármaco ocupado para tratar la hipertensión; sin embargo, su uso para tal cometido se descartó debido a los efectos adversos severos que este ocasionaba tras su administración de manera crónica, siendo el estado depresivo uno de ellos (Ikram & Haleem, 2017).

La administración de reserpina en dosis de 1mg/kg durante un periodo de 3 semanas produce en ratas macho un mayor tiempo de inmovilidad en la FST, así como una disminución en la actividad locomotora, adicionalmente los animales también presentan un aumento en la ingesta de alimentos (hiperfagia) como de su talla (Ikram & Haleem, 2017).

La generación de estos comportamientos por este fármaco se han aludido a la reducción de los niveles de 5-HT y DA, debido a que este actúa como un inhibidor del transportador vesicular de monoaminas, impidiendo con ello su captación (Ikram & Haleem, 2017).

III. Administración de corticosterona.

El desarrollo de este modelo consiste en administrar de manera crónica corticosterona ya sea mediante la inyección directa por vía subcutánea, a través de la implantación subcutánea de gránulos o de manera oral a través del suministro de agua (Zhao *et al.*, 2008). Por inyección directa una dosis que se puede emplear es la de 20 mg/kg de manera diaria durante 3 a 5 semanas (Zhao *et al.*, 2008), en el caso de la administración por vía

oral, una dosis que se ha empleado es la de 35 µg/ml durante 3 semanas (Berger *et al.*, 2019).

Los ratones que han sido sometidos a este modelo han expresado comportamientos depresivos como un aumento en la inmovilidad en la FST y en la TST (Zhao *et al.*, 2008), en otros trabajos solo se ha visto el aumento en la FST en ratones hembra cuya administración de corticosterona fue por vía oral (Berger *et al.*, 2019). También se ha observado una disminución en el comportamiento social en la prueba de interacción social en el caso de ratas hembra y un aumento en la latencia para alimentarse en la prueba NSFT en ratones macho (Berger *et al.*, 2019). Adicional a estos comportamientos, la presencia de cambios en el peso corporal también se ha hecho presente, tanto en forma de reducción (Zhao *et al.*, 2008) como en aumento de este (Berger *et al.*, 2019).

Los animales sometidos a este modelo presentan un claro aumento en los niveles de corticosterona a nivel periférico, una de las principales alteraciones vistas en este modelo por ello, es la reducción en la expresión de TH en el hipocampo (Zhao *et al.*, 2008).

IV. Abstinencia a psicoestimulantes.

Los psicoestimulantes son sustancias que pueden provocar entre otras cosas un estado de ánimo elevado, así como de excitación y un mayor estado de alerta. Entre estas sustancias se puede encontrar la cafeína, la nicotina, la cocaína, el MDMA y la para-metoxianfetamina (PMA) (Barr *et al.*, 2002).

El modelo a partir de los psicoestimulantes consiste en administrar tales sustancias a roedores, esto con el fin de generar un estado de abuso hacia ellos y posteriormente interrumpir su administración para dar lugar así a un síndrome de abstinencia.

Los animales que sufren de tal síndrome presentan comportamientos depresivos como una disminución en el interés sexual, así como en la ingesta de sacarosa en una variante de la SPT (Barr *et al.*, 2002). Otros

comportamientos observados son una disminución en la actividad locomotora, alteración en el sueño (hipersomnias), además de un aumento de peso (Barr *et al.*, 2002). La fluoxetina [ISRS] ha demostrado atenuar los comportamientos depresivos que resultan de este modelo.

Entre las alteraciones fisiológicas vistas, se puede encontrar la reducción en los niveles de 5-HT y DA en el núcleo accumbens, y un aumento en los niveles de CRH (lo que muestra una alteración del eje HPA) en la amígdala. Ambas alteraciones son vistas en el caso de la abstinencia a la cocaína (Barr *et al.*, 2002).

Cuadro 19. Fortalezas y debilidades de los modelos farmacológicos.

| Modelo | Fortalezas o convenientes del modelo | Debilidades o inconvenientes del modelo | Referencia(s) |
|--|--|--|--|
| Inducción de la respuesta de proteínas desplegadas | Permite estudiar un episodio depresivo ya sea agudo como severo. Permite estudiar el papel del hipocampo en la depresión. | La duración del efecto de la tunicamicina es aguda a pesar de la gravedad del comportamiento depresivo inducido. | Timberlake II <i>et al.</i> , 2019 |
| Administración de reserpina | Puede emplearse para el estudio de la progresión de la depresión. | También se ha empleado como modelo para la enfermedad de Parkinson, por lo que puede resultar no ser un modelo adecuado para estudiar la depresión de manera aislada. Esto al menos que el cometido sea estudiar la relación entre ambas enfermedades. | Ikram & Haleem, 2017 |
| Administración de corticosterona | Es un modelo útil para estudiar el papel de los GC en la depresión de manera directa. Permite estudiar la relación del estrés con la depresión sin el riesgo de que ocurra un proceso de habituación de los factores estresantes. | Su administración puede inducir múltiples afecciones fisiológicas en el organismo del animal. | Berger <i>et al.</i> , 2019; Zhao <i>et al.</i> , 2008 |
| Abstinencia a psicoestimulantes | Se menciona que puede ser útil para la detección de antidepresivos de acción rápida. | El periodo de abstinencia en los roedores es corto, menos de una semana. | Barr <i>et al.</i> , 2002 |

- **Modelos basados en lesiones cerebrales.**

Estos modelos comprenden aquellos en los que a los animales de estudio se les provoca una lesión en una región específica o no del cerebro. En el cuadro 22 se presenta las fortalezas y debilidades de este tipo de modelos.

Entre los modelos hallados para esta clase se encuentran:

I. Bulbectomía olfatoria.

La bulbectomía olfatoria (por sus siglas en inglés OBX) es un modelo que consiste en la extracción quirúrgica bilateral de los bulbos olfatorios (BO) y la posterior colocación de espuma en dicha zona para evitar una posible regeneración de los nervios olfativos (Morales-Medina *et al.*, 2017; Yuan & Slotnick, 2014).

Después de la ablación bilateral de los BO en un periodo de 2 a 4 semanas, las ratas o ratones expresan comportamientos depresivos de manera gradual (Morales-Medina *et al.*, 2017; Yuan & Slotnick, 2014). La presencia de una actividad locomotora alterada (hiperactividad) vista en la OFT parece ser uno de los principales comportamientos depresivos que aparecen en este modelo, un comportamiento ansioso también se ha visto presente a través de la misma prueba, pero este parece no verse en la EPMT (Harkin *et al.*, 2003). Otros comportamientos observados en los roedores sometidos a la bulbectomía son el aumento en la inmovilidad en la FST y en la TST, una disminución de la ingesta de sacarosa en la SPT, así como un déficit cognitivo en el MWM y en el laberinto radial de 8 brazos, en la prueba de evitación pasiva y en la NORT (Harkin *et al.*, 2003; Morales-Medina *et al.*, 2017).

La bulbectomía conlleva a una degeneración transneuronal anterógrada y retrógrada en múltiples regiones que guardan contacto íntimo con los BO, entre estas se encuentran la corteza piriforme, la corteza entorrinal, la amígdala y el hipocampo (Harkin *et al.*, 2003; Yuan & Slotnick, 2014). Solo en esta última región, las alteraciones que se han hecho presente son la reducción en el número de sinapsis y en la densidad de espinas dendríticas, hipertrofia neuronal, reducción de la supervivencia celular, interrupción de la neurogénesis, reducción de la actividad neuronal, reducción de la LTP, disminución en la concentración de la PKA, así como en la fosforilación de CaMKII y de CREB (Morales-Medina *et al.*, 2017; Yuan & Slotnick, 2014). Además de estas alteraciones, muchas otras se han

observado, en el cuadro 20 se enlistan algunas otras (Harkin *et al.*, 2003; Morales-Medina *et al.*, 2017).

Cuadro 20. Alteraciones producidas por el modelo de OBX.

| Alteraciones |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Reducción de los niveles de 5-HT, NA y DA.• Aumento de la densidad de receptores adrenérgicos α_2 en regiones corticales.• Aumento en la respuesta del receptor 5-HT_{1A}.• Reducción de los niveles de glutamato.• Reducción en la densidad de los NMDAR.• Aumento/disminución del tono gabaérgico.• Aumento de la densidad de GABA_AR.• Aumento de los niveles de CRH, ACTH y GC.• Reducción en la densidad de GCR.• Presencia de un estado de inflamación impulsado por una mayor secreción de citocinas proinflamatorias y una mayor sensibilidad de sus receptores.• Cambios en los niveles de NT especialmente BDNF y TNF. |

II. Traumatismo craneoencefálico.

El traumatismo craneoencefálico o traumatismo cerebral (por sus siglas en inglés TBI) es una lesión la cual se da generalmente por un golpe de características violentas (O'Neil *et al.*, 2018; Pandey *et al.*, 2009). Se ha mencionado que múltiples secuelas le siguen a esta lesión, siendo la depresión una de las principales, de hecho la prevalencia del TDM después de un TBI es del 50% dentro del primer año (O'Neil *et al.*, 2018).

Un TBI puede generar una gran gama de alteraciones ya sea mediante el daño producido en una región directa o en el tejido o zonas subyacentes, y ambos tipos pueden predisponer al desarrollo de la depresión (O'Neil *et al.*, 2018; Pandey *et al.*, 2009). En estos modelos se ha visto que una de las principales alteraciones que se presenta es la desregulación del sistema glutamatérgico (O'Neil *et al.*, 2018). Esta se ha asociado a varios factores como a la reducción en el número de transportadores de glutamato, esto por la muerte de astrocitos y por una regulación a la baja por parte de los astrocitos sobrevivientes. La regulación a la baja de AMPAR, la desregulación en la expresión del NMDAR y la muerte celular por excitotoxicidad, son otros factores que también se han asociado con dicha alteración (O'Neil *et al.*, 2018).

Los modelos de TBI pueden comprender dos vertientes, aquellos en donde se inflige un tipo de daño directo y aquellos en donde es indirecto. Representantes de ambas vertientes se han empleado para el estudio de esta afección y su relación con la depresión. En el cuadro 21 se mencionan algunos de dichos modelos.

Cuadro 21. Modelos de TBI.

| Tipo de daño | Modelo | Descripción general del modelo | Referencias |
|--------------|--|---|-----------------------------|
| Directo | Caída de peso sobre el cráneo | Modelo en el que se impacta el cráneo expuesto del animal mediante un peso con trayectoria guiada que se deja caer en caída libre. | O'Neil <i>et al.</i> , 2018 |
| | Impacto cortical controlado (por sus siglas en inglés CCI) | Modelo en el que se impacta el cerebro de manera directa mediante un pistón impulsado por aire. | |
| | Percusión por fluido | Modelo en el que se impacta el cerebro de manera directa mediante un pistón que es desplazado por la presión que ejerce un fluido, el cual se encuentra en una cámara que es golpeada por un péndulo. | |
| Indirecto | Aceleración/desaceleración | Modelo en el que la lesión se produce por el choque que tiene el cerebro con las paredes del cráneo, esto por la desaceleración brusca que se produce después de una aceleración prolongada. Este también se emplea en PNH. | |
| | Explosivo | Modelo en el que se genera la lesión mediante ondas de choque generadas por explosivos o gas presurizado a través de tubos colocados sobre la cabeza del animal. | |
| | Marmarou | Modelo similar al de caída de peso sobre el cráneo, se diferencia de este ya que se coloca sobre el cráneo del animal un disco metálico, el cual permite que la energía del impacto se distribuya de manera más homogénea. | |

Los animales sometidos a un modelo de TBI se ha visto que presentan una disminución de la ingesta de sacarosa en la SPT, así como un aumento en la inmovilidad en la FST y en la TST (O'Neil *et al.*, 2018). En el modelo de Marmarou adicionalmente se ha observado en ratas macho la presencia de un comportamiento de ansiedad en la OFT como en la EPMT y en la prueba de enterramiento de canicas. Otros comportamientos observados también han sido una hiperemocionalidad y una disminución en la interacción social como socio-sexual. Todos ellos han demostrado revertirse tras la aplicación de escitalopram [ISRS] (Pandey *et al.*, 2009).

Cuadro 22. Fortalezas y debilidades de los modelos de lesión cerebral.

| Modelo | Fortalezas o convenientes del modelo | Debilidades o inconvenientes del modelo | Referencia(s) |
|--------|--|--|--|
| OBX | <p>Resulta ser útil en el estudio de la depresión en la que se presenta cambios psicomotores, específicamente la agitación crónica.</p> <p>Parece ser adecuado para estudiar el desarrollo del trastorno, ya que la presencia de déficits olfativos aparece en un cierto porcentaje de individuos incluso antes de la presencia de los síntomas del trastorno.</p> | <p>Requiere la eliminación completa de una región del cerebro, lo que reduce la capacidad de poder describir relaciones selectivas y específicas entre la región del cerebro evaluada y el comportamiento.</p> | <p>Harkin <i>et al.</i>, 2003; Morales-Medina <i>et al.</i>, 2017; Yuan & Slotnick, 2014</p> |
| TBI | <p>Permite estudiar la relación entre el TBI por daño directo o indirecto y la depresión.</p> | <p>La aparición de un comportamiento depresivo puede depender de las características técnicas del modelo (profundidad del impacto, velocidad, ubicación de la lesión, cantidad de impactos, etc.).</p> | <p>O'Neil <i>et al.</i>, 2018; Pandey <i>et al.</i>, 2009</p> |

- **Modelos basados en dolor crónico.**

Los modelos de esta clase comprenden aquellos en los que a los animales (ratas o ratones en este caso) se les induce dolor de tipo crónico, ya sea mediante una intervención quirúrgica o por la simple administración de sustancias de diferente índole.

El dolor crónico posee una estrecha relación con los TD, ya que este tipo de dolor puede dar lugar a alteraciones en el sueño, en procesos cognitivos y en el estado del ánimo (Hsu *et al.*, 2021; Kremer *et al.*, 2021). De hecho, es tal la relación que aproximadamente el 50% de los individuos que sufren de este desarrollan algún tipo de TD (Hsu *et al.*, 2021).

En este tipo de modelos, se ha visto en ratas macho la presencia de un aumento en la inmovilidad en la FST y la TST y una disminución de la ingesta de sacarosa en la SPT (Hsu *et al.*, 2021; Kremer *et al.*, 2021). Otros comportamientos observados son un aumento en la latencia para alimentarse en la prueba NSFT, un deterioro en el estado del pelaje en la SST (estos tanto en hembras como en machos) y una construcción de nidos de menor calidad (Kremer *et al.*, 2021).

Las alteraciones en la transmisión glutamatérgica como serotoninérgica y noradrenérgica en el LC y la amígdala son unas de las afecciones que se han

observado principalmente en este tipo de modelos. Algunas otras afecciones resultantes son una producción alterada de citocinas proinflamatorias por parte de la microglía, la reducción en la expresión del SERT en el tálamo y el cuerpo estriado, así como un aumento en el reclutamiento de HADAC y alteraciones morfológicas y estructurales en regiones como la CPF, el hipocampo, la amígdala, el núcleo accumbens, el LC y la habénula lateral, todas estas probablemente como resultado de las primeras alteraciones mencionadas como de otras (Hsu *et al.*, 2021; Kremer *et al.*, 2021).

Esta clase de modelos se ha visto que tienen como ventaja permitir estudiar los mecanismos que subyacen a la relación entre el dolor crónico y la depresión, tanto a corto como a largo plazo. Y en relación con sus desventajas, en estos resulta complicado mostrar una asociación entre el dolor crónico y la depresión, e intervienen factores como el modelo elegido, la especie/cepa de los animales, el momento del día (día o noche) en que se lleva a cabo la evaluación del comportamiento y las pruebas empleadas para esto, ya que la presencia de dolor puede conllevar a un resultado falso (Hsu *et al.*, 2021; Kremer *et al.*, 2021).

Entre los modelos hallados para esta clase se encuentran:

I. Modelos de dolor neuropático.

El dolor neuropático es un tipo de dolor que surge por una lesión o una enfermedad ya sea infecciosa o no, la cual afecta al sistema somatosensorial (Kremer *et al.*, 2021). Infligir este tipo de dolor como modelo de depresión se puede dar a través de toda una gama de técnicas, las cuales todas ellas representan por sí solo un modelo. Casi todos estos comprenden una intervención en el nervio ciático, otro sobre la médula espinal (Figura 23) y un último comprende una lesión por constricción del nervio infraorbitario, dicho modelo se conoce como CION por sus siglas en inglés (Kremer *et al.*, 2021).

Otros modelos de dolor neuropático empleados para el estudio de la depresión son el modelo de la proteína gp120 del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) 1, el modelo del fármaco estreptozotocina, los modelos

basados en la exposición a fármacos neurotóxicos como la estavudina y el oxaliplatino, los cuales son empleados como antirretroviral para el VIH y como fármaco de quimioterapia respectivamente (Kremer *et al.*, 2021).

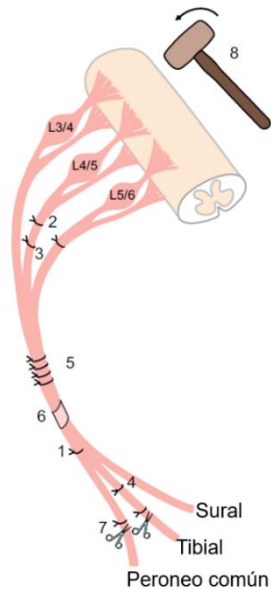


Figura 23. Modelos de dolor neuropático basados en una intervención quirúrgica. 1) ligadura parcial del nervio ciático (por sus siglas en inglés PSNL), esta comprende en colocar una ligadura ajustada en un tercio o la mitad de dicho nervio; 2) ligadura del nervio espinal (por sus siglas en inglés SNL), esta comprende en colocar una ligadura ajustada en los nervios L5 y L6; 3) ligadura del nervio espinal L5; 4) transección del nervio tibial (por sus siglas en inglés TNT); 5) lesión por constricción crónica (por sus siglas en inglés CCI) de la rama principal del nervio ciático, esta comprende en colocar cuatro ligaduras no ajustadas alrededor de la rama; 6) implantación de un manguito de polietileno alrededor de la rama principal del nervio ciático; 7) lesión nerviosa preservada (por sus siglas en inglés SNI), esta comprende la axotomía de dos de las tres ramas del nervio ciático; y 8) lesión en la médula espinal (por sus siglas en inglés SCI), esta puede estar dada por el golpe de un peso que se deja caer sobre la médula espinal expuesta o mediante la formación de una trombosis y oclusión de los pequeños vasos que irrigan la médula, esto a través de una reacción fotoquímica. Tomado y modificado de Kremer *et al.* (2021).

II. Modelos de dolor inflamatorio.

El dolor inflamatorio se describe como una respuesta fisiológica que se da por la presencia de una lesión o infección tisular (Hsu *et al.*, 2021). Cuando esta respuesta se vuelve crónica, pasa de ser una respuesta fisiológica adaptativa a una condición desadaptativa y patológica en la cual las citocinas afectan a las terminaciones nerviosas nociceptivas. Esta afección conduce a la aparición de alodinia e hiperalgesia, así como de depresión (Hsu *et al.*, 2021; Kremer *et al.*, 2021).

El dolor inflamatorio se puede infligir mediante dos modelos, el primero es el modelo de inflamación inducida por la inyección del adyuvante completo de Freud (por sus siglas en inglés FCA). Este modelo consta en inyectar en la almohadilla de la superficie plantar de las patas posteriores la rata una solución, la cual se compone entre otras cosas por micobacterias inactivadas por calor generalmente de la especie *Micobacterium tuberculosis* (Hsu *et al.*, 2021; Kremer *et al.*, 2021).

El segundo modelo es la inducción de monoartritis, este se desarrolla mediante la administración de agentes inflamatorios en las articulaciones como la tibiotalar, la de la rodilla o en la temporomandibular (Hsu *et al.*, 2021). Los agentes inflamatorios pueden ser el FCA, ácido úrico o una mezcla de caolín con carragenina (Hsu *et al.*, 2021).

III. Modelos de Fibromialgia.

La fibromialgia es un trastorno crónico que puede ser causado por diferentes factores estresantes ya sean de carácter físico o emocionales (Hsu *et al.*, 2021). Este se caracteriza por la presencia de dolor y sensibilidad en todo el cuerpo, adicionalmente se acompaña de fatiga, trastornos del sueño y del estado del ánimo (Hsu *et al.*, 2021).

Los modelos de fibromialgia son variados, entre los hallados se encuentra: 1) el modelo de agotamiento de monoaminas mediante la administración de reserpina; 2) el modelo de dolor musculoesquelético generalizado crónico, el cual se induce por la aplicación repetida de inyecciones intramusculares de solución salina ácida; 3) el modelo de estrés por frío intermitente o repetido; 4) el modelo de estrés sonoro impredecible; y 5) el modelo de natación subcrónica (Hsu *et al.*, 2021). Todos estos modelos a pesar de permitir el estudio del dolor crónico y su relación con la depresión, se menciona que solo imitan un número reducido de síntomas de la fibromialgia lo que complica dilucidar las relaciones entre esta enfermedad y la depresión.

- **Modelos genéticos.**

Los modelos de esta clase comprenden aquellos en los que su desarrollo se basa en el empleo de una línea/cepa animal o de animales manipulados genéticamente.

- Líneas/cepas animales.

Las líneas/cepas son modelos que se desarrollan a partir de la crían-

za selectiva de roedores en función de características específicas de estos. En el cuadro 24 se presenta las fortalezas y debilidades de este tipo de modelos.

Entre los modelos hallados para esta subclase se encuentran:

I. Cepa Wistar-Kyoto.

Las ratas Wistar-Kyoto (WKY) fueron desarrolladas a partir de la cepa Wistar, esto con el fin de generar animales con tensión sanguínea normal para ser empleados como controles en estudios sobre hipertensión (Millard *et al.*, 2020; Will *et al.*, 2003). Adicionalmente a la tensión sanguínea, las ratas también muestran una respuesta exagerada al estrés (hiperreactividad), junto con una desregulación en el eje HPA lo que contribuye a la vulnerabilidad a desarrollar trastornos como la depresión (Millard *et al.*, 2020; Will *et al.*, 2003).

Son diferentes los comportamientos depresivos observados en estos animales, en machos se ha observado un aumento en la inmovilidad en la FST, una disminución de la ingesta de sacarosa en la SPT y un aumento en la latencia para alimentarse en la prueba NSFT. En hembras se ha visto un comportamiento ansioso en la prueba de enterramiento de canicas y una hiperactividad en la OFT (Millard *et al.*, 2020).

Las ratas WKY exhiben varias alteraciones fisiológicas, en el cuadro 23 se enlistan algunas de ellas.

Cuadro 23. Alteraciones producidas por el modelo de la cepa Wistar-Kyoto.

| Alteraciones |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Aumento de los niveles de ACTH.• Disminución de los niveles de 5-HT y de la densidad del SERT en el hipocampo y áreas corticales.• Disminución en los niveles del ARNm que codifica para el receptor 5-HT_{1A}.• Disminución en la actividad de las neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe.• Alteración en el metabolismo de la DA y déficits en la unión de los receptores D₁ y D₂.• Aumento en los niveles de citocinas.• Disminución en los niveles de BDNF en el hipocampo y la CPF.• LTP alterada en el hipocampo. |

II. Línea sensible de Flinders.

La línea sensible de Flinders (por sus siglas en inglés FSL) originalmente fue generada con el fin de obtener ratas genéticamente resistentes a un agente anticolinesterásico, el fluorofosfato de diisopropilo (por sus siglas en inglés DFP). Como su nombre lo indica, este agente inhibe o inactiva la acción de la AchE (Overstreet *et al.*, 2005).

Las ratas FSL se vio que expresan comportamientos depresivos como un aumento en la inmovilidad en la FST, una reducción en el consumo de sacarosa en la SPT (aunque esta se presentó después de la exposición a UCMS), una actividad locomotora alterada (hipoactivada) en la OFT, alteraciones de los ritmos circadianos y una reducción del peso. La administración de antidepresivos como los ISRS y los ATC son capaces de revertir dichos comportamientos (Overstreet *et al.*, 2005).

Las ratas FSL han demostrado alteraciones fisiológicas como aumento en los niveles de cortisol, reducción en la sensibilidad del receptor 5-HT_{1A}, una sensibilidad alterada del DAT, una disminución en los niveles de GABA, alteraciones en el sistema serotoninérgico, dopaminérgico y colinérgico, y anomalías inmunitarias (Overstreet *et al.*, 2005).

III. Ratas Fawn-Hooded.

Las ratas Fawn-Hooded (FH) son animales que se caracterizan por su pelaje bronceado, ojos rojos y porque muestran una deficiencia de 5-HT, siendo claramente esto último lo que les ha valido como modelo de depresión (Rezvani *et al.*, 2002).

Las ratas FH presentan un gran aumento en la inmovilidad en la FST, el tratamiento con sertralina [ISRS], así como el extracto de la hierba de San Juan reducen dicha inmovilidad (Rezvani *et al.*, 2002). Además de la inmovilidad en la FST, estos animales presentan un alto consumo voluntario de alcohol, por lo cual también se le ha considera-

do como un modelo de alcoholismo (Rezvani *et al.*, 2002).

Respecto a las alteraciones fisiológicas, presentan un aumento en la captación de la 5-HT por parte de los sinaptosomas, un aumento o una disminución en la unión del receptor 5HT_{1A}, y un aumento en los niveles de corticosterona (Rezvani *et al.*, 2002).

IV. Cría selectiva de baja actividad en la FST.

Este modelo genético se desarrolló a partir de la crianza selectiva de ratas en función de su actividad en la FST. De dicha crianza se obtienen dos vertientes, ratas nadadoras de baja actividad (por sus siglas en inglés SwLo) y ratas nadadoras de alta actividad (por sus siglas en inglés SwHi), estas presentan un menor tiempo y un mayor tiempo de inmovilidad respectivamente (Weiss *et al.*, 1998).

Las ratas SwHi son los animales propiamente empleados como modelo de depresión, estos además del aumento en la inmovilidad en la FS, presentan un comportamiento ansioso en la EPMT como en la OFT. El tratamiento con ATC reduce dichos comportamientos (Weiss *et al.*, 1998).

Cuadro 24. Fortalezas y debilidades de los modelos de líneas/cepas de roedores.

| Modelo | Fortalezas o convenientes del modelo | Debilidades o inconvenientes del modelo | Referencia(s) |
|--|--|--|---------------------------------|
| Cepa WKY | <p>Permite explorar la resistencia al tratamiento.</p> <p>Puede ser útil para estudiar la persistencia de los síntomas cognitivos.</p> <p>Parece ser un modelo solido para evaluar la eficacia de antidepresivos dirigidos a sistemas neurotróficos.</p> | <p>Existe una gran variabilidad en los comportamientos depresivos y en la respuesta de los antidepresivos; sin embargo, se plantea que este inconveniente puede permitir estudiar la variabilidad que se hace presente en el ámbito clínico.</p> | Millard <i>et al.</i> , 2020 |
| Línea sensible de Flinders | <p>Se ha mencionado que tiene una gran capacidad para predecir los efectos de los antidepresivos.</p> | — | Overstreet <i>et al.</i> , 2005 |
| Ratas Fawn-Hooded | <p>Permite estudiar la depresión y la asociación de esta con el consumo de alcohol.</p> | <p>Presentan un trastorno hemorrágico, el cual se ve asociado a la deficiencia de 5-HT en plaquetas.</p> | Rezvani <i>et al.</i> , 2002 |
| Cría selectiva de baja actividad en la FST | — | <p>Es un modelo que se basa únicamente en las diferencias en la actividad de la FST.</p> | Weiss <i>et al.</i> , 1998 |

- Animales manipulados genéticamente.

Este tipo de modelos se basan en el silenciamiento o en la sobreexpresión de genes específicos, así como en la inserción de nuevo material genético.

En relación con el primer tipo de modelos de esta clase, algunos de los genes que se han visto implicados son los que codifican para los transportadores o receptores de monoaminas, así como los que codifican para receptores de hormonas y factores neurotróficos, específicamente el del BDNF. En el cuadro 25 se muestran los diferentes modelos hallados, así mismo, en este se presenta los comportamientos depresivos que se han observado.

Cuadro 25. Modelos basados en el silenciamiento, expresión o sobreexpresión de genes.

| Modelo | Comportamientos depresivos | Referencia(s) |
|--|--|---|
| Silenciamiento del SERT | <ul style="list-style-type: none"> • Aumento en la inmovilidad en la FST y en la TST. | Barkus, 2013 |
| Silenciamiento del NAT | <ul style="list-style-type: none"> • Aumento en la inmovilidad en la FST y en la TST. | |
| Silenciamiento del receptor noradrenérgico α_{2A} | <ul style="list-style-type: none"> • Aumento en la inmovilidad en la FST. • Comportamiento ansioso en la EPMT como en la prueba de caja de luz/obscuridad. • Alteraciones en el ciclo sueño/vigilia. | Barkus, 2013; |
| Expresión de una forma activa del receptor adrenérgico α_{1B} | <ul style="list-style-type: none"> • Aumento en la inmovilidad en la FST y en la TST. | Urani <i>et al.</i> , 2005 |
| Silenciamiento del receptor de CRF ₂ o CRH ₂ | <ul style="list-style-type: none"> • Aumento en la inmovilidad en la FST | |
| Silenciamiento de BDNF | <ul style="list-style-type: none"> • Aumento en la inmovilidad en la TST. | |
| Polimorfismo Val66Met en el gen de BDNF | <ul style="list-style-type: none"> • Aumento en la inmovilidad en la FST. • Disminución de la ingesta de sacarosa en la SPT. • Comportamiento ansioso en la EPMT y en la OFT. • Déficit cognitivo en el MWM. • Aumento en la latencia para alimentarse en la prueba NSFT. • Aumento de peso. | Barkus, 2013; Lindholm & Castrén, 2014; |
| Silenciamiento de TrkB | <ul style="list-style-type: none"> • Aumento en la inmovilidad en la FST. | Urani <i>et al.</i> , 2005 |
| Sobreexpresión de TrkB | <ul style="list-style-type: none"> • Déficit cognitivo en el MWM. • Actividad locomotora alterada (hiperactividad) en la OFT. • Evitación social. | |

Adicional a los modelos presentados en el cuadro anterior, se han explorado otros genes para desarrollar más modelos, entre dichos genes están los de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B}, el del receptor adrenérgico α_{2A} , el del receptor CRF₁ o CRH₁, el de los GCR y mineralcorticoides, el de la sustancia P y sus receptores, el de la citocina IL-6, el de CREB, así como los de las enzimas Dopamina β -hidroxilasa y la MAO_A. Desafortunadamente el silenciamiento o la sobreexpresión de estos genes no ha mostrado resultados claros que demuestren el desarrollo de comportamientos depresivos (Urani *et al.*, 2005).

Esta serie de modelos poseen como ventaja permitir estudiar los mecanismos funcionales de genes específicos dentro de la fisiopatología del trastorno (Barkus, 2013; Urani *et al.*, 2005). Respecto a sus desventajas se puede encontrar que los comportamientos depresivos tienden a variar ampliamente, que su empleo resulta ser ciertamente costoso, y que el silenciamiento como la expresión o la sobreexpresión de los genes si no es llevada de manera dirigida (algo que los métodos convencionales no permiten) puede inducir cambios en otros órganos además del cerebro, lo que podría generar comportamientos que no estén relacionados realmente con los depresivos (Urani *et al.*, 2005).

Respecto a los modelos basados en la inserción de nuevo material genético, estos están dados en si para el uso en métodos optogenéticos. La optogenética comprende la combinación de métodos ópticos como genéticos, y permite controlar eventos celulares a través de la activación o inhibición de objetivos proteicos, esto tras ser expuestos a un determinado tipo de luz mediante una fibra óptica que es implantada en una región específica del cerebro (Fakhoury, 2021; Muir *et al.*, 2019).

Los objetivos proteicos principalmente empleados en los estudios optogenéticos son las opsinas microbianas, estos son un grupo de canales iónicos sensibles a la luz. Su expresión de estas es dirigida a poblaciones de neuronas específicas, esto mediante la inyección de un virus, el cual posee el gen que codifica para ellos. Tres de las principales opsinas empleadas son la canalrodopsina (por sus siglas en inglés ChR), la halorodopsina (por sus siglas en inglés NpHR) y la bacteriorodopsina (por sus siglas en inglés BR). La primera de estas al ser expuesta

a luz azul permite el paso de Na^+ y Ca^{+2} lo que conlleva a la despolarización de las neuronas. Por otro lado la NpHR y la BR al ser expuestas a luz amarilla y verde respectivamente, hiperpolarizan a la neurona inhibiendo así su actividad, esto debido a que la primera es una bomba de Cl^- y la segunda una bomba de protones (Fakhoury, 2021).

Este grupo de modelos, a pesar de nombrarlos como tal, no representan un modelo propiamente establecido como los descritos anteriormente. No obstante, esta herramienta ha brindado información sobre la fisiopatología del trastorno, ya sea cuando esta se emplea de manera única o en combinación con uno de los modelos ya antes mencionados. En el cuadro 26 se mencionan algunas de las regiones en donde se han expresado opsinas y los comportamientos depresivos que se presentan tras la inhibición o la estimulación de estas.

Cuadro 26. Regiones estimuladas o inhibidas mediante optogenética y comportamientos depresivos observados.

| Modelo | Comportamientos depresivos | Referencia(s) |
|--|---|---------------------------|
| Estimulación de la habénula lateral | <ul style="list-style-type: none"> • Aumento en la inmovilidad en la FST. | |
| Inhibición de la parte anteroventral del núcleo del lecho de la estría terminal | <ul style="list-style-type: none"> • Aumento en la inmovilidad en la TST. | Fakhoury, 2021 |
| Estimulación de neuronas dopaminérgicas del AVT en ratones sometidos a derrota social | <ul style="list-style-type: none"> • Disminución en la ingesta de sacarosa en la SPT. • Aumento en la evitación social. | |
| Inhibición de las proyecciones del núcleo del lecho anteroventral de la estría terminal a la sustancia gris periacueductal ventrolateral | <ul style="list-style-type: none"> • Aumento en la inmovilidad en la FST y en la TST. | Muir <i>et al.</i> , 2019 |
| Estimulación de las neuronas de la CPF que proyectan hacia el núcleo del rafe dorsal | <ul style="list-style-type: none"> • Aumento en la inmovilidad en la FST. | |

Las herramientas optogenéticas en el estudio de la depresión han tenido como fortaleza permitir estudiar circuitos cerebrales específicos asociados al TDM, estudiar de manera aislada los comportamientos depresivos, controlar poblaciones neuronales con una gran especificidad en animales vivos y a la par monitorear los comportamientos y los cambios fisiológicos que se presentan en estos, y tienen una

alta precisión temporal y espacial (Muir *et al.*, 2019). Respecto a sus desventajas, se puede encontrar que estos resultan ser costosos, que la luz tiene una penetración limitada en el tejido cerebral (Muir *et al.*, 2019), y que la fibra óptica puede provocar daños tisulares (Fakhoury, 2021).

Además de las opsinas, también se han empleado receptores acoplados a proteína G activados por luz (denominados como OptoXR) y dominios proteicos de detección de voltaje-oxígeno-luz (por su siglas en inglés LOV) (Lobo *et al.*, 2012). La primera de estas es una proteína híbrida la cual está compuesta por una porción de un receptor acoplado a proteínas G sensible a la luz y una porción de un receptor acoplado a proteínas G de interés, esta proteína híbrida al recibir luz azul activa cascadas de señalización intracelulares que conllevan a la regulación transcripcional, una de estas hibridaciones ha sido para el receptor 5-HT_{1A} (Lobo *et al.*, 2012). Respecto a los LOV como se mencionó previamente, es un dominio proteico, específicamente este pertenece a la fototropina. Dicho dominio controla eventos celulares como la polimerización de la actina, la motilidad celular y la regulación transcripcional, esto lo ha marcado como una herramienta prometedora (Lobo *et al.*, 2012).

Adicional a la optogenética, otra herramienta similar que también confiere una alta precisión temporal como espacial es la quimiogenética, en esta en lugar de emplearse proteínas sensibles a la luz, se utilizan receptores de diseño activados exclusivamente por drogas de diseño (por sus siglas en inglés DREADDs) (Fakhoury, 2021; Muir *et al.*, 2019).

- **Otros tipos de modelos.**

Adicional a todos los modelos previamente descritos, se hallaron otros, estos no se relacionaban o no encajaban en los anteriores grupos. En el cuadro 27 se presenta las fortalezas y debilidades de dichos modelos.

Entre los modelos hallados para esta clase se encuentran:

I. Administración del Bacilo de Calmette-Guerin.

Este modelo de depresión se desarrolla a partir de la administración intraperitoneal del Bacilo de Calmette-Guerin (BCG), siendo esta una forma atenuada de la especie bacteriana *Mycobacterium bovis*, la cual es empleada de manera clásica como vacuna contra la tuberculosis en diferentes países (Moreau *et al.*, 2008; O'Connor *et al.*, 2009). Las dosis empleadas de este compuesto biológico no varían realmente, algunas dosis utilizadas son 10^7 (Moreau *et al.*, 2008) y 10^8 UFC/ratón (O'Connor *et al.*, 2009).

Posterior a la administración del BCG, se produce una dispersión de la micobacteria hacia diferentes regiones del cuerpo del animal (ratones en este caso), aunque especialmente ocurre hacia los pulmones. Inicialmente los animales inoculados presentan un periodo de enfermedad que dura un par de días, posteriormente desarrollan una serie de comportamientos depresivos cuyo tiempo de aparición varía. Entre los comportamientos observados está un mayor tiempo de inmovilidad en la FST y en la TST, así como una disminución de la actividad motora en la OFT (Moreau *et al.*, 2008; O'Connor *et al.*, 2009), en la ingesta de sacarosa en la SPT y en la actividad voluntaria de correr en la rueda (Moreau *et al.*, 2008), además de una pérdida de peso que resulta ser transitoria (Moreau *et al.*, 2008; O'Connor *et al.*, 2009). Todos estos comportamientos se han presentado en ratones macho.

El desarrollo de un comportamiento depresivo por BCG se asocia a la presencia de una respuesta inflamatoria dada por la producción crónica de citocinas como la IL-6, el TNF- α y el interferón alfa (IFN- γ), cuyos últimos dos son inductores fuertes de la activación de laIDO (Moreau *et al.*, 2008; O'Connor *et al.*, 2009), la cual como ya se mencionó su activación conlleva a la reducción en la disponibilidad de triptófano y con ello de la transmisión serotoninérgica (Moreau *et al.*, 2008). A la par, el metabolito resultante del catabolismo del triptófano, la quinurenina, por acción de la microglía pasa a formar ácido quinolínico, el cual aumenta la actividad del NMDAR (Moreau *et al.*, 2008). Adicionalmente este estimula la expresión y secreción de citocinas

(Moreau *et al.*, 2008; O'Connor *et al.*, 2009), contribuyendo así a la reducción de síntesis de 5-HT y al aumento en la actividad del receptor de glutamato.

La evidencia del papel de laIDO en este modelo se ha mostrado a partir de la aplicación previa del inhibidor competitivo de esta enzima, el 1-metiltryptófano y con ello la obstrucción de los comportamientos depresivos (O'Connor *et al.*, 2009).

II. Administración de lipopolisacáridos.

Este modelo de depresión se desarrolla de igual manera a partir de la administración intraperitoneal de un organismo procarionta, específicamente una parte de estos, los lipopolisacáridos (LPS). Los LPS es uno de los principales componentes de la membrana externa de las bacterias Gramnegativas, estos se ven implicados en diferentes funciones, entre ellas actuar como factor de virulencia (Sousa Rodrigues *et al.*, 2018; Walker *et al.*, 2013). La administración de LPS puede comprender una dosis de 0.83mg/kg (Walker *et al.*, 2013) o un esquema de administración con dosis diarias crecientes, es decir una administración crónica (Sousa Rodrigues *et al.*, 2018).

Al igual que en el anterior modelo descrito, se presenta un periodo de enfermedad al cual le siguen la presencia de los comportamientos depresivos. Los comportamientos observados además de una pérdida de peso, se ha visto un mayor tiempo de inmovilidad en la FST, una disminución de la actividad motora en la OFT y en la ingesta de sacarosa en la SPT. Todos estos comportamientos se han observado tanto en ratones macho (Walker *et al.*, 2013) como hembras (Sousa Rodrigues *et al.*, 2018).

La presencia de tales comportamientos también se ha visto que están asociados a la activación de laIDO por acción de las citocinas como la IL-6 y la IL-1 β . Entre los efectos posteriores de esta activación esta niveles reducidos de 5-HT, hiperactivación del NMDAR y aumento en la expresión y secreción de citocinas (Sousa Rodrigues *et al.*, 2018; Walker *et al.*, 2013). Adicional a estas alteraciones, los LPS disminuyen en el hipocampo la

expresión de la espermina N1-acetiltransferasa (por sus siglas en inglés SAT1), la cual es una enzima implicada en limitar la velocidad del catabolismo de las poliaminas, siendo estas moléculas que están involucradas en la muerte y proliferación celular (Sousa Rodrigues *et al.*, 2018).

Fármacos como la fluoxetina [ISRS] (Sousa Rodrigues *et al.*, 2018) y la ketamina (Walker *et al.*, 2013) han demostrado revertir los comportamientos depresivos en este modelo, adicionalmente la fluoxetina [ISRS] también revierte las alteraciones inmunológicas que se presentan.

III. Alteración del ritmo circadiano.

La alteración de ritmos circadianos es un modelo que se desarrolla a partir de mantener a roedores en condiciones de completa oscuridad durante un periodo de 6 semanas. Posterior a dicho tiempo, los animales en este caso ratones machos expresan un aumento en la inmovilidad en el FST, así como en la actividad locomotora en la OFT (Gonzalez & Aston-Jones, 2008).

Tras la aplicación de este modelo, se ha visto un incremento en la respuesta apoptótica en las neuronas de los principales núcleos monoaminérgicos (ATV, núcleo del rafe y el LC). Dicho incremento es visto por un aumento en los niveles de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (por sus siglas en inglés PARP) escindida y de la caspasa-3, siendo la primera una proteína clave en la reparación del ADN y la segunda en la ejecución de la apoptosis celular. Adicionalmente, en las neuronas del LC se ha visto la presencia de una pérdida de fibras y botones sinápticos. Tales alteraciones fisiológicas como los comportamientos depresivos se reducen tras la administración de desipramina [ATC] (Gonzalez & Aston-Jones, 2008).

Cuadro 27. Fortalezas y debilidades de los modelos de administración de BCG, LPS y de la alteración de ritmos circadianos.

| Modelo | Fortalezas o convenientes del modelo | Debilidades o inconvenientes del modelo | Referencia(s) |
|---------------------------------|---|--|--|
| Administración de BCG | Permiten estudiar los mecanismos moleculares que median los comportamientos depresivos que son inducidos por las citocinas. | Aún no se conoce completamente el papel causal de IDO en el desarrollo del modelo. El tiempo de aparición de los comportamientos depresivos varía. La presencia de los comportamientos depresivos llega a ser transitorio. | Moreau <i>et al.</i> , 2008; O'Connor <i>et al.</i> , 2009 |
| Administración de LPS | | La administración de una dosis única de LPS no permite siempre distinguir entre un comportamiento depresivo inducido por el LPS de los que se presentan por el comportamiento de enfermedad. | Sousa Rodrigues <i>et al.</i> , 2018 |
| Alteración del ritmo circadiano | Aumenta la sensibilidad a los factores estresantes. Puede ser un modelo útil para validar las terapias antidepresivas. Permite estudiar la relación entre la depresión y la baja exposición a la luz, la cual es una característica que se presenta en zonas de gran altitud. | Se desconoce el umbral de oscuridad necesario para la generación del comportamiento depresivo en las ratas, y si la exposición posterior a la luz tiene la capacidad de revertirlos. | Gonzalez & Aston-Jones, 2008 |

7. DISCUSIÓN.

7.1 Panorama epidemiológico global y nacional del trastorno depresivo mayor.

La revisión del panorama epidemiológico mostró que: 1) el TDM es una enfermedad que afecta a millones de individuos alrededor del mundo, así como que esta presenta un significativo y acelerado crecimiento tanto a nivel global como nacional en los diferentes indicadores revisados; 2) la pandemia por COVID-19 representó tener un papel importante en el aumento de los casos de TDM en los últimos años; 3) ciertas especificaciones en los factores sociodemográficos (género, edad, nivel educativo o de escolaridad, estado civil, situación migratoria y marginación) como económicos (tipo de ingreso) se ven implicados en mayores tasas en los diferentes indicadores epidemiológicos; y 4) la inexistencia de información y datos específicos como recientes del TDM a nivel nacional.

- **El significativo y acelerado crecimiento del trastorno depresivo mayor.**

La determinación de las causas del porqué de dicho crecimiento resulta difícil, ya que se ha reconocido que pueden ser múltiples los factores que pueden estar asociados con este. No obstante, en las últimas décadas se ha relacionado y evidenciado que el igualmente acelerado crecimiento de los entornos urbanos es uno de los principales factores responsables en el incremento de individuos con TDM (Sundquist *et al.*, 2004). Solo para dar una idea del crecimiento que han tenido estos, se estima que para el año 2050 dos tercios de la población mundial vivirán en este tipo de entornos (Srivastava, 2009).

La manera en que el crecimiento de los entornos urbanos y el del trastorno se ha relacionado, se debe en parte con el aumento de cierto estilo de vida que propicia dichos entornos. Por ejemplo, en este tipo de entornos se ha conferido un alza en los casos de obesidad, esto dado por un estilo de vida basada en una dieta alta

en carbohidratos así como por una vida con poca o nula actividad física, cuya reducción por si sola se ha correlacionado significativamente con un mayor riesgo de padecer depresión (Hidaka, 2012). La obesidad se ha concebido como un factor de riesgo altamente contribuyente en el aumento de la prevalencia de la depresión, dicho riesgo esta dado en parte por el malestar psicológico que ocasiona al individuo su imagen corporal, así como por el estado de inflamación crónico leve que confiere padecerla (Hidaka, 2012).

Los ambientes tanto físicos como sociales adversos que propician estas zonas y que cada vez son más los individuos expuestos, igualmente se ha relacionado con el incremento del TDM. En relación con el ambiente físico, los individuos que residen en estas zonas se exponen de manera diaria a elementos que han demostrado tener un impacto en el desarrollo de la depresión. El ruido constante que se da por los vehículos como por la industria, es uno de los principales elementos que se ha visto involucrado, esto debido a que ha mostrado ser capaz de alterar estructuras del cerebro, así como la función del eje HPA, aunque la alteración del sueño se ha mostrado como el principal factor relacionado con el desarrollo de depresión en estas zonas. La inadecuada exposición a la luz que también existe en estas zonas de igual manera se ha visto que puede desencadenar el trastorno (Hidaka, 2012; van den Bosch & Meyer-Lindenberg, 2019).

La contaminación emitida por vehículos e industrias y los campos electromagnéticos, también se han considerados como factores que pueden estar altamente involucrados. Por el lado de la contaminación, se ha visto que esta dependiente de la dosis puede influir en la función de la 5-HT, en la actividad normal de las neuronas dopaminérgicas, en generar una respuesta inflamatoria sostenida, puede inducir estrés oxidativo, influir en la plasticidad neuronal, en la alteración de mecanismos epigenéticos, en la acción normal de las hormonas como el cortisol, así como ser capaces de causar deficiencia de oxígeno (hipoxia), siendo este un factor fuertemente asociado con el suicidio (van den Bosch & Meyer-Lindenberg, 2019).

Por el lado de los campos electromagnéticos como los generados por el Wi-fi y las de redes móviles, se ha visto que pueden permitir el desarrollo de depresión a través de la alteración de los CCDV, y con ello en la liberación de neurotransmisores, hormonas neuroendocrinas y neurotoxicidad, así como a través de la producción de especies reactivas de oxígeno (por sus siglas en inglés ROS) y daño genético, esto último especialmente en personas que viven cerca de torres de telefonía (van den Bosch & Meyer-Lindenberg, 2019).

Respecto al ambiente social, los entornos urbanos son referidos como sitios de mayores oportunidades laborales y mejores servicios públicos; sin embargo, en su mayoría, la capacidad de cubrimiento de estos no se ve planeado, esto junto con el acelerado crecimiento de la población, no permite que estos vayan a la par de la existencia y del incremento de cada uno de los aspectos que estas zonas pudieran proveer (Ventriglio *et al.*, 2021), resultando esto en una disminución de su calidad o su accesibilidad, pudiendo con ello afectar así la salud mental y derivar en depresión junto con tendencias suicidas, esto esencialmente por los episodios prolongados de estrés que los individuos pueden experimentar por la continua e intensa competitividad que se vive por ellos, así como por la ansiedad y angustia que se pueden generar por las adversidades tras su ausencia (Flores Martínez & Atuesta, 2018; Srivastava, 2009).

La disminución de la accesibilidad como en la calidad, resulta ser más marcado en aquellos países en vías de desarrollo, como lo es México, ya que gran parte de estos países han lidiado con diferentes problemas derivados de malos gobiernos. Una mala gobernanza se ha relacionado fuertemente con impactos severos tales como un bajo crecimiento económico y social, altos niveles de corrupción, así como deficiencia en los servicios públicos esto derivado principalmente por el desvío de recursos supuestamente destinados al mantenimiento o mejoramiento de ellos (Olken & Pande, 2012).

A pesar de que cada una de las adversidades dadas por los entornos urbanos se pueden ver implicadas en el aumento de las tasas de los diferentes indicadores epidemiológicos, la disminución en la accesibilidad y la calidad de los servicios de

salud es el factor que puede marcarse como principal responsable del aumento en la carga de enfermedad y del suicidio, ya que la presencia de esta adversidad conlleva a que el individuo no pueda ser diagnosticado ni tratado adecuadamente a tiempo para que este alcance una recuperación, evite desarrollar episodios de mayor gravedad (los cuales son de mayor duración y por ende mayor carga de enfermedad) y un mayor riesgo de suicidio (Bobes *et al.*, 2019; de Jonge *et al.*, 2010). Específicamente con el suicidio, la atención médica oportuna se ve asociada con una ideación suicida reducida e incluso con la mitigación de las muertes por este (Ahmedani & Vannoy, 2014).

Adicional a esto, el tipo y la gravedad del episodio, la recuperación ciertamente incompleta de la cual se caracteriza este trastorno debido a las recaídas (las cuales son comunes), la presencia de síntomas residuales, así como el consumo de drogas o sustancias de abuso y el desarrollo de resistencia a los tratamiento también son factores que se pueden ver como implicados (Bobes *et al.*, 2019; Richardson & Barkham, 2020).

- **El papel de la pandemia por COVID-19.**

Las altas tasas registradas para el TDM a partir del 2020 demostraron el gran factor que representó la pandemia por COVID-19. La pandemia ocurrió en un contexto ciertamente complejo ya existente, este dado por múltiples factores adversos presentes, tales como los que se discutió previamente. Dichos factores se pudieron intensificar aún más tras la declaración de un periodo de cuarentena, cuya finalización inicial se rezago tras el eminente crecimiento en el número de contagios, hospitalizaciones y fallecimientos diarios.

Respecto al empleo, la pandemia provocó la pérdida de millones de estos por el cierre momentáneo o permanente de negocios o empresas en los diferentes sectores laborales (Yamin, 2020). Al ser este un factor del cual depende muchos otros como la compra de artículos de primera necesidad, el acceso a recursos que mejoran la salud, la evitación a exposiciones nocivas, entre otros, provocó que un

gran número de individuos experimentarían fuertes y largos periodos de estrés y otras adversidades psicológicas que pueden derivar en depresión (Douglas *et al.*, 2020).

El aumento ocurrido en el trastorno de igual manera se ha asociado a los efectos ocasionados por el aislamiento social. En la población en general, la interrupción de actividades educativas como sociales por la cuarentena produjo la existencia de una reducción de las conexiones e interacciones sociales principalmente entre aquellos individuos que viven solos. Esto trajo la producción de diferentes adversidades como el insomnio, una función inmunológica reducida, así como otras que se han visto asociadas con la depresión y el suicidio (Pietrabissa & Simpson, 2020). En grupos específicos de individuos como aquellos con afecciones de salud ya sean físicas o mentales, así como en los individuos de bajos recursos, con adicciones y que se encuentran en sistemas penitenciarios, el aislamiento social causó afecciones en la salud mental de estos, esto por la interrupción de los servicios o apoyos en el caso de los tres primeros, y por la pérdida de contacto total con seres queridos en el último de estos (Douglas *et al.*, 2020).

Adicional a estos aspectos, el prominente aumento producido en las tasas del trastorno durante la pandemia, también se puede adjudicar al desarrollo que hubo de este en los millones de profesionales de la salud de primera línea alrededor del mundo, esto como consecuencia de los diferentes eventos que presentaron o experimentaron, tales como: carga de trabajo, angustia psicológica, estrés, estigmatización y rechazo social, insomnio, duelo por la muerte de amigos, seres queridos o pacientes (Razu *et al.*, 2021; Robles *et al.*, 2020).

La pandemia por COVID-19 ciertamente representó ser un evento altamente relevante debido a la capacidad que tuvo esta de afectar a un gran número de aspectos como los antes mencionados, y parece que continuará afectando toda una gama de estos, esto en cientos de millones de individuos alrededor del mundo lo que producirá fuertes repercusiones sobre la salud mental. Es debido a ello que diferentes autores y organizaciones internacionales han mencionado que se

necesita con gran urgencia la toma de decisiones y acciones sostenibles para mejorar uno de los sistemas de salud más descuidados y con grandes desigualdades; el de la salud mental (Moreno *et al.*, 2020). Sin embargo, esto representa un enorme reto en países en donde existe una clara deficiencia de los gobiernos, así como por la oposición que puede presentarse por parte de aquellos que velan por sus intereses (Fuchs, 2020).

- **Los factores sociodemográficos y económicos.**

La implicación de factores sociodemográficos y económicos en la epidemiología del TDM es un aspecto que de manera clásica se toma en cuenta, esto en parte por la información que brinda sobre la presencia del trastorno en diferentes grupos de individuos, así como por el potencial que han demostrado tener ciertas especificaciones dentro de estos en el desarrollo del trastorno. El potencial de estas es tal que se han clasificado como factores de riesgo.

El potencial esta otorgado por las condiciones que cada uno de las especificaciones dota, las cuales están dadas por las complicaciones que estas proveen, por ejemplo, los individuos que experimentan las especificaciones de un bajo nivel educativo, un ingreso bajo y marginación, el factor de riesgo esta dado porque estos poseen estilos de afrontamiento más deficientes a los eventos de la vida, esto por una menor accesibilidad de recursos para afrontar los diferentes eventos de esta (Dagnino *et al.*, 2020).

En el caso de las especificaciones como no estar en una relación (separados, divorciados, solteros y viudos) y aquellos que migran. El factor de riesgo se debe en los primeros de estos a que dichos individuos experimentan un malestar psicológico por la reducción del apoyo social, financiero y emocional que ofrece la pareja (Grundström *et al.*, 2021). Y en el caso de los que migran, la discriminación, el racismo, diferencias culturales, la barrera del idioma, el no tener acceso a empleo y servicios (Kirmayer *et al.*, 2011), así como a otros aspectos que pueden presentarse entre las diferentes etapas de esta acción (antes, durante y después de la

migración) han conllevado a que este represente un factor de riesgo (Shekunov, 2016).

En los factores como la edad y el género, diferentes especificaciones de estos resultaron representar un factor de riesgo. En relación con la edad, el factor de riesgo que cierto rango de esta representa, se ha puntualizado que se debe a la fuerza de asociación con otros factores de este tipo (Schaakxs *et al.*, 2017). Por ejemplo, en la prevalencia y la incidencia la revisión mostró que sus tasas son mayores en adultos, el que este grupo de edad posea tasas más altas en estos indicadores y esto represente ser un factor de riesgo, se ha asociado a que estos individuos en su mayoría se ven expuestos a una mayor gama de otros factores de riesgo y de mayor impacto (trastorno de ansiedad, factores estresantes de la vida de carácter social y económico, etc.) (Fiske *et al.*, 2009).

En la carga de enfermedad, ser adulto joven ha resultado ser el factor de riesgo en este indicador, tal factor se ha mencionado que puede estar dado en parte a que este grupo de individuos experimentan una serie de complicaciones especialmente a la hora de buscar atención profesional en etapas tempranas de los padecimientos mentales, lo que conlleva a que no siempre reciban tratamiento hasta muchos años después del inicio de estos (Albert, 2015; Lu *et al.*, 2022). En el suicidio, de acuerdo con lo que mostraron los resultados, de igual manera ser adulto joven ha representado ser el factor de riesgo, adicionalmente el ser adolescente también resultó como tal. El que ambos grupos se relacionen como factores de riesgo se ha asociado a la posición social que estos tienen como a diferencias en el neurodesarrollo, aunque esta última se ha podido ver como el principal contribuyente. Estos individuos a diferencia de los adultos maduros y edades posteriores aún no concretan un desarrollo completo de todas las regiones de su cerebro, como es el caso de la CPF. Está se termina de desarrollar hasta cerca de los 25 años, por ello los individuos menores a esta edad no posean habilidades concretas del juicio y de toma de decisiones, lo que los hace ser más impulsivos en los actos que cometen (Arain *et al.*, 2013).

Respecto al factor sociodemográfico del género, el factor de riesgo que este representa en cada uno de los indicadores epidemiológicos puede estar dado por diferentes cuestiones. El que ser mujer represente ser un factor de riesgo para la prevalencia, incidencia y carga de enfermedad se ha asociado a que estas experimentan un mayor número y más severos eventos adversos que sus contrapartes masculinos, entre las adversidades se puede encontrar ser padre único, víctimas de violencia doméstica, menores oportunidades laborales, baja remuneración económica de los trabajos existentes, mayor responsabilidad sobre el cuidado del hogar y los hijos, y bajo apoyo social (Burki, 2020). Cabría mencionar, que el incremento de todas estas adversidades durante la emergencia sanitaria por COVID-19, se ha podido ver como uno de los posibles responsables del aumento de las tasas en las mujeres en el 2020 (Burki, 2020).

Adicional a esto, se ha aludido que tal dominancia también se debe a aspectos biológicos y psicológicos. En relación con lo biológico, las mujeres experimentan variaciones en los niveles de hormonas ováricas a lo largo de su vida, una de estas variaciones es la reducción del estradiol como de la progesterona en la fase folicular temprana y la menstruación. La reducción de dichas hormonas afectan sistemas circadianos, de neurotransmisión y neuroendocrinos, y su alteración se ha relacionado con el desarrollo de depresión en las mujeres y con la predominancia por parte de estas (Wharton *et al.*, 2012).

En lo psicológico, la predominancia de las mujeres en la prevalencia y la incidencia se ha podido asociar a que estas tienden a buscar ayuda médica, mientras que sus contrapartes masculinas no lo hacen, resultando esto así en menos diagnósticos para estos. Los hombres si llegan a buscar ayuda lo hacen en etapas graves del trastorno, las cuales se relacionan fuertemente con el suicidio y el consumo de sustancias (lo que genera mayor riesgo de cometer este acto). Este hecho da explicación a el porqué de la predominancia de este género sobre el suicidio (Shi *et al.*, 2021). El que los hombres no busquen ayuda se debe a que para estos buscarla o mostrar sentimientos resulta vergonzoso, puesto que va en contra de las expectativas sociales que se tiene hacia ellos. Así mismo, el que estos

expresen síntomas que no son realmente consistentes con los criterios del trastorno (como la agresión), también contribuye a la predominancia de las mujeres sobre la prevalencia y la incidencia, ya que los hombres al no presentar los síntomas comunes, no son diagnosticados (Shi *et al.*, 2021)

En la carga de enfermedad, la predominancia de las mujeres se ha podido asociar al estilo de afrontamiento que estas poseen, este se basa en la rumia, lo cual conduce a episodios más prolongados. Los hombres por el contrario, su estilo de afrontamiento es ser emocionalmente inexpresivos y buscar actividades con las cuales distraerse para olvidar los problemas (Wharton *et al.*, 2012).

Si bien es claro que los factores sociodemográficos y económicos se relacionan con las tasas de los indicadores epidemiológicos, el conocer que especificaciones de los diferentes factores predominan, resulta ser importante, ya que a partir de estos se puede conocer cuáles son las poblaciones que poseen mayores probabilidades de sufrir el trastorno (Llorente *et al.*, 2018). De igual manera el saber sobre la existencia de estos factores en los individuos que presentan el trastorno, se ha mencionado que posee una implicación clínica fundamental, puesto que ayudan a comprender el inicio, la recurrencia del trastorno y la heterogeneidad que se presenta en cada uno de estos, así mismo, conocerlos ayudan a poder realizar un abordaje completo en el tratamiento del individuo con intervenciones que sean enfocadas al perfil que este presenta y no solo abordar dicho tratamiento desde las manifestaciones sintomáticas (Dagnino *et al.*, 2020).

- **La falta de datos epidemiológicos del trastorno depresivo mayor en México.**

La búsqueda de literatura sobre la epidemiología del TDM a nivel global no representó un problema ciertamente; sin embargo, para México si resultó serlo. Este estuvo dado por la falta de datos específicos como recientes del trastorno. A pesar de que dicho problema se hizo evidente principalmente en la carga de enfermedad

y el suicidio, este de igual manera lo fue en los otros dos indicadores epidemiológicos, aunque en menor grado.

La falta de datos epidemiológicos en México puede asociarse a la baja detección de este padecimiento, la cual en parte puede estar dada por la reducción en la capacidad de acción de la salud mental comunitaria, esto como resultado del bajo presupuesto destinado a la salud mental, el cual solo corresponde al 2% del presupuesto dado para la salud en general (Berenzon Gorn *et al.*, 2013).

La presencia de barreras para acceder a la atención de la salud mental tales como: la inexistencia de esta por la ubicación geográfica, los costos que representa acceder a ella (Carmona-Huerta *et al.*, 2021), así como la estigmatización asociada a la depresión como al suicidio debido a diferencias culturales como sociales (Lagunes-Cordoba *et al.*, 2021; Villaseñor *et al.*, 2006), son factores que pueden estar contribuyendo a que no se detecten un gran número de casos, y por ende que no sean registrados.

A pesar de la cierta falta de datos en México y cuya existencia no se limita a este país, los datos encontrados aportan información sobre el crecimiento, alcance y la distribución del TDM en la población mexicana. No obstante, el bajo número de estos evidencian la necesidad de estudios epidemiológicos dirigidos a este trastorno.

7.2 Tratamientos del trastorno depresivo mayor.

La revisión de los tratamientos mostró que: 1) existe una extensa variedad de tratamientos, aunque con una predominancia por parte de los farmacológicos; 2) presentan una diversidad en sus características como el tiempo que tardan en generar una respuesta antidepressiva, en su eficacia, así como en el número y la gravedad de los efectos adversos; y 3) ambas clases de tratamientos a pesar de poseer diferentes mecanismos de acción, estos muestran como vía común final la inducción de cambios neuroplásticos.

- **La variedad de tratamientos.**

La revisión de los tratamientos antidepresivos mostró la existencia de un gran número de estos, esto demuestra lo imperativo que ha sido este tópico en la investigación del TDM. A pesar de la cifra, estos representaron un bajo número de ellos, y esta diferencia es más visible tomando en cuenta todos los tratamientos que se han implicado para tratar este trastorno y ya no solo a los que se emplean como monoterapias.

Ambas clases comprendieron una diversidad de tratamientos. Los de tipo farmacológico estuvieron dados por compuestos diseñados propiamente para el trastorno, por compuesto desarrollados para tratar otros padecimientos o que se emplean en otros procesos médicos, así como por compuestos provenientes de hongos y plantas (PS, el extracto de *Fraxinus rhynchophylla* Hance, la crisina y el CBD). El efecto terapéutico por estos últimos no es algo novedoso, varias enfermedades poseen tratamientos de este tipo (Bui & Nguyen, 2017; Lin *et al.*, 2020). En el tratamiento de la depresión el que este tipo de compuestos hallan demostrado tener una acción terapéutica, sin duda ha abierto la puerta en su caracterización para su uso en el ámbito clínico, así como en el diseño y el desarrollo de nuevos tratamientos.

A pesar del número de tratamientos de tipo farmacológico, este no ha sido el esperado. La falta de pruebas animales fehacientes para determinar el potencial antidepresivo y el disparo en el alza de los costos en investigación y desarrollo de medicamentos, son algunos de los principales factores que se pueden ver implicados en este aspecto (Yildirim *et al.*, 2016).

En el caso de los tratamientos no farmacológicos, la variedad de estos claramente resultó ser menor. Los tratamientos de esta clase comprendieron en su mayoría técnicas de estimulación cerebral. Este tipo de tratamientos si bien no fueron diseñados originalmente para tratar la depresión, estos ofrecen ser un grupo útil tanto en la depresión leve como en la grave, así como en aquella en la que se presenta una respuesta nula a otros tratamientos, como en la resistencia a ellos, algo que la mayoría de los fármacos no ha logrado hacer.

La psicoterapia y los probióticos fueron los otros tratamientos de esta clase. La primera de estas a pesar de ser considerado como una monoterapia, en su mayoría no es uno que se aplique de manera aislada, principalmente este se ve empleado en combinación con los demás tratamientos, ya sean de esta misma clase o de los de tipo farmacológico. Los fármacos de primera y segunda generación (IMAO, ATC, ISRS...) junto con la psicoterapia de hecho representan la primera línea de tratamiento de la depresión.

Por el lado de los probióticos estos llegaron a representar un nuevo enfoque en el tratamiento como en la etiología del TDM. Si bien este resulta ser prometedor, se ha mencionado que se requieren más investigaciones preclínicas y clínicas para su empleo (Inserra *et al.*, 2018). En relación con lo de la etiología, el que alteraciones en el sistema gastrointestinal conlleve a generar alteraciones del comportamiento, llevo a poner a este factor en uno de los primeros planos de la psiquiatría, puesto que puede arrojar a la luz eventos importantes relacionados con la fisiopatología que conducen al desarrollo de este trastorno como de varios otros (Inserra *et al.*, 2018).

En general ambas clases de tratamiento comprendieron la implicación de diferentes sistemas de neurotransmisión. La presencia de esto ha ayudado a demostrar que son múltiples los aspectos involucrados en la fisiopatología de este trastorno y que este no es el resultado únicamente de un desequilibrio en las concentraciones de monoaminas.

Ciertamente la existencia de un gran catálogo de tratamientos con diferencia en su mecanismo de acción, el efecto que este conlleva y sus efectos adversos pueden permitir llevar a cabo la elección del mejor de estos, esto claro en función de las características clínicas, bilógicas e incluso sociodemográficas del individuo (Simon & Perlis, 2010), es decir personalizar el tratamiento. La personalización de este, se piensa que puede tener enormes beneficios puesto que ayudaría cubrir las necesidades del individuo y así conducirlo a un estado de remisión lo más pronto posible; sin embargo, la personalización de este sigue siendo una tarea complicada (Simon & Perlis, 2010).

Pese a la existencia de la gran variedad de tratamientos y lo que esto puede ofrecer, más de la mitad de la población afectada no recibe tratamiento alguno, siendo los países pobres y subdesarrollados los más afectados (Wang *et al.*, 2007). Esto se debe a la existencia de barreras que impiden una atención eficaz, entre dichas barrera se puede encontrar la falta de recursos y de personal sanitario capacitado, la estigmatización de los trastornos mentales y la evaluación clínica inexacta (Evans-Lacko *et al.*, 2018). Por ello además de enfocarse y fortalecer el desarrollo de tratamientos, de igual manera se debería poner un énfasis en el acceso a ellos, ya que realmente no serviría de nada expandir el tipo y el número de tratamientos si estos no son accesibles.

- **Diversidad en el tiempo de aparición de la respuesta antidepresiva, su eficacia, y del número y gravedad de los efectos adversos de los tratamientos antidepresivos.**

Cada uno de los tratamientos descritos difirieron en las características de tiempo de respuesta, su eficacia, y el número y gravedad de los efectos adversos. En relación con el tiempo de respuesta se mostró que esta se puede desarrollar desde un par de horas hasta varias semanas después de la administración. Gran parte de los tratamientos descritos mostraron un tiempo de respuesta tardío (semanas a meses), solamente los PS, la ketamina, la escopolamina, el CBD y la TEC fueron los que presentaron un tiempo de respuesta rápido.

La aparición de una respuesta antidepresiva rápida ciertamente puede poseer grandes ventajas, puesto que esta restauraría rápidamente las alteraciones fisiológicas, evitando así que los individuos continúen experimentando los síntomas del trastorno. Así mismo, esta podría permitir una mejora sostenida y estable a largo plazo, una limitación de los efectos adversos y evitar episodios depresivos con síntomas duraderos o episodios recurrentes, además podría evitar el riesgo de cometer suicidio u otro tipo de actos autolesivos, los cuales son altamente frecuentes de suceder durante el transcurso del tiempo que tarda en aparecer una respuesta antidepresiva (Machado-Vieira *et al.*, 2008). Adicionalmente, el inicio

tardío también se ha podido asociar con costos financieros, puesto que este permite que aun siga presentándose un deterioro funcional, el cual limita las habilidades necesarias para trabajar, ser productivo y funcionar en varias actividades (Machado-Vieira *et al.*, 2008).

Debido a lo que conlleva la aparición de una respuesta antidepresiva rápida, la búsqueda o el desarrollo deberían estar impulsados por aquellos que cumplan dicha característica; sin embargo, esta tarea puede llegar a verse complicada por la aún existente incomprensión de la etiología del trastorno. Pese a ello, los tratamientos actuales con una respuesta antidepresiva rápida pueden servir de guía.

Respecto a la eficacia, pese a que esta se ha comprobado y estipulado en los diferentes tratamientos revisados, realmente el resultado varía ampliamente entre los individuos, esto sugiere que un individuo puede responder mejor a un tratamiento que a otro. Diversos factores se han relacionado con la variedad en la eficacia de los tratamientos, uno de ellos puede ser las distintas razones genéticas y epigenéticas involucradas en la etiología del trastorno del individuo (Menke & Binder, 2014).

El género ha sido otro de los principales factores que también está implicado en la variabilidad de la eficacia. Por ejemplo, en los ISRS se ha visto que estos presentan una mayor eficacia en las mujeres que en los hombres (Ma *et al.*, 2019), esto también ha resultado para la ketamina (Ponton *et al.*, 2021). Otros tratamientos como los ATC responden mejor en los hombres (Ma *et al.*, 2019) y otros como la TEC no muestran diferencias entre el género (Blanken *et al.*, 2023). Son varios los factores que se han relacionado con estas diferencias, entre ellas se encuentra la grasa corporal y la distribución del peso, la tasa de metabolismo hepático, el funcionamiento de las monoaminas cerebrales, el volumen plasmático, los niveles de proteína y actividad enzimática, el vaciamiento gástrico, la producción de ácido gástrico y el flujo sanguíneo (Sramek *et al.*, 2016), aunque uno de los más relevantes ha sido las hormonas gonadales (progesterona, estrógeno y testosterona) (Ma *et al.*, 2019; Sramek *et al.*, 2016).

La eficacia además de relacionarse con los anteriores factores, esta de igual manera depende de la planificación y desarrollo de un plan de implementación. Dicho plan consiste en una gran gama de intervenciones y actividades que se llevan a cabo para tratar de asegurar la eficacia del tratamiento, entre las intervenciones y actividades está el establecimiento de una alianza terapéutica, la evaluación psiquiátrica, la evaluación de la seguridad del paciente, la evaluación del deterioro funcional y la calidad de vida, la coordinación de la atención del paciente con otros especialistas, el monitoreo del estado psiquiátrico del paciente, la integración de mediciones durante el manejo, la mejora de la adherencia al tratamiento, la educación del paciente y sus familiares, y el establecimiento de un entorno adecuado para el paciente (Gelenberg *et al.*, 2010). Este último ha demostrado tener un papel indispensable en la eficacia del tratamiento, puesto que se ha visto que las circunstancias ambientales desfavorables no permiten que ocurra el establecimiento de una respuesta antidepressiva, ya que la existencia de este puede antagonizar la acción del tratamiento e incluso puede ser responsable de la resistencia a ellos (Branchi *et al.*, 2013; Kovacs *et al.*, 2014).

La presencia de la variedad en la eficacia ha llevado a que en la práctica clínica se emplee un enfoque de prueba y error, esto resulta en varias complicaciones para los individuos, puesto que estos pueden experimentar un sufrimiento prolongado o desarrollar experiencias negativas en cada uno de los intentos (Leuchter *et al.*, 2009). A través de la farmacogenética se ha estipulado que se puede evitar el enfoque de prueba y error, aunque esto solo en el caso del tratamiento farmacológico (Radosavljevic *et al.*, 2023); no obstante, resultaría funcional puesto que esta clase de tratamientos es la primera opción, y su adecuada elección podría evitar el empleo de tratamientos más agresivos o invasivos.

Por último, respecto a los efectos adversos, la gran mayoría de los tratamientos descritos presentaron una amplia gama de estos, siendo las náuseas, la diarrea, la disfunción eréctil, el dolor de cabeza, la hipertensión y el insomnio los más frecuentes de carácter leve y los psicomiméticos, disociativos, el abuso de

sustancias o del mismo fármaco y el comportamiento e ideación suicida los más frecuentes de carácter grave.

La aparición de los efectos adversos no es un carácter que sorprenda, ya que todo tipo de tratamiento empleado no solo para la depresión puede presentar este tipo de efectos. La presencia de estos puede estar dada por diferentes aspectos, en el caso de los fármacos, la mayoría se presentan debido a la variabilidad en la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) y la farmacodinámica (unión medicamento-receptor, mecanismo de acción y respuesta fisiológica) observada entre los individuos (Alomar, 2014). En los no farmacológicos, su presencia puede estar dada por la estimulación de las regiones aledañas o que tienen conexión con la región diana (Wu *et al.*, 2021), claro esto en el caso de las terapias de estimulación eléctrica (ECP, ENV, TEC y EMT).

Un punto importante sobre los efectos adversos es la frecuencia e intensidad con la que aparecen, ambas se ha visto que depende de igual manera del género y la edad (LeGates *et al.*, 2019), así también tiene una participación el peso, estar o no embarazada y la etapa de embarazo, niveles de creatina, presencia de alergias, la toma de otros medicamentos ya sean recetados o de venta libre, la presencia de otras afecciones médicas, así como de la raza, la etnia y el consumo de alcohol y tabaco (Alomar, 2014).

La importancia de los efectos adversos recae en que el número y la gravedad de estos se ve asociado con la adherencia o el abandono del tratamiento, y con ello a la deficiencia en el objetivo de alcanzarse una respuesta antidepresiva y la remisión del individuo (Braund *et al.*, 2021; van Servellen *et al.*, 2011). Los antidepresivos más nuevos mostraron hasta cierto punto menores efectos adversos y una menor gravedad de ellos. Adicionalmente, en estos se ha visto la presencia de menores tasas de abandono (Dubovsky, 2018), representando así una mejor opción. Por todo ello, los efectos adversos es un factor que debe contemplarse al momento de la administración de un tratamiento.

Pese a que no se puede evitar la presencia de los efectos adversos, se ha podido obtener beneficios de estos, por ejemplo, la presencia del efecto de sedación

que ocasionan ciertos antidepresivos es útil en pacientes con problemas de insomnio, además dichos efectos pueden resultar ser útiles como marcadores para la adecuación de la dosis (Cookson, 1993). Adicionalmente los efectos adversos a través del grado en que estos interfieren con el desarrollo de funciones diarias del individuo, se ha visto que pueden ayudar a predecir el resultado del tratamiento (Braund *et al.*, 2021).

- **Inducción de cambios neuroplásticos como fin común de los tratamientos antidepresivos.**

Ambos tipos de tratamientos descritos presentaron como vía común final la inducción de cambios neuroplásticos, los cuales conllevaban a revertir las alteraciones aberrantes presentes en diferentes regiones del cerebro, así como a la protección de estas, esto mediante una gama de mecanismos de acción.

Propiamente la neuroplasticidad se puede ver referida como la capacidad que tiene el SNC de llevar a cabo cambios adaptativos tanto estructurales (plasticidad estructural) como funcionales (plasticidad funcional) en respuesta a toda una gama de estímulos tanto internos como externos (Fuchs & Flügge, 2014).

La idea de la implicación de la neuroplasticidad como mediador del efecto antidepresivo surgió a partir de estudios de neuroimagen en los que se observaba una normalización en el volumen de diferentes regiones límbicas tras la aplicación crónica de antidepresivos (Czéh *et al.*, 2001; Pittenger & Duman, 2008). Los estudios *post mortem* de individuos con este trastorno (Ferrarelli, 2022), así como los modelos animales también aportaron gran evidencia clave para el establecimiento de esta postura. A través de estos últimos fue como se pudo identificar la serie de cascadas de cambios genéticos, moleculares y celulares implicados en el desarrollo de esta (Czéh *et al.*, 2001; Pittenger & Duman, 2008; Santarelli *et al.*, 2003).

A pesar de la evidencia que se le ha dado a la hipótesis, esta ha presentado ciertas discrepancias que han obstaculizado su aceptación como mediadora

principal del efecto antidepresivo, entre estas resalta la incongruencia en el tiempo que tarda en presentarse dicho efecto. En los AMT como en varios otros tratamientos se mostró que este tarda varias semanas en presentarse, mientras que, en otros como los PS, la ketamina, la escopolamina, el CBD y la TEC, su aparición ocurre en cuestión de horas o días algo que parecía ser incongruente con el tiempo que tardan en ocurrir los cambios neuroplásticos. No obstante, se ha evidenciado que los procesos de neuroplasticidad también preceden al efecto antidepresivo rápido de estos.

En los tratamientos de acción rápida, a diferencia de los otros, siguen mecanismos que les permiten desencadenar los procesos de neuroplasticidad rápidamente. En el caso de la ketamina se ha hipotetizado que la rapidez de su efecto está dada por la potenciación sináptica resultante del aumento en la actividad de los AMPAR y su relación con el rendimiento de los NMDAR (Machado-Vieira *et al.*, 2008). En la TEC al tener entre su mecanismo de acción una parte similar al de la ketamina (Li *et al.*, 2020), la rapidez de su efecto también puede estar dada de manera similar. El que la rapidez del efecto antidepresivo de estos dos tratamientos se vea relacionado con los NMDAR y AMPAR, ciertamente sugiere la modulación estos receptores como una diana potencial para buscar o desarrollar tratamientos de acción rápida.

Además del interés que puede surgir por los receptores glutamatérgicos, la inducción de cambios neuroplásticos directamente también han podido ser una opción. De hecho ha habido buenos resultados antidepresivos tras la administración directa de BDNF en modelos animales, aunque en el entorno clínico no ha resultado ser útil realmente (Pittenger & Duman, 2008).

La neuroplasticidad aun cuando no se ha podido estipular como completa responsable del efecto antidepresivo, especialmente en los tratamientos de acción rápida (Autry *et al.*, 2011), la hipótesis alrededor de esta ha resultado ser la más plausible y completa que cualquiera de las otras que se han planteado.

7.3 Modelos de estudio del trastorno depresivo mayor.

La revisión de los biomodelos mostró que: 1) existe una extensa variedad de estos con diferentes enfoques metodológicos; 2) logran simular diferentes síntomas del trastorno; y 3) estos presentan diferentes fortalezas como debilidades.

- **La variedad de modelos animales.**

La revisión de este último tópico comprendió un gran número de biomodelos, aunque de igual manera que en el caso de los tratamientos, este puede considerarse relativamente pequeño. No obstante, a partir del número descrito, se puede reflejar la gran variedad que existe, lo que resulta ser excelente, ya que esta permite buscar y dar respuestas a diferentes preguntas del trastorno.

Las diferentes clases comprendieron en si un enfoque metodológico en cada una de ellas, gran número de los biomodelos se basaron en el enfoque de la aplicación de factores estresantes ya fuese durante el período de desarrollo o durante la edad adulta. Otros enfoques estuvieron basados en otras etiologías del trastorno o mediante alteraciones de manera directa del eje HPA, del sistema inmune y de regiones o circuitos cerebrales. Ciertamente cada uno de los enfoques permite estudiar el trastorno desde un aspecto específico relacionado con este, por ejemplo, los modelos basados en estresores específicamente los que se aplican durante una etapa temprana de la vida, permiten examinar el efecto de la exposición a eventos y experiencias adversas durante esta etapa (la cual es crítica para el desarrollo de los individuos) y la relación de esta en el desarrollo de trastornos mentales en etapas posteriores de la vida. Otros modelos como los basados en lesiones cerebrales y en los que se emplean manipulaciones genéticas, permiten examinar el papel de regiones o conexiones específicas del cerebro.

Independientemente del modelo, estos son un medio esencial para poder estudiar las vías moleculares como celulares implicadas en la fisiopatología del trastorno, así como para esclarecer la participación de circuitos neuronales de

manera más precisa, algo que resulta complicarse a través de otros tipos de estudios como los de neuroimagen y de tejido cerebral *post mortem*, esto por la presencia de aspectos como tratamiento previo, el tiempo que el individuo lleva o llevaba con el trastorno, el número de EPD y el tamaño de la muestra (Pilmeyer *et al.*, 2022; Pryce *et al.*, 2005). Específicamente para el caso de los estudios con tejido cerebral, el pH de este, el estado de agonía del individuo y el intervalo *post mortem* son factores que complican el cometido (Lewis, 2002).

Los biomodelos además de su participación en la investigación de la patología del trastorno, también han ayudado en la evaluación como en el desarrollo o búsqueda de terapias (esto a través de la identificación de posibles dianas), así como de biomarcadores que resulten ser realmente útiles ya no solo para el diagnóstico del trastorno, sino también de aquellos que permitan ayudar a determinar la gravedad de los síntomas (Nandam *et al.*, 2020). La predicción de la respuesta a los tratamientos, así como de recaída e incluso de recurrencia, son otros aspectos en los que lo modelos pueden ayudar (Kennis *et al.*, 2020; Korgaonkar *et al.*, 2020).

A pesar de lo que los biomodelos han provisto, ha habido escepticismo debido a las dificultades que existen en el modelado de los síntomas del trastorno (lo cual se discute más adelante), y dicha dificultad aumenta por la naturaleza subjetiva de estos y por la falta de criterios de diagnóstico completamente definidos. Sin embargo, desde hace unos años estos se han perfeccionado para cubrir varios aspectos de este, pudiendo asemejar lo más cercano a la condición humana (Nestler & Hyman, 2010). Específicamente a través de los biomodelos, se busca recapitular alteraciones moleculares, fisiológicas, anatómicas y comportamientos depresivos particulares y no el trastorno en su totalidad (Gottesman & Gould, 2003).

- **La imitación de los síntomas.**

Los biomodelos descritos han logrado simular en conjunto un gran número de los síntomas del trastorno, específicamente siete de nueve, siendo estos el

estado de ánimo deprimido, la anhedonia, los cambios en el apetito, los trastornos del sueño, los cambios psicomotores, la disminución de la energía y la capacidad limitada para pensar y concentrarse. Adicional a estos síntomas base del trastorno, los biomodelos han logrado capturar aspectos como la ansiedad, la apatía, y el comportamiento del deterioro social (APA, 2013).

La inutilidad o culpa y el pensamiento suicida son los síntomas que ningún biomodelo ha logrado capturar. Estos han sido considerados altamente complicados e incluso imposibles de reproducir en animales no humanos. De hecho ambos síntomas han llegado a ser referidos como puramente humanos (Krishnan & Nestler, 2011) especialmente el del suicidio, puesto que este se ve ligado a la presencia de dos aspectos únicos de estos; la autoconciencia y el sufrimiento psicológico, la limitación de estos aspectos a nosotros se ha asociado al gran desarrollo de la corteza cerebral y la consecuente capacidad de procesar información compleja (Comai & Gobbi, 2016). La autoconciencia hace referencia a la capacidad de recibir y comprender la individualidad y la personalidad de uno mismo, y el sufrimiento psicológico se refiere a una sensación desagradable de origen psicológico en la que se evocan emociones intensamente negativas (vergüenza, culpa, ira, etc.) (Comai & Gobbi, 2016).

De manera individual cada uno de los biomodelos ha llegado a simular diferentes síntomas, además de diferir entre ellos, esto de igual manera ocurre dentro de estos. Factores como el sexo y la especie/cepa del animal se ven como responsables de dicha diferencia (Ma *et al.*, 2019).

Las variaciones en la imitación de los síntomas ciertamente representan un beneficio, dado que, dependiendo del enfoque que se tenga en la investigación, la captura o no de cierto síntoma en relación con alguno de los enfoques metodológicos puede permitir elegir el uso de uno u otro modelo o incluso tener en cuenta la combinación de ellos. Ejemplo de lo anterior es que, si se tiene una investigación impulsada por el deterioro cognitivo y su relación con el estrés, el modelo UCMS resulta ser probablemente el más favorable para el trabajo.

Un aspecto que también resulta clave discutir en relación con los síntomas es su evaluación. Si bien la captura de los síntomas del trastorno por parte de los biomodelos se ha demostrado a partir de diferentes pruebas de comportamiento, existen ciertas discrepancias en la evaluación de estos, especialmente en aquellos que no son evidentemente análogos a los síntomas humanos, siendo estos los síntomas centrales. En relación con la anhedonia, se ha mencionado que las pruebas empleadas para su determinación especialmente las que se basan en decidir entre dos opciones siendo una de ellas gratificante (agua con sacarosa en el caso de roedores y alimento preferido en el caso de PNH), no son pruebas ciertamente fiables, puesto que los cambios observados son pequeños, además de que varios factores metodológicos como la duración de la prueba, el tiempo que el animal estuvo sin agua o alimento previo a su realización y la concentración del soluto se ven implicados en los resultados (Tordoff & Bachmanov, 2002). En el caso de los roedores el paradigma de autoestimulación se ha descrito como una mejor opción, esto debido a que permite al animal esforzarse para recibir la recompensa y no se limita solamente a una preferencia gustativa. Este paradigma consiste en que el animal se autoestime cada vez que este active un mecanismo, el cual genera una descarga eléctrica en áreas del cerebro que median la recompensa, esto mediante electrodos que son implantados (Söderlund & Lindskog, 2018).

Respecto al síntoma del estado de ánimo deprimido, la situación se muestra más compleja especialmente en el caso de los roedores. En términos conductuales este síntoma se expresa en dichos animales a través de un comportamiento similar a la desesperación e irritabilidad, las otras características del síntoma como el sentimiento de vacío y de tristeza se ha mencionado de igual manera que no se pueden simular en animales no humanos. La complejidad en la evaluación del estado de ánimo deprimido surge igualmente por las pruebas empleadas, la FST y la TST. Ambas pruebas además de haber sido marcadas como estándares de oro para la detección de nuevos componentes con acción antidepresiva, también se les ha remarcado como tal para la evaluación de este comportamiento. No obstante, en las últimas décadas su uso ha recibido una gran variedad de críticas, entre ellas se destaca que estas no capturan un comportamiento de desesperación a través de la

inmovilidad, sino que esta refleja un comportamiento adaptativo cuyo fin en este caso es la conservación de la energía del animal (Petković & Chaudhury, 2022). Adicionalmente a estas pruebas se les ha adjudicado diferentes factores que de igual manera interfieren con sus resultados, algunos de estos pueden ser la generación de un estrés significativo en el animal, la presencia de hipotermia en la FST y el tipo de cepa empleada (Petković & Chaudhury, 2022).

- **Las fortalezas y limitaciones de los modelos animales.**

Los diferentes biomodelos presentaron un propio conjunto de fortalezas como de limitaciones, las cuales se vio que pueden estar dadas por factores metodológicos, por las características del animal empleado, por la naturaleza del modelo, así como por otros aspectos que se resultan ser específicos de cada uno.

Independientemente del tipo de fortaleza o limitación, el tomar en cuenta cada una de ellas resulta necesario para poder emplearlas de manera efectiva en la investigación del trastorno. Así mismo, su contemplación de igual manera que en el caso de los síntomas puede permitir llevar a cabo una correcta elección del biomodelo de acuerdo con el enfoque de la investigación, así como para la planificación del estudio, esto resulta necesario, ya que llevar a cabo tales acciones omitiendo su presencia puede resultar muy probablemente en inconvenientes o problemas que entorpezcan el estudio o incluso que pongan en duda los resultados obtenidos.

Además de las fortaleza y limitaciones que cada modelo posee, el cumplimiento de los criterios de validación y el grado con el que lo hacen es otro aspecto que también ha sido referido como una fortaleza o limitación para estos. Los criterios de validación son un grupo de pautas que ayudan a determinar la credibilidad y la eficiencia de un modelo animal, los criterios principalmente empleados son el de validez aparente, el de validez predictiva, el de validez de construcción y el de validez etiológica (Nestler & Hyman, 2010; Willner, 1984).

El criterio de validez aparente hace referencia a que debe existir una similitud entre el fenotipo conductual y los síntomas del trastorno; el de predictiva a que debe presentarse una mejora o una atenuación de los comportamientos en los animales cuando se les administra un tratamiento clínicamente efectivo; el de construcción a que los cambios o alteraciones neurobiológicas que ocurren en individuos con el trastorno también deben presentarse en los animales, por último, respecto al de validez etiológica, este hace referencia a que el desarrollo del trastorno debe estar relacionado a eventos que se sabe que están involucrados en la aparición del trastorno en el ser humano (Nestler & Hyman, 2010; Willner, 1984). Cabe mencionar que los criterios han sufrido diferentes replantaciones como la hecha por Belzung & Lemoine (2011), la cual está hecha desde el marco de la diátesis-estrés, y presenta los criterios de validez homóloga, validez patogénica y validez mecánica, y replantea el significado de los criterios de validez aparente y predictiva. El empleo de unos u otros ciertamente es un tema de discusión que escapa de este trabajo.

De los modelos descritos, en general los que se basan en la inducción de estresores se han destacado sobre los otros, ya que estos parecen poseer un buen cumplimiento de todos los criterios. Respecto al criterio de validez aparente, estos llegan a recrear una dimensión más amplia de los síntomas. En relación con los criterios de validez predictiva y de construcción, los animales presentan una clara atenuación de los comportamientos cuando se les administra antidepresivos como los ISRS e IRSN y varias alteraciones que se presentan en los humanos como la hiperactividad del eje HPA, altos niveles de GC, cambios morfológicos en regiones como el hipocampo, la CPF y la amígdala, también se hacen presentes en estos. Por último, respecto al de etiología, como se describió en su momento el estrés ha demostrado tener una fuerte relación con la depresión (Pittenger & Duman, 2008).

A pesar de la jerarquía que se les puede dar a los modelos mediante todos estos criterios, realmente no existen pautas comunes y específicas para determinar el grado con el que estos se cumplen (van der Staay *et al.*, 2009). Por ello hasta el momento, la determinación de si estos tienen o no una buena validez en cualquiera de los criterios, es una acción que se hace de manera subjetiva.

Adicionalmente a los criterios de validación, se ha mencionado que también debe contemplarse para la elección del modelo, aspectos como: la transferibilidad de la información entre el modelo y la especie objetivo, la uniformidad genética de los organismos, el conocimiento previo de las propiedades biológicas de estos, el costo y su disponibilidad, la generalización de los resultados, la facilidad y adaptabilidad del organismo a la manipulación experimental, las consecuencias ecológicas y las implicaciones éticas (Davidson *et al.*, 1987).

8. CONCLUSIONES.

El presente trabajo proporcionó una revisión extensa del panorama epidemiológico tanto a nivel global como nacional, así como de los tratamientos y biomodelos empleados en el estudio e investigación del TDM.

En relación con la epidemiología, este trastorno mostró afectar a millones de individuos alrededor del mundo. Así mismo, que este ha tenido un fuerte crecimiento en su prevalencia, su incidencia, su carga de enfermedad y su mortalidad. Y que partir del año 2020 estos parámetros presentaron un acelerado crecimiento en comparación con años anteriores, quizás por el efecto de la pandemia por COVID-19. De igual manera se mostró que determinadas características sociodemográficas y económicas se ven relacionadas con mayores tasas en los diferentes indicadores epidemiológicos. No obstante, estas afirmaciones se complican para México por la falta de información sobre este trastorno.

En cuanto a los tratamientos y biomodelos, estos resultaron ser numerosos, esto tomando en cuenta las opciones ya existentes y los que se encuentran en investigación o desarrollo. Los tratamientos estuvieron clasificados por dos clases en general, los de tipo farmacológico y los no farmacológicos. En ambas clases, los diferentes tratamientos presentaron una diversidad respecto a su mecanismo de acción, su eficacia, el tiempo de aparición de una respuesta antidepresiva y en sus efectos adversos. En el caso de los biomodelos, estos resultaron en diferentes clases en función del enfoque metodológico empleado para su desarrollo. Cada uno de estos independientemente del modelo mostraron ser capaces de simular diferentes aspectos y características del trastorno.

Si bien se encontró un extenso número de tratamientos y biomodelos disponibles en investigación o desarrollo, ninguno ha resultado ser completamente funcional para sus cometidos. No obstante, cada una de las opciones posee ciertas características que son aprovechables. En el caso del tratamiento las diferencias entre esas características pueden permitir tratar a un individuo de acuerdo con las particularidades que presenta su trastorno, y en el caso de los biomodelos permitir estudiar aspectos específicos de este, ya que pueden ofrecer cualidades únicas.

Conclusión personal.

El estudio de los trastornos mentales es un aspecto que ha resultado ser importante, en especial por lo que estos llegan a representar. En virtud de este trabajo se es claro lo que representa el TDM, esto tanto para los individuos que lo padecen como para la comunidad médica y científica. Para los primeros, este es una enfermedad que provoca un severo malestar y sufrimiento mental, el cual es capaz de afectar de manera significativa su vida en diferentes aspectos, y para la comunidad médica y científica, este es un trastorno altamente complejo y multifactorial, que es complicado de detectar, de tratar, así como de estudiar sus diferentes líneas (diagnóstico, etiología, epidemiología, tratamiento, etc.).

En relación con mi experiencia en la realización de este trabajo, su desarrollo resultó ser complicado debido a la gran cantidad de información encontrada y revisada, esto a pesar de que se estableció y siguió una estrategia de búsqueda. Esto mismo ayudo como motivación para continuar con el desarrollo y culminación de este, puesto que sabemos que este tendrá entre sus cometidos servir de guía o como medio de consulta inicial para la elaboración de trabajos futuros sobre el TDM o relacionados con él.

9. REFERENCIAS.

- Agudelo-Botero, M., Giraldo-Rodríguez, L., Rojas-Russell, M., González-Robledo, M. C., Balderas-Miranda, J. T., Castillo-Rangel, D., & Dávila-Cervantes, C. A. (2021). Prevalence, incidence and years of life adjusted for disability due to depressive disorders in Mexico: Results of the Global Burden of Disease Study 2019. *Journal of Affective Disorders Reports*, 6, 100206. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100206>
- Ahmedani, B. K., & Vannoy, S. (2014). National Pathways for Suicide Prevention and Health Services Research. *American Journal of Preventive Medicine*, 47(3, Supplement 2), S222-S228. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2014.05.038>
- Akhtar-Danesh, N., & Landeen, J. (2007). Relation between depression and sociodemographic factors. *International Journal of Mental Health Systems*, 1, 4. <https://doi.org/10.1186/1752-4458-1-4>
- Alarcón, G. (2012). Functional anatomy and physiology of the hippocampus. En A. Valentín & G. Alarcón (Eds.), *Introduction to Epilepsy* (pp. 37-39). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139103992.010>
- Albert, P. R. (2015). Why is depression more prevalent in women? *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 40(4), 219-221. <https://doi.org/10.1503/jpn.150205>
- Allison, S., Roeger, L., Martin, G., & Keeves, J. (2001). Gender differences in the relationship between depression and suicidal ideation in young adolescents. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 35(4), 498-503. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2001.00927.x>
- Alomar, M. J. (2014). Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharmaceutical Journal: SPJ*, 22(2), 83-94. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.02.003>
- Alshammari, T. K., Alghamdi, H., Alkhader, L. F., Alqahtani, Q., Alrasheed, N. M., Yacoub, H., Alnaem, N., AlNakiyah, M., & Alshammari, M. A. (2020). Analysis of the molecular and behavioral effects of acute social isolation on rats.

- Behavioural Brain Research, 377, 112191.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112191>
- American Association of Suicidology [AAS]. (2019). Facts and Statistics. Recuperado el 25 de junio, 2022, de <https://suicidology.org/facts-and-statistics/>
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.).
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.).
- Anand, K. S., & Dhikav, V. (2012). Hippocampus in health and disease: An overview. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 15(4), 239-246.
<https://doi.org/10.4103/0972-2327.104323>
- Anderson, R. J., Frye, M. A., Abulseoud, O. A., Lee, K. H., McGillivray, J. A., Berk, M., & Tye, S. J. (2012). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: Efficacy, safety and mechanisms of action. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(8), 1920-1933.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.06.001>
- Apps, M. A. J., Rushworth, M. F. S., & Chang, S. W. C. (2016). The Anterior Cingulate Gyrus and Social Cognition: Tracking the Motivation of Others. *Neuron*, 90(4), 692-707. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.04.018>
- Arain, M., Haque, M., Johal, L., Mathur, P., Nel, W., Rais, A., Sandhu, R., & Sharma, S. (2013). Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 449-461. <https://doi.org/10.2147/NDT.S39776>
- Arroll, B., Macgillivray, S., Ogston, S., Reid, I., Sullivan, F., Williams, B., & Crombie, I. (2005). Efficacy and Tolerability of Tricyclic Antidepressants and SSRIs Compared With Placebo for Treatment of Depression in Primary Care: A Meta-Analysis. *Annals of Family Medicine*, 3(5), 449-456.
<https://doi.org/10.1370/afm.349>

- Artin, H., Zisook, S., & Ramanathan, D. (2021). How do serotonergic psychedelics treat depression: The potential role of neuroplasticity. *World Journal of Psychiatry*, 11(6), 201-214. <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i6.201>
- Audet, M.-C., & Anisman, H. (2013). Interplay between pro-inflammatory cytokines and growth factors in depressive illnesses. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2013.00068>
- Autry, A. E., Adachi, M., Nosyreva, E., Na, E. S., Los, M. F., Cheng, P., Kavalali, E. T., & Monteggia, L. M. (2011). NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature*, 475(7354), 91-95. <https://doi.org/10.1038/nature10130>
- Bachmann, S. (2018). Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(7), Article 7. <https://doi.org/10.3390/ijerph15071425>
- Bains, N., & Adbijadid, S. (2021). Major Depressive Disorder—StatPearls—NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559078/#>
- Banks, M. I., Zahid, Z., Jones, N. T., Sultan, Z. W., & Wenthur, C. J. (2021). Catalysts for change: The cellular neurobiology of psychedelics. *Molecular Biology of the Cell*, 32(12), 1135-1144. <https://doi.org/10.1091/mbc.E20-05-0340>
- Barkus, C. (2013). Genetic mouse models of depression. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 14, 55-78. https://doi.org/10.1007/7854_2012_224
- Barr, A. M., Markou, A., & Phillips, A. G. (2002). A 'crash' course on psychostimulant withdrawal as a model of depression. *Trends in Pharmacological Sciences*, 23(10), 475-482. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(02\)02086-2](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(02)02086-2)
- Bartlett, P. C., & Judge, L. J. (1997). The role of epidemiology in public health. *Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics)*, 16(2), 331-336. <https://doi.org/10.20506/rst.16.2.1020>
- Belló, M., Puentes-Rosas, E., & Medina-Mora, M. E. (2005). Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en México. *Salud Pública de México*, 47. <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/4683>

- Belzung, C., & Lemoine, M. (2011). Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders: Focus on anxiety disorders and depression. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*, 1, 9. <https://doi.org/10.1186/2045-5380-1-9>
- Benasi, G., Guidi, J., Offidani, E., Balon, R., Rickels, K., & Fava, G. A. (2018). Benzodiazepines as a Monotherapy in Depressive Disorders: A Systematic Review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 87(2), 65-74. <https://doi.org/10.1159/000486696>
- Benjet, C., Borges, G., Medina-Mora, M. E., Fleiz-Bautista, C., & Zambrano-Ruiz, J. (2004). La depresión con inicio temprano: Prevalencia, curso natural y latencia para buscar tratamiento. *Salud Pública de México*, 46(5), 417-424.
- Berenzon Gorn, S., Saavedra Solano, N., Medina-Mora Icaza, M. E., Aparicio Basaurí, V., & Galván Reyes, J. (2013). Evaluación del sistema de salud mental en México: ¿hacia dónde encaminar la atención? <https://doi.org/10.1590/S1020-49892013000400003>
- Berger, S., Gureczny, S., Reisinger, S. N., Horvath, O., & Pollak, D. D. (2019). Effect of Chronic Corticosterone Treatment on Depression-Like Behavior and Sociability in Female and Male C57BL/6N Mice. *Cells*, 8(9), Article 9. <https://doi.org/10.3390/cells8091018>
- Bettio, L. E. B., Cunha, M. P., Budni, J., Pazini, F. L., Oliveira, Á., Colla, A. R., & Rodrigues, A. L. S. (2012). Guanosine produces an antidepressant-like effect through the modulation of NMDA receptors, nitric oxide–cGMP and PI3K/mTOR pathways. *Behavioural Brain Research*, 234(2), 137-148. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.06.021>
- Bian, Y., Ma, Y., Ma, Q., Yang, L., Zhu, Q., Li, W., & Meng, L. (2021). Prolonged Maternal Separation Induces the Depression-Like Behavior Susceptibility to Chronic Unpredictable Mild Stress Exposure in Mice. *BioMed Research International*, 2021, 6681397. <https://doi.org/10.1155/2021/6681397>
- Blanken, M. A. J. T., Oudega, M. L., Hoogendoorn, A. W., Sonnenberg, C. S., Rhebergen, D., Klumpers, U. M. H., Van Diermen, L., Birkenhager, T., Schrijvers, D., Redlich, R., Dannlowski, U., Heindel, W., Coenjaerts, M., Nordanskog, P., Oltedal, L., Kessler, U., Frid, L. M., Takamiya, A., Kishimoto,

- T., ... Dols, A. (2023). Sex-specifics of ECT outcome. *Journal of Affective Disorders*, 326, 243-248. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.12.144>
- Bobes, J., Saiz-Ruiz, J., & Pérez, V. (2019). Barreras para la recuperación completa en la depresión mayor: Estudio transversal multicéntrico en la práctica clínica. Estudio RECORD. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 12(3), 141-150. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.10.002>
- Bombin, I., Arango, C., Mayoral, M., Castro-Fornieles, J., Gonzalez-Pinto, A., Gonzalez-Gomez, C., Moreno, D., Parellada, M., Baeza, I., Graell, M., Otero, S., Saiz, P. A., & Patiño-Garcia, A. (2008). DRD3, but not COMT or DRD2, genotype affects executive functions in healthy and first-episode psychosis adolescents. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 147B(6), 873-879. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30710>
- Borges, G., Garcia, J. A., Pirkis, J., Spittal, M. J., & Lopez-Arellano, O. (2021). Suicide After and During the COVID-19 Pandemic in Mexico City (SSRN Scholarly Paper ID 3879041). Social Science Research Network. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3879041>
- Borges, G., Rosovsky, H., Gómez, C., & Gutiérrez, R. (1996). Epidemiología del suicidio en México de 1970 a 1994. <http://repositorio.inprf.gob.mx/handle/123456789/4928>
- Branchi, I., Santarelli, S., Capoccia, S., Poggini, S., D'Andrea, I., Cirulli, F., & Alleva, E. (2013). Antidepressant treatment outcome depends on the quality of the living environment: A pre-clinical investigation in mice. *PLoS One*, 8(4), e62226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062226>
- Braund, T. A., Tillman, G., Palmer, D. M., Gordon, E., Rush, A. J., & Harris, A. W. F. (2021). Antidepressant side effects and their impact on treatment outcome in people with major depressive disorder: An iSPOT-D report. *Translational Psychiatry*, 11(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01533-1>
- Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., Iwata, N., Karam, A. N., Kaur, J., Kostyuchenko, S., Lépine, J.-P., Levinson, D., Matschinger, H., Mora, M. E.

- M., Browne, M. O., Posada-Villa, J., ... Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, 9(1), 90. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-90>
- Bui, T. T., & Nguyen, T. H. (2017). Natural product for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 28(5), 413-423. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2016-0147>
- Burki, T. (2020). The indirect impact of COVID-19 on women. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(8), 904-905. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30568-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30568-5)
- Burton, R. (1857). *The anatomy of melancholy*. JW Moore.
- Cabello-Rangel, H., Márquez-Caraveo, M. E., & Díaz-Castro, L. (2020). Suicide Rate, Depression and the Human Development Index: An Ecological Study From Mexico. *Frontiers in Public Health*, 8, 781. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.561966>
- Camargo, A., Dalmagro, A. P., Delanogare, E., Fraga, D. B., Wolin, I. A. V., Zeni, A. L. B., Brocardo, P. S., & Rodrigues, A. L. S. (2022). Guanosine boosts the fast, but not sustained, antidepressant-like and pro-synaptogenic effects of ketamine by stimulating mTORC1-driven signaling pathway. *European Neuropsychopharmacology*, 57, 15-29. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.12.010>
- Carmona-Huerta, J., Durand-Arias, S., Rodriguez, A., Guarner-Catalá, C., Cardona-Muller, D., Madrigal-de-León, E., & Alvarado, R. (2021). Community mental health care in Mexico: A regional perspective from a mid-income country. *International Journal of Mental Health Systems*, 15, 7. <https://doi.org/10.1186/s13033-020-00429-9>
- Cerecero-García, D., Macías-González, F., Arámburo-Muro, T., & Bautista-Arredondo, S. (2020). Síntomas depresivos y cobertura de diagnóstico y tratamiento de depresión en población mexicana. *Salud Pública de México*, 62(6, Nov-Dic), Article 6, Nov-Dic. <https://doi.org/10.21149/11558>
- Chaki, S., Ago, Y., Palucha-Paniewiera, A., Matrisciano, F., & Pilc, A. (2013). mGlu2/3 and mGlu5 receptors: Potential targets for novel antidepressants.

Neuropharmacology, 66, 40-52.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.05.022>

Chareyron, L. J., Lavenex, P. B., Amaral, D. G., & Lavenex, P. (2011). Stereological Analysis of the Rat and Monkey Amygdala. *The Journal of comparative neurology*, 519(16), 3218-3239. <https://doi.org/10.1002/cne.22677>

Chaudhury, P. K., Deka, K., & Chetia, D. (2006). Disability associated with mental disorders. *Indian Journal of Psychiatry*, 48(2), 95-101. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.31597>

Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2017). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204-7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>

Choi, K. W., Na, E. J., Fava, M., Mischoulon, D., Cho, H., & Jeon, H. J. (2018). Increased adrenocorticotrophic hormone (ACTH) levels predict severity of depression after six months of follow-up in outpatients with major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 270, 246-252. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.09.047>

Claudino, F. C. de A., Gonçalves, L., Schuch, F. B., Martins, H. R. S., & da Rocha, N. S. (2020). The Effects of Individual Psychotherapy in BDNF Levels of Patients With Mental Disorders: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 445. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00445>

Conn, P. M. (2016). *Conn's Translational Neuroscience*. Academic Press.

Contreras, M. L., & Cervantes, C. A. D. (2018). Adolescentes en riesgo: Factores asociados con el intento de suicidio en México. *Revista Gerencia y Políticas de Salud*, 17(34), 1.

Comai, S., & Gobbi, G. (2016). Translational research in suicide: is it possible to study suicide in animal models?. *Understanding suicide: From diagnosis to personalized treatment*, 177-188.

Conway, C. R., & Xiong, W. (2018). The Mechanism of Action of Vagus Nerve Stimulation in Treatment-Resistant Depression: Current Conceptualizations.

- The Psychiatric Clinics of North America, 41(3), 395-407.
<https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.005>
- Cookson, J. (1993). Side-effects of antidepressants. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 20, 20-24.
- Corcoran, C. D., Thomas, P., Phillips, J., & O'Keane, V. (2006). Vagus nerve stimulation in chronic treatment-resistant depression: Preliminary findings of an open-label study. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 189, 282-283. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.105.018689>
- Cueto-Escobedo, J., Andrade-Soto, J., Lima-Maximino, M., Maximino, C., Hernández-López, F., & Rodríguez-Landa, J. F. (2020). Involvement of GABAergic system in the antidepressant-like effects of chrysin (5,7-dihydroxyflavone) in ovariectomized rats in the forced swim test: Comparison with neurosteroids. *Behavioural Brain Research*, 386, 112590. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112590>
- Cui, R. (2015). Editorial: A Systematic Review of Depression. *Current Neuropharmacology*, 13(4), 480. <https://doi.org/10.2174/1570159x1304150831123535>
- Czéh, B., Michaelis, T., Watanabe, T., Frahm, J., de Biurrun, G., van Kampen, M., Bartolomucci, A., & Fuchs, E. (2001). Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(22), 12796-12801. <https://doi.org/10.1073/pnas.211427898>
- Dagnino, P., Ugarte, M. J., Morales, F., González, S., Saralegui, D., & Ehrental, J. C. (2020). Risk Factors for Adult Depression: Adverse Childhood Experiences and Personality Functioning. *Frontiers in Psychology*, 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2020.594698>
- Davidson, M., Lindsey, J., & Davis, J. (1987). Requirements and selection of an animal model. *Israel journal of medical sciences*, 23(6). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3312096/>

- de Jonge, P., Conradi, H. J., Kaptein, K. I., Bockting, C. L. H., Korf, J., & Ormel, J. (2010). Duration of subsequent episodes and periods of recovery in recurrent major depression. *Journal of Affective Disorders*, 125(1), 141-145. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.12.013>
- de Vos, C. M. H., Mason, N. L., & Kuypers, K. P. C. (2021). Psychedelics and Neuroplasticity: A Systematic Review Unraveling the Biological Underpinnings of Psychedelics. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2021.724606>
- Demyttenaere, K., Bruffaerts, R., Posada-Villa, J., Gasquet, I., Kovess, V., Lepine, J. P., Angermeyer, M. C., Bernert, S., de Girolamo, G., Morosini, P., Polidori, G., Kikkawa, T., Kawakami, N., Ono, Y., Takeshima, T., Uda, H., Karam, E. G., Fayyad, J. A., Karam, A. N., ... WHO World Mental Health Survey Consortium. (2004). Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA*, 291(21), 2581-2590. <https://doi.org/10.1001/jama.291.21.2581>
- Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118(1), 279-306. <https://doi.org/10.1093/brain/118.1.279>
- Deyama, S., & Duman, R. S. (2020). Neurotrophic mechanisms underlying the rapid and sustained antidepressant actions of ketamine. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 188, 172837. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172837>
- Djordjevic, J., Djordjevic, A., Adzic, M., & Radojic, M. B. (2012). Effects of chronic social isolation on Wistar rat behavior and brain plasticity markers. *Neuropsychobiology*, 66(2), 112-119. <https://doi.org/10.1159/000338605>
- Douglas, M., Katikireddi, S. V., Taulbut, M., McKee, M., & McCartney, G. (2020). Mitigating the wider health effects of covid-19 pandemic response. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 369, m1557. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1557>

- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry*, 67(5), 446-457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
- Drevets, W. C., Zarate, C. A., & Furey, M. L. (2013). Antidepressant Effects of the Muscarinic Cholinergic Receptor Antagonist Scopolamine: A Review. *Biological Psychiatry*, 73(12), 1156-1163. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.09.031>
- Dubovsky, S. L. (2018). What Is New about New Antidepressants? *Psychotherapy and Psychosomatics*, 87(3), 129-139. <https://doi.org/10.1159/000488945>
- Duman, R. S. (2018). Ketamine and rapid-acting antidepressants: A new era in the battle against depression and suicide. *F1000Research*, 7, F1000 Faculty Rev-659. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14344.1>
- Duman, R. S., Sanacora, G., & Krystal, J. H. (2019). Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron*, 102(1), 75-90. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013>
- Dunlop, B. W., & Mayberg, H. S. (2017). Neuroimaging Advances for Depression. *Cerebrum: the Dana Forum on Brain Science*, 2017, cer-16-17.
- Eisenberger, N. I., Berkman, E. T., Inagaki, T. K., Rameson, L. T., Mashal, N. M., & Irwin, M. R. (2010). Inflammation-Induced Anhedonia: Endotoxin Reduces Ventral Striatum Responses to Reward. *Biological Psychiatry*, 68(8), 748-754. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.010>
- Elhwuegi, A. S. (2004). Central monoamines and their role in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28(3), 435-451. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2003.11.018>
- Eser, D., Baghai, T. C., & Möller, H.-J. (2009). Agomelatine: The evidence for its place in the treatment of depression. *Core evidence*, 4, 171-179.
- Evans, M., & Mottram, P. (2000). Diagnosis of depression in elderly patients. *Advances in Psychiatric Treatment*, 6(1), 49-56. <https://doi.org/10.1192/apt.6.1.49>

- Evans-Lacko, S., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Benjet, C., Bruffaerts, R., Chiu, W. T., Florescu, S., de Girolamo, G., Gureje, O., Haro, J. M., He, Y., Hu, C., Karam, E. G., Kawakami, N., Lee, S., Lund, C., Kovess-Masfety, V., Levinson, D., ... Thornicroft, G. (2018). Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: Results from the WHO World Mental Health (WMH) Surveys. *Psychological medicine*, 48(9), 1560-1571. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003336>
- Eyre, H., Siddarth, P., Cyr, N., Yang, H., Cole, S., Forbes, M., & Lavretsky, H. (2017). Comparing the Immune-Genomic Effects of Vilazodone and Paroxetine in Late-Life Depression: A Pilot Study. *Pharmacopsychiatry*, 50(6), 256-263. <https://doi.org/10.1055/s-0043-107033>
- Fakhoury, M. (2021). Optogenetics: A revolutionary approach for the study of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 106, 110094. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110094>
- Fasipe. (2018). Neuropharmacological classification of antidepressant agents based on their mechanisms of action. <https://www.amhsjournal.org/article.asp?issn=2321-4848;year=2018;volume=6;issue=1;spage=81;epage=94;aulast=Fasipe>
- Fasipe, O. J., Agede, O. A., & Enikuomhin, A. C. (2020). Announcing the novel class of GABA-A receptor selective positive allosteric modulator antidepressants. *Future Science OA*. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2020-0108>
- Fava, M., & Kendler, K. S. (2000). Major Depressive Disorder. *Neuron*, 28(2), 335-341. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00112-4](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00112-4)
- Feder, A., Skipper, J., Blair, J. R., Buchholz, K., Mathew, S. J., Schwarz, M., Doucette, J. T., Alonso, A., Collins, K. A., Neumeister, A., & Charney, D. S. (2011). Tryptophan Depletion and Emotional Processing in Healthy Volunteers at High Risk for Depression. *Biological Psychiatry*, 69(8), 804-807. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.12.033>

- Ferrarelli, F. (2022). Is Neuroplasticity Key to Treatment Response in Depression? Maybe So. *American Journal of Psychiatry*, 179(7), 451-453. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220432>
- Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J. L., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2013). Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLOS Medicine*, 10(11), e1001547. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001547>
- Filella, X., Molina, R., & Ballesta, A. M. (2002). Estructura y función de las citocinas. *Medicina Integral*, 39(2), 63-71.
- Fischell, J., Van Dyke, A. M., Kvarita, M. D., LeGates, T. A., & Thompson, S. M. (2015). Rapid Antidepressant Action and Restoration of Excitatory Synaptic Strength After Chronic Stress by Negative Modulators of Alpha5-Containing GABAA Receptors. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 40(11), 2499-2509. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.112>
- Fiske, A., Wetherell, J. L., & Gatz, M. (2009). Depression in Older Adults. *Annual Review of Clinical Psychology*, 5(1), 363-389. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.032408.153621>
- Fitzgerald, P. B. (2020). An update on the clinical use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Journal of Affective Disorders*, 276, 90-103. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.06.067>
- Flores Martínez, I., & Atuesta, L. H. (2018). Mourning our dead: The impact of Mexico's war on drugs on citizens' depressive symptoms. *International Journal of Drug Policy*, 60, 65-73. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2018.07.004>
- Fogaça, M. V., & Duman, R. S. (2019). Cortical GABAergic Dysfunction in Stress and Depression: New Insights for Therapeutic Interventions. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2019.00087>

- Fone, K. C. F., & Porkess, M. V. (2008). Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(6), 1087-1102. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.03.003>
- Foo, S. Q., Tam, W. W., Ho, C. S., Tran, B. X., Nguyen, L. H., McIntyre, R. S., & Ho, R. C. (2018). Prevalence of Depression among Migrants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(9), Article 9. <https://doi.org/10.3390/ijerph15091986>
- Fraga, D. B., Réus, G. Z., Abelaira, H. M., De Luca, R. D., Canever, L., Pfaffenseller, B., Colpo, G. D., Kapczinski, F., Quevedo, J., & Zugno, A. I. (2013). Ketamine alters behavior and decreases BDNF levels in the rat brain as a function of time after drug administration. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 35, 262-266. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-0858>
- Frye, M. A., Tsai, G. E., Huggins, T., Coyle, J. T., & Post, R. M. (2007). Low Cerebrospinal Fluid Glutamate and Glycine in Refractory Affective Disorder. *Biological Psychiatry*, 61(2), 162-166. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.01.024>
- Fuchs, E., & Flügge, G. (2014). Adult Neuroplasticity: More Than 40 Years of Research. *Neural Plasticity*, 2014, e541870. <https://doi.org/10.1155/2014/541870>
- Fuchs, V. R. (2020). Health Care Policy After the COVID-19 Pandemic. *JAMA*, 324(3), 233-234. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10777>
- Funahashi, S., & Andreau, J. M. (2013). Prefrontal cortex and neural mechanisms of executive function. *Journal of Physiology-Paris*, 107(6), 471-482. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2013.05.001>
- Fuster, J. M. (2001). The prefrontal cortex--an update: Time is of the essence. *Neuron*, 30(2), 319-333. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00285-9](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00285-9)
- Gabbay, V., Bradley, K. A., Mao, X., Ostrover, R., Kang, G., & Shungu, D. C. (2017). Anterior cingulate cortex γ -aminobutyric acid deficits in youth with depression. *Translational Psychiatry*, 7(8), e1216. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.187>

- Gallagher, P., & Young, A. H. (2006). Mifepristone (RU-486) treatment for depression and psychosis: A review of the therapeutic implications. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2(1), 33-42.
- Gallego-Landin, I., García-Baos, A., Castro-Zavala, A., & Valverde, O. (2021). Reviewing the Role of the Endocannabinoid System in the Pathophysiology of Depression. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.762738>
- Gao, F., Yang, S., Wang, J., & Zhu, G. (2022). cAMP-PKA cascade: An outdated topic for depression? *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 150, 113030. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113030>
- García-Gutiérrez, M. S., Navarrete, F., Gasparyan, A., Austrich-Olivares, A., Sala, F., & Manzanares, J. (2020). Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. *Biomolecules*, 10(11), Article 11. <https://doi.org/10.3390/biom10111575>
- Gaynes, B. N., West, S. L., Ford, C. A., Frame, P., Klein, J., & Lohr, K. N. (2004). Screening for Suicide Risk in Adults: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 140(10), 822-835. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-10-200405180-00015>
- Gelenberg, A. J., Freeman, M. P., Markowitz, J. C., Rosenbaum, J. F., Thase, M. E., Trivedi, M. H., & Van Rhoads, R. S. (2010). American Psychiatric Association practice guidelines for the treatment of patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 167(Suppl 10), 9-118.
- George, M. S. (2010). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10(11), 1761-1772. <https://doi.org/10.1586/ern.10.95>
- Gerhard, D. M., Pothula, S., Liu, R.-J., Wu, M., Li, X.-Y., Girgenti, M. J., Taylor, S. R., Duman, C. H., Delpire, E., Picciotto, M., Wohleb, E. S., & Duman, R. S. (2020). GABA interneurons are the cellular trigger for ketamine's rapid antidepressant actions. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(3), 1336-1349. <https://doi.org/10.1172/JCI130808>

- Goldberg, D. (2011). The heterogeneity of “major depression”. *World Psychiatry*, 10(3), 226-228.
- Gómez-Dantés, H., Fullman, N., Lamadrid-Figueroa, H., Cahuana-Hurtado, L., Darney, B., Avila-Burgos, L., Correa-Rotter, R., Rivera, J. A., Barquera, S., González-Pier, E., Aburto-Soto, T., de Castro, E. F. A., Barrientos-Gutiérrez, T., Basto-Abreu, A. C., Batis, C., Borges, G., Campos-Nonato, I., Campuzano-Rincón, J. C., de Jesús Cantoral-Preciado, A., ... Lozano, R. (2016). Dissonant health transition in the states of Mexico, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 388(10058), 2386-2402. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31773-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31773-1)
- Gonzalez, M. M. C., & Aston-Jones, G. (2008). Light deprivation damages monoamine neurons and produces a depressive behavioral phenotype in rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(12), 4898-4903. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703615105>
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636-645. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>
- Green, J. G., McLaughlin, K. A., Berglund, P. A., Gruber, M. J., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., & Kessler, R. C. (2010). Childhood adversities and adult psychopathology in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) I: Associations with first onset of DSM-IV disorders. *Archives of General Psychiatry*, 67(2), 113. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.186>
- Groves, J. O. (2007). Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Molecular Psychiatry*, 12(12), Article 12. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002075>
- Grundström, J., Konttinen, H., Berg, N., & Kiviruusu, O. (2021). Associations between relationship status and mental well-being in different life phases from young to middle adulthood. *SSM - Population Health*, 14, 100774. <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2021.100774>
- Guiard, B. P., Chenu, F., Mansari, M. E., & Blier, P. (2011). Characterization of the electrophysiological properties of triple reuptake inhibitors on monoaminergic

- neurons. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(2), 211-223.
<https://doi.org/10.1017/S1461145710000076>
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2016). *Tratado de fisiología médica*. Barcelona, España: Elsevier España.
- Harkin, A., Kelly, J. P., & Leonard, B. E. (2003). A review of the relevance and validity of olfactory bulbectomy as a model of depression. *Clinical Neuroscience Research*, 3(4), 253-262. [https://doi.org/10.1016/S1566-2772\(03\)00087-2](https://doi.org/10.1016/S1566-2772(03)00087-2)
- Hasler, G., van der Veen, J. W., Grillon, C., Drevets, W. C., & Shen, J. (2010). Effect of Acute Psychological Stress on Prefrontal GABA Concentration Determined by Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *American Journal of Psychiatry*, 167(10), 1226-1231.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09070994>
- Hasler, G., van der Veen, J. W., Tumonis, T., Meyers, N., Shen, J., & Drevets, W. C. (2007). Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of General Psychiatry*, 64(2), 193-200.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.2.193>
- Heninger, G. R., Delgado, P. L., & Charney, D. S. (1996). The Revised Monoamine Theory of Depression: A Modulatory Role for Monoamines, Based on New Findings From Monoamine Depletion Experiments in Humans. *Pharmacopsychiatry*, 29(1), 2-11. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979535>
- Hernández-Bringas, H. H., & Flores-Arenales, R. (2011). El suicidio en México. *Papeles de población*, 17(68), 69-101.
- Hidaka, B. H. (2012). Depression as a disease of modernity: Explanations for increasing prevalence. *Journal of Affective Disorders*, 140(3), 205-214.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.12.036>
- Hollis, F., & Kabbaj, M. (2014). Social defeat as an animal model for depression. *ILAR Journal*, 55(2), 221-232. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilu002>
- Holsboer, F. (2000). The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(5), 477-501. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00159-7](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00159-7)

- Holtzheimer, P. E., & Nemeroff, C. B. (2006). Advances in the Treatment of Depression. *NeuroRX*, 3(1), 42-56. <https://doi.org/10.1016/j.nurx.2005.12.007>
- Homberg, J. R., Molteni, R., Calabrese, F., & Riva, M. A. (2014). The serotonin–BDNF duo: Developmental implications for the vulnerability to psychopathology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 43, 35-47. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.03.012>
- Hsu, Y.-C., Ma, K.-H., Guo, S.-L., Lin, B.-F., Tsai, C.-S., & Yeh, C.-C. (2021). The Occurrence of Pain-Induced Depression Is Different between Rat Models of Inflammatory and Neuropathic Pain. *Journal of Clinical Medicine*, 10(17), 4016. <https://doi.org/10.3390/jcm10174016>
- Huang, C.-C., Wei, I.-H., Huang, C.-L., Chen, K.-T., Tsai, M.-H., Tsai, P., Tun, R., Huang, K.-H., Chang, Y.-C., Lane, H.-Y., & Tsai, G. E. (2013). Inhibition of Glycine Transporter-I as a Novel Mechanism for the Treatment of Depression. *Biological Psychiatry*, 74(10), 734-741. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.02.020>
- Huang, E. J., & Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function. *Annual review of neuroscience*, 24, 677-736. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.677>
- Huang, Y.-J., Lane, H.-Y., & Lin, C.-H. (2017). New Treatment Strategies of Depression: Based on Mechanisms Related to Neuroplasticity. *Neural Plasticity*, 2017, e4605971. <https://doi.org/10.1155/2017/4605971>
- Ikram, H., & Haleem, D. J. (2017). Repeated treatment with reserpine as a progressive animal model of depression. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 30(3), 897-902.
- Inserra, A., Rogers, G. B., Licinio, J., & Wong, M.-L. (2018). The Microbiota-Inflammasome Hypothesis of Major Depression. *BioEssays*, 40(9), 1800027. <https://doi.org/10.1002/bies.201800027>
- Institute for Health Metrics and Evaluation [IHME] (2022). Global Burden of Disease (GBD) results. [Base de datos]. Recuperado el 20 agosto 2022 de <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>

Instituto Nacional de Estadística y Geografía [INEGI] (s.f.a). Encuesta Nacional de los Hogares (ENH) 2014. [Base de datos]. Recuperado el 18 de julio, 2022, de: <https://www.inegi.org.mx/programas/enh/2014/>

Instituto Nacional de Estadística y Geografía [INEGI] (s.f.b). Mortalidad. [Base de datos]. Recuperado el 18 de julio, 2022, de <https://www.inegi.org.mx/programas/mortalidad/>

Islam, M. R., & Adnan, R. (2017). Socio-Demographic Factors and Their Correlation with the Severity of Major Depressive Disorder: A Population Based Study. *World Journal of Neuroscience*, 7(2), Article 2. <https://doi.org/10.4236/wjns.2017.72014>

Islam, M. R., Islam, M. R., Ahmed, I., Moktadir, A. A., Nahar, Z., Islam, M. S., Shahid, S. F. B., Islam, S. N., Islam, M. S., & Hasnat, A. (2018). Elevated serum levels of malondialdehyde and cortisol are associated with major depressive disorder: A case-control study. *SAGE Open Medicine*, 6, 2050312118773953. <https://doi.org/10.1177/2050312118773953>

Ivbijaro, G., Kolkiewicz, L., Goldberg, D., N'jie, I. N. S., Edwards, T., Riba, M. B., Švab, I., Geller, J., & Enum, Y. (2021). Suicide prevention and COVID-19. *Asia-Pacific Psychiatry*, 13(3), e12482. <https://doi.org/10.1111/appy.12482>

Johnson, D., Thurairajasingam, S., Letchumanan, V., Chan, K.-G., & Lee, L.-H. (2021). Exploring the Role and Potential of Probiotics in the Field of Mental Health: Major Depressive Disorder. *Nutrients*, 13(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/nu13051728>

Kemeny, M. E. (2003). The psychobiology of Stress. *Current Directions in Psychological Science*, 12(4), 124-129. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.01246>

Kennedy, S. H. (2008). Core symptoms of major depressive disorder: Relevance to diagnosis and treatment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(3), 271-277.

Kennis, M., Gerritsen, L., van Dalen, M., Williams, A., Cuijpers, P., & Bockting, C. (2020). Prospective biomarkers of major depressive disorder: A systematic

- review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 25(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0585-z>
- Kerr, L. K., & Kerr, L. D. (2001). Screening tools for depression in primary care. *Western Journal of Medicine*, 175(5), 349-352.
- Kim, Y. R., Park, B.-K., Seo, C.-S., Kim, N. S., & Lee, M. Y. (2021). Antidepressant and Anxiolytic-Like Effects of the Stem Bark Extract of *Fraxinus rhynchophylla* Hance and Its Components in a Mouse Model of Depressive-Like Disorder Induced by Reserpine Administration. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2021.650833>
- Kirmayer, L. J., Narasiah, L., Munoz, M., Rashid, M., Ryder, A. G., Guzder, J., Hassan, G., Rousseau, C., & Pottie, K. (2011). Common mental health problems in immigrants and refugees: General approach in primary care. *CMAJ*, 183(12), E959-E967. <https://doi.org/10.1503/cmaj.090292>
- Kling, M. A., Coleman, V. H., & Schulkin, J. (2009). Glucocorticoid inhibition in the treatment of depression: Can we think outside the endocrine hypothalamus? *Depression and Anxiety*, 26(7), 641-649. <https://doi.org/10.1002/da.20546>
- Korgaonkar, M. S., Goldstein-Piekarski, A. N., Fornito, A., & Williams, L. M. (2020). Intrinsic connectomes are a predictive biomarker of remission in major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 25(7), 1537-1549. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0574-2>
- Kovacs, D., Gonda, X., Petschner, P., Edes, A., Eszlari, N., Bagdy, G., & Juhasz, G. (2014). Antidepressant treatment response is modulated by genetic and environmental factors and their interactions. *Annals of General Psychiatry*, 13(1), 17. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-13-17>
- Kraus, C., Quach, D., Sholtes, D. M., Kavakbasi, E., De Zwaef, R., Dibué, M., Zajecka, J., & Baune, B. T. (2022). Setting Up a Successful Vagus Nerve Stimulation Service for Patients With Difficult-to-Treat Depression. *Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society*, 25(3), 316-326. <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2021.12.010>
- Kreinin, A., Lisson, S., Neshet, E., Schneider, J., Bergman, J., Farhat, K., Farah, J., Lejbkovicz, F., Yadid, G., Raskin, L., Koman, I., & Pinhasov, A. (2015). Blood

- BDNF Level Is Gender Specific in Severe Depression. *PLOS ONE*, 10(5), e0127643. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127643>
- Kremer, M., Becker, L. J., Barrot, M., & Yalcin, I. (2021). How to study anxiety and depression in rodent models of chronic pain? *European Journal of Neuroscience*, 53(1), 236-270. <https://doi.org/10.1111/ejn.14686>
- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2011). Animal Models of Depression: Molecular Perspectives. En J. J. Hagan (Ed.), *Molecular and Functional Models in Neuropsychiatry* (pp. 121-147). Springer. https://doi.org/10.1007/7854_2010_108
- Krugers, H., Lucassen, P., Karst, H., & Joels, M. (2010). Chronic Stress Effects on Hippocampal Structure and Synaptic Function: Relevance for Depression and Normalization by Anti-Glucocorticoid Treatment. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 2, 24. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2010.00024>
- Kumar, A. (2011). Long-Term Potentiation at CA3–CA1 Hippocampal Synapses with Special Emphasis on Aging, Disease, and Stress. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 3. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2011.00007>
- Kumar, A., Rinwa, P., Kaur, G., & Machawal, L. (2013). Stress: Neurobiology, consequences and management. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 5(2), 91-97. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.111818>
- Kupfer, D. J. (1991). Long-term treatment of depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 52(Suppl), 28-34.
- Lagunes-Cordoba, E., Davalos, A., Fresan-Orellana, A., Jarrett, M., Gonzalez-Olvera, J., Thornicroft, G., & Henderson, C. (2021). Mental Health Service Users' Perceptions of Stigma, From the General Population and From Mental Health Professionals in Mexico: A Qualitative Study. *Community Mental Health Journal*, 57(5), 985-993. <https://doi.org/10.1007/s10597-020-00706-4>
- Lavin, C., Melis, C., Mikulan, E., Gelormini, C., HUEPE, D., & Ibanez, A. (2013). The anterior cingulate cortex: An integrative hub for human socially-driven interactions. *Frontiers in Neuroscience*, 7. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2013.00064>

- Lee, H. H. C., Deeb, T. Z., Walker, J. A., Davies, P. A., & Moss, S. J. (2011). NMDA receptor activity downregulates KCC2 resulting in depolarizing GABAA receptor-mediated currents. *Nature Neuroscience*, 14(6), Article 6. <https://doi.org/10.1038/nn.2806>
- LeGates, T. A., Kvarita, M. D., & Thompson, S. M. (2019). Sex differences in antidepressant efficacy. *Neuropsychopharmacology*, 44(1), 140-154. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0156-z>
- Lent, R., Azevedo, F. A. C., Andrade-Moraes, C. H., & Pinto, A. V. O. (2012). How many neurons do you have? Some dogmas of quantitative neuroscience under revision. *European Journal of Neuroscience*, 35(1), 1-9. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07923.x>
- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Hunter, A. M., & Korb, A. S. (2009). A new paradigm for the prediction of antidepressant treatment response. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 11(4), 435-446. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2009.11.4/afleuchter>
- Levkovitz, Y., Isserles, M., Padberg, F., Lisanby, S. H., Bystritsky, A., Xia, G., Tendler, A., Daskalakis, Z. J., Winston, J. L., & Dannon, P. (2015). Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: A prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry*, 14(1), 64-73.
- Lewis, D. A. (2002). The human brain revisited: Opportunities and challenges in postmortem studies of psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 26(2), 143-154. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00393-1](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00393-1)
- Li, J.-J., Yuan, Y.-G., Hou, G., & Zhang, X.-R. (2011). Dose-related effects of venlafaxine on pCREB and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the hippocampus of the rat by chronic unpredictable stress. *Acta Neuropsychiatrica*, 23(1), 20-30. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2010.00512.x>
- Li, M., Yao, X., Sun, L., Zhao, L., Xu, W., Zhao, H., Zhao, F., Zou, X., Cheng, Z., Li, B., Yang, W., & Cui, R. (2020). Effects of Electroconvulsive Therapy on

- Depression and Its Potential Mechanism. *Frontiers in Psychology*, 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2020.00080>
- Li, Z., Page, A., Martin, G., & Taylor, R. (2011). Attributable risk of psychiatric and socio-economic factors for suicide from individual-level, population-based studies: A systematic review. *Social Science & Medicine*, 72(4), 608-616. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2010.11.008>
- Li, Z., Ruan, M., Chen, J., & Fang, Y. (2021). Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications. *Neuroscience Bulletin*, 37(6), 863-880. <https://doi.org/10.1007/s12264-021-00638-3>
- Lin, S., Chang, C., Hsu, C., Tsai, M., Cheng, H., Leong, M. K., Sung, P., Chen, J., & Weng, C. (2020). Natural compounds as potential adjuvants to cancer therapy: Preclinical evidence. *British Journal of Pharmacology*, 177(6), 1409-1423. <https://doi.org/10.1111/bph.14816>
- Lindholm, J. S. O., & Castrén, E. (2014). Mice with altered BDNF signaling as models for mood disorders and antidepressant effects. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnbeh.2014.00143>
- Lipsman, N., Sankar, T., Downar, J., Kennedy, S. H., Lozano, A. M., & Giacobbe, P. (2014). Neuromodulation for treatment-refractory major depressive disorder. *CMAJ*, 186(1), 33-39. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121317>
- Liu, R. T. (2017). Childhood adversities and depression in adulthood: Current findings and future directions. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 24(2), 140-153. <https://doi.org/10.1111/cpsp.12190>
- Llorente, J. M., Oliván-Blázquez, B., Zuñiga-Antón, M., Masluk, B., Andrés, E., García-Campayo, J., & Magallón-Botaya, R. (2018). Variability of the Prevalence of Depression in Function of Sociodemographic and Environmental Factors: Ecological Model. *Frontiers in Psychology*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2018.02182>
- Lobo, M. K., Nestler, E. J., & Covington, H. E. (2012). Potential utility of optogenetics in the study of depression. *Biological psychiatry*, 71(12), 1068-1074. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.12.026>

- Lorant, V., Croux, C., Weich, S., Delière, D., Mackenbach, J., & Anseau, M. (2007). Depression and socio-economic risk factors: 7-year longitudinal population study. *The British Journal of Psychiatry*, 190(4), 293-298. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.105.020040>
- Lu, W., Bessaha, M., & Muñoz-Laboy, M. (2022). Examination of Young US Adults' Reasons for Not Seeking Mental Health Care for Depression, 2011-2019. *JAMA Network Open*, 5(5), e2211393. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.11393>
- Luscher, B., Shen, Q., & Sahir, N. (2011). The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 16(4), Article 4. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.120>
- Lv, H., Zhao, Y., Chen, J., Wang, D., & Chen, H. (2019). Vagus Nerve Stimulation for Depression: A Systematic Review. *Frontiers in Psychology*, 10, 64. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00064>
- Lykouras, L., & Gournellis, R. (2008). Depression in the elderly. *Annals of General Psychiatry*, 7(1), S17. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-7-S1-S17>
- Ma, L., Xu, Y., Wang, G., & Li, R. (2019). What do we know about sex differences in depression: A review of animal models and potential mechanisms. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 89, 48-56. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.08.026>
- Machado-Vieira, R., Salvatore, G., Luckenbaugh, D. A., Manji, H. K., & Zarate Jr, C. A. (2008). Rapid onset of antidepressant action: A new paradigm in the research and treatment of major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(6), 946-958.
- Madeeh Hashmi, A., Awais Aftab, M., Mazhar, N., Umair, M., & Butt, Z. (2013). The fiery landscape of depression: A review of the inflammatory hypothesis. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 29(3), 877-884.
- Mann, J. J., Huang, Y., Underwood, M. D., Kassir, S. A., Oppenheim, S., Kelly, T. M., Dwork, A. J., & Arango, V. (2000). A Serotonin Transporter Gene Promoter Polymorphism (5-HTTLPR) and Prefrontal Cortical Binding in Major

- Depression and Suicide. *Archives of General Psychiatry*, 57(8), 729-738.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.8.729>
- Marks, D. M., Pae, C.-U., & Patkar, A. A. (2008). Triple Reuptake Inhibitors: The Next Generation of Antidepressants. *Current Neuropharmacology*, 6(4), 338-343. <https://doi.org/10.2174/157015908787386078>
- Martin, A. L., & Brown, R. E. (2010). The lonely mouse: Verification of a separation-induced model of depression in female mice. *Behavioural Brain Research*, 207(1), 196-207. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.10.006>
- Martinez-Turrillas, R., Frechilla, D., & Del Río, J. (2002). Chronic antidepressant treatment increases the membrane expression of AMPA receptors in rat hippocampus. *Neuropharmacology*, 43(8), 1230-1237. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(02\)00299-X](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(02)00299-X)
- Matrisciano, F., Bonaccorso, S., Ricciardi, A., Scaccianoce, S., Panaccione, I., Wang, L., Ruberto, A., Tatarelli, R., Nicoletti, F., Girardi, P., & Shelton, R. C. (2009). Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *Journal of Psychiatric Research*, 43(3), 247-254. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.03.014>
- Medina-Marín, A., & Escobar-Betancourth, M. (2002). Sistema glutamatérgico, primera parte: Sinaptología, homeostasis y muerte celular. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 31(3), 193-218.
- Medina-Mora, M. E., Borges, G., Muñoz, C. L., Benjet, C., Jaimes, J. B., Bautista, C. F., Velázquez, J. V., Guiot, E. R., Ruíz, J. Z., Rodas, L. C., & Aguilar-Gaxiola, S. (2003). Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. *Salud Mental*, 26(4), 1-16.
- Menke, A., & Binder, E. B. (2014). Epigenetic alterations in depression and antidepressant treatment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16(3), 395-404.
- Meyer, J. H., Ginovart, N., Boovariwala, A., Sagrati, S., Hussey, D., Garcia, A., Young, T., Praschak-Rieder, N., Wilson, A. A., & Houle, S. (2006). Elevated

- Monoamine Oxidase A Levels in the Brain: An Explanation for the Monoamine Imbalance of Major Depression. *Archives of General Psychiatry*, 63(11), 1209-1216. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.11.1209>
- Millard, S. J., Weston-Green, K., & Newell, K. A. (2020). The Wistar-Kyoto rat model of endogenous depression: A tool for exploring treatment resistance with an urgent need to focus on sex differences. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 101, 109908. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109908>
- Mitani, H., Shirayama, Y., Yamada, T., Maeda, K., Ashby, C. R., & Kawahara, R. (2006). Correlation between plasma levels of glutamate, alanine and serine with severity of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(6), 1155-1158. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.03.036>
- Mody, I., & Maguire, J. (2012). The reciprocal regulation of stress hormones and GABAA receptors. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 6. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2012.00004>
- Monteggia, L. M., Gideons, E., & Kavalali, E. T. (2013). The Role of Eukaryotic Elongation Factor 2 Kinase in Rapid Antidepressant Action of Ketamine. *Biological Psychiatry*, 73(12), 1199-1203. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.09.006>
- Morales-Medina, J. C., Iannitti, T., Freeman, A., & Caldwell, H. K. (2017). The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: The hippocampal pathway. *Behavioural Brain Research*, 317, 562-575. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.029>
- Moreau, M., André, C., O'Connor, J. C., Dumich, S. A., Woods, J. A., Kelley, K. W., Dantzer, R., Lestage, J., & Castanon, N. (2008). Inoculation of *Bacillus Calmette-Guerin* to mice induces an acute episode of sickness behavior followed by chronic depressive-like behavior. *Brain, behavior, and immunity*, 22(7), 1087-1095. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.04.001>
- Moreno, C., Wykes, T., Galderisi, S., Nordentoft, M., Crossley, N., Jones, N., Cannon, M., Correll, C. U., Byrne, L., Carr, S., Chen, E. Y. H., Gorwood, P.,

- Johnson, S., Kärkkäinen, H., Krystal, J. H., Lee, J., Lieberman, J., López-Jaramillo, C., Männikkö, M., ... Arango, C. (2020). How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*, 7(9), 813-824. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30307-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30307-2)
- Mori, N., & Caballero, J. (2010). Historia natural de la depresión. *Rev. peru. epidemiol.* (Online). http://rpe.epiredperu.net/rpe_ediciones/2010_V14_N02/2AR_Vol14_No2_2010_Revision_depresión.pdf
- Moriguchi, S., Takamiya, A., Noda, Y., Horita, N., Wada, M., Tsugawa, S., Plitman, E., Sano, Y., Tarumi, R., ElSalhy, M., Katayama, N., Ogyu, K., Miyazaki, T., Kishimoto, T., Graff-Guerrero, A., Meyer, J. H., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Mimura, M., & Nakajima, S. (2019). Glutamatergic neurometabolite levels in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *Molecular Psychiatry*, 24(7), Article 7. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0252-9>
- Moritz, S., Nestoriuc, Y., Rief, W., Klein, J. P., Jelinek, L., & Peth, J. (2019). It can't hurt, right? Adverse effects of psychotherapy in patients with depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269(5), 577-586. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0931-1>
- Muhammad, A. B. (2017). Efficiency of Boolean Search strings for Information Retrieval. *American Journal of Engineering Research*, 6, 216-222.
- Muir, J., Lopez, J., & Bagot, R. C. (2019). Wiring the depressed brain: Optogenetic and chemogenetic circuit interrogation in animal models of depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 44(6), 1013-1026. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0291-6>
- Muñoz-Navarro, R., Cano-Vindel, A., Medrano, L. A., Schmitz, F., Ruiz-Rodríguez, P., Abellán-Maeso, C., Font-Payeras, M. A., & Hermosilla-Pasamar, A. M. (2017). Utility of the PHQ-9 to identify major depressive disorder in adult patients in Spanish primary care centres. *BMC Psychiatry*, 17, 291. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1450-8>

- Murakami, S., Imbe, H., Morikawa, Y., Kubo, C., & Senba, E. (2005). Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. *Neuroscience Research*, 53(2), 129-139. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2005.06.008>
- Murray, C. J. L., & Lopez, A. D. (1996). Global health statistics: A compendium of incidence, prevalence and mortality estimates for over 200 conditions. *Global Health Statistics: A Compendium of Incidence, Prevalence and Mortality Estimates for over 200 Conditions*, 906-906.
- Nakamura, R. (2005). Surgeon general's workshop on women's mental health. In Workshop Report, Denver, Colo, USA.
- Nandam, L. S., Brazel, M., Zhou, M., & Jhaveri, D. J. (2020). Cortisol and Major Depressive Disorder—Translating Findings From Humans to Animal Models and Back. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 974. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00974>
- National Collaborating Centre for Mental Health-NCCMH (UK). (2010). *Depression: the treatment and management of depression in adults (updated edition)*. British Psychological Society.
- National Research Council. (2009). *The Etiology of Depression. In Depression in Parents, Parenting, and Children: Opportunities to Improve Identification, Treatment, and Prevention*. National Academies Press (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK215119/>
- Nelson, E. E., & Winslow, J. T. (2009). Non-Human Primates: Model Animals for Developmental Psychopathology. *Neuropsychopharmacology*, 34(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.150>
- Nestler, E. J., & Hyman, S. E. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature Neuroscience*, 13(10), 1161-1169. <https://doi.org/10.1038/nn.2647>
- Niciu, M. J., Ionescu, D. F., Mathews, D. C., Richards, E. M., & Zarate, C. A. (2013). Second messenger/signal transduction pathways in major mood disorders: Moving from membrane to mechanism of action, part I: major depressive

- disorder. *CNS spectrums*, 18(5), 231-241.
<https://doi.org/10.1017/S1092852913000059>
- Nollet, M. (2021). Models of Depression: Unpredictable Chronic Mild Stress in Mice. *Current Protocols*, 1(8), e208. <https://doi.org/10.1002/cpz1.208>
- Norquist, G. S., & Magruder, K. M. (2017). Mental Health Epidemiology (Psychiatric Epidemiology). En S. R. Quah (Ed.), *International Encyclopedia of Public Health (Second Edition)* (pp. 54-62). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803678-5.00284-8>
- Obuobi-Donkor, G., Nkire, N., & Agyapong, V. I. O. (2021). Prevalence of Major Depressive Disorder and Correlates of Thoughts of Death, Suicidal Behaviour, and Death by Suicide in the Geriatric Population—A General Review of Literature. *Behavioral Sciences*, 11(11), Article 11. <https://doi.org/10.3390/bs11110142>
- Ochoa-de la Paz, L. D., Gullias-Cañizo, R., Ruíz-Leyja, E. D., Sánchez-Castillo, H., & Parodí, J. (2021). The role of GABA neurotransmitter in the human central nervous system, physiology, and pathophysiology. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 22(2), 67-76. <https://doi.org/10.24875/rmn.20000050>
- O'Connor, J. C., Lawson, M. A., André, C., Briley, E. M., Szegedi, S. S., Lestage, J., Castanon, N., Herkenham, M., Dantzer, R., & Kelley, K. W. (2009). Induction of IDO by bacille Calmette-Guérin is responsible for development of murine depressive-like behavior. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 182(5), 3202-3212. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0802722>
- Oliveira, C. M. B. de, Sakata, R. K., Issy, A. M., Gerola, L. R., & Salomão, R. (2011). Citocinas y dolor. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 61, 260-265. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942011000200014>
- Oliveira Miranda, D., Soares de Lima, T. A., Ribeiro Azevedo, L., Feres, O., Ribeiro da Rocha, J. J., & Pereira-da-Silva, G. (2014). Proinflammatory Cytokines Correlate with Depression and Anxiety in Colorectal Cancer Patients. *BioMed Research International*, 2014, e739650. <https://doi.org/10.1155/2014/739650>

- Olken, B. A., & Pande, R. (2012). Corruption in Developing Countries. *Annual Review of Economics*, 4(1), 479-509. <https://doi.org/10.1146/annurev-economics-080511-110917>
- Olucha-Bordonau, F. E., Fortes-Marco, L., Otero-García, M., Lanuza, E., & Martínez-García, F. (2015). Chapter 18 - Amygdala: Structure and Function. En G. Paxinos (Ed.), *The Rat Nervous System (Fourth Edition)* (pp. 441-490). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374245-2.00018-8>
- O'Neil, D. A., Nicholas, M. A., Lajud, N., Kline, A. E., & Bondi, C. O. (2018). Preclinical Models of Traumatic Brain Injury: Emerging Role of Glutamate in the Pathophysiology of Depression. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.00579>
- Ordway, G. A., Schenk, J., Stockmeier, C. A., May, W., & Klimek, V. (2003). Elevated agonist binding to α 2-adrenoceptors in the locus coeruleus in major depression. *Biological Psychiatry*, 53(4), 315-323. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01728-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01728-6)
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2017). *Clasificación estadística internacional de las enfermedades y problemas relacionados con la salud (CIE-10)*. Washington, D.C: OPS; 1995.
- Otero Losada, M. E. (1988). Changes in central GABAergic function following acute and repeated stress. *British Journal of Pharmacology*, 93(3), 483-490.
- Overstreet, D. H., Friedman, E., Mathé, A. A., & Yadid, G. (2005). The Flinders Sensitive Line rat: A selectively bred putative animal model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(4-5), 739-759. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.015>
- Pandey, D. K., Yadav, S. K., Mahesh, R., & Rajkumar, R. (2009). Depression-like and anxiety-like behavioural aftermaths of impact accelerated traumatic brain injury in rats: A model of comorbid depression and anxiety? *Behavioural Brain Research*, 205(2), 436-442. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.07.027>
- Peng, Z., Zhou, C., Xue, S., Bai, J., Yu, S., Li, X., Wang, H., & Tan, Q. (2018). Mechanism of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Depression.

Shanghai Archives of Psychiatry, 30(2), 84-92.
<https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.217047>

Pérez-Esparza, R. (2017). Tratamiento farmacológico de la depresión: Actualidades y futuras direcciones. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 60(5), 7-16.

Pérez-Esparza, R., Kobayashi-Romero, L. F., García-Mendoza, A. M., Lamas-Aguilar, R. M., Vargas-Sosa, M., Encarnación-Martínez, M., González-Manríquez, L. A., Eternod-Rodríguez, S. A., Maltos-Gómez, F., Vargas-Valencia, K. M., Fonseca-Perezamador, A. (2020). Ketamina, un nuevo agente terapéutico para la depresión. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 63(1), 6-13. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.1.02>

Pérez-Padilla, E. A., Cervantes-Ramírez, V. M., Hijuelos-García, N. A., Pineda-Cortés, J. C., Salgado-Burgos, H. (2017). Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor. *Revista biomédica*, 28(2), 73-98. <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v28i2.557>

Pérez, R. A., & Chamón, S. L. (2009). Síntomas somáticos de la depresión. *Semergen: revista española de medicina de familia*, (1), 39-42.

Petković, A., & Chaudhury, D. (2022). Encore: Behavioural animal models of stress, depression and mood disorders. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 16. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2022.931964>

Petty, F. (1994). Plasma concentrations of gamma-aminobutyric acid (GABA) and mood disorders: A blood test for manic depressive disease? *Clinical Chemistry*, 40(2), 296-302. <https://doi.org/10.1093/clinchem/40.2.296>

Phillips, C. (2017). Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection. *Neural Plasticity*, 2017, e7260130. <https://doi.org/10.1155/2017/7260130>

Pierz, K. A., & Thase, M. E. (2014). A Review of Vilazodone, Serotonin, and Major Depressive Disorder. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 16(1), PCC.13r01554. <https://doi.org/10.4088/PCC.13r01554>

- Pietrabissa, G., & Simpson, S. G. (2020). Psychological Consequences of Social Isolation During COVID-19 Outbreak. *Frontiers in Psychology*, 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2020.02201>
- Pilmeyer, J., Huijbers, W., Lamerichs, R., Jansen, J. F. A., Breeuwer, M., & Zinger, S. (2022). Functional MRI in major depressive disorder: A review of findings, limitations, and future prospects. *Journal of Neuroimaging*, 32(4), 582-595. <https://doi.org/10.1111/jon.13011>
- Pitman, A., Krysinaka, K., Osborn, D., & King, M. (2012). Suicide in young men. *The Lancet*, 379(9834), 2383-2392. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60731-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60731-4)
- Pittenger, C., & Duman, R. S. (2008). Stress, Depression, and Neuroplasticity: A Convergence of Mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 88-109. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301574>
- Planchez, B., Surget, A., & Belzung, C. (2019). Animal models of major depression: Drawbacks and challenges. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 126(11), 1383-1408. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02084-y>
- Ponton, E., Turecki, G., & Nagy, C. (2021). Sex Differences in the Behavioral, Molecular, and Structural Effects of Ketamine Treatment in Depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 25(1), 75-84. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab082>
- Popoli, M., Yan, Z., McEwen, B., & Sanacora, G. (2011). The stressed synapse: The impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature reviews. Neuroscience*, 13(1), 22-37. <https://doi.org/10.1038/nrn3138>
- Portella, M. J., de Diego-Adeliño, J., Gómez-Ansón, B., Morgan-Ferrando, R., Vives, Y., Puigdemont, D., Pérez-Egea, R., Rusalleda, J., Enric Álvarez, & Pérez, V. (2011). Ventromedial prefrontal spectroscopic abnormalities over the course of depression: A comparison among first episode, remitted recurrent and chronic patients. *Journal of Psychiatric Research*, 45(4), 427-434. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.08.010>
- Prickaerts, J., De Vry, J., Boere, J., Kenis, G., Quinton, M. S., Engel, S., Melnick, L., & Schreiber, R. (2012). Differential BDNF responses of triple versus dual

- reuptake inhibition in neuronal and astrocytoma cells as well as in rat hippocampus and prefrontal cortex. *Journal of Molecular Neuroscience: MN*, 48(1), 167-175. <https://doi.org/10.1007/s12031-012-9802-9>
- Prince, M., Patel, V., Saxena, S., Maj, M., Maseko, J., Phillips, M. R., & Rahman, A. (2007). No health without mental health. *The Lancet*, 370(9590), 859-877. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61238-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61238-0)
- Pryce, C. R., Rüedi-Bettschen, D., Dettling, A. C., Weston, A., Russig, H., Ferger, B., & Feldon, J. (2005). Long-term effects of early-life environmental manipulations in rodents and primates: Potential animal models in depression research. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(4-5), 649-674. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.011>
- Psiuk, D., Nowak, E., Cholewa, K., Łopuszańska, U., & Samardakiewicz, M. (2021). The Potential Role of Serotonergic Hallucinogens in Depression Treatment. *Life*, 11(8), 765. <https://doi.org/10.3390/life11080765>
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., & Lamantia, A. S. (2007). *Neurociencia. Editorial médica panamericana*.
- Qin, L., Wu, X., Block, M. L., Liu, Y., Breese, G. R., Hong, J.-S., Knapp, D. J., & Crews, F. T. (2007). Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia*, 55(5), 453-462. <https://doi.org/10.1002/glia.20467>
- Radosavljevic, M., Svob Strac, D., Jancic, J., & Samardzic, J. (2023). The Role of Pharmacogenetics in Personalizing the Antidepressant and Anxiolytic Therapy. *Genes*, 14(5), 1095. <https://doi.org/10.3390/genes14051095>
- Raison, C. L., Jain, R., Penn, A. D., Cole, S. P., & Jain, S. (2022). Effects of Naturalistic Psychedelic Use on Depression, Anxiety, and Well-Being: Associations With Patterns of Use, Reported Harms, and Transformative Mental States. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 831092. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.831092>
- Raison, C. L., & Miller, A. H. (2003). When not enough is too much: The role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related

- disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 160(9), 1554-1565.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.9.1554>
- Rajkowska, G., & Stockmeier, C. A. (2013). Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue. *Current drug targets*, 14(11), 1225-1236.
- Razu, S. R., Yasmin, T., Arif, T. B., Islam, Md. S., Islam, S. M. S., Gesesew, H. A., & Ward, P. (2021). Challenges Faced by Healthcare Professionals During the COVID-19 Pandemic: A Qualitative Inquiry From Bangladesh. *Frontiers in Public Health*, 9.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2021.647315>
- Ren, P., Wang, J., Li, N., Li, G., Ma, H., Zhao, Y., & Li, Y. (2022). Sigma-1 Receptors in Depression: Mechanism and Therapeutic Development. *Frontiers in Pharmacology*, 13.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.925879>
- Réus, G. Z., Dos Santos, M. A. B., Abelaira, H. M., Ribeiro, K. F., Petronilho, F., Vuolo, F., Colpo, G. D., Pfaffenseller, B., Kapczinski, F., Dal-Pizzol, F., & Quevedo, J. (2013). Imipramine reverses alterations in cytokines and BDNF levels induced by maternal deprivation in adult rats. *Behavioural Brain Research*, 242, 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.11.044>
- Réus, G. Z., Quevedo, J., & Rodrigues, A. L. S. (2015). mTOR signaling in the neuropathophysiology of depression: Current evidence. *Journal of Receptor, Ligand and Channel Research*, 8, 65-74.
<https://doi.org/10.2147/JRLCR.S70351>
- Rezvani, A. H., Parsian, A., & Overstreet, D. H. (2002). The Fawn-Hooded (FH/Wjd) rat: A genetic animal model of comorbid depression and alcoholism. *Psychiatric Genetics*, 12(1), 1-16. <https://doi.org/10.1097/00041444-200203000-00001>
- Richardson, K., & Barkham, M. (2020). Recovery from depression: A systematic review of perceptions and associated factors. *Journal of Mental Health*, 29(1), 103-115. <https://doi.org/10.1080/09638237.2017.1370629>

- Richardson-Jones, J. W., Craige, C. P., Guiard, B. P., Stephen, A., Metzger, K. L., Kung, H. F., Gardier, A. M., Dranovsky, A., David, D. J., Beck, S. G., Hen, R., & Leonardo, E. D. (2010). 5-HT_{1A} Autoreceptor Levels Determine Vulnerability to Stress and Response to Antidepressants. *Neuron*, 65(1), 40-52. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.12.003>
- Riggs, L. M., & Gould, T. D. (2021). Ketamine and the Future of Rapid-Acting Antidepressants. *Annual Review of Clinical Psychology*, 17(1), 207-231. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-072120-014126>
- Robles, R., Rodríguez, E., Vega-Ramírez, H., Álvarez-Icaza, D., Madrigal, E., Durand, S., Morales-Chainé, S., Astudillo, C., Real-Ramírez, J., Medina-Mora, M.-E., Becerra, C., Escamilla, R., Alcocer-Castillejos, N., Ascencio, L., Díaz, D., González, H., Barrón-Velázquez, E., Fresán, A., Rodríguez-Bores, L., ... Reyes-Terán, G. (2020). Mental health problems among healthcare workers involved with the COVID-19 outbreak. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 43(5), 494-503. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1346>
- Rollema, H., Wilson, G. G., Lee, T. C., Folgering, J. H. A., & Flik, G. (2011). Effect of co-administration of varenicline and antidepressants on extracellular monoamine concentrations in rat prefrontal cortex. *Neurochemistry International*, 58(1), 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.10.015>
- Roohi, E., Jaafari, N., & Hashemian, F. (2021). On inflammatory hypothesis of depression: What is the role of IL-6 in the middle of the chaos? *Journal of Neuroinflammation*, 18(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02100-7>
- Rossum, E. F. C. van, Binder, E. B., Majer, M., Koper, J. W., Ising, M., Modell, S., Salyakina, D., Lamberts, S. W. J., & Holsboer, F. (2006). Polymorphisms of the Glucocorticoid Receptor Gene and Major Depression. *Biological Psychiatry*, 59(8), 681-688. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.007>
- Sales, A. J., Fogaça, M. V., Sartim, A. G., Pereira, V. S., Wegener, G., Guimarães, F. S., & Joca, S. R. L. (2019). Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex. *Molecular Neurobiology*, 56(2), 1070-1081. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1143-4>

- Salín-Pascual, R. J., de la Fuente, J. R., Galicia-Polo, L., & Drucker-Colín, R. (1995). Effects of transdermal nicotine on mood and sleep in nonsmoking major depressed patients. *Psychopharmacology*, 121(4), 476-479. <https://doi.org/10.1007/BF02246496>
- Sanacora, G., Treccani, G., & Popoli, M. (2012). Towards a glutamate hypothesis of depression. *Neuropharmacology*, 62(1), 63-77. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.036>
- Sanchez, C., Asin, K. E., & Artigas, F. (2015). Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data. *Pharmacology & Therapeutics*, 145, 43-57. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.07.001>
- Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., Arancio, O., Belzung, C., & Hen, R. (2003). Requirement of Hippocampal Neurogenesis for the Behavioral Effects of Antidepressants. *Science*, 301(5634), 805-809. <https://doi.org/10.1126/science.1083328>
- Santomauro, D. F., Mantilla Herrera, A. M., Shadid, J., Zheng, P., Ashbaugh, C., Pigott, D. M., Abbafati, C., Adolph, C., Amlag, J. O., Aravkin, A. Y., Bang-Jensen, B. L., Bertolacci, G. J., Bloom, S. S., Castellano, R., Castro, E., Chakrabarti, S., Chattopadhyay, J., Cogen, R. M., Collins, J. K., ... Ferrari, A. J. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)
- Sarawagi, A., Soni, N. D., & Patel, A. B. (2021). Glutamate and GABA Homeostasis and Neurometabolism in Major Depressive Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2021.637863>
- Saveanu, R. V., & Nemeroff, C. B. (2012). Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors. *Psychiatric Clinics*, 35(1), 51-71. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.12.001>
- Scarborough, J., Mueller, F. S., Weber-Stadlbauer, U., Mattei, D., Opitz, L., Cattaneo, A., & Richetto, J. (2021). A novel murine model to study the impact

- of maternal depression and antidepressant treatment on biobehavioral functions in the offspring. *Molecular Psychiatry*, 26(11), Article 11. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01145-7>
- Schaakxs, R., Comijs, H. C., van der Mast, R. C., Schoevers, R. A., Beekman, A. T. F., & Penninx, B. W. J. H. (2017). Risk Factors for Depression: Differential Across Age? *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 25(9), 966-977. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.04.004>
- Schildkraut, J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *The American Journal of Psychiatry*, 122(5), 509-522. <https://doi.org/10.1176/ajp.122.5.509>
- Schoenfeld, T. J., McCausland, H. C., Morris, H. D., Padmanaban, V., & Cameron, H. A. (2017). Stress and Loss of Adult Neurogenesis Differentially Reduce Hippocampal Volume. *Biological Psychiatry*, 82(12), 914-923. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.05.013>
- Seuc, A. H., Domínguez, E., & Díaz Díaz, O. (2000). Introducción a los DALYs. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 38(2), 92-101.
- Sharma, H., Santra, S., & Dutta, A. (2015). Triple reuptake inhibitors as potential next-generation antidepressants: A new hope? *Future Medicinal Chemistry*, 7(17), 2385-2405. <https://doi.org/10.4155/fmc.15.134>
- Shekunov, J. (2016). Immigration and Risk of Psychiatric Disorders: A Review of Existing Literature. *American Journal of Psychiatry Residents' Journal*, 11(2), 3-5. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp-rj.2016.110202>
- Shi, P., Yang, A., Zhao, Q., Chen, Z., Ren, X., & Dai, Q. (2021). A Hypothesis of Gender Differences in Self-Reporting Symptom of Depression: Implications to Solve Under-Diagnosis and Under-Treatment of Depression in Males. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.589687>
- Shields, L., & Twycross, A. (2003). The difference between incidence and prevalence. *Paediatric Nursing*, 15(7), 50. <https://doi.org/10.7748/paed.15.7.50.s31>

- Shishkina, G. T., & Dygalo, N. N. (2017). The glucocorticoid hypothesis of depression: History and prospects. *Russian Journal of Genetics: Applied Research*, 7(1), 128-133. <https://doi.org/10.1134/S2079059717010142>
- Simon, G. E., & Perlis, R. H. (2010). Personalized medicine for depression: can we match patients with treatments? *The American journal of psychiatry*, 167(12), 1445-1455. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09111680>
- Skilbeck, K. J., Johnston, G. A. R., & Hinton, T. (2010). Stress and GABAA receptors. *Journal of Neurochemistry*, 112(5), 1115-1130. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06539.x>
- Skolnick, P., & Basile, A. S. (2006). Triple reuptake inhibitors as antidepressants. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 3(4), 489-494. <https://doi.org/10.1016/j.ddstr.2006.10.010>
- Skolnick, P., Popik, P., Janowsky, A., Beer, B., & Lippa, A. S. (2003). Antidepressant-like actions of DOV 21,947: A "triple" reuptake inhibitor. *European Journal of Pharmacology*, 461(2), 99-104. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01310-4](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01310-4)
- Slone, L. B., Norris, F. H., Murphy, A. D., Baker, C. K., Perilla, J. L., Diaz, D., Rodriguez, F. G., & Gutiérrez Rodríguez, J. de J. (2006). Epidemiology of major depression in four cities in Mexico. *Depression and Anxiety*, 23(3), 158-167. <https://doi.org/10.1002/da.20137>
- Smith, R. S. (1991). The macrophage theory of depression. *Medical Hypotheses*, 35(4), 298-306. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(91\)90272-Z](https://doi.org/10.1016/0306-9877(91)90272-Z)
- Snell, R. S. (2007). *Neuroanatomía clínica*. Ed. Médica Panamericana.
- Soares-Cunha, C., Coimbra, B., Borges, S., Domingues, A. V., Silva, D., Sousa, N., & Rodrigues, A. J. (2018). Mild Prenatal Stress Causes Emotional and Brain Structural Modifications in Rats of Both Sexes. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnbeh.2018.00129>
- Söderlund, J., & Lindskog, M. (2018). Relevance of Rodent Models of Depression in Clinical Practice: Can We Overcome the Obstacles in Translational

- Neuropsychiatry? *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 21(7), 668-676. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy037>
- Song, T., Wu, H., Li, R., Xu, H., Rao, X., Gao, L., Zou, Y., & Lei, H. (2019). Repeated fluoxetine treatment induces long-lasting neurotrophic changes in the medial prefrontal cortex of adult rats. *Behavioural Brain Research*, 365, 114-124. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.03.009>
- Soskin, D. P., Cassiello, C., Isacoff, O., & Fava, M. (2012). The Inflammatory Hypothesis of Depression. *FOCUS*, 10(4), 413-421. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.10.4.413>
- Sousa Rodrigues, F. T., de Souza Matos, M. R., de Carvalho Lima, C. N., Rodrigues da Silva, F. E., da Silva Costa, D. V., Costa dos Santos, C., Miyajima, F., F. de Sousa, F. C., Mendes Vasconcelos, S. M., Barichello, T., Quevedo, J., Maes, M., F. de Lucena, D., & Macedo, D. (2018). Major depression model induced by repeated and intermittent lipopolysaccharide administration: Long-lasting behavioral, neuroimmune and neuroprogressive alterations. *Journal of Psychiatric Research*, 107, 57-67. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.10.003>
- Sramek, J. J., Murphy, M. F., & Cutler, N. R. (2016). Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(4), 447-457.
- Srivastava, K. (2009). Urbanization and mental health. *Industrial Psychiatry Journal*, 18(2), 75-76. <https://doi.org/10.4103/0972-6748.64028>
- Stahl, S. M. (2015). Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): Modifying serotonin's downstream effects on glutamate and GABA (gamma amino butyric acid) release. *CNS Spectrums*, 20(4), 331-336. <https://doi.org/10.1017/S1092852915000334>
- Stevens, F. L., Hurley, R. A., Taber, K. H., Hurley, R. A., Hayman, L. A., & Taber, K. H. (2011). Anterior Cingulate Cortex: Unique Role in Cognition and Emotion. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 23(2), 121-125. <https://doi.org/10.1176/jnp.23.2.jnp121>

- Strekalova, T., Liu, Y., Kiselev, D., Khairuddin, S., Chiu, J. L. Y., Lam, J., Chan, Y.-S., Pavlov, D., Proshin, A., Lesch, K.-P., Anthony, D. C., & Lim, L. W. (2022). Chronic mild stress paradigm as a rat model of depression: Facts, artifacts, and future perspectives. *Psychopharmacology*, 239(3), 663-693. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05982-w>
- Subbaiah, M. A. M. (2018). Triple Reuptake Inhibitors as Potential Therapeutics for Depression and Other Disorders: Design Paradigm and Developmental Challenges. *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(6), 2133-2165. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01827>
- Sun, L., Zhang, L., Liu, D., Xue, R., Liu, Y., Li, L., Guo, Y., Shang, C., Yao, J., Zhang, Y., & Li, Y. (2019). The faster-onset antidepressant effects of hypidone hydrochloride (YL-0919). *Metabolic Brain Disease*, 34(5), 1375-1384. <https://doi.org/10.1007/s11011-019-00439-8>
- Sundquist, K., Frank, G., & Sundquist, J. (2004). Urbanisation and incidence of psychosis and depression: Follow-up study of 4.4 million women and men in Sweden. *The British Journal of Psychiatry*, 184(4), 293-298. <https://doi.org/10.1192/bjp.184.4.293>
- Szasz, B. K., Mike, A., Karoly, R., Gerevich, Z., Illes, P., Vizi, E. S., & Kiss, J. P. (2007). Direct Inhibitory Effect of Fluoxetine on N-Methyl-D-Aspartate Receptors in the Central Nervous System. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1303-1309. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.04.014>
- Tapp, Z. M., Godbout, J. P., & Kokiko-Cochran, O. N. (2019). A Tilted Axis: Maladaptive Inflammation and HPA Axis Dysfunction Contribute to Consequences of TBI. *Frontiers in Neurology*, 10. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2019.00345>
- Thomas, K., Nilsson, E., Festin, K., Henriksson, P., Lowén, M., Löf, M., & Kristenson, M. (2020). Associations of Psychosocial Factors with Multiple Health Behaviors: A Population-Based Study of Middle-Aged Men and Women. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(4), 1239. <https://doi.org/10.3390/ijerph17041239>

- Timberlake II, M., Roy, B., & Dwivedi, Y. (2019). A Novel Animal Model for Studying Depression Featuring the Induction of the Unfolded Protein Response in Hippocampus. *Molecular Neurobiology*, 56(12), 8524-8536. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01687-6>
- Tordoff, M. G., & Bachmanov, A. A. (2002). Influence of test duration on the sensitivity of the two-bottle choice test. *Chemical Senses*, 27(9), 759-768. <https://doi.org/10.1093/chemse/27.9.759>
- Toyoda, A. (2017). Social defeat models in animal science: What we have learned from rodent models. *Animal Science Journal = Nihon Chikusan Gakkaiho*, 88(7), 944-952. <https://doi.org/10.1111/asj.12809>
- Trivedi, M. H., Morris, D. W., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Gaynes, B. N., Kurian, B. T., Warden, D., Stegman, D., Shores-Wilson, K., & Rush, A. J. (2013). Clinical and Sociodemographic Characteristics Associated with Suicidal Ideation in Depressed Outpatients. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 58(2), 113-122. <https://doi.org/10.1177/070674371305800209>
- Trullas, R., & Skolnick, P. (1990). Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *European Journal of Pharmacology*, 185(1), 1-10. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(90\)90204-J](https://doi.org/10.1016/0014-2999(90)90204-J)
- Turecki, G., Brent, D. A., Gunnell, D., O'Connor, R. C., Oquendo, M. A., Pirkis, J., & Stanley, B. H. (2019). Suicide and suicide risk. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0121-0>
- Uchida, S., Hara, K., Kobayashi, A., Otsuki, K., Yamagata, H., Hobara, T., Suzuki, T., Miyata, N., & Watanabe, Y. (2011). Epigenetic Status of Gdnf in the Ventral Striatum Determines Susceptibility and Adaptation to Daily Stressful Events. *Neuron*, 69(2), 359-372. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.12.023>
- Urani, A., Chourbaji, S., & Gass, P. (2005). Mutant mouse models of depression: Candidate genes and current mouse lines. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(4-5), 805-828. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.020>

- Üstün, T. B., Ayuso-Mateos, J. L., Chatterji, S., Mathers, C., & Murray, C. J. L. (2004). Global burden of depressive disorders in the year 2000. *The British Journal of Psychiatry*, 184(5), 386-392. <https://doi.org/10.1192/bjp.184.5.386>
- Valdez-Santiago, R., Villalobos, A., Arenas-Monreal, L., González-Forteza, C., Hermosillo-de-la-Torre, A. E., Benjet, C., & Wagner, F. A. (2021). Comparative Analysis of Lifetime Suicide Attempts among Mexican Adolescents, over the Past 12 Years. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(10), Article 10. <https://doi.org/10.3390/ijerph18105419>
- van den Bosch, M., & Meyer-Lindenberg, A. (2019). Environmental Exposures and Depression: Biological Mechanisms and Epidemiological Evidence. *Annual Review of Public Health*, 40, 239-259. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040218-044106>
- van der Staay, F. J., Arndt, S. S., & Nordquist, R. E. (2009). Evaluation of animal models of neurobehavioral disorders. *Behavioral and Brain Functions*, 5(1), 11. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-5-11>
- van Donkelaar, E. L., Blokland, A., Lieben, C. K. J., Kenis, G., Ferrington, L., Kelly, P. A. T., Steinbusch, H. W. M., & Prickaerts, J. (2010). Acute tryptophan depletion in C57BL/6 mice does not induce central serotonin reduction or affective behavioural changes. *Neurochemistry International*, 56(1), 21-34. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2009.08.010>
- van Servellen, G., Heise, B. A., & Ellis, R. (2011). Factors associated with antidepressant medication adherence and adherence-enhancement programmes: A systematic literature review. *Mental Health in Family Medicine*, 8(4), 255-271.
- Varghese, F. P., & Brown, E. S. (2001). The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Major Depressive Disorder: A Brief Primer for Primary Care Physicians. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, 3(4), 151-155.
- Ventriglio, A., Torales, J., Castaldelli-Maia, J. M., Berardis, D. D., & Bhugra, D. (2021). Urbanization and emerging mental health issues. *CNS Spectrums*, 26(1), 43-50. <https://doi.org/10.1017/S1092852920001236>

- Vertes, R. P., Linley, S. B., Groenewegen, H. J., & Witter, M. P. (2015). Chapter 16—Thalamus. En G. Paxinos (Ed.), *The Rat Nervous System* (Fourth Edition) (pp. 335-390). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374245-2.00016-4>
- Vetulani, J. (2013). Early maternal separation: A rodent model of depression and a prevailing human condition. *Pharmacological Reports: PR*, 65(6), 1451-1461. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(13\)71505-6](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71505-6)
- Villarreal-Sotelo, K. (2021). Suicide during the Covid-19 pandemic, a preliminary analysis in the State of Tamaulipas, Mexico. *International Journal of Social Sciences*, 10(1), 88-101.
- Villaseñor, S. J., Rojas, C., Albarrán, A. J., & Gonzáles, A. G. (2006). Un enfoque transcultural de la depresión. *Revista de Neuro-psiquiatría*, 69(1-4), 43-50.
- Walker, A. K., Budac, D. P., Bisulco, S., Lee, A. W., Smith, R. A., Beenders, B., Kelley, K. W., & Dantzer, R. (2013). NMDA receptor blockade by ketamine abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in C57BL/6J mice. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 38(9), 1609-1616. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.71>
- Waller, J. A., Tamm, J. A., Abdourahman, A., Pehrson, A. L., Li, Y., Cajina, M., & Sánchez, C. (2017). Chronic vortioxetine treatment in rodents modulates gene expression of neurodevelopmental and plasticity markers. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 27(2), 192-203. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.11.014>
- Wang, P. S., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Angermeyer, M. C., Borges, G., Bromet, E. J., Bruffaerts, R., de Girolamo, G., de Graaf, R., Gureje, O., Haro, J. M., Karam, E. G., Kessler, R. C., Kovess, V., Lane, M. C., Lee, S., Levinson, D., Ono, Y., Petukhova, M., ... Wells, J. E. (2007). Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. *Lancet* (London, England), 370(9590), 841-850. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61414-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61414-7)

- Wang, Y.-T., Zhang, N.-N., Liu, L.-J., Jiang, H., Hu, D., Wang, Z.-Z., Chen, N.-H., & Zhang, Y. (2022). Glutamatergic receptor and neuroplasticity in depression: Implications for ketamine and rapastinel as the rapid-acting antidepressants. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 594, 46-56. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.01.024>
- Weingarten, C. P., & Strauman, T. J. (2015). Neuroimaging for psychotherapy research: Current trends. *Psychotherapy Research: Journal of the Society for Psychotherapy Research*, 25(2), 185-213. <https://doi.org/10.1080/10503307.2014.883088>
- Weinstock, M. (2016). Prenatal stressors in rodents: Effects on behavior. *Neurobiology of Stress*, 6, 3-13. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.004>
- Weiss, J. M., Cierpial, M. A., & West, C. H. (1998). Selective breeding of rats for high and low motor activity in a swim test: Toward a new animal model of depression. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 61(1), 49-66. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(98\)00075-6](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(98)00075-6)
- Wharton, W., E. Gleason, C., Sandra, O., M. Carlsson, C., & Asthana, S. (2012). Neurobiological Underpinnings of the Estrogen—Mood Relationship. *Current Psychiatry Reviews*, 8(3), 247-256. <https://doi.org/10.2174/157340012800792957>
- Wilkinson, S. T., & Sanacora, G. (2019). A new generation of antidepressants: An update on the pharmaceutical pipeline for novel and rapid-acting therapeutics in mood disorders based on glutamate/GABA neurotransmitter systems. *Drug Discovery Today*, 24(2), 606-615. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.11.007>
- Will, C. C., Aird, F., & Redei, E. E. (2003). Selectively bred Wistar-Kyoto rats: An animal model of depression and hyper-responsiveness to antidepressants. *Molecular Psychiatry*, 8(11), 925-932. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001345>
- Willner, P. (1984). The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology*, 83(1), 1-16. <https://doi.org/10.1007/BF00427414>

- World Health Organization [WHO]. (2018). Mental health. Recuperado el 25 de junio, 2022, de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>
- World Health Organization [WHO]. (2019a). Suicide: one person dies every 40 seconds. Recuperado el 25 de junio, 2022, de <https://www.who.int/news/item/09-09-2019-suicide-one-person-dies-every-40-seconds>
- World Health Organization [WHO]. (2019b). Suicide in the world: global health estimates. World Health Organization. Recuperado el 25 de junio, 2022, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/326948>
- Worlein, J. M. (2014). Nonhuman Primate Models of Depression: Effects of Early Experience and Stress. *ILAR Journal*, 55(2), 259-273. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilu030>
- Wu, Y., Mo, J., Sui, L., Zhang, J., Hu, W., Zhang, C., Wang, Y., Liu, C., Zhao, B., Wang, X., Zhang, K., & Xie, X. (2021). Deep Brain Stimulation in Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis on Efficacy and Safety. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 257. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.655412>
- Xu, M., Tian, P., Zhu, H., Zou, R., Zhao, J., Zhang, H., Wang, G., & Chen, W. (2022). *Lactobacillus paracasei* CCFM1229 and *Lactobacillus rhamnosus* CCFM1228 Alleviated Depression- and Anxiety-Related Symptoms of Chronic Stress-Induced Depression in Mice by Regulating Xanthine Oxidase Activity in the Brain. *Nutrients*, 14(6). <https://doi.org/10.3390/nu14061294>
- Yamin, M. (2020). Counting the cost of COVID-19. *International Journal of Information Technology*, 12(2), 311-317. <https://doi.org/10.1007/s41870-020-00466-0>
- Yildirim, O., Gottwald, M., Schüler, P., & Michel, M. C. (2016). Opportunities and Challenges for Drug Development: Public–Private Partnerships, Adaptive Designs and Big Data. *Frontiers in Pharmacology*, 7. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2016.00461>

- Yong, S. J., Tong, T., Chew, J., & Lim, W. L. (2020). Antidepressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential. *Frontiers in Neuroscience*, 13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2019.01361>
- Yuan, T.-F., & Slotnick, B. M. (2014). Roles of olfactory system dysfunction in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 54, 26-30. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.05.013>
- Zarranz, J. J. (2018). *Neurología*. Elsevier Health Sciences.
- Zenebe, Y., Akele, B., W/Selassie, M., & Necho, M. (2021). Prevalence and determinants of depression among old age: A systematic review and meta-analysis. *Annals of General Psychiatry*, 20(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s12991-021-00375-x>
- Zhang, F., Shao, J., Tian, J., Zhong, Y., Ye, L., Meng, X., Liu, Q., & Wang, H. (2016). Antidepressant-like Effects of LPM580153, A Novel Potent Triple Reuptake Inhibitor. *Scientific Reports*, 6(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/srep24233>
- Zhang, X., Gainetdinov, R. R., Beaulieu, J.-M., Sotnikova, T. D., Burch, L. H., Williams, R. B., Schwartz, D. A., Krishnan, K. R. R., & Caron, M. G. (2005). Loss-of-Function Mutation in Tryptophan Hydroxylase-2 Identified in Unipolar Major Depression. *Neuron*, 45(1), 11-16. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.014>
- Zhang, X., Li, J., & Bu, R. (2015). Neurotrophic Factors and Major Depressive Disorder | IntechOpen. <https://www.intechopen.com/chapters/47759>
- Zhao, Y., Ma, R., Shen, J., Su, H., Xing, D., & Du, L. (2008). A mouse model of depression induced by repeated corticosterone injections. *European Journal of Pharmacology*, 581(1-2), 113-120. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.12.005>
- Zheng, Y., Fan, W., Zhang, X., & Dong, E. (2016). Gestational stress induces depressive-like and anxiety-like phenotypes through epigenetic regulation of BDNF expression in offspring hippocampus. *Epigenetics*, 11(2), 150-162. <https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1146850>
- Zhou, Y.-L., Wu, F.-C., Liu, W.-J., Zheng, W., Wang, C.-Y., Zhan, Y.-N., Lan, X.-F., & Ning, Y.-P. (2020). Volumetric changes in subcortical structures following

repeated ketamine treatment in patients with major depressive disorder: A longitudinal analysis. *Translational Psychiatry*, 10(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00945-9>

Zhu, H., Wang, W., Sha, C., Guo, W., Li, C., Zhao, F., Wang, H., Jiang, W., & Tian, J. (2021). Pharmacological Characterization of Toludesvenlafaxine as a Triple Reuptake Inhibitor. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 741794. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.741794>

Zorumski, C. F., Paul, S. M., Covey, D. F., & Mennerick, S. (2019). Neurosteroids as novel antidepressants and anxiolytics: GABA-A receptors and beyond. *Neurobiology of Stress*, 11, 100196. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2019.100196>

10. ANEXOS.

- Anexo 1.

Ejemplo de informe generado mediante Zotero®.

A novel murine model to study the impact of maternal depression and antidepressant treatment on biobehavioral functions in the offspring

| | |
|-------------------------------|---|
| Tipo | Artículo de revista académica |
| Autor | Joseph Scarborough |
| Autor | Flavia S. Mueller |
| Autor | Ulrike Weber-Stadlbauer |
| Autor | Daniele Mattei |
| Autor | Lennart Opitz |
| Autor | Annamaria Cattaneo |
| Autor | Juliet Richetto |
| Resumen | Antenatal psychopathology negatively affects obstetric outcomes and exerts long-term consequences on the offspring's wellbeing and mental health. However, the precise mechanisms underlying these associations remain largely unknown. Here, we present a novel model system in mice that allows for experimental investigations into the effects of antenatal depression-like psychopathology and for evaluating the influence of maternal pharmacological treatments on long-term outcomes in the offspring. This model system is based on rearing nulliparous female mice in social isolation prior to mating, leading to a depressive-like state that is initiated before and continued throughout pregnancy. Using this model, we show that the maternal depressive-like state induced by social isolation can be partially rescued by chronic treatment with the selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine (FLX). Moreover, we identify numerous and partly sex-dependent behavioral and molecular abnormalities, including increased anxiety-like behavior, cognitive impairments and alterations of the amygdalar transcriptome, in offspring born to socially isolated mothers relative to offspring born to mothers that were maintained in social groups prior to conception. We also found that maternal FLX treatment was effective in preventing some of the behavioral and molecular abnormalities emerging in offspring born to socially isolated mothers. Taken together, our findings suggest that the presence of a depressive-like state during preconception and pregnancy has sex-dependent consequences on brain and behavioral functions in the offspring. At the same time, our study highlights that FLX treatment in dams with a depression-like state can prevent abnormal behavioral development in the offspring. |
| Fecha | 2021-11 |
| Idioma | en |
| Catálogo de biblioteca | www.nature.com |
| URL | https://www.nature.com/articles/s41380-021-01145-7 |
| Accedido | 23/6/2022 1:17:34 |
| Derechos | 2021 The Author(s) |
| Adicional | Number: 11 Publisher: Nature Publishing Group |
| Volumen | 26 |
| Páginas | 6756-6772 |
| Publicación | Molecular Psychiatry |
| DOI | 10.1038/s41380-021-01145-7 |
| Número | 11 |
| Abrev. de revista | Mol Psychiatry |
| ISSN | 1476-5578 |
| Fecha de adición | 23/6/2022 1:17:34 |
| Modificado | 23/6/2022 1:17:34 |

Etiquetas:

Neuroscience, Molecular biology

Adjuntos

- Full Text PDF

- Anexo 2.

Ejemplo de estresores que pueden emplearse en el modelo UCMS. Tomado de Nollet, (2021).

| Stressor | Description |
|--------------------|--|
| Social stress | Each mouse is placed in an empty cage previously occupied by another individual. |
| Cage change | Each mouse is placed in the empty cage of another individual, and then returned to its original cage. |
| Sawdust change | At the beginning of the UCMS protocol, the sawdust is changed 2-3 times per 24 hr, and up to 6 times per 24 hr at the end of the UCMS regimen. It is also possible to replace clean sawdust by soiled sawdust coming from control mice. |
| Without sawdust | The sawdust is removed during 1 to 6 hr. |
| Damp sawdust | 125 ml water is placed in each cage (depending on the quantity of sawdust). The period during which damp sawdust is provided can range from 1 to 6 hr. |
| Water stress | The sawdust in each cage is removed and replaced with ~125 ml water at 20°C (~1 cm of water) for 15-30 min. |
| Cage tilting | The cages are tilted backwards (45 degrees) for 1-4 hr. |
| Rat feces | About 60 ml of rat sawdust is deposited in each cage for a period of 1-2 hr. |
| Restraint stress | The mice are kept in closed and ventilated tubes (6.5-cm length × 3.7-cm i.d.) for 15-30 min (mice have the possibility to turn themselves back into the tube). |
| Cycle disturbances | Change in the light/dark cycle (e.g., complete reversal of the light/dark cycle, division of the light/dark cycle into four periods of 6 hr, or addition of one to several illumination periods of 30 min to 2 hr during the dark phase and vice versa). |