



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE PUEBLA



INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA

Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta y Control Motor

**EVALUACIÓN DE LA DEPRESIÓN EN RATAS MACHO DE
ALTO Y BAJO BOSTEZO: ROL DE LOS ANDRÓGENOS Y
LOS TRANSPORTADORES DE CATECOLAMINAS.**

Tesis presentada para obtener el grado de
DOCTORA EN CIENCIAS FISIOLÓGICAS

Presenta:

M. en C. Dolores Adriana Bravo Durán

Directores de tesis:

Dr. José Ramón Eguibar Cuenca

Dra. Ma. del Carmen Cortés Sánchez



Septiembre 2025

Agradecimientos

A la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) por el apoyo brindado a través de la beca nacional de doctorado con número: 885936, la cual hizo posible la realización de este trabajo de investigación.

Este trabajo fue parcialmente financiado por la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de posgrado de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla a través del apoyo al cuerpo académico en neuroendocrinología (BUAP-CA-288) a lo largo de mis estudios doctorales.

Agradecimientos

Agradezco al Dr. José Ramón Eguibar Cuenca y a la Dra. Ma. del Carmen Cortés Sánchez por brindarme la oportunidad de desarrollar este proyecto de doctorado en el Laboratorio de Neurofisiología de la conducta y Control Motor. Su apoyo, paciencia y dirección en estos años han sido fundamentales para mi formación; y agradezco especialmente sus observaciones y comentarios siempre acertados para mejorar tanto el trabajo experimental como la elaboración de esta tesis.

A la Mtra. Araceli Ugarte Rojano, por su apoyo en la realización de los experimentos, el cuidado y mantenimiento de los animales del laboratorio, así como por su guía y comentarios para mejorar este proyecto.

A los integrantes de mi comité tutorial, la Dra. Carolina López Rubalcava, la Dra. Luz Navarro Angulo, el Dr. Alfonso Daniel Díaz Fonseca, y el Dr. Rubén Antonio Vázquez Roque por sus valiosas observaciones, aportaciones y sugerencias para enriquecer el presente escrito de tesis.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente a mi familia, a mis papás y a mi hermana por ser mi motor de vida, la razón por la que este barco llegó a puerto. La vida no me será suficiente para darles las gracias. A mis tías y a mi abuelita, por sus porras continuas, porque su apoyo ha sido también invaluable.

A mis amigas, Dayna y Deysi, porque la vida un día nos juntó como biólogas y nos ha traído hasta aquí para poder llamarnos “Doctora” la una a las otra.

A mis compañeros, colegas y amigos del laboratorio, a nuevos y viejos que han estado a mi lado para brindarme su ayuda, sus consejos y los buenos momentos de risas y aprendizajes. Todos tienen un lugar especial en este camino: Doctora Lili, Doctor Juan Carlos, Doctor Salvador, Doctor Rubén, Doctora Adriela, Doctor Juan Manuel; y a los futuros maestros y doctores Diana, Ángeles, Elizabeth R, Elizabeth L, Laura, Nicolás, América, Europa, Hallel, Karely, y a mi adorada Ari del Castillo; y a todos los que no están sus nombres aquí, gracias por hacer de este viaje algo llevadero.

Y por último, pero no menos importante, un agradecimiento especial a la Dra. Berenice Silva, no solo por su apoyo para la realización del análisis morfológico en el laboratorio a su cargo; gracias por sus palabras de aliento, sus consejos, y todo el apoyo brindado desde hace más de 10 años.

Contenido	
Índice de abreviaturas	2
1. Resumen.	6
2. Abstract.....	8
3. Introducción.....	10
3.1 Fisiopatología del trastorno de depresión mayor.....	13
3.2 Biosíntesis y rol fisiológico de la serotonina.....	18
3.2.1 Función de la serotonina en el sistema nervioso central.....	20
3.2.2 Receptores de serotonina.	21
3.2.3 Metabolismo de la serotonina.....	22
3.3 Biosíntesis y rol fisiológico de la noradrenalina.....	23
3.3.1 Receptores de noradrenalina.....	25
3.3.2 Metabolismo de la noradrenalina.....	26
3.4 Antidepresivos.....	27
3.4.1 Antidepresivos tricíclicos.....	28
3.4.2 Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.....	31
3.5 Andrógenos y trastorno de depresión mayor.....	35
3.6 El hipocampo y el núcleo accumbens: estructuras involucradas en la depresión.	41
3.6.1 La formación hipocampal.....	42
3.6.2 El núcleo accumbens.	48
3.7 Los modelos animales y pruebas para el estudio de la depresión.....	51
3.7.1 La prueba de nado forzado.	52
4. Antecedentes.....	54

5. Justificación.....	57
6. Hipótesis.	59
7. Objetivos generales.....	59
8. Objetivos particulares.	60
9. Metodología.	60
9.1. Tratamientos farmacológicos	61
9.2 Experimento 1.....	62
9.3 Experimento 2.....	62
9.4 Prueba de nado forzado.	64
9.5 Análisis estadístico.	65
9.6 Experimento 3.....	66
9.7 Análisis estadístico de la morfología neuronal.....	68
10. Resultados.	68
10.1 Experimento 1A: Efecto de la administración semicrónica en diferentes dosis de fluoxetina sobre la conducta tipo depresiva en ratas HY y LY intactas en la prueba de nado forzado.	69
10.1.1 Evaluación de la concentración efectiva media de la fluoxetina.	72
10.2 Experimento 1B: Efecto de la administración semicrónica en diferentes dosis de desipramina e imipramina, sobre la conducta tipo depresiva en ratas HY y LY intactas en la prueba de nado forzado.	73
10.2.1 Evaluación de la concentración efectiva media de la desipramina y la imipramina.	79

10.3 Experimento 2A: Efecto de la orquiectomía bilateral en ratas HY y LY sometidas a la prueba de nado forzado.	81
10.3.1 Experimento 2B: Efecto de la administración semicrónica de 20 mg/Kg fluoxetina en ratas HY y LY con orquiectomía bilateral, sometidas a la prueba de nado forzado.	83
10.3.2 Experimento 2C: Efecto de la administración semicrónica de 10 mg/Kg desipramina en ratas HY y LY con orquiectomía bilateral, sometidas a la prueba de nado forzado.	86
10.4 Experimento 3: Morfología de neuronas CA1 de hipocampo y de núcleo accumbens de ratas HY y LY con orquiectomía bilateral tratadas con fluoxetina 20 mg/Kg.....	89
11. Discusión.	96
11.1 Efecto de la administración de distintas dosis de fluoxetina en ratas HY y LY intactas, sometidas a la prueba de nado forzado.	99
11.2 Efecto de la administración de distintas dosis de desipramina e imipramina en ratas HY y LY intactas, sometidas a la prueba de nado forzado.....	102
11.3 Efecto de la orquiectomía bilateral y de la administración de fluoxetina y desipramina en ratas HY y LY, sometidas a la prueba de nado forzado.....	106
11.4 Morfología de neuronas CA1 de hipocampo y de núcleo accumbens de ratas HY y LY administradas con fluoxetina.....	110
11.5 Limitaciones del estudio	113
12. Conclusiones	114
13. Referencias.	115

Índice de abreviaturas

5-HIAA	5-hidroxiindolacético
5-HT	Serotonina
5-HTP	5-hidroxi-L-triptofano
A8	Área retrorubral
ABL	Amígdala basolateral
Ach	Acetilcolina
al	Alveus
APL	Área preóptica lateral
ATC	Antidepresivos tricíclicos
BDNF	Factor neuronal derivado del cerebro
CA	Cuerno de Ammón
CCA	Corteza cingulada anterior
ccp	Capa celular piramidal
CIL	Corteza infralímbica
COMT	Catecol-O-metiltransferasa
CRF	Factor liberador de corticotropina
CYP450	Enzimas citocromo P450
DOPA	Dihidroxifenilalanina
eo	Estratum oriens
er	Estratum radiatum
FH	Fisura hipocampal
FIS	Cepa de ratas Fisher 344

FSL	Cepa de ratas Flinders sensibles a drogas colinérgicas
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GD	Giro dentado
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina
HHA	Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal
HL	Hipotálamo lateral
HPCd	Hipocampo dorsal
HPCv	Hipocampo ventral
HSD17B3	Enzima 17b-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3
HSD3B	Enzima 3b-hidroxiesteroide deshidrogenasa
HY	Sublínea de ratas high-yawning
IAD	Ínsula anterior dorsal
IAV	Ínsula anterior ventral
IL	Interleucina
IMAO	Inhibidores de la monoamina oxidasa
IRSN	Inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina
LAL	Cepa de ratones de baja agresividad
LC	locus coeruleus
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LDLr ^{-/-}	Ratones carentes del receptor de LDL
LEW	Cepa de ratas Lewis
LH	Hormona luteinizante

LY	Sublínea de ratas low-yawning
MAO	Enzima monoamina oxidasa
NE	noradrenalina
NET	transportador de la noradrenalina
NIT	núcleo interlaminar del tálamo
NPP	núcleo pedúnculo pontino
NPVT	núcleo paraventricular del tálamo
NRD	núcleo del rafé dorsal
NTS	núcleo del tracto solitario
Para	Parasubículo
PNF	Prueba de nado forzado
Pre	Presubículo
PVdl	pálido ventral dorsolateral
PVvl	pálido ventral ventrolateral
PVvm	pálido ventral ventromedial
RHA	Sublínea de ratas Roman de alta evitación
RLA	Sublínea de ratas Roman de baja evitación
SAL	Cepa de ratones de alta agresividad
SD	Cepa de ratas Sprague-Dawley
SERT	Transportador de serotonina
SHBG	Globulina fijadora de hormonas sexuales
SHR	Cepa de ratas hipertensivas espontáneas
SNC	sustancia gris pars compacta

SNpr	sustancia gris pars reticulata
SRD5A2	Esteroides-5a-reductasas tipo II
Sub	Subículo
TNF	Factor de necrosis tumoral
VMAT2	Transportador vesicular de monoaminas
VTA	área tegmental ventral
WLI	Sublínea de ratas Wistar-Kyoto menos inmóviles
WMI	Sublínea de ratas Wistar-Kyoto más inmóviles
WYK	rata Wistar-Kyoto

1. Resumen.

La depresión, que es reconocida como uno de los trastornos psiquiátricos más prevalentes y recurrentes, contribuye significativamente a alteraciones en varios aspectos del funcionamiento de un individuo. El trastorno de depresión mayor se caracteriza por una experiencia generalizada de profunda tristeza, sentimientos de desesperanza e impotencia, una marcada incapacidad para experimentar placer conocida como anhedonia y alteraciones tanto en los patrones de sueño como en el apetito, además de la aparición de insomnio y fatiga persistente que pueden afectar a la vida diaria.

Si bien la etiología precisa del trastorno de depresión mayor sigue sin aclararse por completo, los investigadores reconocen que este trastorno está estrechamente asociado con una multitud de factores biológicos y socioambientales que contribuyen a su compleja manifestación. Entre estos factores, los altos niveles de estrés se han relacionado con una mayor susceptibilidad para desarrollar ansiedad y depresión. Aunado a lo anterior se ha descrito que las hormonas sexuales pueden jugar un papel importante en el progreso de este trastorno. En el caso de los hombres, se ha descrito que los hombres mayores de 50 años en etapa andropáusica, caracterizada por una disminución en la producción de testosterona, existe una asociación directa entre menores niveles de andrógenos y la depresión.

Es por esta variabilidad en la fisiopatología de la depresión que se han desarrollado múltiples tratamientos, tanto psicológicos como farmacológicos, para el manejo de este trastorno. Los fármacos más utilizados son los antidepresivos de la clase de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, como la fluoxetina, y los antidepresivos tricíclicos, como la desipramina y la imipramina.

En el laboratorio de Neurofisiología de la conducta y control motor se cuenta con dos sublíneas de la cepa Sprague-Dawley; las ratas de alto bostezo o HY (de sus siglas en inglés: high-yawning) con 20 bostezos/h y las de bajo bostezo o LY (de sus siglas en inglés: low-yawning) con solo 2 bostezos/h. Estas sublíneas difieren en sus respuestas al estrés y ansiedad en diferentes paradigmas psicobiológicos, siendo las ratas LY más susceptibles al estrés con respecto a las HY, mientras que estas últimas son resilientes. Al someter a estas sublíneas a la prueba de nado forzado, una prueba ampliamente utilizada para la evaluación de conductas similares a la depresión en roedores, las ratas

LY exhiben significativamente mayor tiempo de inmovilidad respecto de las ratas HY, mientras que las ratas HY respondieron mejor a bajas dosis de antidepresivos de la clase de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

Considerando estas diferencias entre las sublíneas, el objetivo principal de este trabajo fue el de determinar el efecto de la fluoxetina, un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina; así como de dos antidepresivos tricíclicos, la desipramina y la imipramina. Aunado a esto se evaluó el efecto de la orquiectomía bilateral en el efecto de la fluoxetina y la desipramina en las ratas de alto y bajo bostezo sometidas a la prueba de nado forzado. Además, analizamos la morfología neuronal del hipocampo y el núcleo accumbens, mediante la tinción de Golgi-Cox y el análisis de Sholl.

Los resultados obtenidos con la administración de tres dosis de fluoxetina (2.5, 5, 10 y 20 mg/Kg) indican que la dosis de 10 mg/Kg de este antidepresivo, disminuyó el tiempo de inmovilidad y aumentó el tiempo de nado en ambas sublíneas estudiadas.

Nuestros resultados también indican que la fluoxetina a una dosis de 20 mg/Kg aumenta el tiempo de nado y disminuye los de inmovilidad en las ratas de alto-bostezo con orquiectomía bilateral, mientras que una dosis de 10 mg/Kg de desipramina aumento el tiempo de nado y disminuyó el tiempo de inmovilidad tanto en las ratas de alto, como en las de bajo bostezo con orquiectomía bilateral.

Al evaluar tres dosis de desipramina y de imipramina (10, 15 y 20 mg/Kg) obtuvimos que la desipramina a dosis de 10 mg/Kg disminuye el tiempo de inmovilidad y aumenta el de nado en las ratas de bajo bostezo, mientras que una dosis de 20 mg/Kg aumenta el tiempo de escalamiento en ambas sublíneas. La imipramina a una dosis de 20 mg/Kg aumenta el tiempo de escalamiento en las ratas de alto bostezo.

Respecto al análisis morfológico, obtuvimos que, en el árbol apical tanto de las neuronas CA1 del hipocampo, como en las del núcleo accumbens las ratas HY orquiectomizadas y administradas con fluoxetina tuvieron una mayor arborización dendrítica.

Con estos datos concluimos que, la orquiectomía bilateral influye en el efecto que tienen la fluoxetina y la desipramina en las conductas similares a la depresión presentadas por nuestras sublíneas; la fluoxetina a dosis altas tiene efecto en las ratas de alto bostezo, nuestro modelo resiliente, mientras que la desipramina tiene un efecto antidepresivo en ambas sublíneas.

2. Abstract.

Depression, which is recognized as one of the most prevalent and recurrent psychiatric disorders, contributes significantly to disturbances in various aspects of an individual's functioning. Major depressive disorder is characterized by a pervasive experience of profound sadness, feelings of hopelessness and helplessness, a marked inability to experience pleasure known as anhedonia, and disturbances in both sleep patterns and appetite, as well as the development of insomnia and persistent fatigue that can affect daily life.

While the precise etiology of major depressive disorder remains unclear, researchers recognize that the disorder is strongly associated with a multitude of biological and socio-environmental factors that contribute to its complex manifestation. Among these factors, high levels of stress have been linked to an increased susceptibility to the development of anxiety and depression. In addition, it has been described that sex hormones may play an important role in the progression of this disorder, as it has been reported that men over 50 years of age in the andropausal stage, characterized by a decrease in testosterone production, there is a direct association between lower levels of androgens and depression.

It is because of this variability in the pathophysiology of depression that multiple treatments, both psychological and pharmacological, have been developed for the management of this disorder. The most used drugs are antidepressants of the selective serotonin reuptake inhibitor class, such as fluoxetine, and tricyclic antidepressants, such as desipramine and imipramine.

In the Behavioral Neurophysiology and Motor Control laboratory, there are two sublines of the Sprague-Dawley strain: high-yawning (HY) rats with 20 yawns/h and low-yawning (LY) rats with only 2 yawns/h. These sublines differ in their behavioral and motor control performance. These sublines differ in their responses to stress and anxiety in different psychobiological paradigms, with LY rats being more susceptible to stress than HY rats, while HY rats are resilient. When these sublines were subjected to the forced swim test, a widely used test for the assessment of depression-like behaviors in rodents, LY rats exhibited significantly longer immobility times relative to HY rats, while HY rats responded better to low doses of antidepressants of the selective serotonin reuptake inhibitors class.

Considering these differences between the sublimes, the main goal of this work was to determine the effect of fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, as well as two tricyclic antidepressants, desipramine and imipramine. In addition, the effect of bilateral orchietomy on the effect of fluoxetine and desipramine was evaluated in the high- and low-yawning rats subjected to the forced swim test. We also analyzed the neuronal morphology of the hippocampus and nucleus accumbens, by the Golgi-Cox staining and Sholl analysis.

The results obtained with the administration of three doses of fluoxetine (2.5, 5, 10 and 20 mg/kg) indicate that the 10 mg/kg dose of this antidepressant decreased immobility time and increased swimming time in both sublimes studied.

Our results also indicate that fluoxetine at a dose of 20 mg/kg has increased swimming time and decreased immobility time in the high-yawning rats with bilateral orchietomy, while a dose of 10 mg/kg of desipramine increased swimming time and decreased immobility time in both high-yawning and low-yawning rats with bilateral orchietomy.

By evaluating three doses of desipramine and imipramine (10, 15 and 20 mg/kg) we obtained that desipramine at a dose of 10 mg/kg decreases immobility time and increases swimming time in the low yawning rats, while a dose of 20 mg/kg increases climbing time in both sublimes. Imipramine at a dose of 20 mg/kg increases climbing time in the high-yawning rats.

Regarding the morphological analysis, we found that, in the apical tree of both the CA1 neurons of the hippocampus and those of the nucleus accumbens, the HY rats that had been orchietomized and administered fluoxetine had greater dendritic arborization. With these data we conclude that bilateral orchietomy influences the effect of fluoxetine and desipramine on the depression-like behaviors exhibited by our sublimes; high-dose fluoxetine has an effect on high yawning rats, our resilient model, while desipramine has an antidepressant effect on both sublimes.

In addition, in general, the sublimes, that initially differ in their responses to stress, also respond differently to different doses of two classes of currently widely used antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics.

3. Introducción.

El trastorno de depresión mayor afecta a más de 350 millones de personas en el mundo y ocupa el segundo lugar a nivel mundial en términos de carga de enfermedad (Smith, 2014); la cual es una forma de analizar las pérdidas de salud en la población mediante la cuantificación de los años de vida perdida por muerte prematura y los años asociados a discapacidad (Murray y cols., 1996).

La patología de la depresión es heterogénea y compleja, ya que este es un desorden que puede tener un origen genético, fisiológico, hormonal o inclusive puede ser provocado por condiciones de estrés psicológico o social (Southwick y cols., 2005). Adicionalmente, la respuesta a sus tratamientos puede ser variable y no se ha podido establecer un mecanismo que explique todas sus causas (Belmaker y Agam, 2008). Lo anterior dificulta el proceso de nuevas opciones terapéuticas efectivas para todos los individuos que padecen depresión (Cui y cols., 2024). La depresión mayor tiene un pico en su prevalencia entre la segunda y la tercera década de vida en ambos sexos (Hirschfeld, 2012).

El trastorno de depresión mayor se caracteriza por episodios determinados de al menos dos semanas de duración, y con base en el Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales versión 5, los síntomas que caracterizan a este trastorno de depresión son:

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días.
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días.
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso, o bien disminución o aumento del apetito.
4. Insomnio o hipersomnia.
5. Agitación o retraso psicomotor.
6. Fatiga o pérdida de energía.
7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada, que puede ser delirante, casi todos los días.

8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días.
9. Pensamientos de muerte recurrentes, ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo (American Psychiatric Association, 2013).

Es importante resaltar que el trastorno de depresión mayor es diferente de la infelicidad o sentimientos típicos asociados a la tristeza (Malhi y Mann, 2018); ya que, para calificar como depresión mayor, el individuo debe presentar cinco o más de los síntomas antes enlistados; y para alcanzar a ser diagnosticado como tal, el estado de ánimo deprimido o la anhedonia también deben estar presentes (American Psychiatric Association, 2013). Cuando los síntomas están presentes, pero son insuficientes en número o tiempo para considerarse como un desorden, pueden servir como indicadores tempranos de un episodio de depresión mayor (Malhi y Mann, 2018).

Los episodios del trastorno de depresión mayor pueden describirse con mayor profundidad mediante especificadores (American Psychiatric Association, 2013); estos fueron incluidos en la última versión del Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales; y son características especiales del trastorno de depresión mayor que pueden indicar la severidad del episodio: leve, moderado y severo; cuando fue la primera aparición: a temprana edad o tardía, si ha remitido o no después de un tratamiento, así como si existen otros trastornos en comorbilidad con la depresión, como la ansiedad (Hasin y cols., 2018).

La depresión mayor se caracteriza por una alta comorbilidad con otros desórdenes mentales, como lo es la ansiedad (Yohn y cols., 2017). Alrededor de dos tercios de los pacientes con depresión mayor tienen un trastorno de ansiedad (Goldberg y Fawcett, 2012). Los síntomas de la ansiedad frecuentemente aparecen uno o dos años antes del inicio del trastorno de depresión mayor (Malhi y cols., 2002). De tal forma que, la ansiedad puede manifestarse como una comorbilidad, y puede considerarse como un rasgo importante para la depresión mayor, lo cual se ha denominado depresión ansiosa (Gaspersz y cols., 2017).

A pesar del crecimiento en el número de pacientes diagnosticados con depresión, menos de la mitad logra una remisión completa, y aún más son resistentes a los tratamientos actuales, incluyendo los diferentes tipos de antidepresivos e inclusive las terapias psicológicas (Han y Nestler, 2017). Una posible razón de esto es que no se conocen por completo las causas de la depresión y que existe una variación individual en las respuestas al estrés (Nestler y cols., 2002).

Se ha sugerido que los eventos adversos en la vida contribuyen de manera importante en el desarrollo de la depresión, esto de manera conjunta o independiente de factores genéticos (Kendall y cols., 2021). Por ejemplo, el efecto del factor socioeconómico en la salud mental ha sido descrito en periodos de crisis económicas, ya que estos representan incertidumbre para el individuo y un sentimiento de falta de control sobre su vida (Viseu y cols., 2018).

Por otro lado, el género puede también representar un factor importante en el desarrollo de la depresión ya que está descrito que la prevalencia de la depresión es aproximadamente el doble entre las mujeres respecto de los hombres (Kessler, 2003). Esta diferencia en la prevalencia de este trastorno comienza en la adolescencia temprana y es evidente a lo largo de toda la vida (Vesga-López y cols., 2008). Las hipótesis propuestas para esta disparidad incluyen factores biológicos, (Angold y cols., 1999) diferencias de género en factores psicológicos como la reactividad al estrés y los estilos de afrontamiento al estrés (Breslau y cols., 1997), y factores ambientales, como la exposición a la violencia interpersonal y el abuso infantil (Nolen-Hoeksema, 2001).

Aunque los factores socioambientales resultan determinantes en el desarrollo del trastorno de depresión mayor, la patogénesis de este trastorno es compleja y por lo tanto se han desarrollado varias hipótesis para explicarla, entre ellas: la hipótesis de las anomalías genéticas y epigenéticas, la hipótesis monoaminérgica, la hipótesis de la disfunción del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), la hipótesis inflamatoria y la hipótesis de la remodelación estructural y funcional del cerebro (Cui y cols., 2024); las cuales se describirán a continuación.

3.1 Fisiopatología del trastorno de depresión mayor.

Un metaanálisis de estudios en gemelos homocigotos estimó que la heredabilidad del trastorno de depresión mayor es de tan sólo un 37% (Sullivan y cols., 2000), en contraste con otros desórdenes psiquiátricos, como son la esquizofrenia, cuya heredabilidad está entre un 70 y hasta un 80% (Kendler, 1983). Este porcentaje de heredabilidad ha llevado a sugerir que son más bien los eventos estresantes durante la vida los que están asociados con un riesgo alto para el desarrollo de la depresión (Hammen, 2005). Lo anterior implica que una combinación de factores genéticos, epigenéticos y ambientales podrían ser los que determinantes de la resiliencia o la susceptibilidad al trastorno depresivo mayor (Sun y cols., 2012). Los eventos epigenéticos como son la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN), y de las histonas en loci particulares, pueden producir cambios neuroplásticos de manera aberrante en regiones límbicas y favorecer de esta forma el desarrollo de la depresión (Vialou y cols., 2013).

Las primeras investigaciones relacionadas con la fisiopatología del trastorno de depresión mayor se centraron en la disminución de las aminas biogénicas, particularmente por la acción de los antidepresivos (Schildkraut, 1965). Esta hipótesis ha perdurado por los reportes de estudios en donde se examinan los niveles de las monoaminas y sus metabolitos en pacientes con depresión (Willner y cols., 2013); así como por el efecto que tienen los antagonistas para los autorreceptores de las catecolaminas, así como los agonistas para la serotonina, los cuales son efectivos como antidepresivos (Delgado y cols., 1990). Se ha descrito una disminución del potencial de unión al receptor para la serotonina del subtipo 5-HT_{1A} en las cortezas frontal, temporal y límbica en hombres con depresión mayor (Sargent y cols., 2000), esto a pesar de la remisión clínica que se obtuvo entre estos pacientes (Bhagwagar y cols., 2004).

En los pacientes con depresión también se ha mostrado que en el mesencéfalo existe una menor disponibilidad del transportador específico para la serotonina respecto de sus controles (Ruhé y cols., 2009). Esta disponibilidad aumenta en el núcleo del rafé dorsal al administrarse un reemplazo hormonal con testosterona, el principal andrógeno circulante (Fink y cols., 1999).

Por otra parte, una característica importante en el trastorno de depresión mayor son los cambios en la fisiología y en los sistemas de control y regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, el cual es un factor importante para que se manifieste la depresión (Knorr y cols., 2010). Cuando la depresión es severa, esta se caracteriza por una hiperactividad constante del eje HHA y una consiguiente desregulación del sistema nervioso autónomo (Chiriță y cols., 2015). La desregulación de este eje está expresada principalmente como una hipercortisolemia (Schatzberg y Lindley, 2008); lo cual se ha relacionado con una hipersecreción prolongada del factor liberador de corticotropina (CRF, de sus siglas en inglés; Nemeroff y cols., 1984). La relación de la hipercortisolemia y la depresión se ha observado en pacientes con hipercortisolemia familiar, un desorden en el que existe una acumulación plasmática de lipoproteínas de baja densidad (LDL) debido a mutaciones en el gen del receptor de LDL (Kopylova y cols., 2023), los pacientes con este desorden hereditario han reportado una mayor puntuación en pruebas de depresión y en general son más susceptibles que aquellos individuos sin hipercortisolemia familiar (Chang y Su, 2019). En ratones carentes del receptor de LDL (Knock out LDL^{-/-}) se obtuvieron conductas similares a la depresión en las pruebas de la preferencia por la sacarosa y la prueba de la suspensión de la cola; además de un aumento en la actividad de la enzima monoamina oxidasa en el hipocampo de estos ratones, lo cual indica no solo una alteración conductual en estos animales, sino también alteraciones en el metabolismo monoaminérgico (Engel y cols., 2016).

Las alteraciones en el eje HHA puede producir una mayor liberación de glucocorticoides los cuales pueden tener efectos a largo plazo en los circuitos neuronales al producir plasticidad estructural y funcional y tener efectos en la conducta de los individuos (Faravelli y cols., 2012), y estos efectos pueden estar relacionados con el desarrollo de patologías como la ansiedad y la depresión (de Kloet y cols., 2006). En ratas administradas con corticosterona por dos ciclos de 21 días cada, se reportó que hubo un incremento en el tiempo de inmovilidad presentado en la prueba de nado forzado, lo que indica una participación de este glucocorticoide en el desarrollo de conductas similares a la depresión en este modelo animal (Lebedeva y cols., 2017). De manera general se ha descrito que la administración exógena de corticosterona; ya sea por inyección, alimento o bebida, produce cambios conductuales en los modelos animales que podrían

relacionarse con un estado depresivo, como un aumento del tiempo de inmovilidad, disminución de la latencia a la inmovilidad y una disminución en el tiempo de nado (Gregus y cols., 2005; Hill y cols., 2003; Marks y cols., 2009)

El estrés es un factor de riesgo importante para el desarrollo de depresión, sin embargo, solo un porcentaje de las personas que se expuestas a estresores, como un evento traumático, desarrollarán este trastorno (Southwick y cols., 2005); a este fenómeno se le ha denominado resiliencia (Schetter y Dolbier, 2011). En humanos, se ha definido a la resiliencia como “la capacidad para mantener o recuperar el bienestar psicológico al enfrentarse a un desafío” (Ryff y cols., 2012), y esta capacidad representa un proceso activo y adaptativo, y no simplemente la ausencia de respuestas patológicas que se dan en individuos más susceptibles (Charney, 2004). Los individuos resilientes se caracterizan por realizar estrategias activas de afrontamiento del estrés, es decir por comportamientos que conllevan a buscar una solución a la fuente de estrés (Feder y cols., 2009).

En modelos animales, particularmente en roedores, sometidos a estrés crónico se han descrito diferencias individuales en la susceptibilidad al estrés, de modo que algunos desarrollan comportamientos depresivos y ansiosos, mientras que otros permanecen resistentes (Krishnan y cols., 2007). En general, los roedores pueden mostrar una serie de respuestas al estrés: en un extremo están las respuestas activas como intentos de huida y agresividad, y en el otro extremo están las respuestas pasivas, como el “freezing” o inmovilidad y la sumisión (Korte y cols., 2005); y se considera que los animales con respuestas activas son resilientes, mientras que aquellos que presentan conductas pasivas no lo son (Wood y cols., 2010).

Una hipótesis adicional es la que relaciona al trastorno de depresión mayor con la respuesta inflamatoria (Miller y Raison, 2016). La evidencia sugiere que la depresión está asociada con la respuesta inmune, con niveles elevados de interleucina 1 β (IL-1 β), factor de necrosis tumoral (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6), (Hodes y cols., 2015). En relación con estas alteraciones neuroinmunes, se ha descrito que un incremento en los niveles de IL-6, particularmente durante la niñez, aumenta el riesgo de desarrollar depresión en etapas

posteriores de la vida (Setiawan y cols., 2015); estos niños con niveles más altos de IL-6 presentan un riesgo de alrededor del 10% mayor de desarrollar depresión a los 18 años, que la población general o los niños con niveles bajos de IL-6 (Khandaker y cols., 2014). En el modelo de derrota social en roedores, los monocitos proinflamatorios se infiltran en regiones cerebrales asociadas con la depresión y la ansiedad (Wohleb y cols., 2013); una vez dentro del sistema nervioso, los monocitos se diferencian en células similares a las microglías derivadas de monocitos y producen una respuesta inflamatoria que puede contribuir directamente al comportamiento ansioso (Reader y cols., 2015).

La depresión se considera entonces como un trastorno psiquiátrico neuroinmunoendócrino, que está relacionado con una mala adaptación al estrés, lo que da lugar a una desregulación del eje HHA y del sistema inmunitario (Cruz-Pereira y cols., 2020; Slavich y Sacher, 2019), ya que, bajo condiciones de estrés, y por lo tanto de alteración en el eje HHA, las vías neuroendocrinas pueden activar la respuesta inmune en regiones corticolímbicas, lo que conlleva al desarrollo de los desórdenes relacionados al estrés, como la depresión (Hodes y cols., 2015; Reader y cols., 2015).

Un proceso que puede estar afectado tanto por la inflamación como por la desregulación del eje HHA es la neuroplasticidad (Egeland y cols., 2015). El proceso de neurogénesis está regulado por proteínas como son el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, de sus siglas en inglés), el cual se encuentra disminuido en pacientes con trastorno de depresión mayor, y estos niveles pueden ser restaurados tanto por una terapia psicológica, como por un tratamiento farmacológico (Molendijk y cols., 2014). Estudios realizados post-mortem de individuos con depresión no tratados, han mostrado que existe un déficit en las neuronas granulares del giro dentado del hipocampo comparado con individuos sin depresión (Gururajan y cols., 2016). Aunado a lo anterior, se ha descrito que el tamaño de las neuronas piramidales en la corteza prefrontal y del hipocampo también se encuentran disminuidas en tejido cerebral obtenido de autopsias de pacientes con trastorno de depresión mayor (Rajkowska y cols., 1999; Stockmeier y cols., 2004). En estudios con microscopia electrónica se ha mostrado una reducción de las espinas dendríticas en las neuronas de la corteza prefrontal en pacientes con depresión (Kang y cols., 2012). Estos estudios indican que los pacientes con depresión muestran cambios

en la estructura neuronal, lo que modifica a su vez el funcionamiento de los circuitos neuronales (Chaudhury y cols., 2015).

Estudios *in vitro* han mostrado que el BDNF disminuye de manera dosis-dependiente la recaptura de serotonina, lo que indica su efecto en la función sobre el transportador de serotonina (Mössner y cols., 2000). Algunas investigaciones muestran que, en modelos animales de depresión, la administración de diferentes clases de antidepresivos, incluidos los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina-noradrenalina, así como los antidepresivos tricíclicos y la terapia electroconvulsiva, aumentan la expresión de BDNF en el hipocampo y la corteza prefrontal (Duman y cols., 2016). Este BDNF liberado por los astrocitos, en respuesta al tratamiento antidepresivo a largo plazo, puede estimular la neurogénesis del hipocampo adulto y contribuir a la plasticidad sináptica que produce los efectos duraderos de los antidepresivos (Quesseveur y cols., 2013).

Mediante estudios de neuroimagen se han descrito alteraciones tanto en la estructura, como en la función en algunas regiones cerebrales de pacientes con trastorno de depresión mayor (Drevets, 2000b), y estos cambios podrían ser más duraderos porque probablemente sean el resultado de la interacción de varios factores, incluidos los cambios en la expresión génica y las alteraciones del citoesqueleto (Drevets, 2000a). Entre los cambios que se han registrado están las disminuciones en el tamaño de las regiones límbicas, como son el hipocampo y la amígdala (Chiriță y cols., 2015; Rosso y cols., 2005), aun en aquellos pacientes que han presentado tan solo un episodio depresivo (Cole y cols., 2011; Frodl y cols., 2004). Aunado a esto, Durmusoglu y colaboradores (2018), han mostrado alteraciones en la región Cuerno de Ammon 1 (CA1) del hipocampo, como en la disminución de su tamaño, las cuales pueden estar asociadas con la susceptibilidad a desarrollar depresión (Durmusoglu y cols., 2018). Otras estructuras que también presentan una disminución en el volumen son la corteza del cíngulo anterior (Zhang y cols., 2009), el tálamo izquierdo (Lu y cols., 2016) y el putamen (Tekin y Cummings, 2002). Otros estudios han demostrado que, en los pacientes con trastorno depresivo mayor, el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo de la glucosa están disminuidos en la corteza prefrontal dorsolateral y aumentados en la corteza

orbitofrontal y la amígdala (Drevets y cols., 2008; Soares y Mann, 1997). Aunque la hipertrofia es el cambio más común descrito en pacientes con depresión, estructuras como el núcleo accumbens que presenta una hipertrofia en pacientes con este trastorno (Russo y Nestler, 2013), y el lóbulo parietal que presenta un aumento del grosor cortical en la circunvolución parietal inferior izquierda (Yang y cols., 2015).

Es importante recalcar que todas las hipótesis aquí descritas, que se han planteado para describir los mecanismos del desarrollo del trastorno depresivo mayor no lo explican completamente por sí solas, por lo que se considera que en este trastorno participan múltiples factores patogénicos (Cui y cols., 2024).

3.2 Biosíntesis y rol fisiológico de la serotonina.

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es un neurotransmisor del grupo de las monoaminas el cual se ha descrito juega un papel importante en la modulación de las emociones y por lo tanto el desarrollo de patologías como es la depresión. La serotonina está presente en una gran variedad de especies, desde nemátodos hasta humanos (Gillette, 2006).

A finales de los años 30's del siglo pasado, Erspamer y Vialli (1937) describieron una sustancia que se encontraba en las células enterocromafines que producía contracciones en el músculo liso del intestino y del útero, y denominaron a esta sustancia como enteramina. Por otro lado, el grupo de Rapport y colaboradores (1948) aislaron una sustancia vasoconstrictora que aparecía en el suero una vez que la sangre se coagulaba; acuñando para esta sustancia el nombre de serotonina (Whitaker-Azmitia, 1999). Posteriormente se describió que la serotonina se encuentra en el sistema nervioso central de los mamíferos con concentraciones diferentes dependiendo de la región en el cerebro (Twarog y Page, 1953), y Brodie y Shore (1957) propusieron su rol e importancia como neurotransmisor. Dahlstrom y Fuxe (1964) describieron la localización de los cuerpos celulares y terminales axónicas que contenían serotonina e introdujeron una clasificación distinguiendo 9 grupos celulares que identificaron como B1 a B9 (véase Figura 1).

La serotonina se sintetiza tanto en tejidos periféricos, como en el encéfalo, por ende, está involucrada en múltiples procesos fisiológicos y de comportamiento (Marston y cols., 2011). Aunque la mayoría de las neuronas serotoninérgicas se encuentran fuera del sistema nervioso central, menos de un millón de ellas se encuentran dentro, las neuronas serotoninérgicas del tallo cerebral envían proyecciones ascendentes que finalizan en regiones corticales, límbicas, en el mesencéfalo y en el rombencéfalo (Berger y cols., 2009) . La serotonina del sistema nervioso central proviene de las neuronas de los núcleos del rafé localizados en la línea media del tronco cerebral, específicamente el área rostral y caudal de este núcleo (Berger y cols., 2009), y se ha descrito su participación en distintas funciones del sistema nervioso central como el estado de ánimo, el comportamiento, los ciclos de sueño-vigilia y el apetito (Mohammad-Zadeh y cols., 2008).

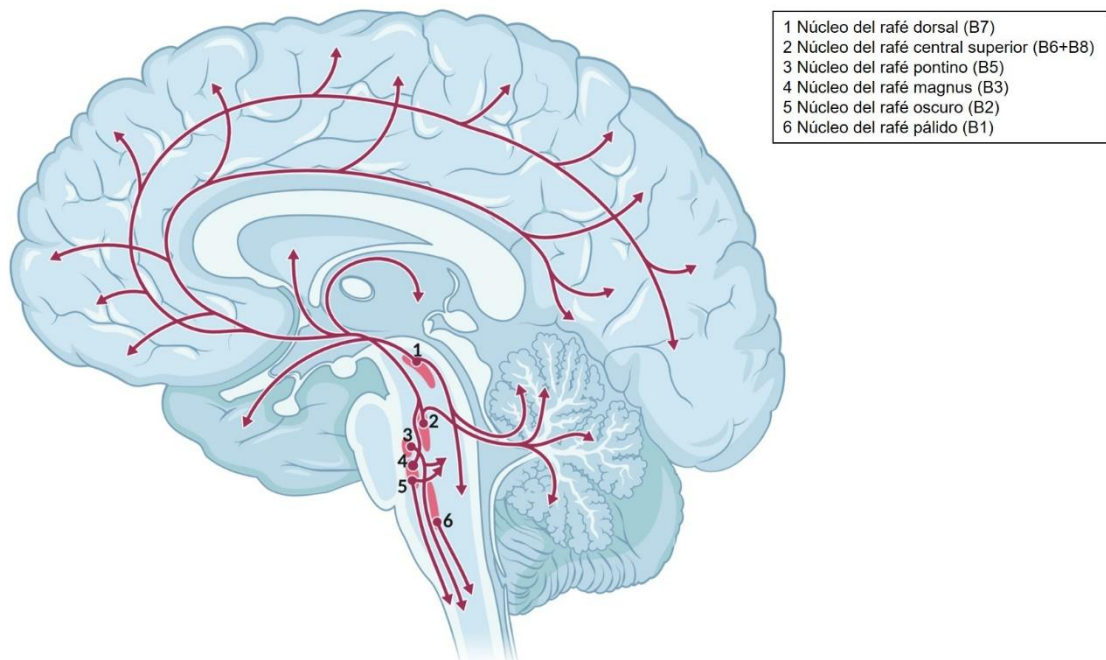


Figura 1. Núcleos y proyecciones serotoninérgicas. Las neuronas serotoninérgicas ubicadas en los núcleos del rafe proyectan sus axones hacia diferentes áreas como el tálamo, hipotálamo, regiones corticales, cerebelo y hasta la médula espinal. De acuerdo con la clasificación de Dahlstrom y Fuxe (1964), los núcleos se identifican con la letra B y un número. Los grupos B4 y B9 son pequeños y por lo tanto no se toman como núcleos separados (Creado con Biorender.com).

3.2.1 Función de la serotonina en el sistema nervioso central.

Por su amplia distribución, la serotonina, sus receptores y transportadores participan en distintas funciones de los organismos. Por ejemplo, la serotonina en el sistema periférico está implicada en la agregación plaquetaria, el tono vascular, la hipertensión y la motilidad intestinal (Tecott, 2007). En el caso de la serotonina en el sistema nervioso central (SNC) se ha asociado con la regulación de la temperatura, los ciclos sueño-vigilia, comportamiento sexual, agresión, emoción, y por lo tanto su desregulación se ha ligado a la patogénesis de muchos desórdenes psiquiátricos y neurológicos (Jonnakuty y Gragnoli, 2008).

La neurotransmisión de la serotonina juega entonces un papel importante en el procesamiento de la información emocional y por lo tanto el estado de ánimo. Se ha observado que las manipulaciones farmacológicas en el sistema serotoninérgico en el SNC afectan la atención, el reconocimiento facial, la memoria emocional y la toma de

decisiones (Merens y cols., 2007); un mal procesamiento de la información emocional por desajustes de la serotonina se ha propuesto como un factor importante para el desarrollo del trastorno de la depresión mayor (Harmer, 2008). Es así como la serotonina y sus receptores, son importantes moduladores de la función cerebral (Berger y cols., 2009).

3.2.2 Receptores de serotonina.

La serotonina ejerce sus funciones fisiológicas a través de 14 subtipos distintos de receptores, que se clasifican en siete familias de receptores 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇ (Tabla 1, Yabut y cols., 2019). Estos receptores se clasifican de acuerdo con sus propiedades estructurales, funcionales y de transducción de señales (Hung y cols., 2011). La mayoría de estos receptores pertenecen a la familia de los receptores metabotrópicos, que transmiten señales a través de proteínas G, excepto los receptores 5-HT₃, incluidos en la familia de los receptores ionotrópicos (Mohammad-Zadeh y cols., 2008).

Tabla 1. Receptores de Serotonina

Receptor -subtipo	Potencial - localización	Funciones
5-HT ₁ -A, B, C, D, E, F	Receptor metabotrópico acoplado a proteína G _{α_i} /G _{α_o} . Inhibitorio- SNC, vasos sanguíneos	Adicción, agresividad, ansiedad, apetito, presión sanguínea, función cardiovascular, emesis, frecuencia cardíaca, impulsividad, aprendizaje, locomoción, memoria, estado de ánimo, náuseas, nocicepción, erección del pene, dilatación pupilar, respiración, comportamiento sexual, sueño, sociabilidad, termorregulación, vasoconstricción. Autorreceptor.
5-HT ₂ – A, B, C	Receptor metabotrópico acoplado a proteína G _{α_q} . Excitatorio- SNC, vasos sanguíneos, tracto GI, músculo liso, SNP, plaquetas	Adicción, ansiedad, apetito, función cardiovascular, cognición, motilidad gastrointestinal, imaginación, aprendizaje, locomoción, memoria, estado de ánimo, erección del pene, percepción, comportamiento sexual, sueño, termorregulación, vasoconstricción.
5-HT ₃ - A, B, C, D, E	Receptor ionotrópico. Excitatorio- SNC, SNP, tracto GI	Adicción, ansiedad, emesis, motilidad gastrointestinal, aprendizaje, memoria, náuseas.
5-HT ₄	Receptor metabotrópico acoplado a proteína G _s . Excitatorio- SNC, SNP tracto GI	Adicción, ansiedad, motilidad gastrointestinal, aprendizaje, memoria, estado de ánimo, respiración.
5-HT ₅ - A, B	Receptor metabotrópico acoplado a proteína G _{α_i} /G _{α_o} . Inhibitorio- SNC	Locomoción, sueño. Autorreceptor.

5-HT ₆	Receptor metabotrópico acoplado a proteína Gs. Excitatorio-SNC	Ansiedad, cognición, aprendizaje, memoria, estado de ánimo
5-HT ₇	Receptor metabotrópico acoplado a proteína Gs. Excitatorio-SCN, vasos sanguíneos, tracto GI	Ansiedad, memoria, estado de ánimo, respiración, sueño, termorregulación, vasoconstricción. Autorreceptor.

SNC: Sistema Nervioso Central, SNP: Sistema Nervioso Periférico, GI: gastrointestinal (Yabut y cols., 2019; Hung y cols., 2011; Mohammad-Zadeh y cols., 2008).

3.2.3 Metabolismo de la serotonina.

La serotonina, que se deriva de la descarboxilación del aminoácido esencial triptófano, pertenece a un grupo de compuestos aromáticos llamados índoles, con un anillo de cinco miembros que contiene nitrógeno unido a un anillo de benceno (Mohammad-Zadeh y cols., 2008)

El primer paso para la síntesis de la serotonina es la transformación del aminoácido esencial L-triptófano a 5-hidroxi-L-triptófano (5-HTP) debido a la acción de la enzima triptófano-5-hidroxilasa, el cual es el paso limitante en la velocidad de síntesis de la serotonina; y finalmente el 5-HTP es descarboxilado y convertido por la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa hacia 5-HT (véase Figura 2), para entonces ser transportada a vesículas por el transportador vesicular de monoaminas (VMAT2, por sus siglas en inglés), se almacena en ellas y es liberada por exocitosis en la hendidura sináptica donde se puede unir tanto a receptores pre- como post- sinápticos (Marston y cols., 2011). En el espacio sináptico la 5-HT es recapturada por el transportador específico de serotonina (SERT), y transformada por la monoamino-oxidasa A (MAO_A) en ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA); tanto el 5-HIAA cerebral como el periférico son excretados por la orina (Jonnakuty y Gragnoli, 2008). La otra vía del metabolismo de 5-HT es su conversión por la en N-metil, N.N-dimetil en O-metil triptamina y luego en melatonina, esta vía se lleva a cabo en la glándula pineal y esta es una neurohormona que regula el ciclo sueño-vigilia (Fuller y Wong, 1990).

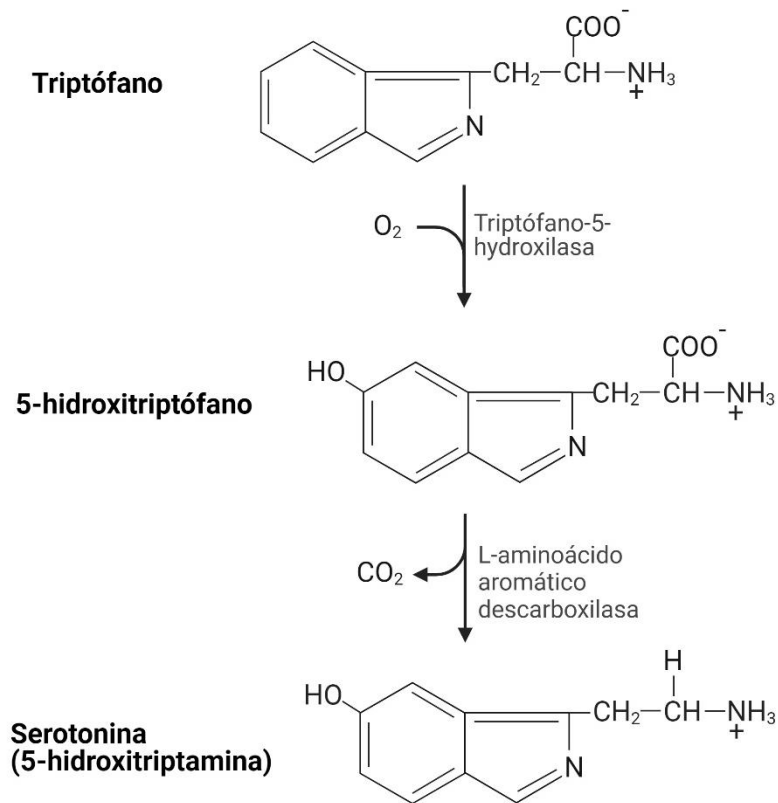


Figura 2. Biosíntesis de la serotonina. El aminoácido L-triptófano obtenido de los alimentos es transformado a 5-hidroxi-L-triptófano por la enzima triptófano 5-hidroxilasa. El 5-hidroxi-L-triptófano se convierte en serotonina mediante la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa (Creado con BioRender.com).

3.3 Biosíntesis y rol fisiológico de la noradrenalina.

La noradrenalina fue uno de los primeros neurotransmisores en ser identificados, siendo descubierta en el sistema nervioso central por el fisiólogo sueco Ulf von Euler en 1946, pero fueron los experimentos de Dahlström y Fuxe (1964) los que identificaron al locus coeruleus como la principal fuente de noradrenalina en el cerebro (véase Figura 3).

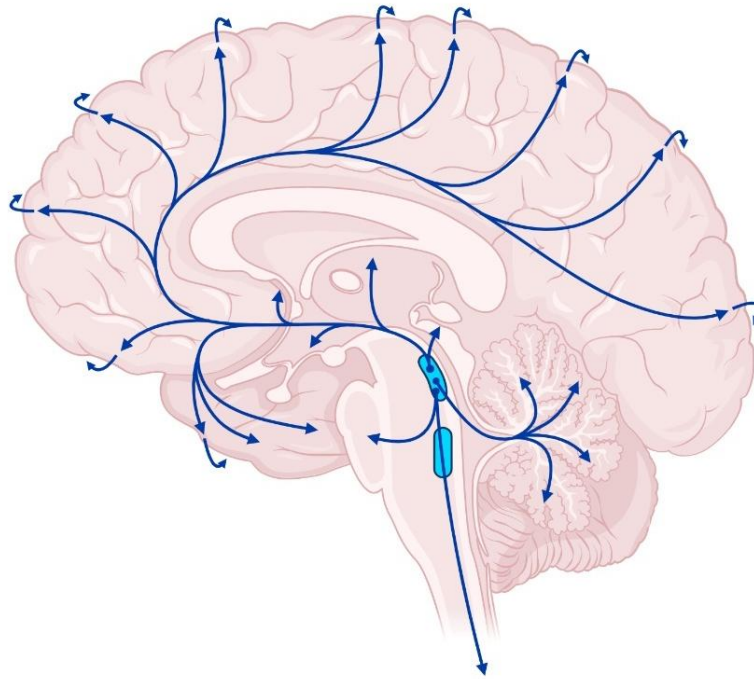


Figura 3. Núcleos y proyecciones noradrenérgicas. Las neuronas noradrenérgicas ubicadas en el locus coeruleus proyectan sus axones hacia la corteza cerebral, el hipocampo, el hipotálamo, amígdala, cerebelo y médula espinal. Se han descrito siete grupos celulares noradrenérgicos, designados como A1-A7 (Dahlstrom y Fuxe, 1964, creado con Biorender.com).

La noradrenalina desempeña un papel esencial en la regulación de la excitación, la atención, la función cognitiva y las reacciones al estrés; pero también funciona como hormona periférica como parte del sistema nervioso simpático en la respuesta de “lucha o huida” (Berridge, 2008; Berridge y Waterhouse, 2003). El sistema noradrenérgico se ha implicado en la patogénesis de algunos trastornos neuropsiquiátricos importantes y ha sido una diana farmacológica importante en diversos trastornos psiquiátricos, neurológicos y cardiopulmonares (Schwarz y Luo, 2015).

Durante momentos de ansiedad o estrés, la noradrenalina y la adrenalina liberadas se unen a receptores adrenérgicos de todo el organismo que ejercen efectos como la dilatación de las pupilas y los bronquiolos, el aumento de la frecuencia cardíaca y la constricción de los vasos sanguíneos, el aumento de la secreción de renina por los riñones y la inhibición del peristaltismo (O'Donnell y cols., 2012). La noradrenalina desempeña un papel crucial en efectos metabólicos como la estimulación de la

glucogenólisis y la gluconeogénesis y la inducción de la cetogénesis y la lipólisis (Terbeck y cols., 2016).

3.3.1 Receptores de noradrenalina.

La noradrenalina actúa a través de receptores alfa y beta, que son los adrenorreceptores $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ (Tabla 2, Strosberg, 1993). Los distintos tipos de receptores $\alpha 1$ incluyen los receptores $\alpha 1a$, $\alpha 1b$ y $\alpha 1d$, que se encuentran en el locus coeruleus, amígdala, tálamo, corteza cerebral, bulbo olfatorio y giro dentado. Los receptores $\alpha 1$ actúan a través de la vía de señalización de la proteína G (Strosberg, 1993). La noradrenalina tiene una acción excitadora a través de sus adrenorreceptores postsinápticos $\alpha 1$ y β , y una acción inhibitoria a través de los adrenorreceptores presinápticos $\alpha 2$ (Rogawski y Aghajanian, 1982).

Tabla 2. Receptores de Noradrenalina

Receptores	Tipo de receptor	Subunidades	Efectos
Receptor α	Receptor metabotrópico acoplado a proteína Gq	$\alpha 1$ - $\alpha 1a$, $\alpha 1b$, $\alpha 1d$	Contracción del músculo liso, midriasis
	Receptor metabotrópico acoplado a proteína Gi/o	$\alpha 2$ - $\alpha 2a$, $\alpha 2b$, $\alpha 2c$	Efectos mixtos en el músculo liso
Receptor β	Receptor metabotrópico acoplado a proteína Gs	$\beta 1$	Aumento de los efectos cronotrópicos cardíacos
		$\beta 2$	Broncodilatación
		$\beta 3$	Aumento de la lipólisis

Strosberg, 1993; Rogawski y Aghajanian, 1982; Gannon y cols., 2015.

Se ha descrito que los receptores $\alpha 1$ y $\alpha 2$ influyen en la atención, el miedo, la memoria y el aprendizaje espacial. Mientras que los receptores $\beta 1$ y $\beta 2$ actúan sobre la memoria del miedo, el miedo auditivo y la recuperación de la memoria (Gannon y cols., 2015). La estimulación o inhibición de estas funciones depende del agonismo o antagonismo de los receptores adrenérgicos. Los $\alpha 1$ y β -adrenorreceptores promueven la neurotransmisión

y la plasticidad, potenciando así los efectos estimuladores en el sistema nervioso central (Strosberg, 1993).

3.3.2 Metabolismo de la noradrenalina.

La tirosina es hidroxilada a dihidroxifenilalanina (DOPA) por la tirosina hidroxilasa. A continuación, es la enzima L-aminoácido descarboxilasa la que produce dopamina. La dopamina es transportada a través del transportador vesicular de monoaminas, donde puede ser convertida en noradrenalina por neuronas que contienen una enzima adicional, la dopamina β -hidroxilasa (O'Donnell y cols., 2012). A continuación, la noradrenalina puede liberarse de la terminal presináptica a la hendidura sináptica mediante exocitosis o convertirse en adrenalina en las neuronas que contienen la enzima feniletanolamina-N-metiltransferasa (véase Figura 4; Fernstrom y Fernstrom, 2007; Khan y cols., 2012).

Una vez liberada al espacio sináptico, la noradrenalina puede unirse a tres tipos de receptores principales: los receptores α_1 , α_2 y β , los cuales son receptores acoplados a proteínas G con efectos inhibidores o excitadores y diferentes afinidades de unión a la noradrenalina. Estos receptores se localizan tanto pre-, como post-sinápticamente en regiones del cerebro como el locus coeruleus, el bulbo olfatorio, la corteza cerebral, el giro dentado, la amígdala, el tálamo y el hipotálamo (Strosberg, 1993).

El transportador de noradrenalina (NET) en las terminales presinápticas, es un transportador que media en la recaptura de noradrenalina en la terminal presináptica, al interior de esta pueden degradarse o almacenarse nuevamente en vesículas (Axelrod y Kopin, 1969).

La noradrenalina puede ser degradada intracelularmente o en la hendidura sináptica por las enzimas monoamino oxidasa o por la catecol-O-metiltransferasa (COMT). La monoamino oxidasa oxida la noradrenalina, mientras que la COMT la metaboliza por desaminación a través de la O-metilación. La monoamino oxidasa y la COMT se encuentran en las células cromafines suprarrenales, mientras que en los nervios simpáticos sólo contienen monoamino oxidasa, la COMT está presente en el resto de los órganos (Dorszewska y cols., 2013).

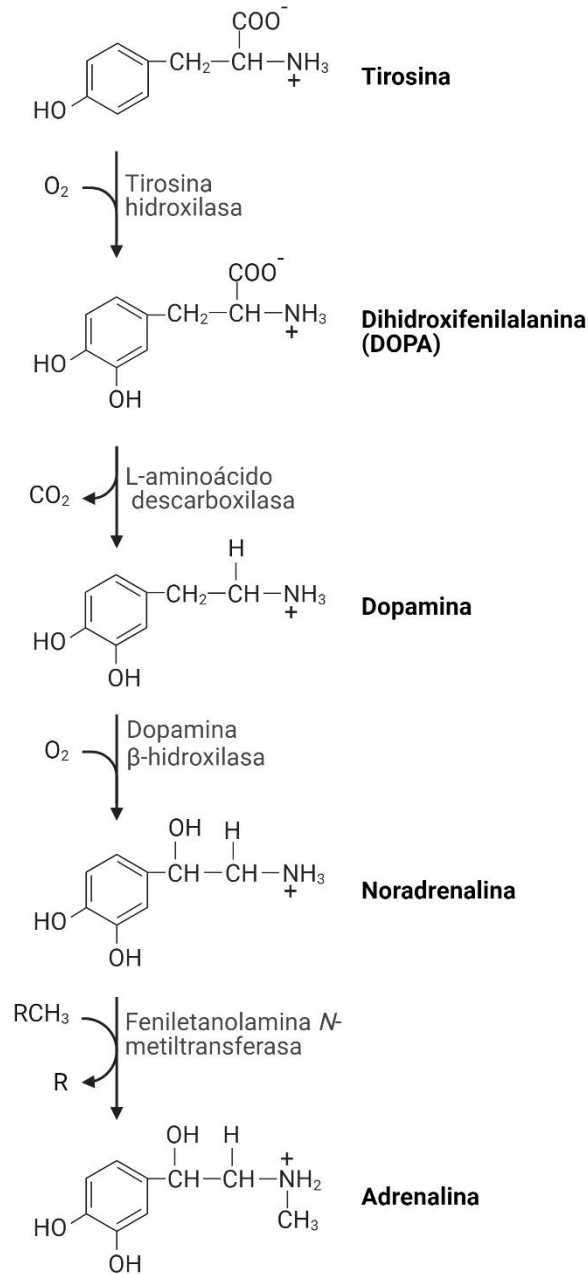


Figura 4. Biosíntesis de las catecolaminas. La síntesis de catecolaminas comienza con la conversión de tirosina en DOPA por la tirosina hidroxilasa. La DOPA es transformada en dopamina por la L-aminoácido descarboxilasa y la dopamina β -hidroxilasa convierte a la dopamina en noradrenalina (Creado con BioRender.com).

3.4 Antidepresivos.

Para el tratamiento del trastorno de depresión mayor se suelen prescribir fármacos antidepresivos como son los antidepresivos tricíclicos (ATC), los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

(ISRS), los inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN), etc. La eficacia de la mayoría de estos fármacos se atribuye principalmente a sus efectos potenciadores de las funciones monoaminérgicas mediante diversos mecanismos, como la inhibición de la recaptura de serotonina y/o noradrenalina y/o dopamina, el aumento de las tasas de activación de las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas y la modulación del sistema de serotonina mediante efectos directos sobre sus diferentes receptores (Taylor y cols., 2005), así como el bloqueo de receptores muscarínicos y de histamina postsinápticos (Harmer y cols., 2017).

En el presente trabajo nos centraremos en dos de las principales clases de antidepresivos, los tricíclicos, específicamente desipramina e imipramina; y los inhibidores de la recaptura de serotonina, específicamente la fluoxetina. Esto debido a que se tiene una amplia evidencia de sus efectos.

3.4.1 Antidepresivos tricíclicos.

A finales de los 50's del siglo pasado se aprobaron los primeros fármacos para el tratamiento de la depresión, los antidepresivos tricíclicos. Esta clase de antidepresivos son utilizados como opciones de tratamiento de segunda línea en la actualidad, luego de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (Dopheide, 2006). Los antidepresivos tricíclicos tienen como característica una estructura química de 3 anillos (véase Figura 5), siendo los principales fármacos de esta clase, la imipramina, que es el antidepresivo tricíclico prototípico, la amitriptilina, la clomipramina y la desipramina (Hillhouse y Porter, 2015). Los antidepresivos tricíclicos tienen un perfil farmacológico diverso, con acción importante en dos transportadores de recaptura, el de serotonina y el de noradrenalina. Sin embargo, la capacidad de aumentar los niveles intracelulares varía dependiendo del fármaco, por ejemplo, la desipramina y la imipramina tienen un mayor efecto en la inhibición en la recaptura de serotonina; mientras que la clomipramina inhibe de manera más específica la recaptura de noradrenalina (Gillman, 2007). Aunado a la inhibición de la recaptura de monoaminas, los antidepresivos tricíclicos pueden unirse a los receptores de histamina, así como bloquear a los receptores muscarínicos para la acetilcolina (Cleare y cols., 2015).

Los antidepresivos tricíclicos se absorben fácilmente en el organismo tras su administración oral y alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en un plazo de 2 a 8 horas, su biodisponibilidad oscila entre el 40 y el 50%, dependiendo del fármaco (Moraczewski y cols., 2024).

Todos los ATCs se unen a la albúmina plasmática y a los tejidos extravasculares de manera desde moderada a alta, y su distribución es de 5 a 30 L/Kg por el organismo, incluido el sistema nervioso central (Gillman, 2007).

La inactivación de esta clase de fármacos se produce en gran medida a través de las enzimas citocromo P450 (CYP450), principalmente los citocromos CYP2D6 y CYP2C19 (Gillman, 2007). La vía metabólica incluye su desmetilación, a sus metabolitos amínicos secundarios, o su hidroxilación y su posterior excreción por la orina. De manera general, la vida media de estos compuestos es de entre 10 a 50 horas (Moraczewski y cols., 2024).

Las dosis de cada fármaco de esta clase pueden diferir, pero debido a su alto riesgo de efectos adversos tales como la sedación, la fatiga, estreñimiento, retención de orina, mareos, taquicardia, entre otros (Trindade y cols., 1998); la dosis inicial del medicamento se mantiene baja y se aumenta gradualmente en función de los niveles de respuesta de los pacientes (Adli y cols., 2005). Los pacientes que no responden a dosis bajas de ATC pueden responder a dosis más altas, principalmente porque estos han demostrado una mayor eficacia a dosis más altas en comparación con las dosis altas de ISRS (Adli y cols., 2005). Las dosis iniciales para los ATC van de los 25 mg/dL hasta los 75 mg/dL, mientras que las dosis de mantenimiento varían desde los 30 mg/dL hasta los 300 mg/dL dependiendo del fármaco (Moraczewski y cols., 2024).

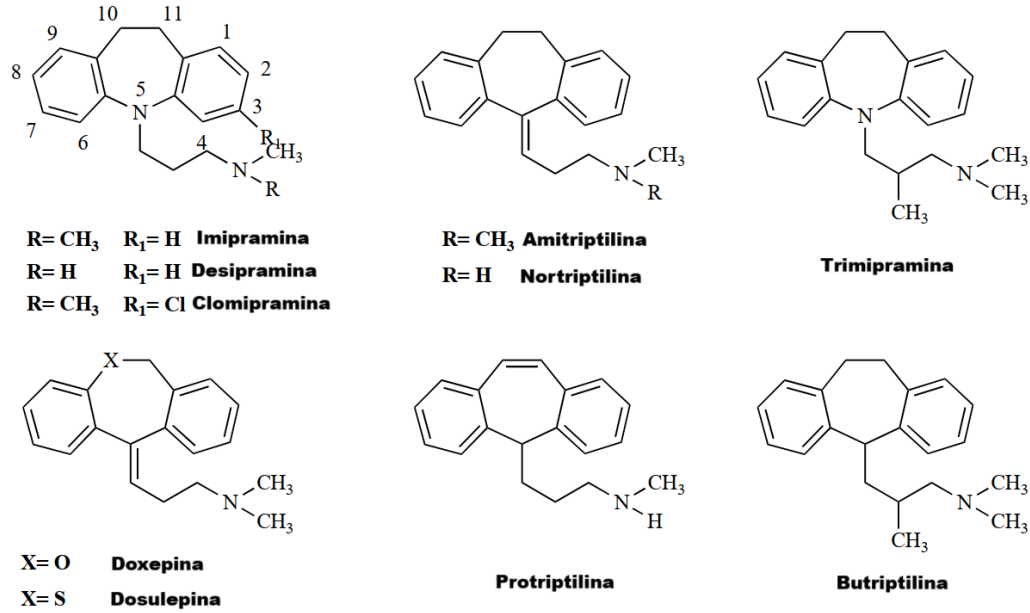


Figura 5. Estructura química de los antidepresivos tricíclicos. Estructura química de los antidepresivos tricíclicos con su característica cadena lateral y tres anillos bioquímicos que los caracterizan (Tomado y modificado de López-Muñoz y Alamo, 2009).

El antagonismo de los receptores adrenérgicos, muscarínicos e histaminérgicos contribuye a los efectos secundarios que se presentan, como son el mareo, las alteraciones de la memoria, la somnolencia, la retención urinaria y el estreñimiento. (Hillhouse y Porter, 2015).

En el presente trabajo empleamos imipramina, el primer antidepresivo tricíclico desarrollado y clasificada como una amina terciaria, así como su metabolito activo primario, la desipramina, clasificada como una amina secundaria (Thase y Denko, 2008). Ambos antidepresivos se consideran tratamientos de segunda línea para la depresión, debido a la presencia de efectos secundarios indeseables y a la elevada toxicidad que presentan en caso de sobredosis (Woolf y cols., 2007).

A continuación, se presenta un cuadro comparativo con algunas de las características de estos dos antidepresivos (Tabla 3).

Tabla 3 Características generales de la imipramina y la desipramina

	Imipramina	Desipramina
Fórmula química	C ₁₉ H ₂₄ N ₂	C ₁₈ H ₂₂ N ₂
Uso	Depresión, tratamiento para la enuresis nocturna en niños y ansiedad. Otros usos no autorizados: tratamiento del dolor neuropático crónico y del trastorno de pánico.	Depresión. Tratamiento no autorizado para la bulimia nervosa, el síndrome del intestino irritable, el dolor neuropático, la neuralgia postherpética.
Mecanismo de acción	Inhibición de la recaptura de noradrenalina y mayor afinidad por la serotonina. Bloqueo de los receptores D-2, los receptores antimuscarínicos, los receptores α1 y α2 y de los receptores H1.	Inhibidor de la recaptura de serotonina y mayor afinidad por la noradrenalina. Inhibición de los receptores beta-adrenérgicos y serotoninérgicos. Bloqueo de los receptores α1, antihistamínicos y anticolinérgicos.
Vida media	12 a 54 horas	4 a 20 horas
Metabolismo	Metabolizado en el hígado a su forma activa, la desipramina	Metabolizado en el hígado
Dosis	Inicial: 25 a 50 mg; mantenimiento: 100 a 300 mg.	Inicial: 25 a 50 mg; mantenimiento: 100 a 300 mg.
Efectos secundarios	Mareos, sedación, confusión, delirios, aumento del apetito, constipación, taquicardia, confusión, boca seca, disfunción sexual, síndrome serotoninérgico.	Amplio perfil tóxico que incluye mayor riesgo de suicidio, hipotensión ortostática, anomalías cardíacas, crisis epilépticas, fracturas, constipación, taquicardia, confusión, boca seca, disfunción sexual.

Nagy y Johansson, 1975; Agabio y cols., 2018; Hearn y cols., 2014; Woolf y cols., 2007; Sallee y Pollock 1990; Thase y Denko, 2008.

3.4.2 Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

Como se ha descrito anteriormente, a finales de la década de los 60's del siglo pasado comenzaron a surgir pruebas que sugerían un papel significativo de la serotonina en el trastorno de depresión mayor (Wong y cols., 1974). La empresa farmacéutica Eli Lilly™ comenzó a desarrollar fármacos que inhibieran selectivamente la recaptura de serotonina, esto es que su blanco fueran los transportadores de serotonina y, por tanto, aumentarían las concentraciones de serotonina dentro de la hendidura sináptica para estimular aún más a los receptores pre- y postsinápticos de serotonina (Wong y cols., 2005).

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina son la clase de antidepresivos más comunes para el tratamiento de la depresión, así como otros desórdenes

psiquiátricos, esto por su seguridad, eficacia y tolerabilidad (Chu y Wadhwa, 2023). Dentro de esta clase de fármacos están la fluoxetina, la sertralina, el citalopram, la paroxetina, la fluvoxamina y la norfluoxetina (véase Figura 6, Tian y cols., 2022).

Como su nombre lo indica, los ISRS actúan inhibiendo la recaptura de serotonina, produciendo una serie de cambios bioquímicos que aumentan los niveles de serotonina. A diferencia de otras clases de antidepresivos, los ISRS tienen poco efecto sobre otros neurotransmisores, como la dopamina o la noradrenalina (Preskorn, 2012). Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina también tienen menos efectos secundarios que los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoamina oxidasa, debido a que presentan menores efectos sobre los receptores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos (Feighner, 1999).

Los ISRS actúan inhibiendo al transportador de serotonina en la terminal presináptica. Al inhibir al SERT, una mayor cantidad de 5-HT permanece en la hendidura sináptica y puede estimular los receptores pre- y postsinápticos durante un período más prolongado (Feighner, 1999).

En esta clase de antidepresivos sus distintos miembros difieren sustancialmente en su farmacocinética y efectos sobre la enzima citocromo CYP450 (Preskorn, 2012).

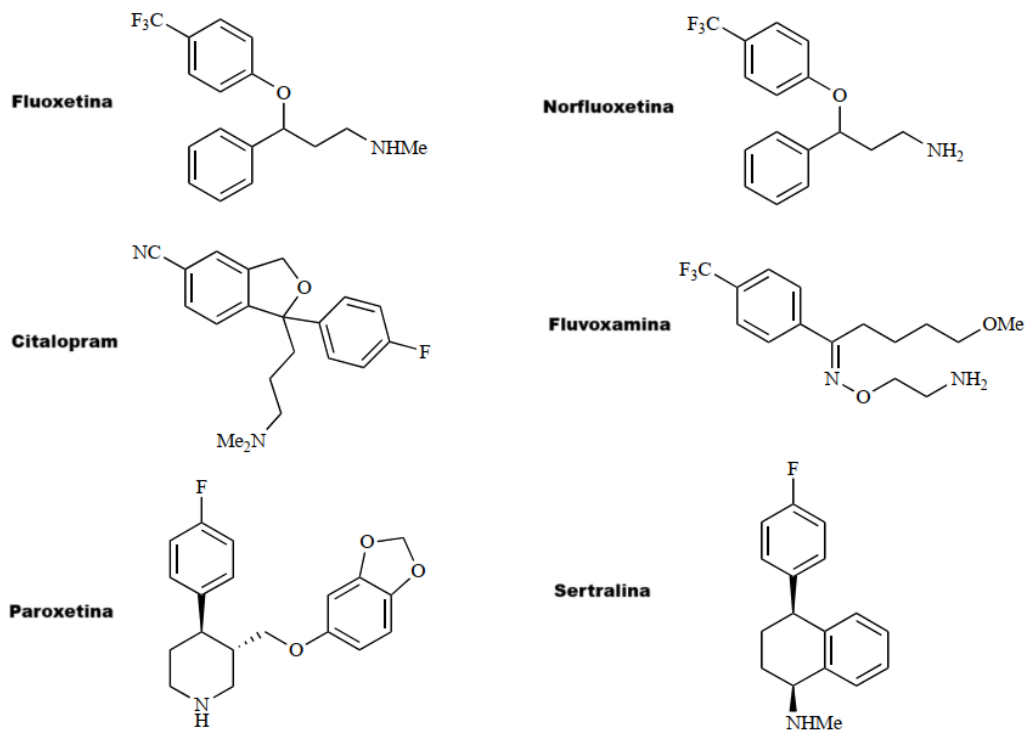


Figura 6. Estructura química de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS). Los ISRS tienen un amplio rango de estructuras químicas y en general no tienen motivos en común, esta diversidad resulta en diferentes propiedades farmacológicas. Tomado y modificado de López-Muñoz and Alamo, 2009.

La mayoría de los ISRS tienen una vida media ($t_{1/2}$) de aproximadamente 24 horas; aunado a esto, todos los ISRS se absorben relativamente lento, con un pico en la concentración plasmática entre las 3 y 8 horas, luego de la administración oral, y tienen un volumen amplio de distribución (Feighner, 1999). Estos fármacos pasan por un metabolismo oxidativo para su eliminación, sin embargo, diferentes enzimas CYP (Preskorn, 1993); una clase de proteínas que contienen un cofactor hemo y se localizan principalmente en el hígado, median el metabolismo de los distintos antidepresivos de esta clase (Ingelman-Sundberg y cols., 2007).

La fluoxetina, la paroxetina y la sertralina tienen una alta unión a proteínas (>95%); la fluoxetina específicamente alcanza una concentración plasmática de 200 g/L e inhibe alrededor del 80% de la recaptura de serotonina (Preskorn, 1997).

En la presente investigación empleamos fluoxetina (C₁₇H₁₈F₃NO), el primer fármaco de esta clase en ser aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, de sus siglas en inglés), en diciembre de 1987, y que se lanzó al mercado en enero de 1988 bajo el nombre comercial de Prozac® (Wong y cols., 1995), y desde entonces ha sido uno de los antidepresivos más utilizados a nivel mundial (Rossi y cols., 2004).

Este fármaco se emplea en el tratamiento de la depresión, el desorden obsesivo-compulsivo, los trastornos de pánico, la bulimia nervosa y en episodios depresivos asociados al trastorno bipolar tipo I (Wong y cols., 2005).

Al igual que otros inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, la fluoxetina ejerce su acción bloqueando la proteína transportadora de serotonina (Wong y cols., 1974). Este mecanismo incrementa la concentración de este neurotransmisor en la hendidura sináptica, lo que prolonga su disponibilidad para interactuar con los receptores postsinápticos y favorecer su activación (Fuller y Wong, 1990).

No obstante, la mejoría clínica no ocurre de manera inmediata tras el aumento en los niveles de serotonina, sino que suele manifestarse después de un periodo de 4 a 6 semanas de tratamiento (Hiemke y Härtter, 2000). Se ha propuesto que dicho efecto terapéutico se debe a procesos neuroadaptativos posteriores, como la desensibilización de los autorreceptores presinápticos de serotonina 5-HT_{1A}, que pueden inhibir la liberación de serotonina (Newman y cols., 2004); así como cambios en la expresión génica de factores neurotróficos, los cuales son fundamentales para la eficacia clínica de la fluoxetina (Levy y cols., 2018).

La vida media de la fluoxetina es de 1 a 4 días, mientras que la de su metabolito activo, la norfluoxetina, oscila entre 7 y 15 días (Preskorn, 1997). En ratas, su biodisponibilidad aumenta con la dosis y puede variar según la vía de administración (Caccia y cols., 1990). Tras la administración oral, la fluoxetina se excreta principalmente por la orina, de la cual menos del 10% es excretada sin cambios. Este hallazgo es un indicador de su alta absorción sistémica y biodisponibilidad adecuada (Benfield y cols., 1986).

La fluoxetina, tras su administración, está sujeta al metabolismo hepático por varias isoenzimas del citocromo P450 (Mandrioli y cols., 2006); en donde su metabolismo a norfluoxetina es mediado por las isoenzimas CYP2D6, CYP2C9 y posiblemente CYP2C1 (Llerena y cols., 2004). En humanos adultos, la dosis terapéutica más utilizada de esta droga son 20 mg/Kg, con una dosis máxima de 80 mg/Kg (Wagstaff y Goa, 2001).

A pesar de tener relativamente menos efectos adversos que otras clases de antidepresivos (Hu y cols., 2004), los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina pueden producir náuseas, deposiciones blandas, dolor de cabeza, mareos, somnolencia o insomnio, sudoración, temblores, sequedad de boca, ansiedad e inquietud y algunos menos frecuentes como aumento de peso, disfunción sexual, bruxismo, mioclonías y parestesias (Hirschfeld, 1999).

3.5 Andrógenos y trastorno de depresión mayor.

Si bien se ha descrito que las mujeres tienden a declarar síntomas depresivos con más frecuencia (Riecher-Rössler, 2010); en el caso de los hombres con depresión, se ha mostrado que tienden a perder más peso y son más propensos a sufrir trastornos por consumo de sustancias (Marcus y cols., 2008). Aunado a esto, uno de los mayores problemas asociados a la depresión, el suicidio, es tres veces mayor en hombres que en mujeres (Oliffe y cols., 2019).

Reportes han indicado que, en los hombres, los niveles circulantes bajos de testosterona total se asocian con un mayor riesgo de desarrollar depresión (Amiaz y Seidman, 2008).

Los andrógenos son hormonas esteroideas, importantes para los machos de diferentes especies, que tienen múltiples funciones fisiológicas que producen las características masculinas externas e internas (Bon-chu y Meng-Chun, 2002).

La testosterona es el andrógeno de mayor circulación en el humano y más del 95% de esta hormona es producida por las células de Leydig de los testículos, y su liberación está controlada por el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (células de Leydig) (Rommerts, 1998).

Dado que las células de Leydig no pueden almacenar testosterona, la biosíntesis *de novo* tiene lugar continuamente (Miller y Auchus, 2011). La producción de testosterona está controlada por la hormona luteinizante (LH), que es producida por la hipófisis y la síntesis y liberación de LH está bajo el control del hipotálamo a través de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y es inhibida por la testosterona a través de un mecanismo de retroalimentación negativa (Miller, 1988).

El punto de partida para la síntesis de andrógenos es el colesterol, una sustancia con la típica conformación de anillo esteroide (Stocco y Clarck, 1996). El colesterol es transportado a la membrana mitocondrial interna por la proteína reguladora aguda esteroidogénica. En la mitocondria, el colesterol se convierte en pregnenolona mediante la isoenzima del citocromo P450, la CYP11A1. La pregnenolona se convierte a través de la isoenzima CYP17A1 en 17α -hidroxipregnenolona y en dehidroepiandrosterona. Las enzimas 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD3B) y 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3 (HSD17B3) transforman la dehidroepiandrosterona en androstenediona y esta, en testosterona, y posteriormente la testosterona se convierte en dihidrotestosterona, mediante la actividad de los esteroides- 5α -reductasas tipo II (SRD5A2), que se expresa específicamente en la piel y la próstata (véase Figura 7; Miller, 1988; Naamneh Elzenaty y cols., 2022).

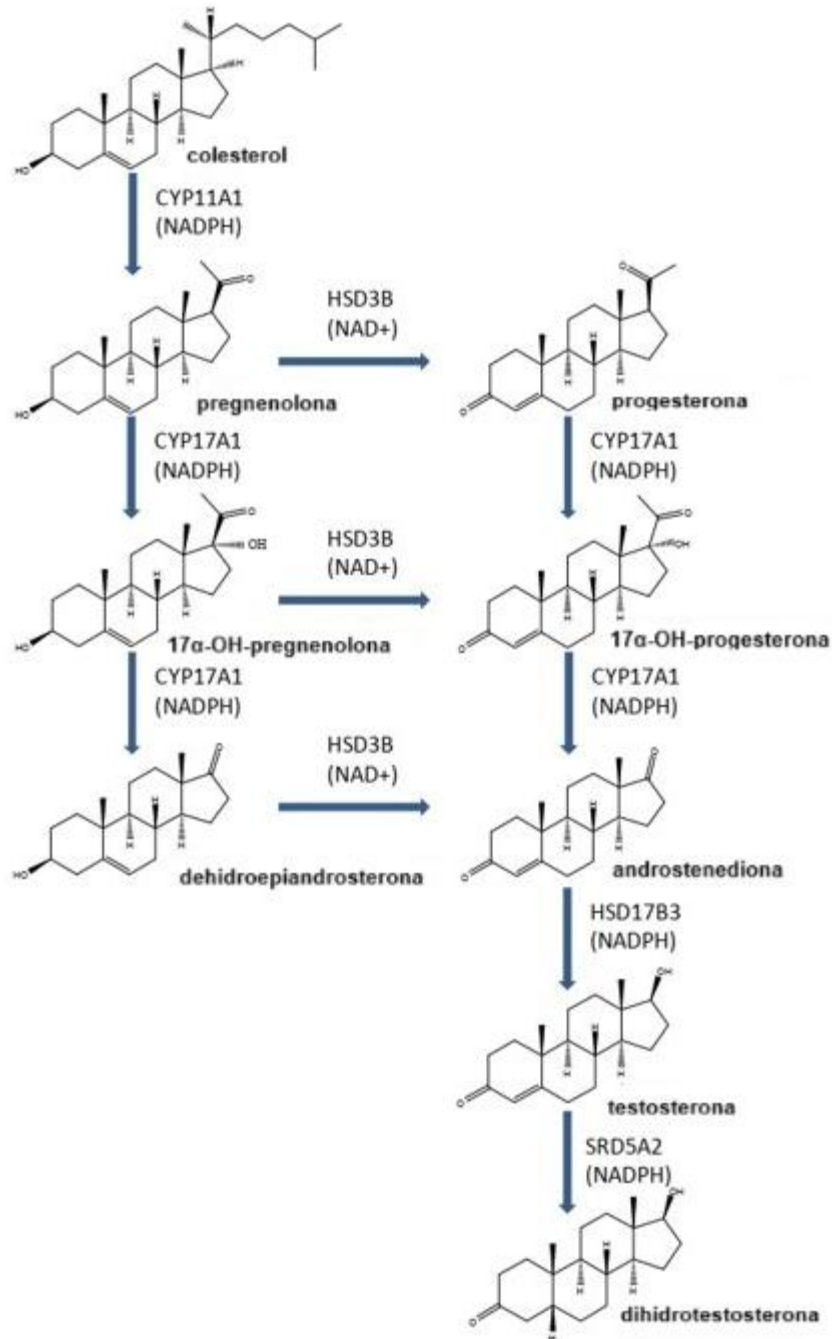


Figura 7. Biosíntesis de la testosterona. El punto de partida para la síntesis de andrógenos es el colesterol, que es transportado a la mitocondria en donde mediante distintas enzimas es transformada en testosterona (Tomado y modificado de Bon-Chu y Meng-Chun, 2002).

CYP11A1: enzima de escisión de la cadena lateral del citocromo P450, CYP17A1: enzima 17 α -hidroxilasa, HSD3B: 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, HSD17B3: 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3, SRD5A2: esteroides-5 α -reductasas tipo II.

En hombres jóvenes y sanos, los niveles circulantes de testosterona total están entre 300 y 1000 ng/dL, siendo entre el 0,5% y el 3% de la testosterona libre no ligada a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) o a la albúmina (Bhasin y cols., 2018). El Estudio Longitudinal del Envejecimiento de Baltimore ha reportado que el 80% de los hombres de 60 años y alrededor del 50% de los hombres de 80 años presentan niveles de testosterona total dentro del rango normal de los hombres jóvenes (Harman y cols., 2001). Sin embargo, otro grupo de hombres experimentan una disminución importante, relacionada con la edad, en la testosterona total por debajo de los 280-300 ng/dL (Snyder, 2022).

Como se muestra en la Figura 8 los niveles de testosterona varían a lo largo de la vida (Decaroli y Rochira, 2017). En los primeros años de vida existe una secreción muy baja de esta hormona. Durante la pubertad los niveles aumentan hasta que se alcanzan los niveles presentes en los adultos (Brook y Marshall, 1996). Se alcanza un pico en la concentración en la segunda década de vida y empieza a declinar lentamente, siendo significativo a partir de los 50 años (Dai y cols., 1981).

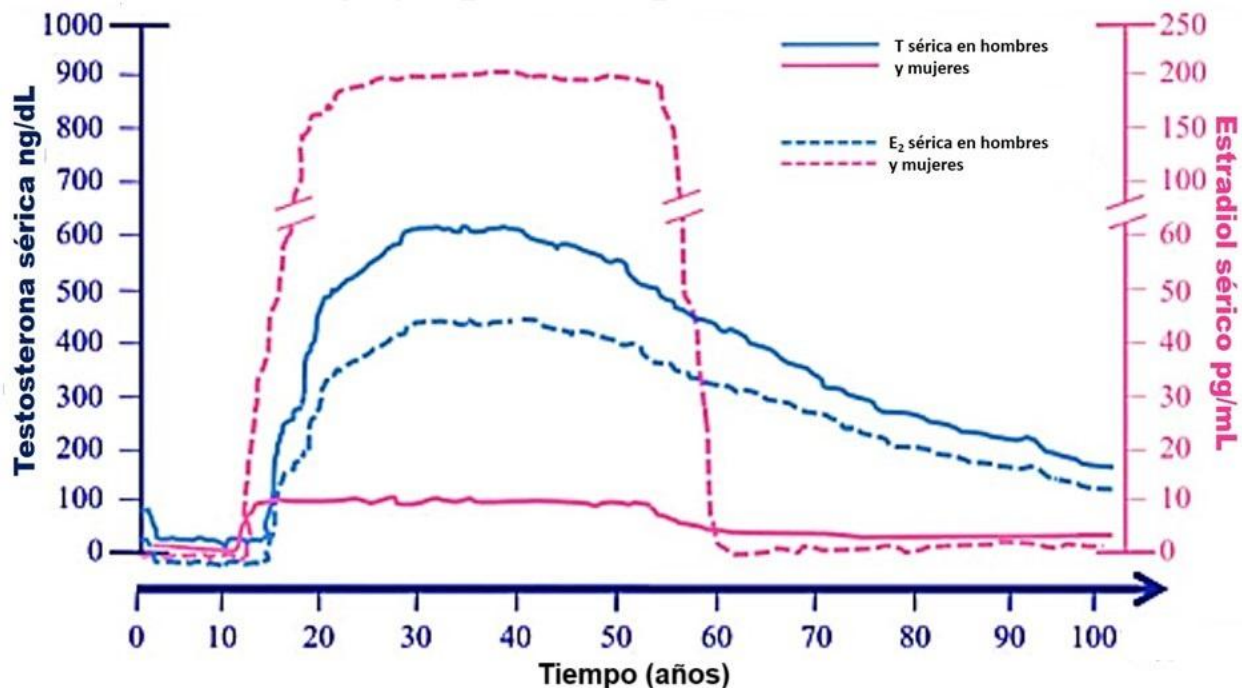


Figura 8. Cambios en los niveles séricos de testosterona y estradiol a largo de la vida de hombres y mujeres. Cambios en los niveles en suero de testosterona (T, línea continua) y estradiol (E₂, línea punteada) en hombres (ambos en líneas azules) y mujeres (ambos en líneas rosas). La concentración total de testosterona sérica disminuye con la edad en hombres, a una tasa que ha sido estimada de entre el 1 y 2% por año a partir de la tercera década; a la edad de 75 años los hombres han perdido alrededor del 30% de la concentración de testosterona que tenían a los 25 años. Las mujeres tienen niveles de testosterona inferiores a los de los hombres, que pueden disminuir con la edad, tras la menopausia o una ooforectomía (Modificado de Decaroli y Rochira, 2017).

En hombres, se ha observado una relación entre la depresión y una reducción en las concentraciones de testosterona total (Schweiger y cols., 1999). Se ha descrito que la disminución en los niveles de testosterona puede estar asociada con cambios tanto vegetativos como psicológicos en hombres, similares a los presentes en la depresión, tales como son la pérdida de energía, la baja en el estado de ánimo, la irritabilidad, la disminución de la libido e incluso la disfunción sexual (Margolese, 2000; Seidman y Walsh, 1999).

Se ha descrito que, en algunos hombres mayores con depresión, estos presentan menores niveles de testosterona, el tratamiento con andrógenos puede mejorar su condición (Seidman y Walsh, 1999).

Es importante mencionar que las hormonas gonadales ejercen efectos en el desarrollo cerebral durante periodos críticos, como son la etapa prenatal y los primeros años de vida (Whalen, 1974; Spritzer y Roy, 2020), lo que afectará la función cerebral en la etapa adulta (Korenbrodt y cols., 1977). De tal manera que, ha sido importante el estudio de los efectos hormonales en años anteriores a la pubertad en los cuales los niveles hormonales son similares en hombres y mujeres (Grissom y cols., 2012). Esto ya que, durante la infancia y la etapa prenatal, las hormonas gonadales influyen en la maduración de diversas áreas del cerebro, como la corteza prefrontal, el hipocampo, importantes para el desarrollo cognitivo y emocional (Kight y McCarthy, 2020), también modulan el crecimiento neuronal (McEwan y cols., 1996) y la diferenciación, promoviendo el desarrollo y la migración de neuritas que conducen a cambios en la sinaptogénesis (Simerly, 2002; Leranth y cols., 2002).

Se ha mostrado que existen diferencias sexuales en la respuesta a los antidepresivos, independientes del tipo de droga, dosis, régimen y apego al tratamiento (Quitkin y cols., 2002). Por ejemplo, las mujeres responden mejor al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, comparadas con los hombres (Martényi y cols., 2001). Por otra parte, en un estudio retrospectivo no se obtuvieron diferencias significativas en la respuesta entre hombres y mujeres a los antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la enzima monoamina oxidasa y específicamente de la fluoxetina, un inhibidor selectivo de la recaptura de la serotonina (Sramek y cols., 2016).

Estas respuestas diferenciadas pueden estar relacionadas con el peso corporal, el volumen del plasma, la producción de ácido gástrico, niveles de las proteínas plasmáticas, la actividad enzimática, así como de las diferencias en el transporte y las tasas de desecho de las drogas entre mujeres y hombres (Sramek y cols., 2016). Otros factores que se han descrito afectan la respuesta en las mujeres son el ciclo menstrual, el embarazo y el uso de hormonas exógenas (Kornstein, 1997). Por ejemplo, durante la fase premenstrual se han observado múltiples cambios relacionados con la respuesta a los antidepresivos, como tiempos más lentos de vaciado gástrico y tránsito intestinal delgado y menor secreción ácida gástrica (Kimmel, 1992), estos cambios contribuyen con la disminución de los niveles farmacológicos de antidepresivos como la desipramina, la

trazodona y la nortriptilina, durante la fase premenstrual (Freeman, 2002). Y en el caso del embarazo, se ha descrito que, durante el último trimestre, la dosis media requerida de antidepresivos tricíclicos es 1.6 veces mayor en las mujeres embarazadas en comparación con las dosis requeridas cuando no estaban embarazadas (Wisner, 1993).

Y en modelos animales se ha descrito esta diferencia en la respuesta a los antidepresivos entre hembras y machos. Por ejemplo, se ha mostrado que, la fluoxetina tiene efecto antidepresivo en hembras tanto jóvenes como senescentes, mientras que en los machos senescentes este fármaco no tiene efecto (Fernández-Guasti, 2017); a nivel celular se ha descrito que el tratamiento con clomipramina, un antidepresivo tricíclico aumenta los niveles de glutamato cortical en ambos sexos, mientras que el glutamato hipocampal sólo aumenta en las ratas hembra de la línea Flinders sensible a agentes colinérgicos (Kokras, 2009).

3.6 El hipocampo y el núcleo accumbens: estructuras involucradas en la depresión.

El núcleo accumbens es una región cerebral que juega un papel importante en la conducta de recompensa y motivación (Klawonn y Malenka, 2018), y está implicado en la fisiopatología de la depresión (Jiang y cols., 2023). Por otra parte, el hipocampo, una estructura bilaminar de materia gris que forma el suelo del cuerno temporal inferior del ventrículo lateral y se extiende desde el margen anterior del cuerno ventricular hasta el cuerpo calloso (Campbell y Macqueen, 2004), tiene una participación importante en el aprendizaje y en la consolidación de la memoria (Moser y Moser, 1998); y se ha establecido que el deterioro estructural de esta área juega un papel importante en la etiología de la depresión (Sheline y cols., 1996). La comunicación entre el hipocampo y el núcleo accumbens es esencial para la regulación emocional, y la disfunción en esta interacción puede contribuir a la presencia de síntomas característicos de la depresión como la anhedonia y alteraciones en el estado de ánimo (Bagot y cols., 2015).

3.6.1 La formación hipocampal.

La formación hipocampal es un grupo de estructuras cerebrales entre las que se encuentran: el giro dentado (GD), el hipocampo, el subículo (Sub), el presubículo (Pre), el parasubículo (Para) y la corteza entorrinal (CE; Yang y Wang, 2017).

El hipocampo propiamente consiste en tres subdivisiones: CA1, CA2 y CA3 (CA proviene de las siglas de Cuerno de Ammón). La parte superior del hipocampo corresponde a la región CA1, la región inferior es denominada CA3 y la región de transición entre CA1 y CA3 se designa como CA2; a lo largo de su eje longitudinal puede dividirse de manera funcional en las partes dorsal, intermedia y ventral (Bannerman y cols., 2004).

El hipocampo dorsal se ha establecido como una estructura crítica en la memoria espacial y no espacial, mientras que el hipocampo ventral es responsable de conductas motivadas por las emociones (Fanselow y Dong, 2010).

En mayor detalle, el hipocampo tiene una estructura laminar que consta de 6 capas, del nivel más profundo al más superficial se encuentran las siguientes capas:

- ❖ *Alveus*: contiene axones de neuronas del hipocampo y Sub, que penetran en la fimbria. Además, el *al* contiene fibras aferentes del septum.
- ❖ *Estratum oriens*: esta capa está compuesta de células nerviosas esparcidas (células en forma de canasta), y en ella se localizan las dendritas basales de las células piramidales y de varias clases de interneuronas.
- ❖ *Capa celular piramidal*: contiene las neuronas piramidales, elemento principal del hipocampo, y se encuentra de manera más compacta en CA1 en comparación con las piramidales de CA2 y CA3. También se pueden encontrar interneuronas en forma de canasta y neuronas en forma de estrella esparcidas a través de esta capa.
- ❖ *Estratum radiatum*: se encuentra localizado superficial al *estratum lucidum* en CA3 e inmediatamente por encima de la capa piramidal en las zonas CA2 y CA1. Esta capa consta principalmente de dendritas de neuronas piramidales; las dendritas apicales conectan con las colaterales de Schaffer y con las fibras comisurales.

- ❖ *Estratum lucidum*: esta capa estrecha y acelular la podemos observar sólo en la zona CA3 y es ocupada por fibras musgosas. Presenta un engrosamiento en el extremo distal donde las fibras musgosas se curvan temporalmente y proyectan de manera longitudinal, esta zona marca el borde entre CA3 y CA2
- ❖ *Estratum lacunosum-moleculare*: es en esta capa donde terminan las fibras de la corteza entorrinal, así como las aferentes de algunas otras regiones. Al igual que el *estratum radiatum*, también posee una variedad de interneuronas (Figura 9, Andersen y cols., 2007).

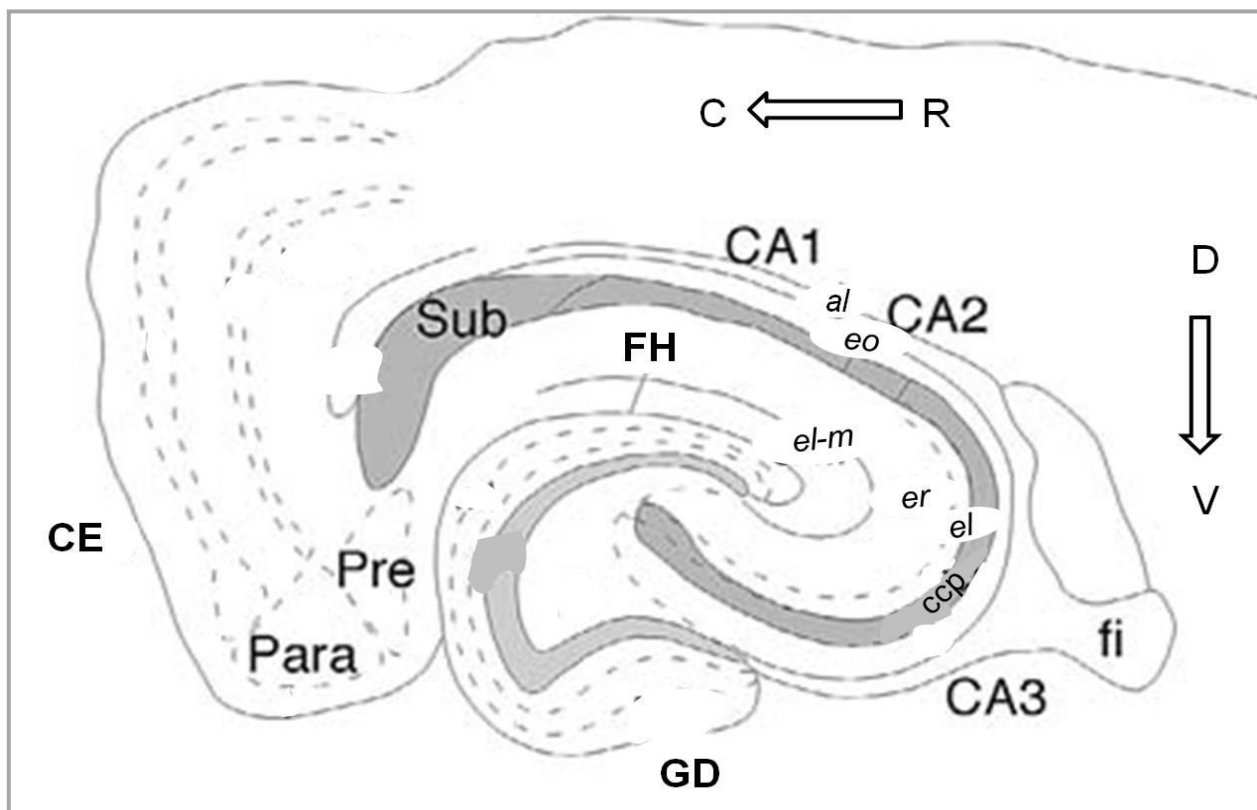


Figura 9. Organización general de la formación hipocámpica en ratas (vista horizontal). CE: corteza entorrinal; GD: giro dentado; Sub: subículo; Pre: presubículo; Para: parasubículo; fi: fimbria FH: fisura hipocámpica. División y estructura laminar del hipocampo: Cuerno de Ammon 1 (CA1, CA2 y CA3); al: alveus, eo: estratum oriens, ccp: capa celular piramidal, el: estratum lucidum (solo observado en CA3), er: estratum radiatum, el-m: estratum lacunosum-moleculare. D: dorsal, V: ventral, R: rostro, C: caudal (Tomado y modificado de Andersen y cols., 2007).

El tipo principal de neuronas en el hipocampo es la célula piramidal, que consta de un soma piramidal típicamente triangular y su base se ubica hacia el *alveus*, el axón de este

tipo de células atraviesa desde el *estratum oriens* hasta el *alveus*. Estas células además poseen un árbol dendrítico basal que se extiende hacia el *estratum oriens* y un árbol apical que se extiende hacia la fisura hipocampal (Schultz y Engelhardt, 2014).

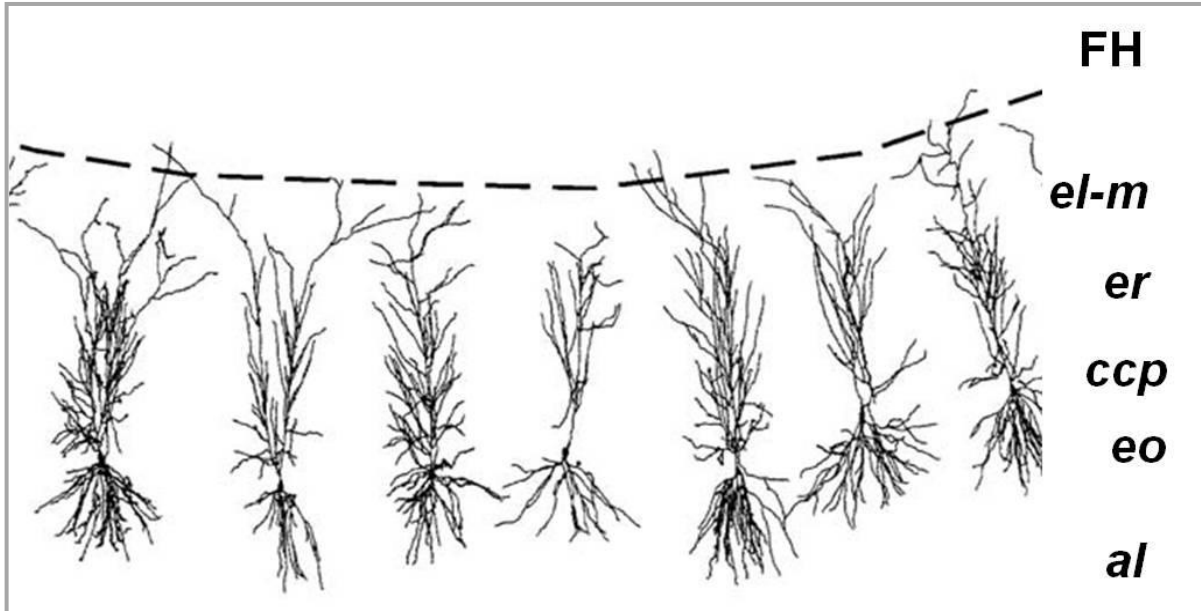


Figura 10. Localización de las neuronas piramidales en los estratos del hipocampo. El soma se ubica en la capa celular piramidal (ccp) y su base en dirección hacia el alveus (al), el axón atraviesa desde el estratum oriens (eo) al alveus; el árbol dendrítico basal de estas células se extiende hacia el estratum oriens y el árbol apical se extiende desde el estratum radiatum (er) hacia la fisura hipocampal (FH; Tomado y modificado de Andersen y cols., 2007).

En las células piramidales CA3 se observan variaciones en tamaño dependiendo de la posición dentro de la zona del cuerpo de Ammón; mientras que las células piramidales CA1 tienden a ser de un tamaño más homogéneo. La longitud total de las neuronas CA1 es aproximadamente de 13.5 mm y el diámetro de su soma es de 15 μm ; mientras que las neuronas piramidales CA3 pueden variar en tamaño de entre 8 hasta 18 mm con somas que tienen un diámetro de hasta 30 μm (véase Figura 11, Ishizuka y cols., 1995).

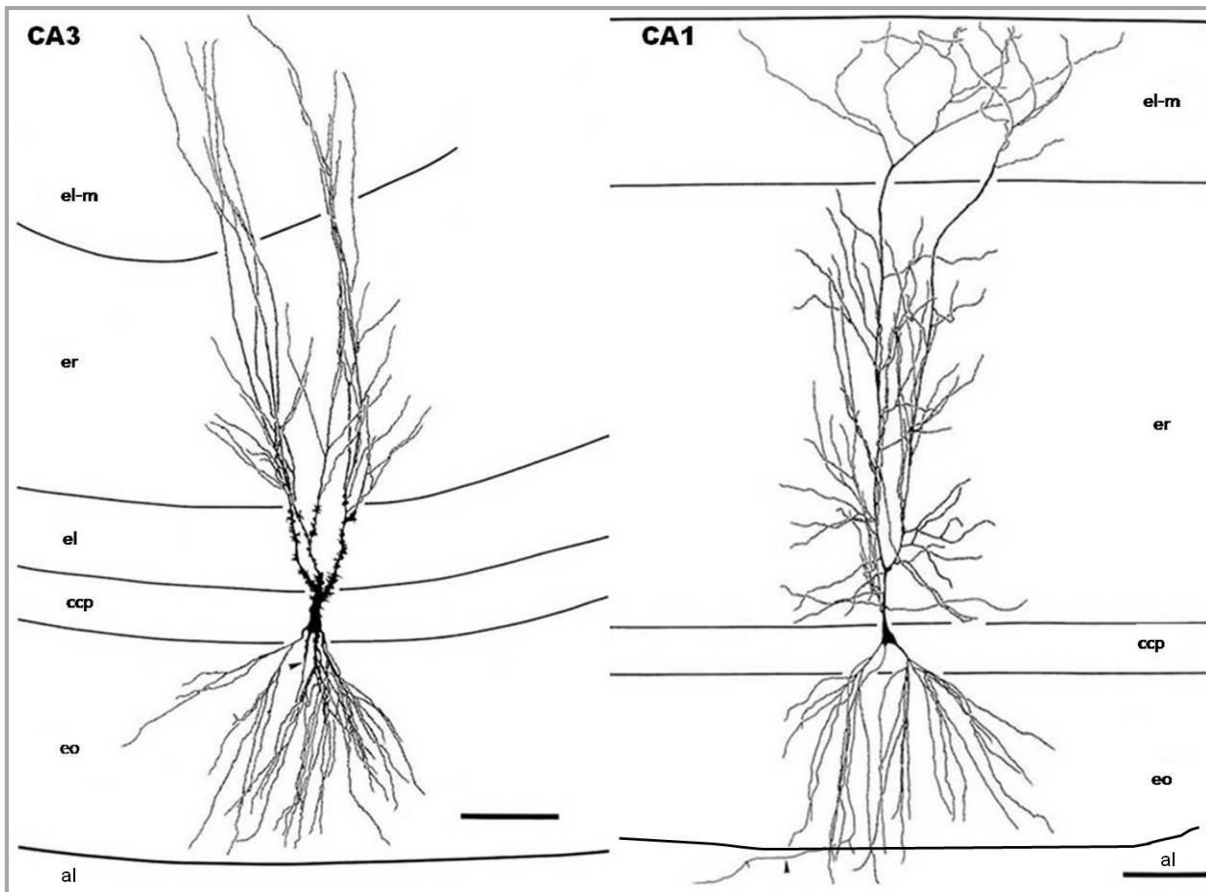


Figura 11. Representación esquemática de neuronas CA3 y CA1. Estas neuronas poseen morfologías distintas; mientras que las neuronas CA3 son de mayor tamaño y de formas heterogéneas, las neuronas CA1 son más pequeñas y homogéneas. Barra = 100 μm . al: alveus, eo: estratum oriens, ccp: capa celular piramidal, el: estratum lucidum (solo observado en CA3), er: estratum radiatum, el-m: estratum lacunosum-moleculare (Tomado y modificado de Andersen y cols., 2007).

La principal conexión que llega a la formación hipocámpal tiene su origen en la corteza entorrinal y su blanco principal se encuentra en las células granulares del giro dentado. Dentro de la misma región hipocámpal existe un circuito glutamatérgico trisináptico que conecta al giro dentado con la región CA3 (vía fibras musgosas), de ahí la región CA3 se conecta vía las colaterales de Schaffer con el área CA1 y finalmente CA1 se conecta con el área del subículo. La principal conexión que sale del hipocampo se origina en esta estructura y proyecta vía el cíngulo y el fórnix a otras estructuras límbicas (véase Figura 12, Schultz y Engelhardt, 2014) .

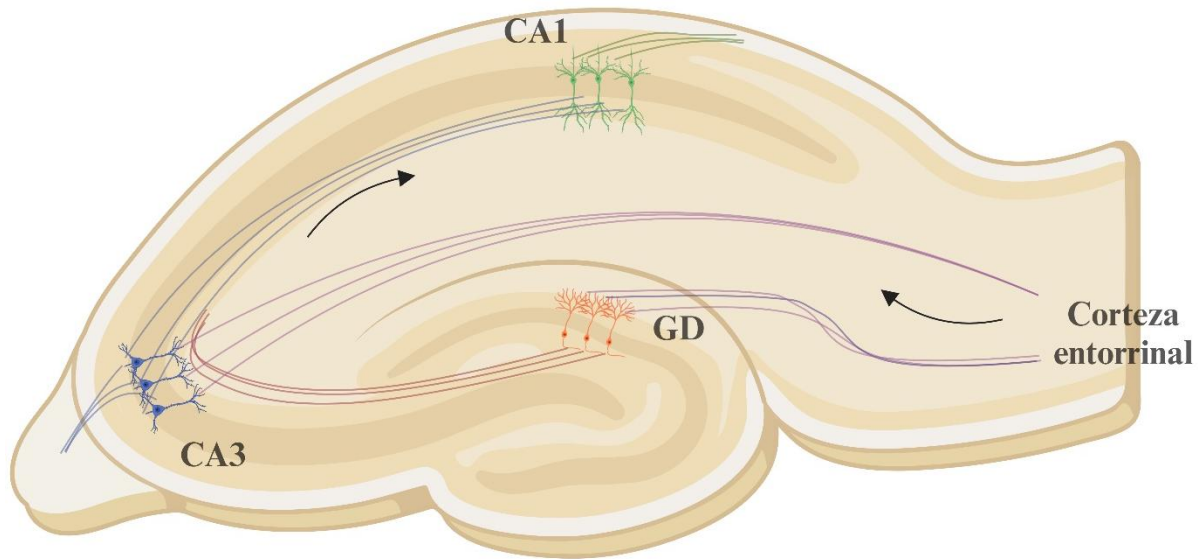


Figura 12. Circuito trisináptico hipocampal. La entrada entorrinal al giro dentado (GD) se representa en morado, las células granulares dentadas/fibras musgosas en naranja, las células piramidales CA3/colaterales de Schaffer en azul, las células piramidales CA1 en verde (Creado con Biorender.com).

Las conexiones que recibe el hipocampo, provenientes de la corteza entorrinal llegan al giro dentado a través de la llamada vía perforante. Las proyecciones al giro dentado y al área CA3 se originan principalmente de células de la capa II de la corteza entorrinal; mientras que las proyecciones a CA1 y el subículo se originan en células de la capa III de la corteza entorrinal. Los axones de las células granulares proyectan a la región CA3 y además envían colaterales que conectan con células a lo largo de la capa polimórfica del giro dentado (Amaral e Insausti, 1990). Las células de la capa polimórfica dan lugar a conexiones que terminan en dendritas proximales de células granulares a través del giro dentado. Por su parte, proyecciones que inician en las neuronas piramidales CA3, así como en las colaterales de Schaffer, constituyen la mayor proyección a las neuronas piramidales CA1 (Amaral y Witter, 1989). Los axones de CA1 producen colaterales que van hacia el subículo y a capas profundas de la corteza entorrinal; el subículo lleva la respuesta definitiva con neuronas glutamatérgicas en la vía perforante (Lavenex y Amaral, 2000).

Como se ha mencionado antes, la reducción del volumen del hipocampo se encuentra entre las anomalías neurales que se presentan en el trastorno depresivo mayor, considerándose incluso como un marcador de progresión de este trastorno neuropsiquiátrico (Powell y Leman, 1976). En pacientes con este trastorno se ha descrito una reducción específica de los volúmenes del *cornu ammonis* 1, 2 y 3, del giro dentado y del subículo (Han y cols., 2016). Mediante imágenes por resonancia magnética realizados en pacientes con depresión se han mostrado reducciones bilaterales y unilaterales del volumen del hipocampo en relación con los controles sanos (Videbech y Ravnkilde, 2004; McKinnon y cols., 2009) y dichas reducciones se han asociado con la recurrencia de episodios depresivos (MacQueen y cols., 2003) y con experiencias adversas en los primeros años de vida (Vythilingam y cols., 2002).

A partir de estudios preclínicos, se ha sugerido que niveles elevados de glucocorticoides en el hipocampo, principalmente relacionados con el estrés, pueden ser los principales factores que causan la disminución del volumen del hipocampo (Gould y Tanapat, 1999); ya que estas hormonas pueden ser las responsables de varios mecanismos que ocurren en esta estructura como la retracción dendrítica, la muerte neuronal y la supresión de la neurogénesis (Xu y cols., 2020; Sapolsky y cols., 1990, Lehmann y cols., 2013). En ratones resistentes y susceptibles al estrés que tenían conductas similares a la depresión, se mostró que el aumento de la expresión de glutamato en el hipocampo era exclusivo de los ratones susceptibles a la depresión (Sun y cols., 2017). Y de manera interesante, también se ha descrito una reducción del volumen hipocampal, mediante resonancia magnética, esto en musarañas arborícolas sometidas a estrés psicosocial crónico (Ohl y cols., 2000), y estas alteraciones en el hipocampo se lograron prevenir con antidepresivos tricíclicos (Czéh y cols., 2001, van der Hart y cols., 2002).

La administración a largo plazo de otras clases de antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, los inhibidores de la monoamina oxidasa y los inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina produce un aumento en la proliferación celular y neurogénesis en el hipocampo (Malberg y cols., 2000; Nakagawa y cols., 2002). Se ha demostrado que una de las formas en que los antidepresivos pueden producir estos efectos neurogénicos es mediante el aumento de BDNF (Coppell y cols.,

2003), ya que el tratamiento a largo plazo con antidepresivos aumenta los niveles de proteína y de ARNm del BDNF, además de invertir la regulación a la baja de este factor, que es inducida por estrés (Nibuya y cols., 1995).

3.6.2 El núcleo accumbens.

El núcleo accumbens es la porción ventral del cuerpo estriado, que constituye la entrada principal a los ganglios basales, recibiendo tanto la entrada directa de proyecciones glutamatérgicas excitadoras de la amígdala, el hipocampo, el tálamo y la corteza prefrontal, así como proyecciones dopaminérgicas que provienen del área ventral tegmental y de la sustancia negra pars compacta (Salgado y Kaplitt, 2015). Sobre la base de criterios neuroquímicos y de conectividad, el núcleo accumbens puede dividirse en dos subregiones anatómica y funcionalmente distintas: la corteza externa (*shell*) y el núcleo central (*core*). La información se transmite generalmente de la corteza al núcleo de esta estructura, por lo que la corteza está más relacionada con el sistema límbico, mientras que el núcleo lo está con el sistema motor extrapiramidal (Lucas-Neto y cols., 2013). De manera general, la corteza del núcleo accumbens recibe entradas del sistema límbico, mientras que, el núcleo recibe principalmente entradas del sistema motor (Park y cols., 2019).

Esta división entre núcleo y corteza sólo puede distinguirse en las partes caudales del accumbens; las diferencias entre la corteza y el núcleo se definen mediante diversos criterios histoquímicos, electrofisiológicos, de conectividad y celulares (Mavridis y cols., 2011).

De manera general, el núcleo accumbens tiene cuerpos celulares de tamaño pequeño a mediano, medidas en μm ; particularmente en los humanos se ha observado que la región del núcleo consiste predominantemente de neuronas de tipo piramidal con espinas en las dendritas secundarias y, en menor medida, algunas neuronas multipolares (Desevye y cols., 2024). Por el contrario, la región de la corteza tiene una alta densidad celular que consiste principalmente en grupos de neuronas fusiformes y multipolares bien arborizadas, todas ellas ricas en espinas en las ramas dendríticas secundarias y terciarias (Sazdanović y cols., 2011). Estudios morfológicos en ratas han determinado

que la región de la corteza del núcleo accumbens contiene células más pequeñas con menos dendritas y espinas dendríticas que las encontradas en el core (Meredith y cols., 1989).

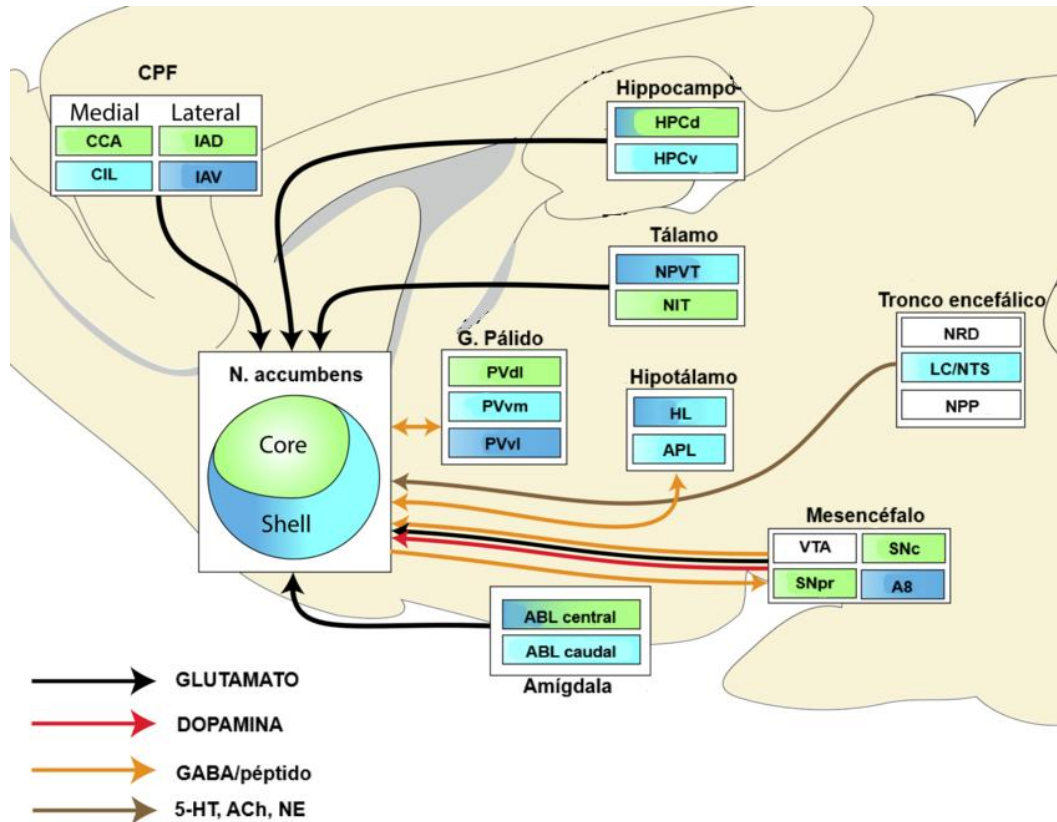


Figura 13. Conexiones del núcleo accumbens. El núcleo accumbens recibe información cortical, talámica, mesencefálica, y del tronco encefálico, y la envía principalmente a los ganglios basales e hipotálamo. Muchas estructuras se proyectan desde diferentes subáreas al núcleo (core) o la corteza (shell) del núcleo accumbens.

5-HT: serotonina, ACh: acetilcolina, NE: noradrenalina, CCA: corteza cingulada anterior, IAD: ínsula anterior dorsal, IAV: ínsula anterior ventral, CIL: corteza infralímbica, HPCd: hipocampo dorsal, HPCv: hipocampo ventral, NPVT: núcleo paraventricular del tálamo, NIT: núcleo interlaminar del tálamo, PVdl: pálido ventral dorsolateral, PVvm: pálido ventral ventromedial, PVvl: pálido ventral ventrolateral, HL: hipotálamo lateral, APL: área preóptica lateral, ABL: amígdala basolateral, VTA: área tegmental ventral, SNpr: sustancia nigra pars reticulata, A8: área retrorubral, SNc: sustancia nigra pars compacta, NRD: núcleo del rafé dorsal, LC: locus coeruleus, NTS: núcleo del tracto solitario, NPP: núcleo pedúnculo pontino (Tomado y modificado de Scofield y cols., 2016).

El núcleo accumbens es la principal aferente de los ganglios basales y recibe información indirecta a través de las proyecciones dopaminérgicas mesolímbicas procedentes del área tegmental ventral y de la sustancia nigra pars compacta (Nicola, 2007); así como información directa glutamatérgica del subículo, la amígdala, el hipocampo, el tálamo, la

corteza prelímbica y la corteza prefrontal (véase Figura 13, Fuller y cols., 1987; Scofield y cols., 2016).

Las principales conexiones eferentes del núcleo accumbens son a través de neuronas espinosas medianas que proyectan a diversas zonas del mesencéfalo y de los ganglios basales (Scofield y cols., 2016). Muchas de las fibras eferentes terminan en el diencéfalo, con proyecciones que alcanzan la estría terminal, la región preóptica, el núcleo medio-dorsal del tálamo, la habénula lateral, la sustancia negra, el hipotálamo lateral, la corteza del cíngulo y el globo pálido (Nicola, 2007); así como con proyecciones a la amígdala y el septum (Powell y Leman, 1976).

En el modelo de derrota social crónica en ratones, se ha descrito que la conducta de evitación inducida por este modelo depende de la señalización del factor neurotrófico derivado del cerebro en el circuito dopaminérgico mesolímbico, compuesto por neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral y sus proyecciones al núcleo accumbens (Berton y cols., 2006). En otros modelos animales de depresión se ha descrito que, la conectividad entre el núcleo accumbens y otras estructuras puede estar relacionada con este trastorno (Shiflett y Balleine, 2010). Se ha mostrado que la disminución de la transmisión dopaminérgica de la vía del área ventral tegmental-núcleo accumbens induce efectos similares a la depresión como déficits en la motivación (Boekhoudt y cols., 2018) y disminución en la respuesta de las ratas a estímulos novedosos en el ambiente (Li y cols., 2019); y se produjeron efectos similares cuando aumentó la transmisión sináptica glutamatérgica de las vías hipocampo-núcleo accumbens lo que puede aumentar las conductas similares a la depresión en las ratas (Rada y cols., 2003; Bagot y cols., 2015), y la de la amígdala basolateral-núcleo accumbens, vía que puede alterar la capacidad de diferenciar estímulos positivos de los negativos (Namburi y cols., 2015) .

En pacientes con depresión mayor se ha descrito que existen alteraciones de la materia gris del núcleo accumbens a lo largo de la vida (Ancelin y cols., 2019); así como respuestas reducidas a los estímulos de recompensa (Pizzagalli y cols., 2009), y su consecuente anhedonia, relacionada con alteraciones en la conectividad funcional de subregiones específicas del núcleo accumbens (Liu y cols., 2021).

3.7 Los modelos animales y pruebas para el estudio de la depresión.

Un modelo animal apropiado para el estudio de la depresión debe cumplir ciertos criterios para considerarse como tal; estos criterios son: similitudes en la expresión de la fisiopatología (esto es su validez aparente), etiología comparable (su validez de constructo) y un tratamiento con efectos similares o validez predictiva (Willner y Mitchell, 2002).

Si bien algunos síntomas de la depresión son rasgos que solo pueden presentarse en humanos, otros aspectos de este desorden han podido ser replicados en animales de laboratorio y estos se ven disminuidos al aplicar un tratamiento antidepresivo. Estos aspectos incluyen la desesperanza, la anhedonia y otros cambios neurovegetativos como son las alteraciones en los ciclos de sueño-vigilia y patrones de sueño (Krishnan y Nestler, 2011).

Evolutivamente, la depresión se ha propuesto como un análogo de la “estrategia de derrota involuntaria” que se activa cuando un animal percibe derrota cuando se trata de la obtención de recursos y en donde los síntomas exhibidos pueden resultar una ventaja adaptativa para proteger a los individuos de ataques de otros en su grupo (Nesse, 2000; Sloman, 2008).

De entre los modelos animales para la depresión están la bulbectomía olfatoria, en donde la remoción quirúrgica de los bulbos olfatorios en ratas incrementa la actividad locomotora, la agresividad y provoca pérdida de la memoria espacial, y estos síntomas son reversibles mediante la administración crónica de antidepresivos (Song y Leonard, 2005). Recientemente se han desarrollado ratas carentes del gen para el transportador SERT que ha mostrado características similares a la depresión, medida como un incremento de la inmovilidad, en la prueba de nado forzado (Olivier y cols., 2008); por otra parte, los estudios en ratones carentes del gen para el receptor 5-HT_{1A} han mostrado que estos ratones tienen menores tiempos de inmovilidad comparados con los controles (Overstreet y cols., 2003).

Los investigadores han desarrollado pruebas para determinar la actividad de algunos antidepresivos mediante la imitación de síntomas que pueden presentarse en el trastorno de depresión mayor, las pruebas más utilizadas son: la prueba de suspensión de la cola, el de estrés prenatal y crónico aleatorio y, la prueba de nado forzado (Cryan y cols., 2002).

3.7.1 La prueba de nado forzado.

La prueba de nado forzado (PNF), también conocida como modelo de “desesperanza aprendida”, fue desarrollada por Porsolt en 1977 y desde entonces se ha consolidado como uno de los paradigmas experimentales más utilizados para el estudio de la depresión y sus tratamientos farmacológicos (Armario, 2021). En este modelo, el animal es expuesto a una situación de estrés agudo que consiste en colocarlo en un contenedor con agua del que no pueda escapar. Tras un periodo inicial de actividad, el sujeto cesa la mayor parte de sus movimientos, conservando únicamente aquellos que le ayuden a mantenerse a flote con la nariz fuera del agua. Este patrón conductual de inmovilidad se ha interpretado como un estado de desesperanza (Porsolt y cols., 1977).

Posteriormente, el diseño original de la prueba fue modificado con el fin de incrementar la sensibilidad y precisión de la prueba. Uno de los cambios más importantes fue la inclusión del registro de conductas adicionales a la inmovilidad, denominadas como “activas”, entre las que se encuentran el nado, el escalamiento y el buceo (Detke y cols., 1995). La inclusión de estos parámetros permitió que la prueba tuviera un mayor rango de distinción entre los antidepresivos, ya que, aunque dos drogas tuvieran un efecto similar en el tiempo de inmovilidad podían presentar distintos efectos en las conductas activas y viceversa (Detke y cols., 1995). Con ello, la prueba de nado forzado se estableció como un modelo cuyo objetivo principal es evaluar la eficacia potencial de compuestos con acción antidepresiva, bajo la expectativa de que un antidepresivo eficaz reduzca la inmovilidad y aumente las conductas de escape activo (Detke y cols., 1997); lo cual ha sido fundamental en el desarrollo y validación de estos compuestos.

En este sentido, la mayor fortaleza de este modelo radica en que cumple con los criterios de validez predictiva y de selectividad farmacológica (Cryan y cols., 2005; Porsolt y cols., 1978). De hecho, presenta una elevada tasa de verdaderos positivos, al ser sensible a

antidepresivos con eficacia comprobada en humanos, tales como los tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, los inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina, los inhibidores de la monoamina oxidasa y algunos antidepresivos atípicos (Borsini y Meli, 1988). En contraste, tiene una baja tasa de falsos negativos con drogas que nos son antidepresivos, como antipsicóticos, psicoestimulantes o ansiolíticos (Flugy y cols., 1992). Adicionalmente, los efectos de los fármacos antidepresivos en este modelo pueden observarse tras una administración aguda o subcrónica (Detke y cols., 1997).

En cuanto al criterio de validez de aparente, como ocurre con muchos modelos animales para estudiar la depresión, la prueba no refleja la compleja etiología del trastorno, ya que esta no reproduce varios de sus síntomas fundamentales, como la anhedonia, los déficits cognitivos o alteraciones en la motivación (Commons y cols., 2017). No obstante, si permite modelar un rasgo específico: el estado de desesperanza, considerado uno de los síntomas centrales del trastorno depresivo (Armario, 2021); aunado a esto los tratamientos crónicos refuerzan los efectos antidepresivos sobre la inmovilidad, lo que aumenta la validez aparente de la prueba de nado forzado (Lahmame y cols., 1997).

El criterio de validez de constructo podría considerarse el aspecto más débil de la prueba de nado forzado, ya que la aparición de la conducta de inmovilidad es difícil de interpretar (Petit-Demouliere y cols., 2005). No obstante, se ha descrito la “desesperanza aprendida” que presentan los animales durante la prueba como un análogo de los comportamientos de afrontamiento pasivo y de desesperanza observados en el trastorno depresivo (Holmes, 2003). Además, dado que la prueba activa la respuesta al estrés, resulta relevante considerar que la depresión en humanos se ha asociado con la desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, lo que ha llevado a ser considerada como un trastorno relacionado con el estrés (Anisman y Zacharko, 1990)

En términos metodológicos, la prueba de nado forzado presenta ventajas frente a otros modelos, por ejemplo, esta puede aplicarse tanto en ratas como en ratones (Petit-Demouliere y cols., 2005), a diferencia de la prueba de suspensión de la cola, en la cual también se observa inmovilidad tras algunos unos minutos de actividad, pero que solo

resulta viable en ratones. En ratas, esta prueba no es adecuada, ya que pueden utilizar su cola para trepar y voltearse (Cryan y cols., 2005), además de que la suspensión puede resultar potencialmente dolorosa al implicar el soporte de su propio peso en la cola (Cryan y cols., 2012).

4. Antecedentes.

En el Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta y Control Motor, del Instituto de Fisiología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, se obtuvieron a través de cruzamientos endogámicos dos sublíneas de ratas derivadas de la cepa Sprague-Dawley (SD). Estas sublíneas se diferencian en base a su frecuencia promedio de bostezos espontáneos. La sublínea de alto bostezo (high-yawning, HY de sus siglas en inglés), tienen un promedio de 20 bostezos/hora en ratas macho adultas jóvenes; mientras que para la sublínea de bajo bostezo (low-yawning, LY de sus siglas en inglés), tan solo de 2 bostezos/hora (Urbá-Holmgren y cols., 1990; Collins y Eguibar, 2010). Los machos de estas sublíneas tienen una mayor frecuencia de bostezo que las hembras (Urbá-Holmgren y cols., 1990; Moyaho y cols., 1995).

Nuestro modelo ofrece ventajas frente a otras cepas de ratas que se han empleado tradicionalmente como modelos de depresión, lo que las podría hacer particularmente útiles para investigar detalles de vulnerabilidad al trastorno, y el mecanismo y respuesta terapéutica. Entre estas ventajas está el haber sido generadas por endogamia estricta (Urbá-Holmgren y cols., 1990), ya que esto significa que presentan una alta homogeneidad genética en los rasgos de bostezo y de otras características conductuales o neuroquímicas, descartando en gran medida la variabilidad genética que podría complicar la interpretación de resultados. Aunado a esto, a diferencia de otros modelos, como las ratas Flinders sensibles a agentes colinérgicos, en los cuales todos los animales muestran rasgos depresivos (Wegener y cols., 2012), las sublíneas de alto y bajo bostezo permiten estudiar otros aspectos de la susceptibilidad al estrés y el consiguiente desarrollo de conductas similares a la depresión; lo cual puede ayudar a entender por qué ciertos individuos responden mejor a los tratamientos.

En estudios previos hemos demostrado que las ratas HY y LY difieren en el desempeño en pruebas estandarizadas psicobiológicas, como son el campo abierto, el laberinto en cruz elevado o la caja luz-oscuridad. Las ratas de alto bostezo son más activas, ya que deambulan más y defecan menos que las de bajo bostezo, por lo que se mostró que las ratas HY son menos reactivas emocionalmente que las LY (Moyaho y cols., 1995). Aunado a esto, se ha mostrado que las ratas de la sublínea LY presentan un mayor nivel de ansiedad en el laberinto en cruz elevado, ya que las ratas LY permanecen más tiempo en los brazos cerrados y las HY más en los brazos abiertos (Eguibar y cols., en preparación). Por otra parte, en la caja luz-oscuridad las ratas HY ingresan con más frecuencia al compartimento iluminado y lo opuesto sucede en las ratas LY, lo que muestra que las HY son resilientes a distintos estresores (Moyaho y cols., 1995; Díaz, 2017; Díaz y cols., 2024).

En nuestro laboratorio también se ha mostrado que estas sublíneas de ratas difieren en sus respuestas del eje HHA cuando se exponen a un estresor, como es la restricción de movimientos, siendo las ratas LY las que muestran mayores incrementos en los niveles plasmáticos de corticosterona respecto de las ratas HY, y con niveles similares de hormona adrenocorticotrópica (ACTH, de sus siglas en inglés; Fierro, 2017; Fierro y cols., manuscrito en preparación). Aunado a esto, también se han reportado diferencias en otros factores que podrían relacionarse con el trastorno depresivo, como cambios en el ciclo sueño-vigilia y la susceptibilidad a la adicción a sustancias como el alcohol y el azúcar (Fierro, 2020; Islas, 2025).

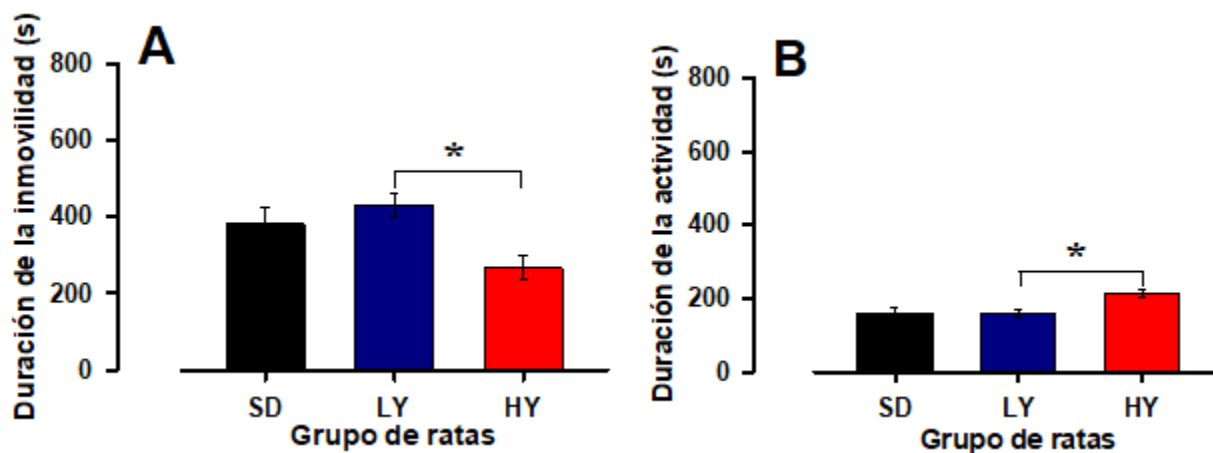


Figura 14. Duración de la inmovilidad y de la actividad total durante la pre-prueba en la prueba de nado forzado. A) Se observa que la sublínea LY presenta mayor tiempo de inmovilidad respecto del grupo HY (ANOVA de rangos: $H = 8.52$, $gl = 2$, $P = 0.014$) y **B)** La sublínea HY exhibe el mayor tiempo de actividad al compararse con el grupo LY (ANOVA de rangos: $H = 7.99$, $gl = 2$, $P = 0.018$).

En mi trabajo de Maestría en Ciencias Fisiológicas evaluamos la depresión en ratas Sprague-Dawley, HY y LY machos de 3 meses de edad (388 ± 10 g), mediante la prueba de nado forzado (Bravo, 2020). De acuerdo con los resultados obtenidos reportamos que las ratas LY exhiben mayores tiempos de inmovilidad, respecto de las ratas HY y SD, al ser sometidas por primera vez a la prueba de nado forzado; es decir que las ratas LY presentan mayor susceptibilidad a presentar a una conducta de la denominada por Porsolt (1977) como desesperanza aprendida y que se asocia a la depresión. Por otra parte, las ratas HY presentaron mayores tiempos de las conductas activas, respecto de los otros grupos evaluados, lo que indica que estos animales son resilientes a la depresión (Figura 14, Bravo, 2020).

Al segundo día los animales son sometidos nuevamente a la prueba de nado forzado y las ratas LY permanecieron más tiempo en inmovilidad tanto en el grupo control como aquellos administrados con fluoxetina (Bravo, 2020; Figura 15). Aunado a lo anterior, evaluamos también, el efecto de dos de los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina más empleados a nivel mundial, como son la fluoxetina y la sertralina (DeVane, 1994; Rossi y cols., 2004). La administración de los fármacos se realizó bajo el esquema subcrónico de 3 inyecciones, la primera 30 minutos después de la pre-prueba, la segunda 5 horas antes de la prueba, y la tercera una hora antes (Detke y cols., 1997).

Tras la administración de una dosis de 10 mg/Kg de fluoxetina y una dosis de 2.5 mg/Kg de sertralina disminuyó significativamente el tiempo de inmovilidad, y aumentó significativamente el tiempo de nado en las ratas HY macho; mientras que, en las ratas LY no se obtuvieron cambios significativos en estas conductas después de la administración sistémica de ambos inhibidores de la recaptura de serotonina (Bravo, 2020).

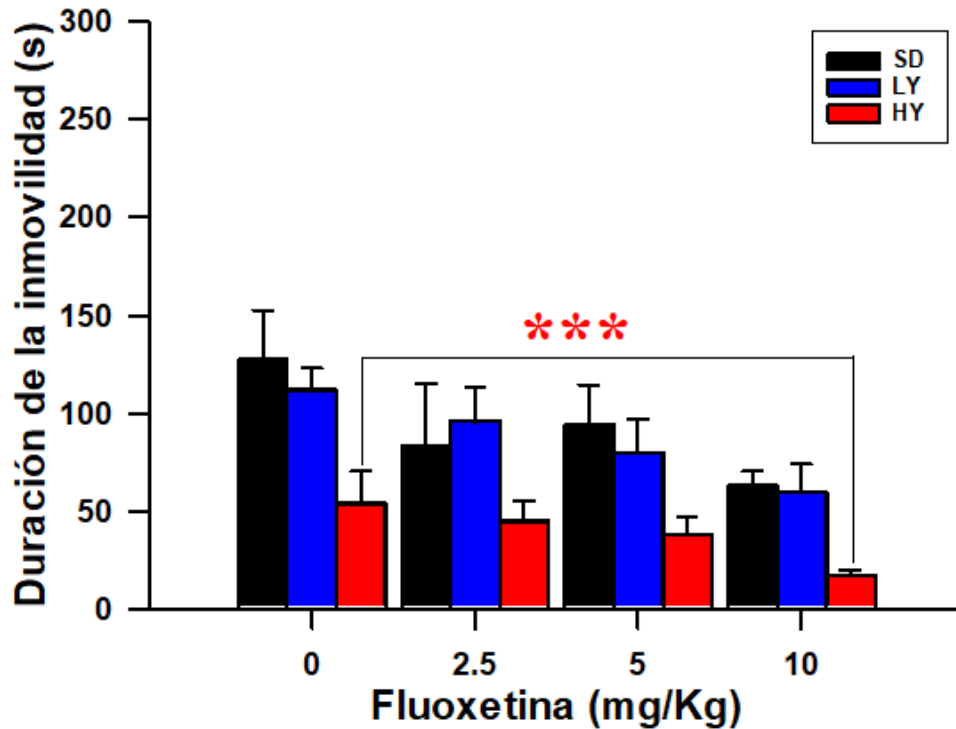


Figura 15. Duración de la inmovilidad en la prueba de nado forzado. Tiempo de inmovilidad de animales control y después de la administración con fluoxetina, se presentan diferencias significativas de las ratas HY respecto de las LY y SD (ANOVA de dos factores; $F_{(2,60)} = 11.44$, *post hoc* de Tukey $***P < 0.001$); se muestran también diferencias significativas de los grupos administrados con la dosis de 10 mg/Kg respecto de su control (ANOVA de dos factores; $F_{(3,60)} = 4.34$, *post hoc* de Tukey $**P = 0.008$).

5. Justificación.

Las ratas de bajo bostezo LY presentan un perfil conductual de ansiedad y depresión en pruebas psicobiológicas estandarizadas, como son el campo abierto, la caja luz-oscuridad y en el laberinto en cruz elevado (Eguibar y cols., sometido para publicación). En el caso particular de la depresión, la prueba de nado forzado ha permitido determinar los niveles de desesperanza aprendida a través de la conducta de inmovilidad, mostrando que las ratas LY machos adultos jóvenes son más susceptibles a presentar conductas

similares a la depresión en comparación con las ratas de alto bostezo. En humanos, como se ha mencionado anteriormente, los estudios clínicos han mostrado la existencia de diferencias genéticas en pacientes con depresión con una tasa de afectación de esta enfermedad entre mujeres y hombres jóvenes de 2:1 (Douma y cols., 2005).

En hombres, se ha descrito que aquellos mayores de 50 años, en etapa andropáusica, caracterizada por una disminución en la producción de testosterona, existe una asociación directa entre menores niveles de andrógenos y la depresión (Khosravi y cols., 2015). De manera complementaria, en ratones macho se ha demostrado que la privación de andrógenos puede modificar el efecto de diferentes tipos de antidepresivos en la prueba de suspensión de la cola, un modelo ampliamente utilizado para evaluar conductas tipo depresivas (Shao y cols., 2020).

Adicionalmente, se ha establecido que tanto el hipocampo ventral como el núcleo accumbens son estructuras clave en la regulación del estado de ánimo, el procesamiento emocional y los circuitos de recompensa, funciones que se encuentran alteradas en la depresión (Jiang y cols., 2023; Bagot y cols., 2015). En humanos se ha reportado una reducción del volumen y cambios estructurales en el área CA1 asociados con la gravedad de la enfermedad (Roddy y cols., 2019), y en el caso de modelos animales se ha reportado ampliamente que el estrés modifica la arborización dendrítica en esta región, lo que se podría relacionar con la susceptibilidad a conductas tipo depresivas (McEwen y cols., 2015). De igual forma, el núcleo accumbens desempeña un papel central en síntomas como la anhedonia y la pérdida de motivación, y se ha observado que presenta alteraciones morfológicas en neuronas GABAérgicas bajo condiciones de estrés crónico, asociadas a vulnerabilidad o resiliencia (Zhu y cols., 2017).

Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio es analizar el tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado en ratas macho con orquiectomía y evaluar el efecto de antidepresivos con distintos mecanismos de acción: inhibidores de la recaptura de serotonina, como lo es la fluoxetina, y antidepresivos tricíclicos con efecto en los niveles de serotonina y noradrenalina, como son la desipramina y la imipramina. Así como el

determinar sus posibles efectos sobre estructuras relevantes en la depresión, como el hipocampo ventral y el núcleo accumbens.

Este trabajo contribuye al estudio de los posibles mecanismos subyacentes a la respuesta antidepresiva de poblaciones resilientes y susceptibles al estrés, con énfasis en el papel de los desequilibrios hormonales en los hombres, empleando un modelo animal con características conductuales de depresión y ansiedad.

6. Hipótesis.

I. Los efectos conductuales de los antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina serán mayores en las ratas HY respecto de las ratas LY.

II. Las ratas macho de la sublínea LY sometidas a orquiectomía bilateral presentarán mayores tiempos de inmovilidad en la prueba de nado forzado, aún después de la administración de los antidepresivos. La orquiectomía producirá modificaciones estructurales en la morfología neuronal en el área CA1 del hipocampo ventral y del núcleo accumbens de las ratas HY y LY.

7. Objetivos generales.

- Analizar los efectos conductuales de los antidepresivos de la clase de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, como lo es la fluoxetina; y de los tricíclicos, como lo son la imipramina y a desipramina, en las sublíneas de alto- y bajo-bostezo.
- Evaluar el efecto de la orquiectomía bilateral y de la administración de los antidepresivos fluoxetina y desipramina sobre la conducta tipo depresiva en ratas macho de las sublíneas de alto y bajo bostezo, así como la relación de la administración de fluoxetina con las modificaciones estructurales en la morfología neuronal de las neuronas CA1 del hipocampo ventral y del núcleo accumbens.

8. Objetivos particulares.

- 1) Definir el efecto de diferentes dosis de un inhibidor selectivo de la recaptura de la serotonina, la fluoxetina; y de dos antidepresivos tricíclicos, la desipramina y la imipramina sobre la conducta de inmovilidad, el nado, el escalamiento y el buceo, en la prueba de nado forzado en las ratas macho de alto y bajo bostezo.
- 2) Evaluar el tiempo de inmovilidad, en las ratas macho de alto y bajo bostezo con orquiectomía bilateral.
- 3) Determinar el efecto de la administración de fluoxetina y desipramina en ambas sublíneas orquiectomizadas.
- 4) Caracterizar los cambios morfológicos neuronales en el área CA1 hipocampo ventral y núcleo accumbens en ratas macho con orquiectomía bilateral sometidos a la prueba de nado forzado, tras la administración de la fluoxetina, como un marcador de depresión.

9. Metodología.

Se emplearon ratas macho de las sublíneas de alto y bajo bostezo (N = 180 ratas), y todos los grupos conformados para los experimentos 1 y 2 fueron independientes. Para el análisis de la morfología neuronal se emplearon los animales del experimento 2.

Los sujetos se obtuvieron del bioterio de investigación del Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta y Control Motor, del Instituto de Fisiología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Las ratas se transfirieron al área de experimentación a los 60 ± 1 días de edad, momento en el que se les observó el bostezo espontáneo en un cristalizador transparente (diámetro 190 mm, altura 100 mm) con el piso cubierto con una hoja de papel filtro limpio, y la parte superior cubierta con una placa de acrílico, dejando abierto un segmento de 1 cm para su ventilación y la observación tuvo una duración de 1h, siguiendo los criterios de Urbá-Holmgren y colaboradores (1990).

Los sujetos experimentales se mantuvieron en condiciones constantes de luz-oscuridad de 12:12 horas (0700-1900), con una temperatura controlada de $21 \pm 2^\circ\text{C}$, humedad relativa del 40-50%, y con libre acceso a agua purificada Ciel™ (Coca-Cola Co. México) y alimento balanceado para roedores (Labdiet 5008, Purina Mills, Estados Unidos de

América). El manejo de los animales de experimentación se realizó de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, y ajustado a lo señalado por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América para el cuidado y uso de animales de laboratorio (NIH, revisado en 2011). El protocolo de investigación fue sometido al Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla 10015755-2020G.

Las ratas permanecieron en jaulas colectivas de acrílico transparente (32 x 47 x 20 cm.) con una cama de viruta de madera presurizada (Aspen Chip, Estados Unidos de América).

Para minimizar los efectos de sesgos se tomaron diversas medidas: las ratas fueron habituadas al manejo durante días previos al inicio de los experimentos, lo que redujo el estrés por la manipulación; así mismo la prueba de nado forzado se llevó a cabo en el mismo cuarto en donde se mantuvieron a los sujetos por lo que no existió un estrés por el transporte de los animales de un cuarto a otro.

Todos los animales fueron sometidos a la prueba en los mismos horarios, entre las 1200 y las 1500 horas y de esta manera se mantuvieron también horarios similares de administración de los fármacos. La iluminación (445 lux en la mesa donde se colocó el cilindro) se mantuvo constante, y fue procurado el mínimo de ruido.

9.1. Tratamientos farmacológicos

Para el experimento 1 empleamos clorhidrato de fluoxetina (donación del Doctor José Alonso Fernández-Guasti) en dosis de 2.5, 5, 10 y 20 mg/Kg; mientras que en el experimento 2 se administró una dosis de 20 mg/Kg. El vehículo empleado para este fármaco fue dimetilsulfóxido (DMSO al 10%).

Para el clorhidrato de desipramina e imipramina (Tocris Biosciencie, Reino Unido), en el experimento 1 se administraron dosis de 10, 15 y 20 mg/Kg; y en el experimento 2, una dosis de 10 mg/Kg de desipramina. El vehículo utilizado para ambos fármacos fue agua inyectable.

Todos los fármacos se administraron por vía intraperitoneal (i.p.), en un volumen de 1 mL/Kg; siguiendo un esquema semicrónico, a las 23.5, 5 y 1 horas previas a la fase de prueba. Este protocolo se considera análogo a un tratamiento de 7 a 14 días en humanos, periodo requerido para obtener efectos terapéuticos (Detke y cols., 1995).

9.2 Experimento 1.

Se formaron aleatoriamente grupos de ratas macho de las sublíneas LY y HY (n = 6 por sublínea). Los animales no se sometieron a ningún procedimiento previo antes de ser sometidos a la prueba de nado forzado, en la cual fueron tratados con las distintas dosis de fluoxetina, desipramina o imipramina bajo el esquema de administración subcrónica.

9.3 Experimento 2.

En grupos independientes a los del experimento 1, se conformaron grupos al azar de ratas macho de las sublíneas LY y HY, con una n = 6 por sublínea. Los animales fueron sometidos a una orquiectomía bilateral, posteriormente, evaluados en la prueba de nado forzado, recibiendo tratamiento con una dosis de fluoxetina o desipramina bajo el esquema de administración subcrónica.

El proceso de orquiectomía se llevó a cabo a los 75 días postnatales, de la siguiente manera:

Para inducir anestesia se utilizó una preparación de ketamina (70 mg/Kg) y xilacina (5 mg/Kg). Se rasuró el área perigenital con una rasuradora eléctrica (Oster® Mod. 078005140-013, Estados Unidos de América) y se colocó a la rata en una tabla quirúrgica (Stoelting Co., Estados Unidos de América). Se desinfectó el área escrotal con una torunda de algodón empleando yodopovidona (Isodine™, México). Posteriormente se hizo una incisión, de alrededor de 1 cm, en la línea media del saco escrotal, la cual se encuentra entre la región inguinal y el ano. El corte se realizó utilizando un mango de bisturí No.4 y una hoja de bisturí No.20.

Una vez expuesto el testículo se ligaron los cordones neuro-vasculares y el conducto deferente utilizando una sutura absorbible tipo Catgut “000” y se cortó el testículo, verificando que no se presente hemorragia. Al extraer ambos testículos se realizó una sutura con hilo de catgut “0000” y se limpió el área con agua oxigenada. Posteriormente se les administró un analgésico no esteroideo, meloxicam (1 mg/Kg) y enrofloxacin (Enroxil®, 0.015mg/Kg al 5%) como antibiótico durante tres días consecutivos.

Tanto los grupos intactos, como con orquiectomía bilateral fueron sometidos a la prueba de nado forzado una vez cumplidos los 3 meses de edad.

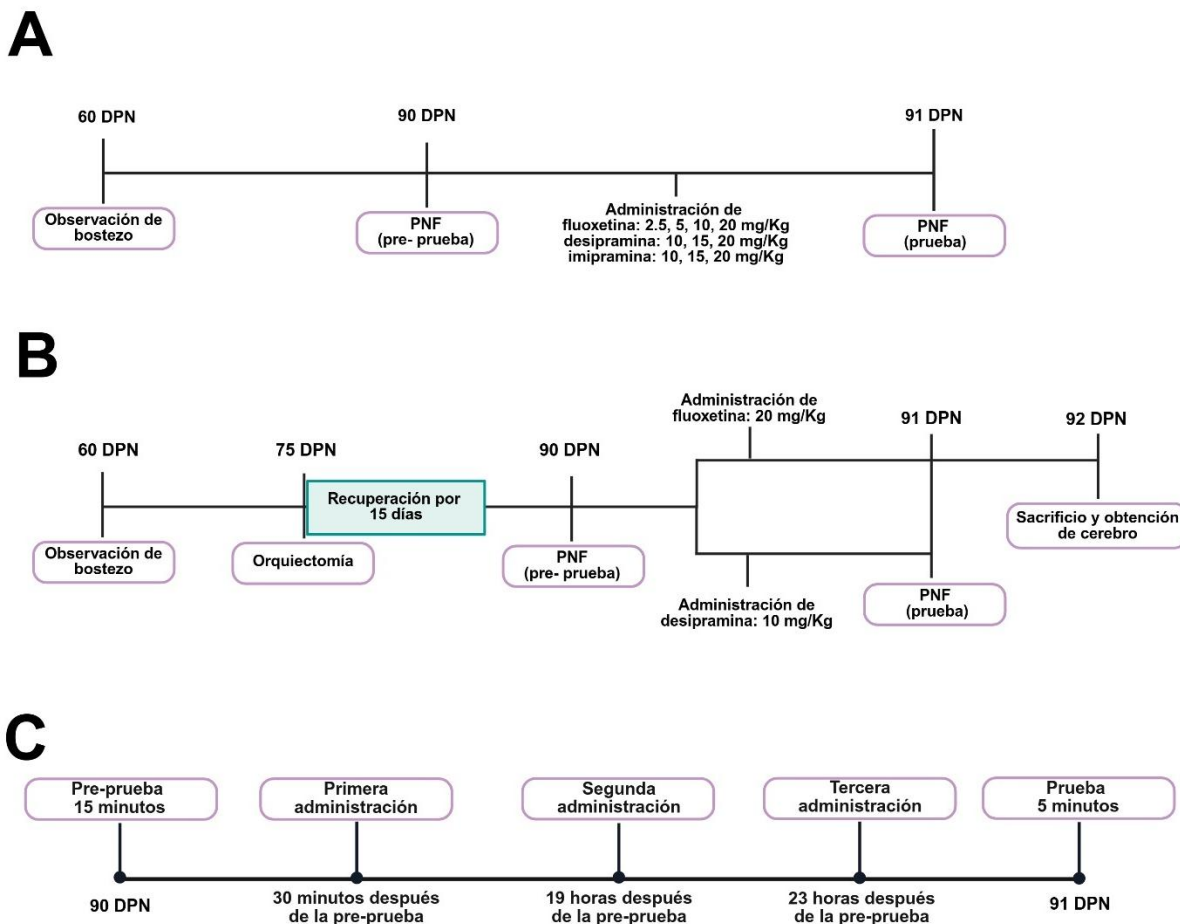


Figura 16. Diseño experimental. Se emplearon ratos macho del alto- (HY) y bajo-bostezo (LY), los cuales se dividieron en distintos grupos: **A)** Los sujetos con orquiectomía, fueron divididos en los grupos administrados bajo un esquema semicrónico con: fluoxetina y desipramina; **B)** Grupos intactos que fueron administrados con fluoxetina, desipramina o imipramina. **C)** Todos los grupos fueron sometidos a la prueba de nado forzado (PNF) a los 90 días postnatales (DPN).

9.4 Prueba de nado forzado.

Para esta prueba se utilizó un cilindro de acrílico de 50 cm de altura y 20 cm de diámetro que se llenó con agua, con una profundidad de 30 cm, y a una temperatura de $24 \pm 1^\circ\text{C}$ (Bogdanova y cols., 2013).

Durante la fase de pre-prueba la rata se colocó en el cilindro con agua durante 15 minutos. La fase de prueba se llevó a cabo 24 horas después, y en esta segunda fase se colocó a la rata en el cilindro únicamente por 5 minutos. Tanto la fase de pre-prueba como la de prueba fueron grabadas con una cámara HD Sony (Modelo HDRPJ260V/BCE23, Japón) para el posterior análisis conductual, mediante el programa The Observer XT versión 11 (Noldus Technologies, Países Bajos).

Durante cada prueba se evaluaron cuatro conductas:

Conducta pasiva:

1. Inmovilidad: la rata no se mueve o realiza los movimientos mínimos para mantenerse flotando su cabeza fuera del agua y poder respirar.

Conductas activas:

2. Nado: movimientos rítmicos de flexión y extensión de las cuatro extremidades dentro del agua a lo largo del borde del agua.

3. Escalamiento: movimientos rítmicos de las extremidades que realiza el animal, dirigidos hacia la superficie del cilindro para intentar escalarlo intentando alcanzar el borde.

4. Buceo: la rata sumerge su cuerpo por completo en el agua mediante movimientos rítmicos de todas las extremidades, alcanzando frecuentemente el fondo del cilindro (Detke y cols., 1995; véase Figura 16).

Obtuvimos el tiempo total en que realizaron cada una de las conductas, así como la latencia al primer momento de inmovilidad.

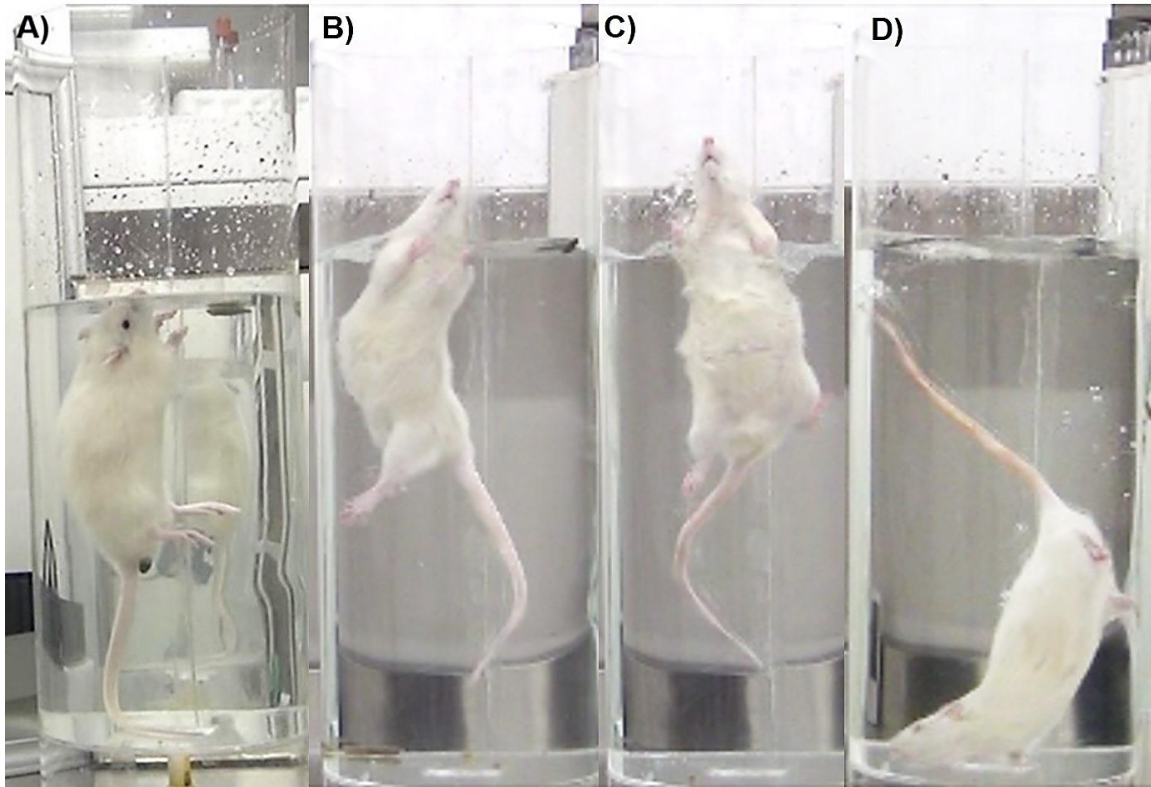


Figura 17. Conductas evaluadas en la prueba de nado forzado. **A)** Inmovilidad: la rata se mantiene flotando con su nariz fuera del agua, **B)** Nado: movimientos alternantes de las extremidades dentro del agua, **C)** Escalamiento: movimientos de las extremidades delanteras sobre el cilindro, **D)** Buceo: el animal sumerge su cuerpo por completo buscando una salida.

9.5 Análisis estadístico.

Se analizaron la homogeneidad de las varianzas con la prueba Brown-Forsythe, la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Los datos se analizaron mediante una prueba de análisis de varianza (ANOVA) de dos factores, seguida de la post-prueba de *Dunnett*. Los factores que se tomaron en cuenta son

Factor 1: tratamiento: variable binaria, control o droga

Factor 2: sublínea: variable binaria, HY o LY.

Se consideraron diferencias significativas cuando $P \leq 0.05$, y todas las pruebas estadísticas se realizaron con el paquete estadístico Sigma-Plot versión 14.5 (Systat Software Inc, CA, Estados Unidos de América).

9.6 Experimento 3.

Para este experimento, las ratas del experimento 2, con orquiectomía bilateral e intactas, fueron anestesiadas con una sobredosis de pentobarbital sódico y fueron perfundidos vía intracardiaca con solución salina isotónica (0.9%, NaCl) para limpiar con ello la sangre. Inmediatamente se extrajeron los cerebros, los cuales fueron depositados en 20 mL de solución Golgi-Cox por un periodo de 14 días en completa oscuridad. Al final de este periodo los cerebros se cambiaron a una solución de sacarosa al 30% por un periodo de 2 a 5 días antes de ser cortados. Con la ayuda de un vibrátomo se realizaron cortes coronales de 200 μm de grosor al nivel de hipocampo ventral y del núcleo accumbens (Figura 17), los cuales fueron montados en laminillas previamente gelatinizadas; estos cortes fueron sometidos al proceso de revelado.

El primer paso para el revelado consistió en enjuagar las laminillas por un minuto en agua destilada, para incubarlas inmediatamente por 30 minutos en hidróxido de amonio. Finalizado este tiempo se enjuagaron nuevamente en agua destilada por un minuto y se incubaron por 30 minutos más en fijador rápido de Kodak (Estados Unidos de América). Posteriormente se realizó un tercer enjuague con agua destilada por un minuto y se procedió a la deshidratación del tejido con alcoholes con concentraciones en porcentajes ascendentes, 50% (1 minuto), al 70% (1 minuto), al 90% (1 minuto), al 95% (1 minuto) y dos pasos de alcohol al 100 % (5 minutos por cada paso). Por último, las laminillas se colocaron por 15 minutos en xileno antes de ser montadas con resina sintética (Gibb y Kolb, 1998).

De la región CA1 de hipocampo ventral (bregma -4.8 a -5.6 mm) y de núcleo accumbens (bregma 3.00 a 2.04 mm; Figura 18) se dibujaron un total de 10 células de cada una. Para la selección de las neuronas a dibujar se tomaron en cuenta los siguientes criterios: 1) buena tinción, 2) soma piramidal bien definido, 3) por lo menos 3 dendritas basolaterales de primer orden y 4) somas ubicados en la región de interés.

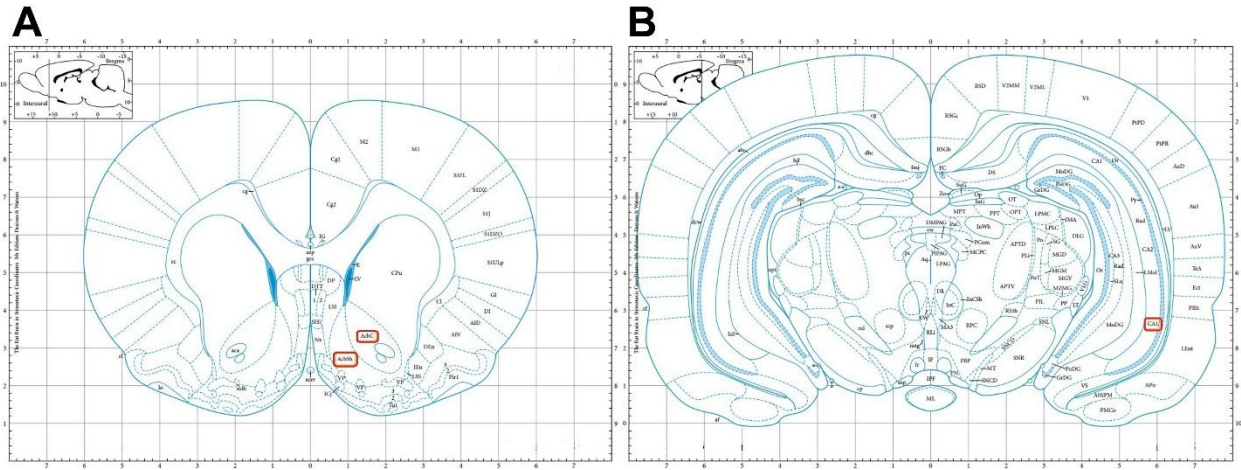


Figura 18. Zonas analizadas de acuerdo con el atlas de Paxinos y Watson. (A) Representación de la zona de núcleo accumbens (bregma 2.28 mm) y de **(B)** CA1 del hipocampo ventral (bregma -5.28 mm) de las cuales se obtuvieron las neuronas dibujadas (Paxinos y Watson, 2005).

Para el análisis de la arborización dendrítica de las neuronas se utilizó la técnica de Sholl (Sholl, 1953); se analizó la arborización del árbol basilar y del árbol apical. Mediante círculos concéntricos (Figura 19, 10 μm entre cada círculo) que fueron colocados sobre el dibujo de la neurona contando el número de intersecciones dendríticas por cada círculo.

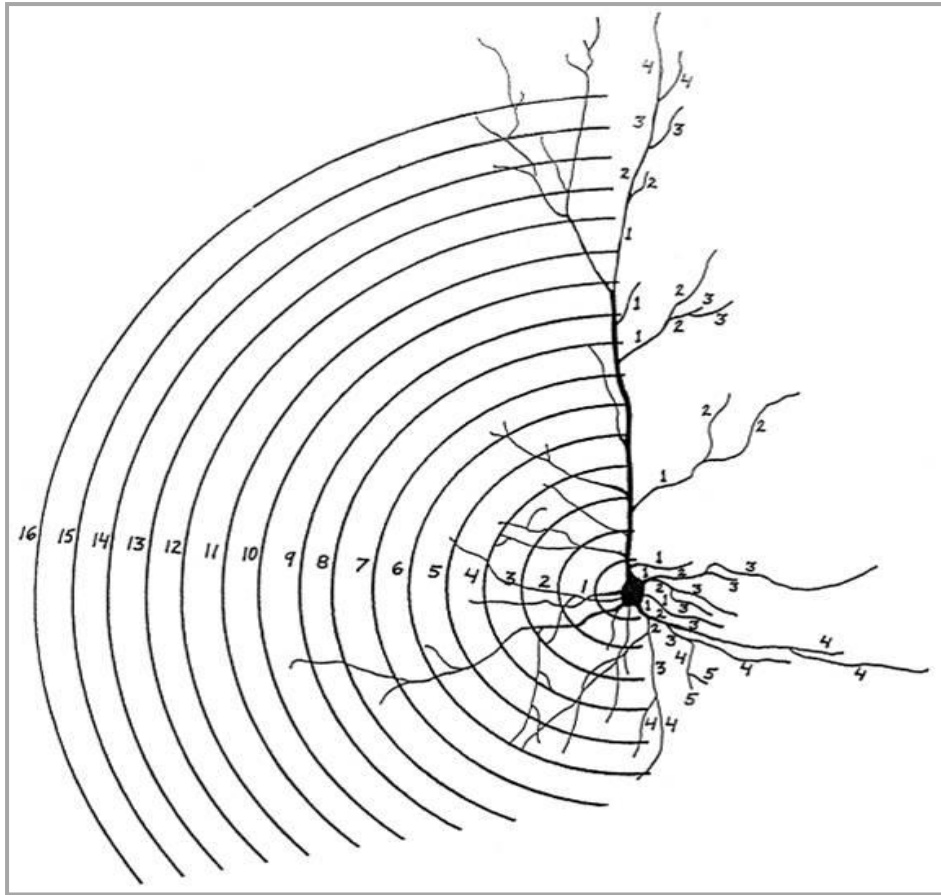


Figura 19. El análisis de Sholl para evaluar las dendritas de las neuronas. El número de cruces que hace cada dendrita en los círculos concéntricos es utilizado para estimar la longitud dendrítica (Tomado de Kolb y cols, 1998).

9.7 Análisis estadístico de la morfología neuronal.

Los datos de longitud dendrítica por orden de ramificación, así como los resultados derivados del análisis de Sholl, fueron analizados estadísticamente mediante una ANOVA de medidas repetidas de un factor a cada variable, seguida de una post-prueba de Bonferroni, considerando el tratamiento, el orden de ramificación, y el círculo concéntrico como variables independientes.

10. Resultados.

Se presenta a continuación los datos obtenidos del promedio de bostezos obtenidos durante la observación de bostezo de los sujetos estudiados.

Las ratas de alto bostezo cumplen con su fenotipo ya que bostezaron significativamente más que las ratas de bajo bostezo (Figura 20, ANOVA de un factor, $F_{(1,43)}=95.03$, $P<0.001$, seguido del *post hoc* de Dunnett, $q=9.74$, $P<0.001$).

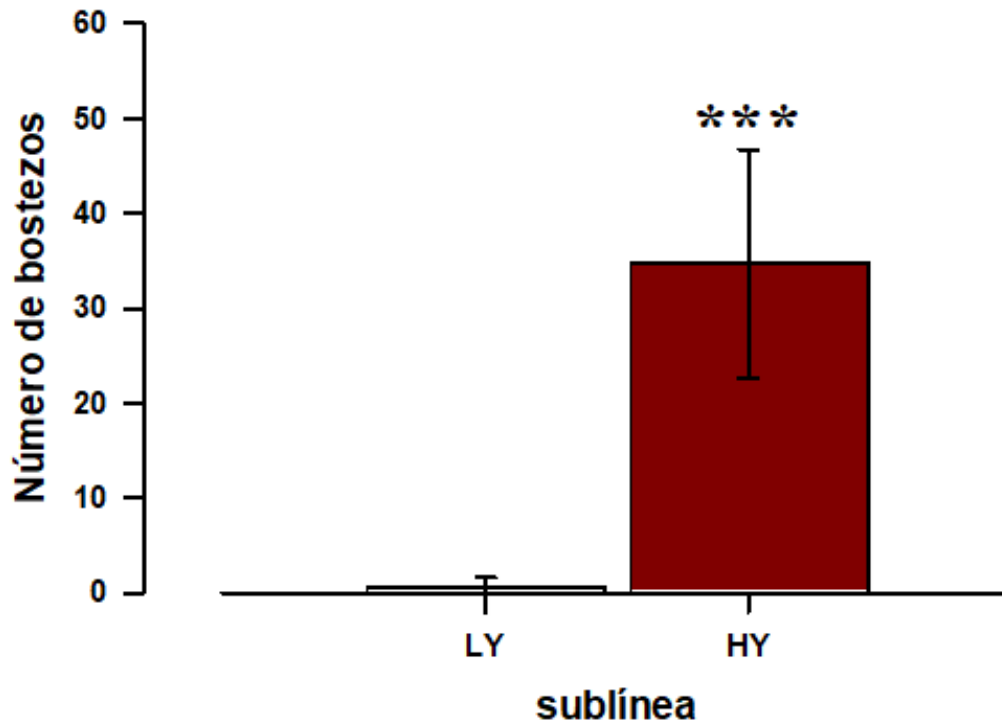


Figura 20. Número de bostezos en las sublíneas de alto- y bajo-bostezo. Las ratas de alto bostezo (HY) cumplen con el fenotipo y tienen en promedio un mayor número de bostezos (34.66 ± 3.48) respecto de las ratas de bajo bostezo (LY, 0.58 ± 0.28). ANOVA de un factor, $F_{(1,43)}=95.03$, $P<0.001$, seguido del *post hoc* de Dunnett, $q=9.74$, $P<0.001$. Datos expresados como $\bar{x} \pm E.E.M$

10.1 Experimento 1A: Efecto de la administración semicrónica en diferentes dosis de fluoxetina sobre la conducta tipo depresiva en ratas HY y LY intactas en la prueba de nado forzado.

En la Figura 21 se presentan los datos obtenidos en ratas de alto y bajo bostezo que no fueron orquiectomizadas y que recibieron 4 diferentes dosis de fluoxetina, 2.5, 5, 10 o 20 mg/Kg en grupos independientes de ratas de cada sublínea.

En la Figura 21A se muestra la duración de la conducta de inmovilidad de los grupos estudiados. Las ratas LY administradas en 3 ocasiones con 10mg/Kg de fluoxetina tuvieron una disminución en el tiempo de inmovilidad respecto de su grupo control (ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,71)}=33.09$ $P<0.01$, tratamiento: $F_{(1,71)}=4.12$ $P=0.005$, interacción: $F_{(1,71)}=0.50$ $P=0.73$; seguido del *post-hoc* de Dunnett, $q=4.004$, $P<0.001$).

En la Figura 21B se muestra la duración de la conducta de nado. Las ratas HY que recibieron 10 mg/Kg de fluoxetina tuvieron un mayor tiempo de nado respecto de su grupo control (ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,71)}=28.6$ $P<0.01$, tratamiento: $F_{(1,71)}=5.97$ $P<0.001$, interacción: $F_{(1,71)}=0.37$ $P=0.82$; seguido del *post-hoc* de Dunnett, $q=2.76$, $P=0.02$), también se obtuvo un aumento en el tiempo de nado de las ratas LY tratadas con la dosis de 10 mg/Kg de fluoxetina respecto de su control (*post-hoc* de Dunnett, $q=3.28$, $P=0.006$).

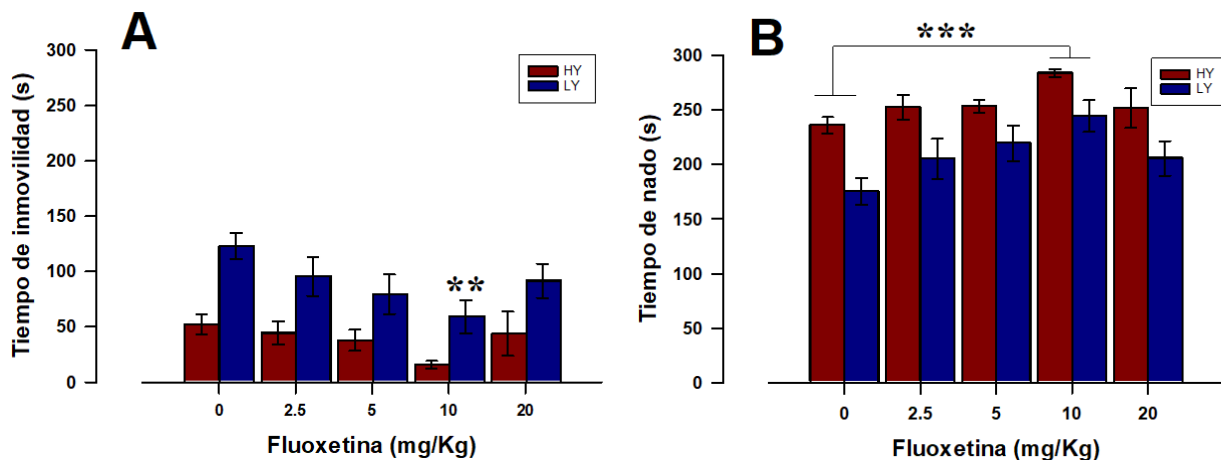


Figura 21. Duración de la conducta de inmovilidad y de nado en la prueba de nado forzado en ratas HY y LY intactos. A) Tiempo de inmovilidad en animales control (intactos) y tratados con dosis ascendentes de fluoxetina. En las ratas LY, la administración de 10mg/Kg de fluoxetina redujo significativamente el tiempo de inmovilidad respecto de su grupo control (*post-hoc* de Dunnett, $**P<0.05$). **B)** Tiempo de nado de animales control y tratados con dosis ascendentes de fluoxetina. En las ratas HY la dosis de 10 mg/Kg de fluoxetina aumentó significativamente el tiempo de nado respecto de su control (*post-hoc* de Dunnett, $***P<0.001$); en las ratas LY, esta misma dosis también aumentó significativamente el tiempo de nado respecto de su control (*post-hoc* de Dunnett, $***P<0.001$). $n = 72$, datos expresados como $\bar{x} \pm E.E.M.$

En la figura 22 se muestra el efecto de las dosis de fluoxetina administradas a ratas HY y LY intactas. En las ratas de alto-bostezo la dosis de 2.5 mg/Kg disminuyó el tiempo de

la conducta de inmovilidad respecto del control un 14.9%, la dosis de 5 mg/Kg la disminuyó un 27.5%, la dosis de 10 mg/Kg un 69.9%, mientras que la dosis de 20 mg/Kg disminuyó el tiempo de inmovilidad en un 16.2%. En el caso de las ratas de bajo-bostezo, la dosis de 2.5 mg/Kg disminuyó el tiempo de la conducta de inmovilidad respecto del control, un 22.3%, la dosis de 5 mg/Kg la disminuyó un 35.4%, la dosis de 10 mg/Kg un 51.9%, mientras que la dosis de 20 mg/Kg disminuyó la inmovilidad en un 25.5%.

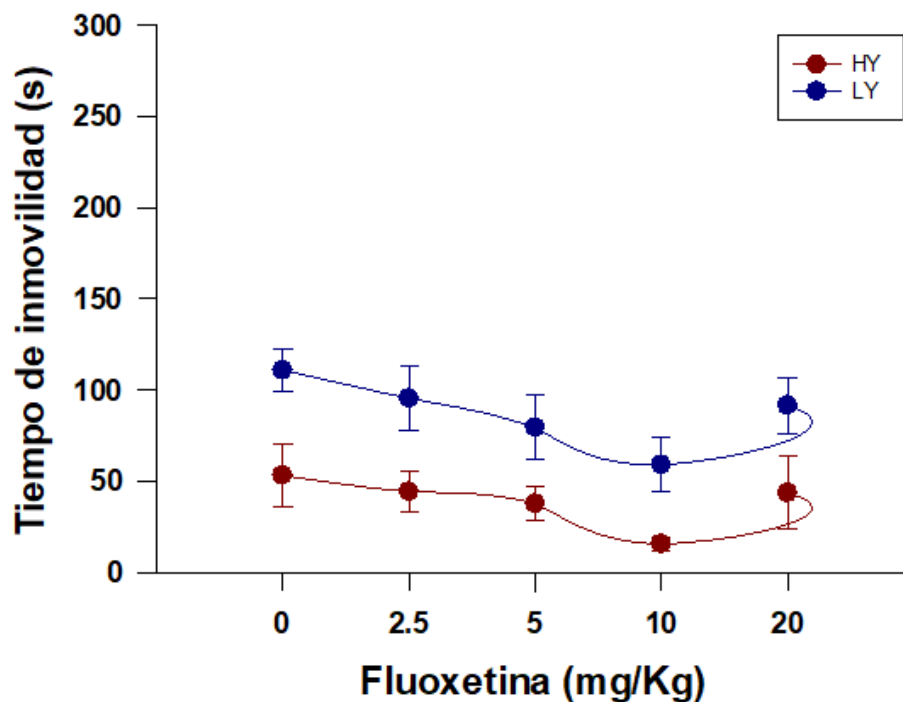


Figura 22. Efecto de 4 dosis de fluoxetina en el tiempo de inmovilidad de ratas HY y LY. En las ratas HY (rojo) la dosis de 2.5 mg/Kg disminuyó el tiempo de inmovilidad respecto del control un 14.9%, la dosis de 5 mg/Kg la disminuyó un 27.5%, la dosis de 10 mg/Kg un 69.9%, mientras que la dosis de 20 mg/Kg disminuyó el tiempo de inmovilidad en un 16.2%. En las ratas LY (azul), la dosis de 2.5 mg/Kg disminuyó el tiempo de la conducta de inmovilidad respecto del control, un 22.3%, la dosis de 5 mg/Kg la disminuyó un 35.4%, la dosis de 10 mg/Kg un 51.9%, mientras que la dosis de 20 mg/Kg disminuyó la inmovilidad en un 25.5%.

En la Figura 23A se muestra la duración de la conducta de escalamiento de los grupos intactos administrados con fluoxetina por vía i.p. (ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,71)}=6.17$ $P=0.016$, tratamiento: $F_{(1,71)}=1.05$ $P=0.38$, interacción: $F_{(1,71)}=0.37$ $P=0.82$), y en la figura 23B se muestra la duración de la conducta de buceo (ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,71)}=0.31$ $P=0.58$, tratamiento: $F_{(1,71)}=0.69$ $P=0.60$). En ninguna de las

conductas evaluadas se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos administrados con fluoxetina de sus respectivos controles.

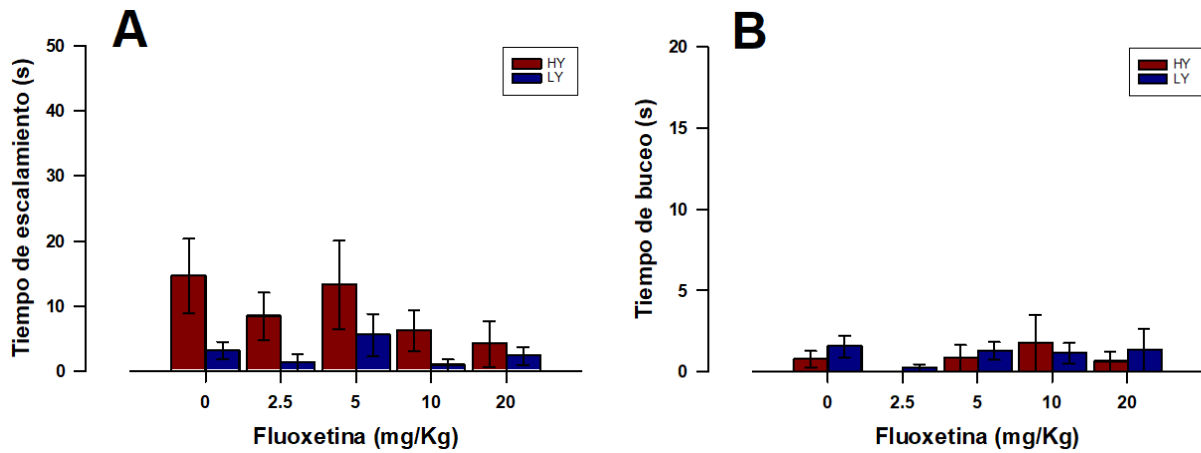


Figura 23. Duración de la conducta de escalamiento y buceo en la prueba de nado forzado en ratas HY y LY. A) Tiempo de escalamiento en animales control y tratados con fluoxetina y **B)** Tiempo de buceo de animales control y tratados con fluoxetina. No se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos estudiados (ANOVA de dos factores, $P > 0.05$). $n = 72$, datos expresados como $\bar{x} \pm E.E.M.$

10.1.1 Evaluación de la concentración efectiva media de la fluoxetina.

En la figura 26 se presentan los datos obtenidos de la concentración efectiva media de la fluoxetina (EC50). Los datos fueron normalizados en porcentajes y se utilizó el logaritmo de cada dosis de fluoxetina, 0, 2.5, 5, 10 y 20 mg/Kg, para realizar los cálculos empleamos el programa Graphpad Prism 5. Obtuvimos un LogEC50 de 0.404 (EC50: 2.53 mg/Kg) para las ratas HY y un LogEC50 de 0.348 (EC50: 2.23 mg/Kg) para las ratas LY.

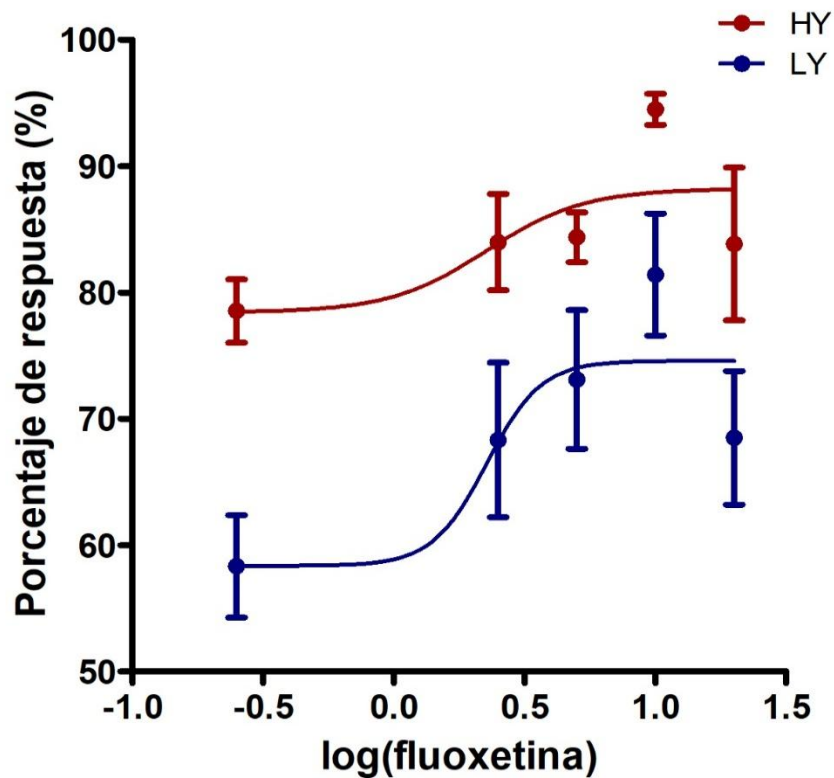


Figura 26. Dosis efectiva media de la fluoxetina. Para las ratas de alto-bostezo se obtuvo una dosis efectiva media de 2.53 mg/Kg, mientras que para las ratas de bajo-bostezo la dosis efectiva fue de 2.23 mg/Kg.

10.2 Experimento 1B: Efecto de la administración semicrónica en diferentes dosis de desipramina e imipramina, sobre la conducta tipo depresiva en ratas HY y LY intactas en la prueba de nado forzado.

En la Figura 24 se presentan los datos obtenidos en las ratas de alto y bajo bostezo que no fueron orquiectomizadas y que recibieron 3 diferentes dosis de desipramina, 10, 15 o 20 mg/Kg por vía i.p.

En la Figura 24A se muestra la duración de la conducta de inmovilidad de los grupos estudiados. Las ratas LY administradas en 3 ocasiones con 10mg/Kg de desipramina tuvieron una disminución en el tiempo de inmovilidad respecto de su grupo control (ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,47)}=0.61$ $P=0.43$, tratamiento: $F_{(1,47)}=7.18$ $P<0.001$, interacción: $F_{(1,47)}=2.01$ $P=0.12$; seguido del *post-hoc* de Dunnett, $q=3.75$, $P=0.002$). En

la Figura 24B se muestra la duración de la conducta de nado, las ratas LY administradas con 10 mg/Kg de desipramina tuvieron un mayor tiempo de nado respecto de su grupo control (ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,47)}=0.08$ $P=0.76$, tratamiento: $F_{(1,47)}=16.28$ $P<0.001$, interacción: $F_{(1,47)}=1.38$ $P = 0.26$; seguido del *post-hoc* de Dunnett, $q=4.004$, $P<0.001$, seguido del *post-hoc* de Dunnett, $q=3.66$, $P=0.002$).

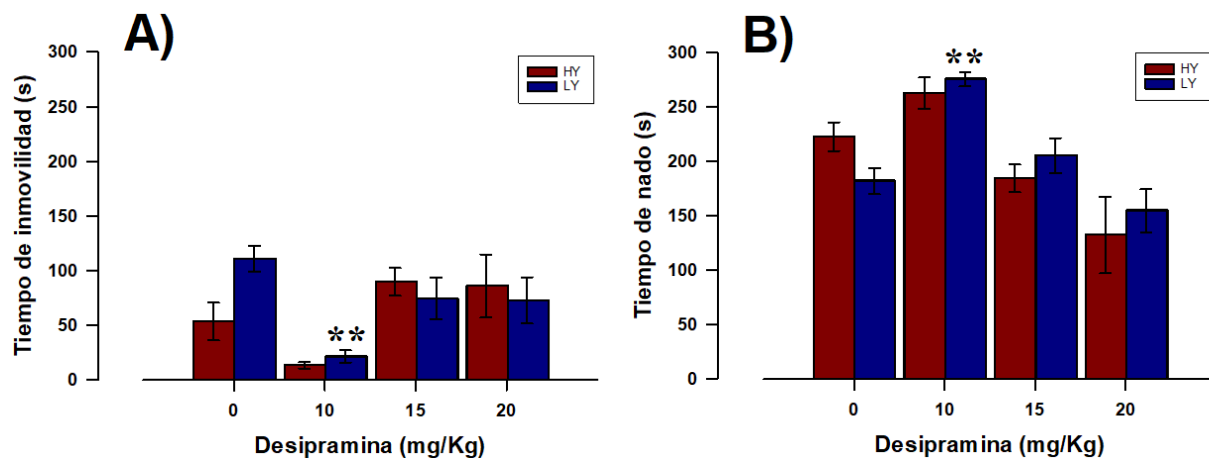


Figura 24. Duración de la inmovilidad y de la conducta de nado en la prueba de nado forzado en ratas HY y LY intactas. A) Tiempo de inmovilidad en animales control y administrados con dosis ascendentes de desipramina. En las ratas LY, la administración de 10 mg/Kg de desipramina redujo significativamente el tiempo de inmovilidad respecto de su grupo control (*post-hoc* de Dunnett, $P<0.05$). **B)** Tiempo de nado en animales control y administrados con desipramina. En las ratas LY, la dosis de 10 mg/Kg de desipramina incrementó significativamente el tiempo de nado respecto de su grupo control (*post-hoc* de Dunnett, $P<0.05$). $n = 48$, datos expresados como $\bar{x} \pm E.E.M.$

En la figura 25 se muestra el efecto de las dosis de desipramina administradas a ratas HY y LY intactas. En las ratas de bajo-bostezo la dosis de 10 mg/Kg de desipramina disminuyó el tiempo de la conducta de inmovilidad en un 61%, la dosis de 15 mg/Kg lo disminuyó en un 28.23% y la dosis de 20 mg/Kg de desipramina disminuyó esta conducta en un 28.71%. Por otro lado, en las ratas de alto-bostezo la dosis de 10 mg/Kg de este antidepresivo disminuyó el tiempo de inmovilidad en un 47.3%, mientras que las dosis de 15 y 20 mg/Kg aumentaron el tiempo de inmovilidad en un 55.17% y 62.2% respectivamente.

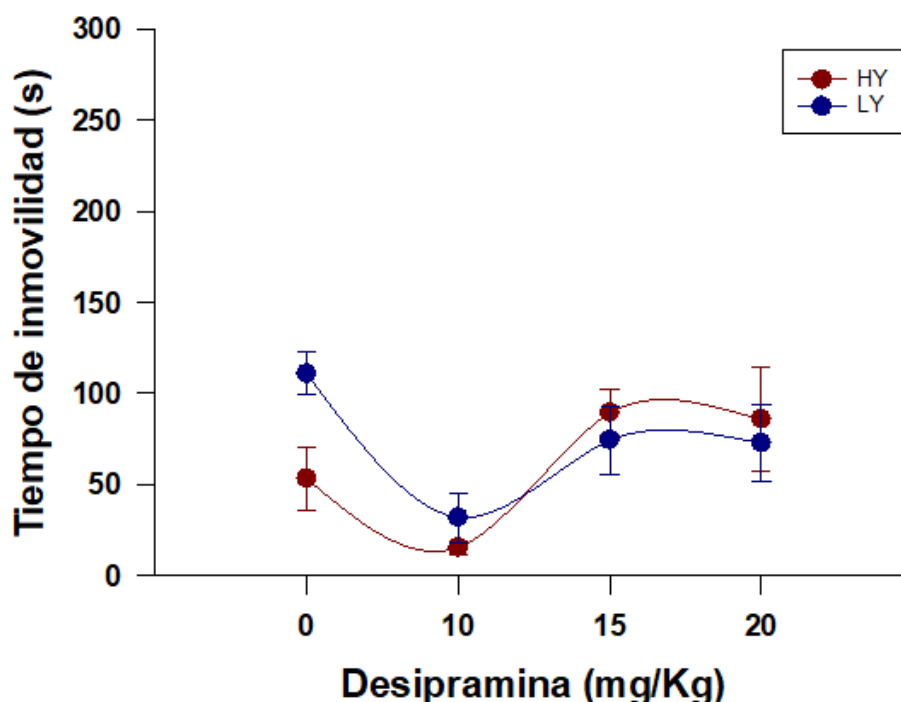


Figura 25. Efecto de 3 dosis de desipramina en el tiempo de inmovilidad de ratas HY y LY. En las ratas LY (azul) la dosis de 10 mg/Kg de desipramina disminuyó el tiempo de inmovilidad en un 61%, la dosis de 15 mg/Kg lo disminuyó en un 28.23% y la dosis de 20 mg/Kg de desipramina disminuyó esta conducta en un 28.71%. En las ratas HY (rojo) la dosis de 10 mg/Kg de este antidepresivo disminuyó el tiempo de inmovilidad en un 47.3%, mientras que las dosis de 15 y 20 mg/Kg aumentaron el tiempo de inmovilidad en un 55.17% y 62.2% respectivamente.

En la Figura 26A se muestra la duración de la conducta de escalamiento de las ratas a las que se les administró la dosis de 10, 15 o 20 mg/Kg de desipramina. Tanto las ratas LY que recibieron 20 mg/Kg de desipramina (ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,47)}=4.67$ $P=0.03$, tratamiento: $F_{(1,47)}=20.03$ $P<0.001$, interacción: $F_{(1,47)}=0.22$ $P=0.87$; seguido del *post-hoc* de Dunnett, $q=4.21$, $P<0.001$), como las ratas HY administradas con esta misma dosis (*post-hoc* de Dunnett, $q=4.82$, $P<0.001$) tuvieron mayores tiempos de escalamiento respecto de sus respectivos grupos control. En la figura 26B se muestra la duración de la conducta buceo, en esta conducta no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos administrados con desipramina respecto de su control (ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,47)}=0.09$ $P=0.76$, tratamiento: $F_{(1,47)}=0.49$ $P=0.68$, interacción: $F_{(1,47)}=0.40$ $P=0.74$).

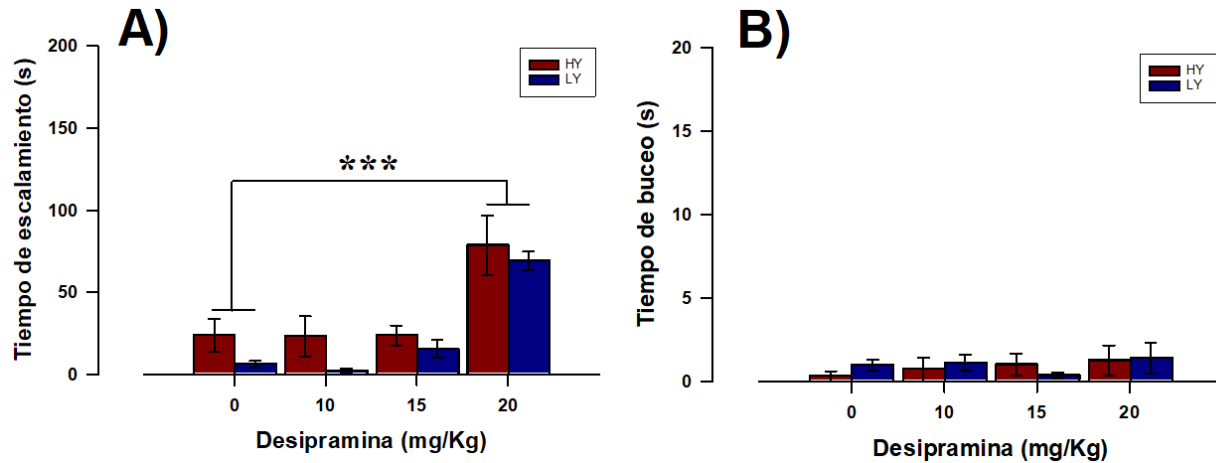


Figura 26. Duración de las conductas de escalamiento y buceo en la prueba de nado forzado de las ratas HY y LY intactas. A) Tiempo de escalamiento en animales control y tratados con dosis ascendentes de desipramina. Tanto las ratas HY como las ratas LY mostraron un incremento significativo en el tiempo de escalamiento tras la administración de 20 mg/Kg de desipramina respecto de sus controles (*post-hoc* de Dunnett, $P < 0.001$). **B)** Tiempo de buceo en animales control y administrados con desipramina. No se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos (ANOVA de dos factores, $P > 0.05$). $n = 48$, datos expresados como $\bar{x} \pm E.E.M.$

En la Figura 27 se presentan los datos obtenidos de las ratas de alto y bajo bostezo intactas que recibieron en 3 ocasiones imipramina por vía i.p., con las dosis 10, 15 o 20 mg/Kg.

En la Figura 27A se muestra la duración de la conducta de inmovilidad (ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,47)}=0.11$ $P=0.73$, tratamiento: $F_{(1,47)}=0.43$ $P=0.78$, interacción: $F_{(1,47)}=1.83$ $P=0.13$) y en la 27B la duración de la conducta de nado (ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,47)}=0.0009$ $P=0.97$, tratamiento: $F_{(1,47)}=3.43$ $P=0.014$, interacción: $F_{(1,47)}=2.06$ $P=0.09$), en estas conductas no se obtuvieron diferencias significativas entre las ratas de alto y bajo bostezo con imipramina, respecto de sus controles.

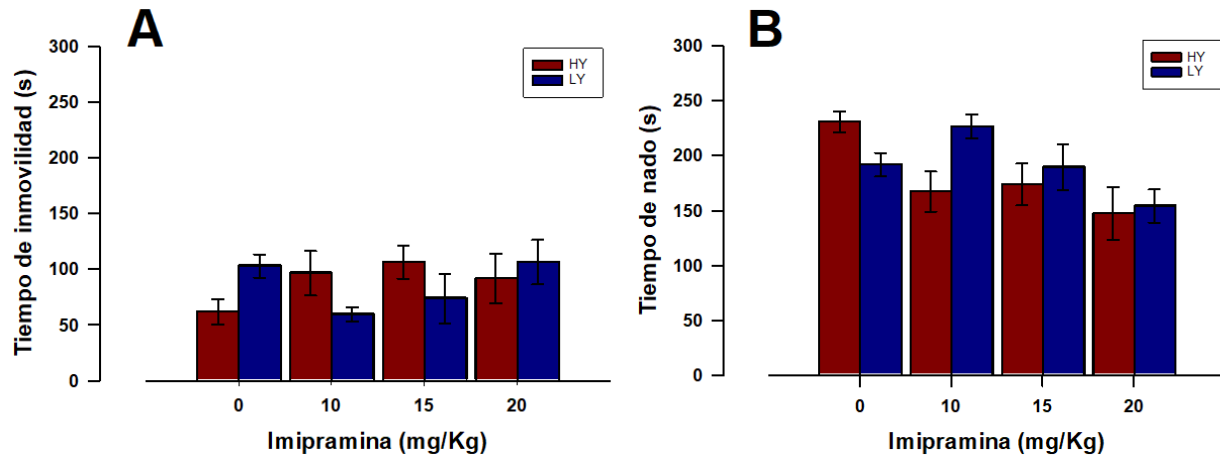


Figura 27. Duración de la conducta de inmovilidad y de nado en la prueba de nado forzado en ratas HY y LY intactas. A) Tiempo de inmovilidad en animales control y tratados con dosis ascendentes de imipramina y **B)** Tiempo de nado en animales control y tratados con imipramina. No se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos (ANOVA de dos factores, $P > 0.05$). $n = 48$, datos expresados como $\bar{x} \pm E.E.M.$

En la figura 28 se muestra el efecto de las dosis de desipramina administradas a ratas HY y LY intactas. En las ratas de bajo-bostezo la dosis de 10 mg/Kg de imipramina disminuyó la conducta de inmovilidad en un 41.95%, la dosis de 15 mg/Kg disminuyó el tiempo de esta conducta en un 27.8%, mientras que la dosis más alta, de 20 mg/Kg, aumentó el tiempo de inmovilidad en un 4%. En el caso de las ratas de alto-bostezo, todas las dosis aumentaron el tiempo de inmovilidad; la dosis de 10 mg/Kg incrementó esta conducta en un 56.7%, la dosis de 15 mg/Kg en un 72.7% y la dosis de 20 mg/Kg en un 48.55%.

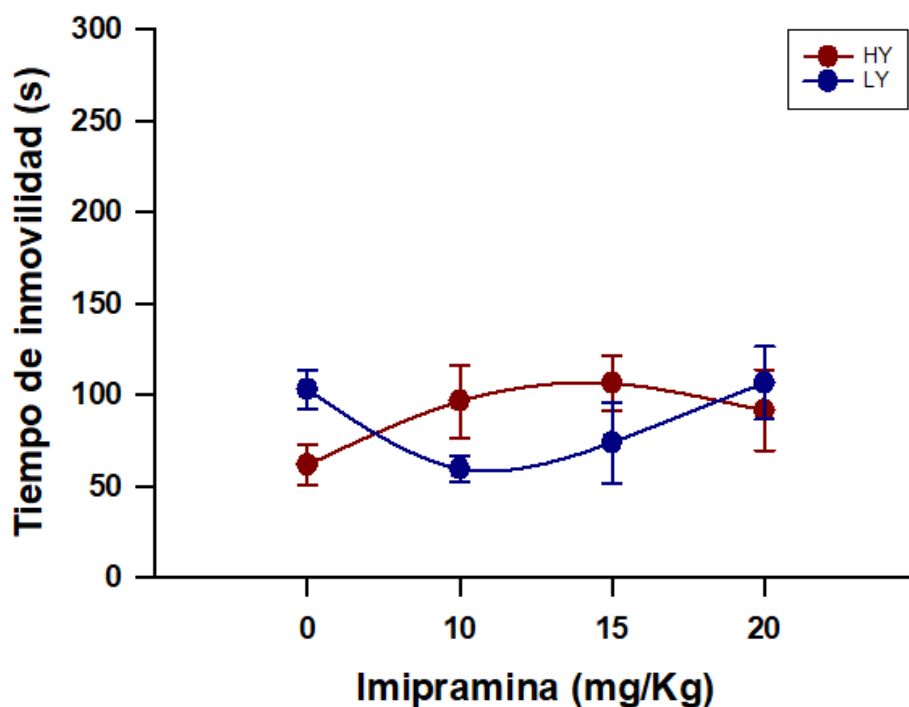


Figura 28. Efecto de 3 dosis de imipramina en el tiempo de inmovilidad de ratas HY y LY. En las ratas LY (azul) la dosis de 10 mg/Kg de imipramina disminuyó el tiempo de inmovilidad en un 41.95%, la dosis de 15 mg/Kg disminuyó el tiempo de esta conducta en un 27.8%, mientras que la dosis más alta, de 20 mg/Kg, aumentó el tiempo de inmovilidad en un 4%. En el caso de las ratas HY (rojo), todas las dosis aumentaron el tiempo de inmovilidad; la dosis de 10 mg/Kg incrementó esta conducta en un 56.7%, la dosis de 15 mg/Kg en un 72.7% y la dosis de 20 mg/Kg en un 48.55%.

En la Figura 29A se muestra la duración de la conducta de escalamiento de las ratas intactas que se les administró por vía i.p. las dosis de 10, 15 o 20 mg/Kg de imipramina. Las ratas HY que recibieron la dosis de 20 mg/Kg de imipramina tuvieron mayores tiempos de escalamiento respecto de su grupo control (ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,47)}=0.61$ $P=0.43$, tratamiento: $F_{(1,47)}=6.40$ $P<0.001$, interacción: $F_{(1,47)}=2.15$ $P=0.08$; seguido del *post-hoc* de Dunnett, $q=3.97$, $P<0.001$). En la figura 29B se muestra la duración de la conducta buceo, no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos administrados con imipramina respecto de su control (ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,47)}=0.98$ $P=0.32$, tratamiento: $F_{(1,47)}=2.40$ $P=0.061$, interacción: $F_{(1,47)}=0.25$ $P=0.90$).

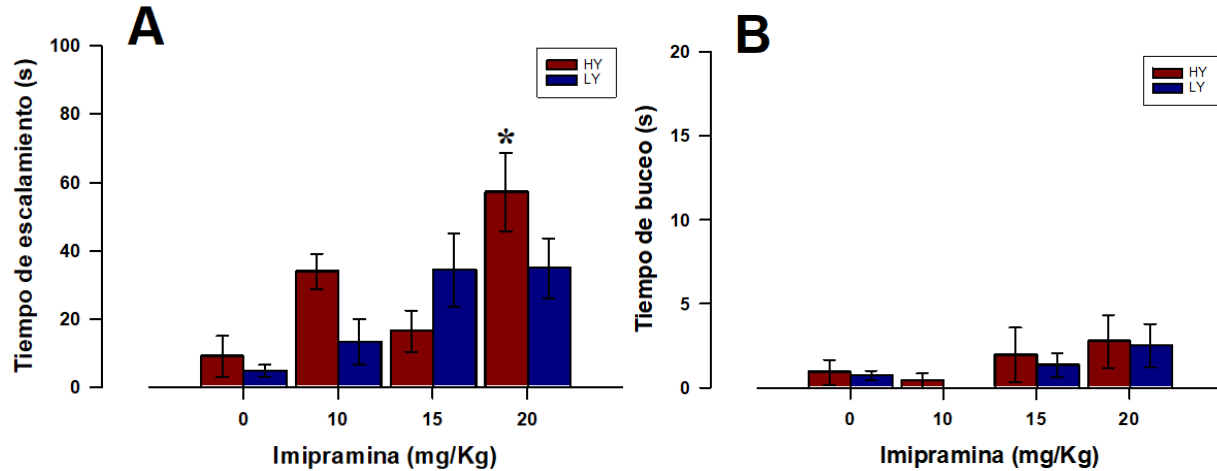


Figura 29. Duración de las conductas de escalamiento y buceo en la prueba de nado forzado en ratas HY y LY intactas. A) Tiempo de escalamiento en animales control y administrados con dosis ascendentes de imipramina. En las ratas HY, la administración de 20 mg/Kg incrementó significativamente el tiempo de escalamiento respecto de su grupo control (*post-hoc* de Dunnett, $P < 0.05$). **B)** Tiempo de buceo en animales control y administrados con imipramina. No se obtuvieron diferencias significativas entre las ratas HY y LY respecto a sus controles (ANOVA de dos factores, $P > 0.05$). $n = 48$, datos expresados como $\bar{x} \pm E.E.M.$

10.2.1 Evaluación de la concentración efectiva media de la desipramina y la imipramina.

En la figura 30 se presentan los datos obtenidos de la concentración efectiva media de la desipramina (EC50). Los datos fueron normalizados en porcentajes para realizar los cálculos y se utilizó el logaritmo de cada dosis de desipramina probada, 10, 15 y 20 mg/Kg, para realizar los cálculos, lo cual fue realizado mediante el programa GraphPad

Prism 5.0. Obtuvimos un LogEC50 de 1.18 (EC50: 15.13 mg/Kg) para las ratas HY y un LogEC50 de 1.16 (EC50: 14.45 mg/Kg) para las ratas LY.

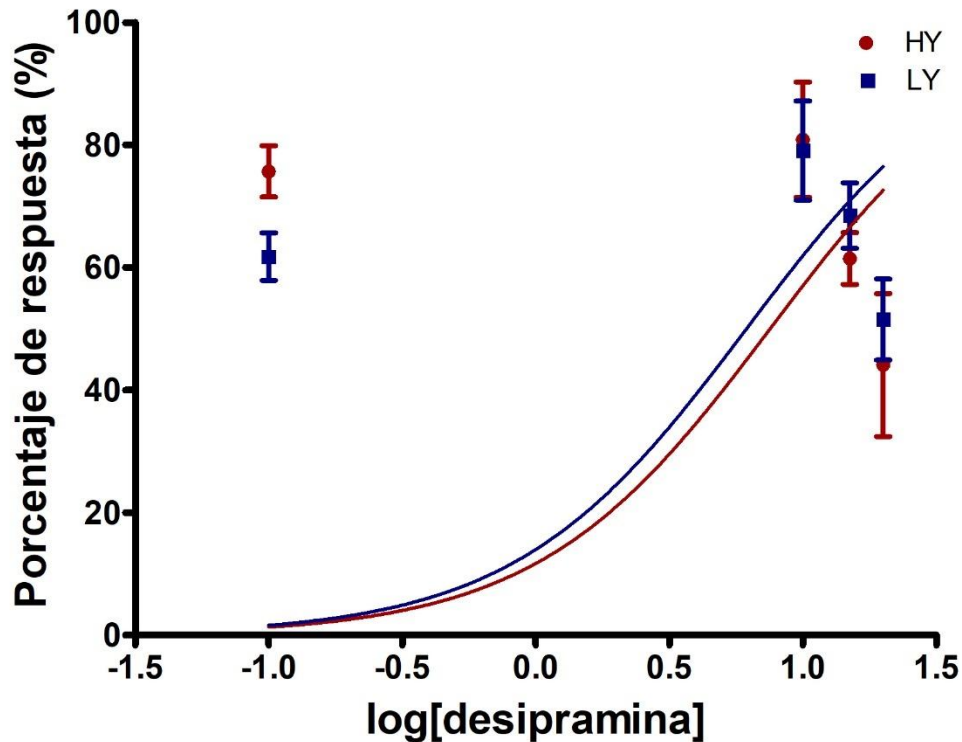


Figura 30. Dosis efectiva media de la desipramina. Para las ratas de alto-bostezo se obtuvo una dosis efectiva media de 15.13 mg/Kg, mientras que para las ratas de bajo bostezo la dosis efectiva fue de 14.45 mg/Kg.

En la figura 31 se presentan los datos obtenidos de la concentración efectiva media de la imipramina (EC50). Los datos fueron normalizados en porcentajes para realizar los cálculos, y se utilizó el logaritmo de cada dosis de imipramina, 10, 15 y 20 mg/Kg, para realizar los cálculos. Obtuvimos un LogEC50 de 1.52 (EC50: 33.27 mg/Kg) para las ratas HY y un LogEC50 de 1.71 (EC50: 51.34 mg/Kg) para las ratas LY.

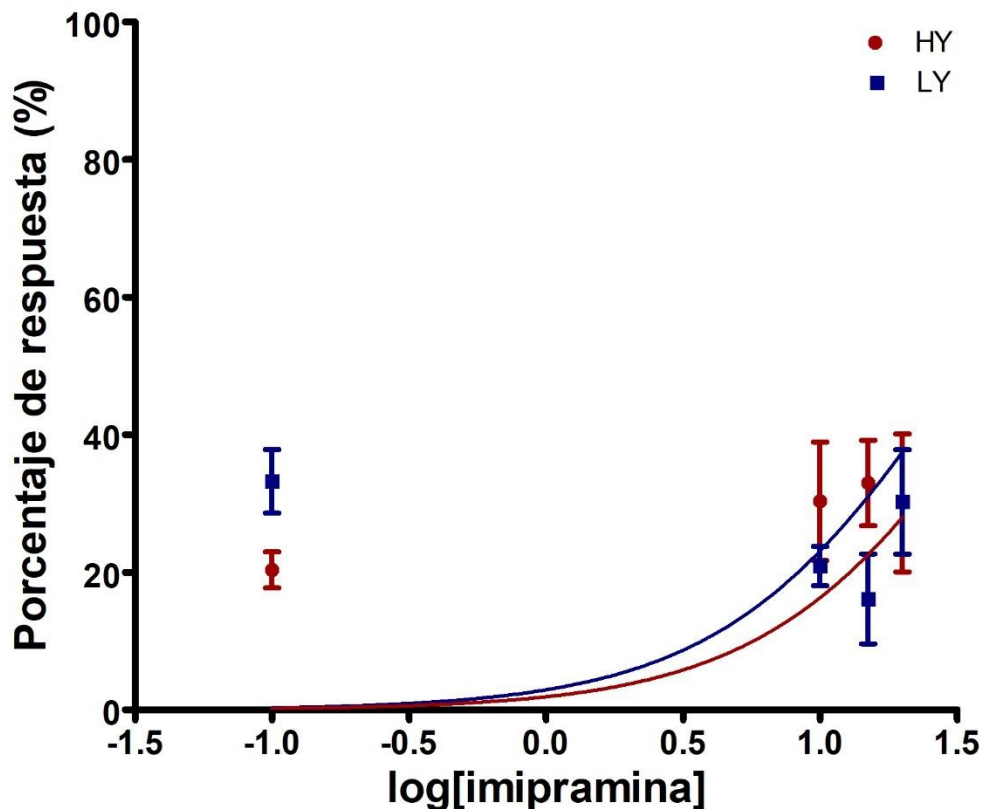


Figura 31. Dosis efectiva media de la imipramina. Para las ratas de alto bostezo se obtuvo una dosis efectiva media de 33.27 mg/Kg, mientras que para las ratas de bajo bostezo la dosis efectiva fue de 51.34 mg/Kg.

10.3 Experimento 2A: Efecto de la orquiectomía bilateral en ratas HY y LY sometidas a la prueba de nado forzado.

En la Figura 32 se muestran los datos obtenidos en las ratas de alto y bajo bostezo con orquiectomía bilateral e intactas, sometidas a la prueba de nado forzado.

En la Figura 32A se muestra la duración de la conducta de inmovilidad de las ratas orquiectomizadas e intactas. Tanto las ratas HY, como las LY con orquiectomía bilateral tuvieron mayores tiempos de inmovilidad (ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,17)}=0.14$ $P=0.71$, tratamiento: $F_{(1,17)}=95.01$ $P<0.001$, interacción: $F_{(1,17)}=3.95$ $P=0.067$; seguida del *post-hoc* de Dunnett, HY: $q=8.29$, $P<0.001$; LY: $q=5.48$, $P<0.001$); y una disminución concomitante de la duración de la conducta nado (Figura 32B; ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,17)}=0.17$ $P=0.68$, tratamiento: $F_{(1,17)}=113.10$ $P<0.001$, interacción: $F_{(1,17)}=6.49$

P=0.02; seguida del *post-hoc* de Dunnett, HY: $q=9.32$ $P<0.001$; LY: $q=5.71$ $P<0.001$) respecto de sus grupos intactos.

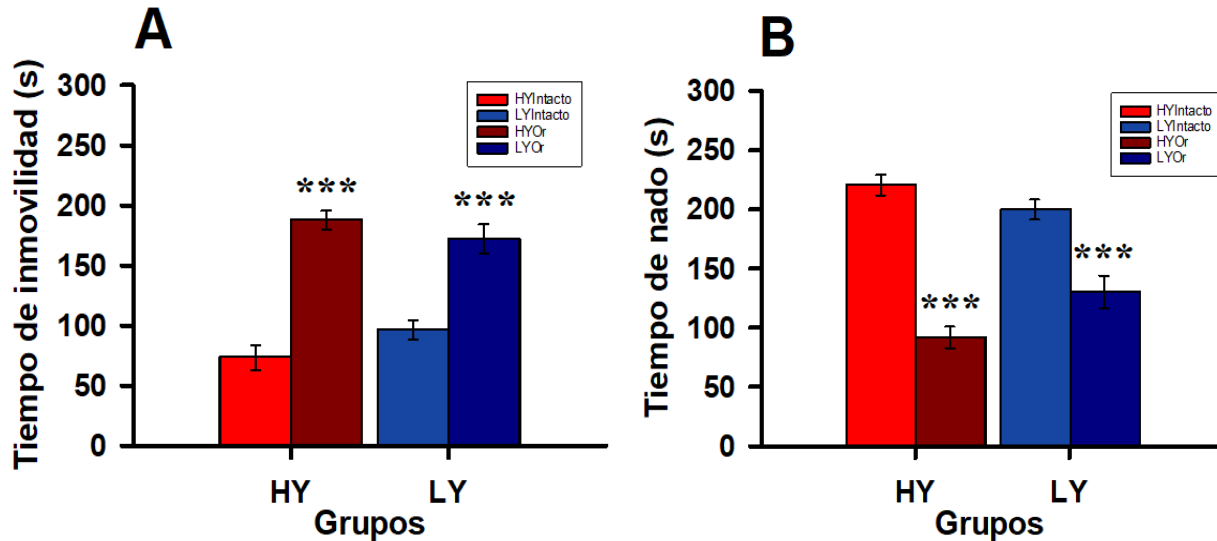


Figura 32. Efecto de la orquiectomía bilateral en la duración de la conducta de inmovilidad y de nado en la prueba de nado forzado de las ratas HY y LY. A) Tanto en las ratas HY, como en las LY la orquiectomía bilateral incrementó significativamente el tiempo de inmovilidad respecto de sus grupos control (*post-hoc* de Dunnett, $P<0.05$). **B)** El tiempo de nado disminuyó significativamente en ambas sublíneas orquiectomizadas (*post-hoc* de Dunnett, $P>0.05$). $n = 18$, datos expresados como $\bar{x} \pm E.E.M.$

En la Figura 33 se muestran la duración de la conducta de escalamiento (Figura 32A) y la duración de la conducta de buceo (Figura 32B), de las ratas de alto y bajo bostezo con orquiectomía bilateral respecto de las ratas intactas. Para estas conductas no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos analizados (escalamiento: ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,17)}=4.58$ $P=0.04$, tratamiento: $F_{(1,17)}=1.94$ $P=0.18$, interacción: $F_{(1,17)}=1.44$ $P=0.24$. Buceo: ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,17)}=1.04$ $P=0.32$, tratamiento: $F_{(1,17)}=0.87$ $P=0.36$, interacción: $F_{(1,17)}=0.24$ $P=0.63$).

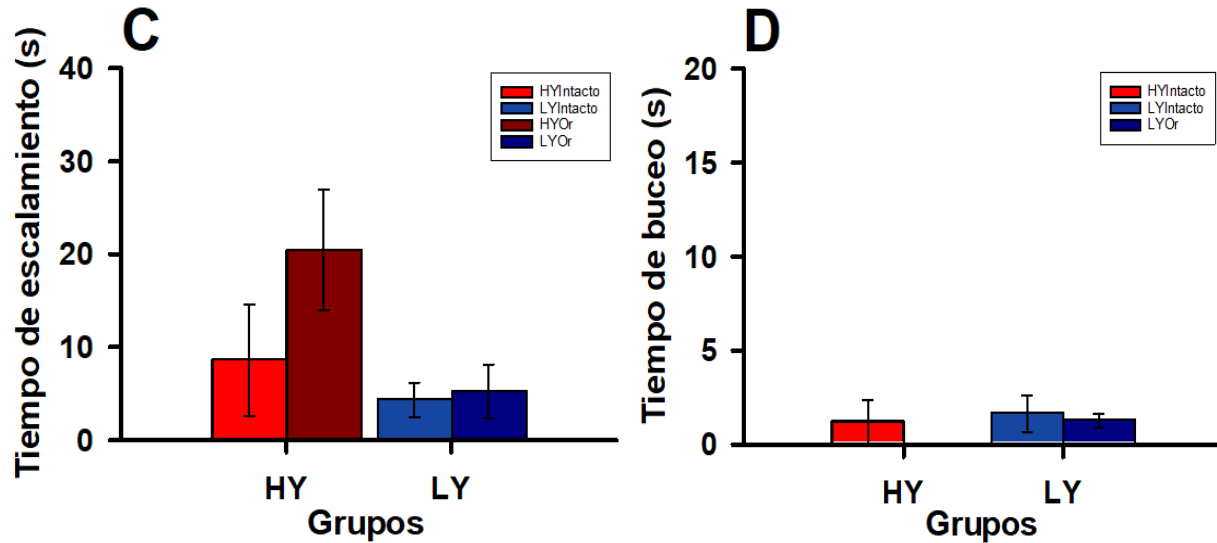


Figura 33. Efecto de la orquiectomía bilateral en la duración de la conducta de escalamiento y de buceo en la prueba de nado forzado de las ratas HY y LY. A) Tiempo de escalamiento en animales intactos y con orquiectomía bilateral. B) Tiempo de buceo en animales intactos y orquiectomizados. En ninguna de las conductas se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos (ANOVA de dos factores, $P > 0.05$). $n = 18$, datos expresados como $\bar{x} \pm E.E.M.$

10.3.1 Experimento 2B: Efecto de la administración semicrónica de 20 mg/Kg fluoxetina en ratas HY y LY con orquiectomía bilateral, sometidas a la prueba de nado forzado.

En la Figura 34 se muestran los datos obtenidos en las ratas de alto y bajo bostezo con orquiectomía bilateral, sometidas a la prueba de nado forzado, tanto controles (HYC y LYC), como los que recibieron 20 mg/Kg de fluoxetina (HYF20, LYF20) por vía i.p.

En la Figura 34A se muestra la duración de la conducta de inmovilidad de los grupos estudiados, las ratas HY administradas en 3 ocasiones con 20 mg/Kg de fluoxetina exhibieron una disminución en el tiempo de inmovilidad respecto de su grupo control (ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,17)}=0.18$ $P=0.67$, tratamiento: $F_{(1,17)}=6.91$ $P=0.02$, interacción: $F_{(1,17)}=1.24$ $P=0.28$, seguido del *post-hoc* de Dunnett $q=2.64$, $P=0.021$). Esta disminución en porcentaje representa el 45.75% entre las HY control y las tratadas con fluoxetina; mientras que en el caso de las ratas LY tratadas con fluoxetina tienen un porcentaje de reducción de la inmovilidad del 20.19% respecto de su grupo control.

En la Figura 34B se muestra la duración de la conducta de nado, las ratas HY administradas con 20 mg/Kg de fluoxetina tuvieron un mayor tiempo de nado respecto de su grupo control (ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,17)}=0.003$ $P=0.95$, tratamiento: $F_{(1,17)}=9.30$ $P=0.009$, interacción: $F_{(1,17)}=2.93$ $P=0.11$ seguido del *post-hoc* de Dunnett $q=3.28$, $P=0.006$).

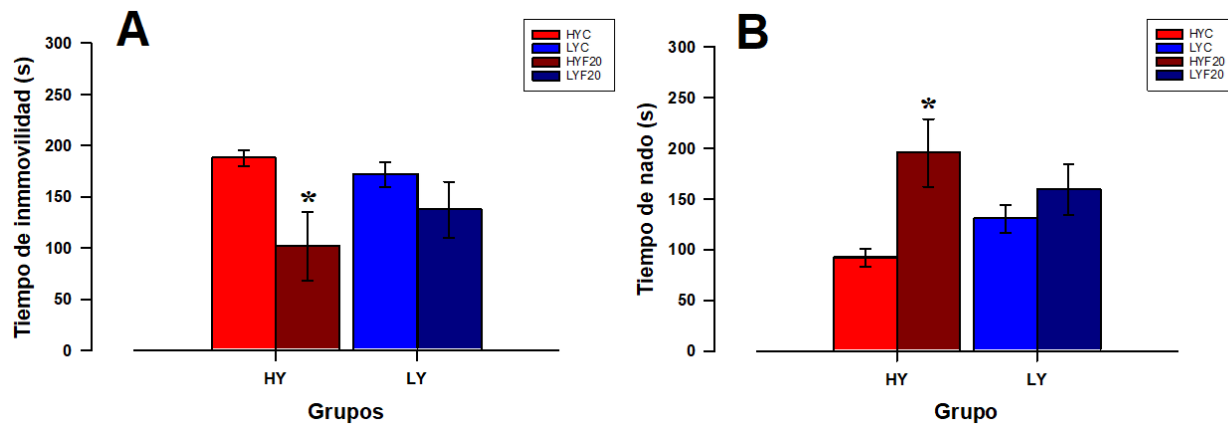


Figura 34. Duración de la conducta de inmovilidad y de nado en la prueba de nado forzado de las ratas HY y LY con orquiectomía bilateral. A) Tiempo de inmovilidad en animales control con orquiectomía bilateral y administrados con 20 mg/Kg de fluoxetina. La administración de fluoxetina disminuyó el tiempo de inmovilidad en las ratas HYF20 respecto de las HYC (*post-hoc* de Dunnett, $P<0.05$) **B)** Tiempo de nado de animales orquiectomizados y administrados con 20 mg/Kg de fluoxetina. La administración de fluoxetina aumentó el tiempo de nado en las ratas HYF20 respecto de las HYC (*post-hoc* de Dunnett, $P<0.05$). $n = 18$, datos expresados como $\bar{x} \pm E.E.M.$

En la Figura 35A se muestra la duración de la conducta de escalamiento de los grupos estudiados, cabe resaltar que, las ratas administradas con 20 mg/Kg de fluoxetina exhibieron una disminución en el tiempo de escalamiento, respecto de su grupo control (ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,17)}=5.28$ $P=0.039$, tratamiento: $F_{(1,17)}=8.96$ $P=0.01$, interacción: $F_{(1,17)}=3.65$ $P=0.07$, seguido del *post-hoc* de Dunnett, $q=3.38$, $P=0.005$). En la Figura 35B se muestra la duración de la conducta buceo, en esta conducta no se mostraron diferencias significativas entre los grupos (ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,17)}=2.91$ $P=0.11$, tratamiento: $F_{(1,17)}=0.13$ $P=0.71$, interacción: $F_{(1,17)}=0.13$ $P=0.71$).

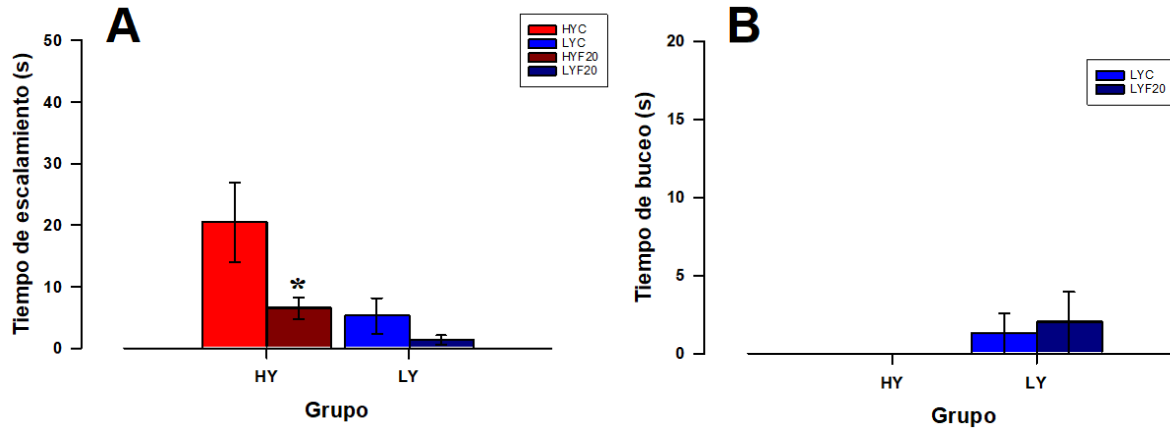


Figura 35. Duración de la conducta de escalamiento y de buceo en la prueba de nado forzado de las ratas HY y LY con orquiectomía bilateral. A) Tiempo de escalamiento de animales control y administrados con 20 mg/Kg de fluoxetina. En las ratas tratadas (HYf20) disminuyó el tiempo de escalamiento respecto de su control (HYC; post-hoc de Dunnett, $P < 0.05$). **B)** Tiempo de buceo en animales control y administrados con 20 mg/Kg de fluoxetina. En esta conducta no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos estudiados (ANOVA de dos factores, $P > 0.05$). $n = 18$, datos expresados como $\bar{x} \pm E.E.M.$

En la Figura 36 se muestra la latencia al inicio de la inmovilidad de los grupos estudiados, la administración de 20 mg/Kg de fluoxetina aumentó el tiempo en el que las ratas HY tuvieron el primer episodio de inmovilidad en la prueba de nado forzado (ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,17)}=63.09$ $P < 0.001$, tratamiento: $F_{(1,17)}=0.18$ $P=0.67$, interacción: $F_{(1,17)}=11.42$ $P=0.005$, seguido del *post-hoc* de Dunnett $q=2.69$, $P=0.020$).

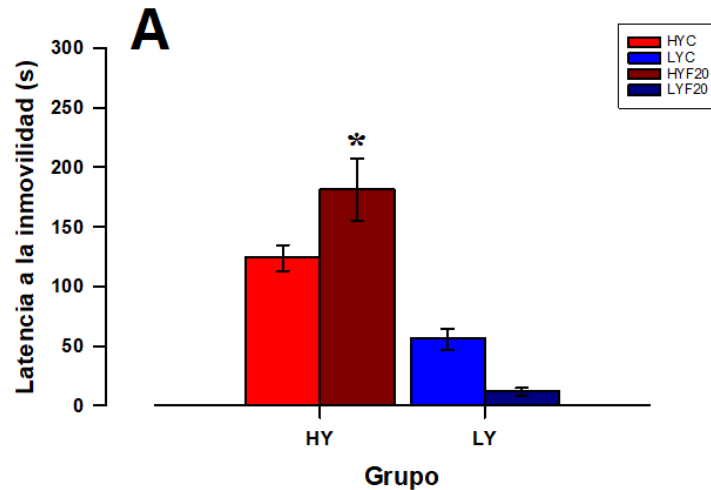


Figura 36. Latencia a la inmovilidad en la prueba de nado forzado de las ratas HY y LY con orquiectomía bilateral. Las ratas HY tratadas con fluoxetina (HYF20) tuvieron un aumento en el tiempo de latencia a la inmovilidad luego de la administración de 20 mg/Kg de fluoxetina respecto de su grupo control (HYC, post-hoc de Dunnett, $P < 0.05$). $n = 18$, datos expresados como $\bar{x} \pm E.E.M.$

10.3.2 Experimento 2C: Efecto de la administración semicrónica de 10 mg/Kg desipramina en ratas HY y LY con orquiectomía bilateral, sometidas a la prueba de nado forzado.

En la Figura 37 se muestran la duración de la conducta de inmovilidad y de nado de las ratas con orquiectomía bilateral que fueron tratadas con 10 mg/Kg de desipramina. Las ratas HY control (HYC) y LY control (LYC) fueron orquiectomizadas y administradas con el vehículo; las ratas HYD10 y LYD10 fueron administradas con la dosis de 10 mg/Kg de desipramina por vía i.p.

En la Figura 37A se muestra la duración de la conducta de inmovilidad de los grupos estudiados luego de la administración de 10mg/Kg de desipramina, tanto en las ratas HY administradas con desipramina, como en las ratas LY se obtuvo una disminución en el tiempo de inmovilidad respecto de sus respectivos grupos control (HYC y LYC, respectivamente). ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,17)}=7.69$ $P=0.01$, tratamiento: $F_{(1,17)}=59.36$ $P<0.001$, interacción: $F_{(1,17)}=0.67$ $P=0.42$, seguido del *post-hoc* de Dunnett, HYC vs HYD10, $q=4.74$, $P<0.001$; LYCvsLYD10, $q=6.19$, $P<0.001$). En la Figura 37B se muestra la duración de la conducta de nado. Tanto las ratas HY, como las LY que recibieron 10 mg/Kg de desipramina tuvieron un mayor tiempo de nado respecto de sus grupos control (ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,17)}=0.15$ $P=0.15$, tratamiento: $F_{(1,17)}=25.45$ $P<0.001$, interacción: $F_{(1,17)}=4.05$ $P=0.06$, seguido del *post-hoc* de Dunnett, $q=4.86$ $P<0.001$ ***HYC vs HYD10, $q=2.20$, $P=0.046$ *LYC vs LYD10).

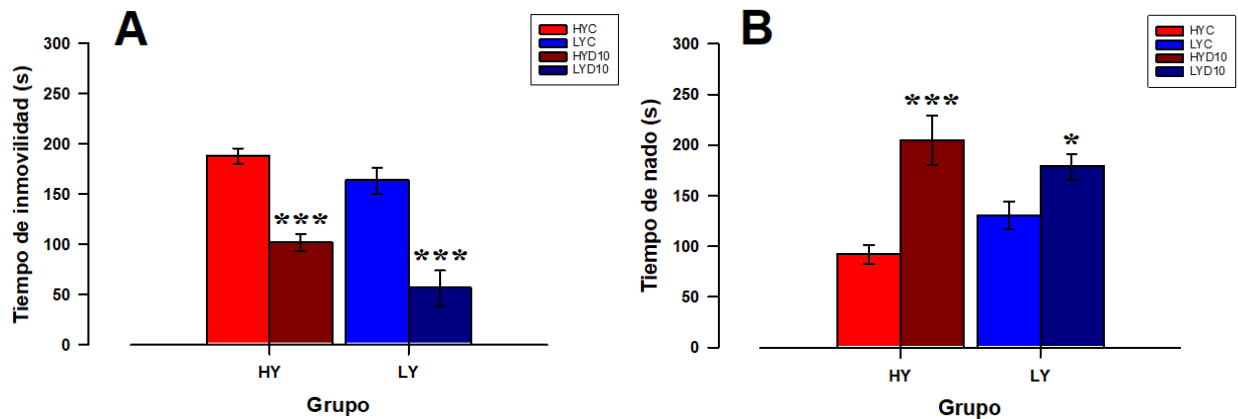


Figura 37. Duración de la conducta de inmovilidad y de nado en la prueba de nado forzado de las ratas HY y LY orquiectomizadas. A) Tiempo de inmovilidad de animales control (HYC y LYC) y administrados con 10 mg/Kg de desipramina (HYD10 y LYD10). Las ratas HYD10 y LYD10 tienen un menor tiempo de inmovilidad respecto de sus grupos control (*post-hoc* de Dunnett, $P<0.001$). **B)** Tiempo de nado de animales control y administrados con 10 mg/Kg de desipramina. Las ratas HYD10 y LYD10 tienen un mayor tiempo de nado respecto de sus grupos control (*post-hoc* de Dunnett, $P<0.001$ ***, $P<0.05$ *). $n = 18$, datos expresados como $\bar{x} \pm E.E.M.$

En la Figura 38 se muestra la duración de la conducta de escalamiento (Figura 38A; ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,17)}=3.81$ $P=0.07$, tratamiento: $F_{(1,17)}=3.39$ $P=0.08$, interacción: $F_{(1,17)}=0.04$ $P=0.83$) y la duración de la conducta buceo (Figura 38B; ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,17)}=1.36$ $P=0.26$, tratamiento: $F_{(1,17)}=0.20$ $P=0.65$, interacción: $F_{(1,17)}=4.48$ $P=0.05$) de las ratas de alto y bajo bostezo con orquiectomía

bilateral administradas con 10 mg/Kg de desipramina. Para estas conductas no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos analizados.

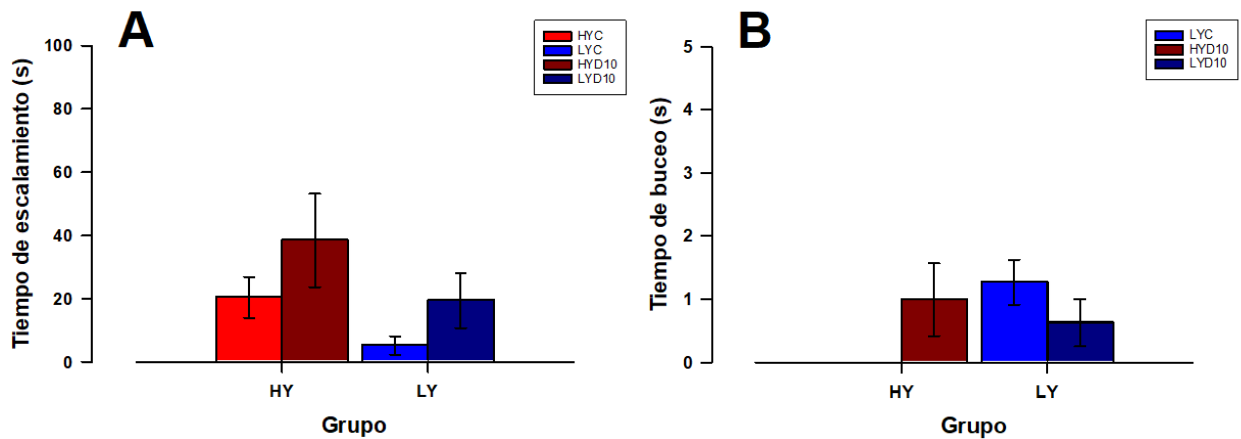


Figura 38. Duración de la conducta de escalamiento y de buceo en la prueba de nado forzado de las ratas HY y LY con orquiectomía bilateral. A) Tiempo de escalamiento de animales control y administrados con 10 mg/Kg de desipramina **B)** Tiempo de buceo de animales control y administrados con 10 mg/Kg de desipramina. No se tienen diferencias significativas entre los grupos estudiados (ANOVA de dos factores, $P < 0.05$). $n = 18$, datos expresados como $\bar{x} \pm E.E.M.$

En la Figura 39A se muestra la latencia a la inmovilidad de los grupos con orquiectomía bilateral luego de la administración de 10 mg/Kg de desipramina, no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos estudiados (ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,17)}=3.57$ $P=0.08$, tratamiento: $F_{(1,17)}=0.13$ $P=0.72$, interacción: $F_{(1,17)}=0.41$ $P=0.53$).

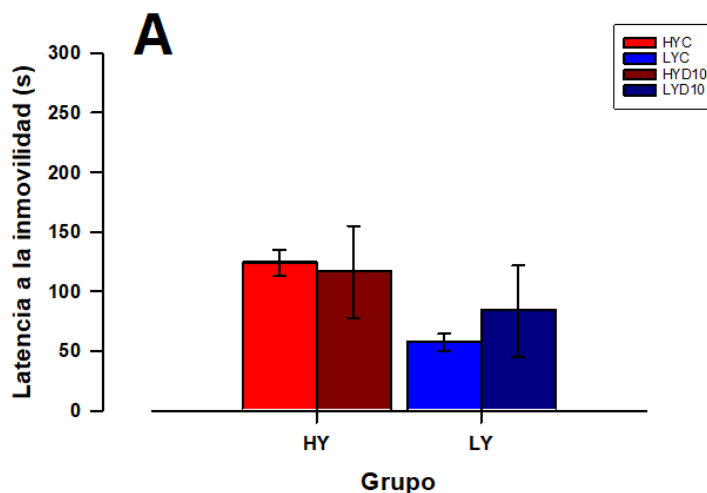


Figura 39. Latencia a la inmovilidad en la prueba de nado forzado de las ratas HY y LY. No se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos en la latencia a la inmovilidad después de la administración de 10 mg/Kg de desipramina (ANOVA de dos factores, $P > 0.05$). $n = 18$, datos expresados como $\bar{x} \pm E.E.M.$

10.4 Experimento 3: Morfología de neuronas CA1 de hipocampo y de núcleo accumbens de ratas HY y LY con orquiectomía bilateral tratadas con fluoxetina 20 mg/Kg.

Resultados obtenidos a partir del análisis morfológico de Sholl de las neuronas CA1 de hipocampo ventral teñidas mediante la técnica de Golgi-Cox de ratas HY y LY intactas y aquellas administradas con una dosis de 20 mg/Kg de fluoxetina.

La impregnación de las neuronas fue adecuada; ya que el soma y las dendritas se encuentran teñidas de negro y se observan claramente al microscopio óptico. En la Figura 40 se presentan fotografías de las neuronas de la región CA1 del hipocampo en ratas de alto-bostezo control (40A), de alto-bostezo administradas con 20 mg/Kg de fluoxetina (40C), de bajo-bostezo control (40B) y bajo-bostezo tratadas con 20 mg/Kg de fluoxetina (40D).

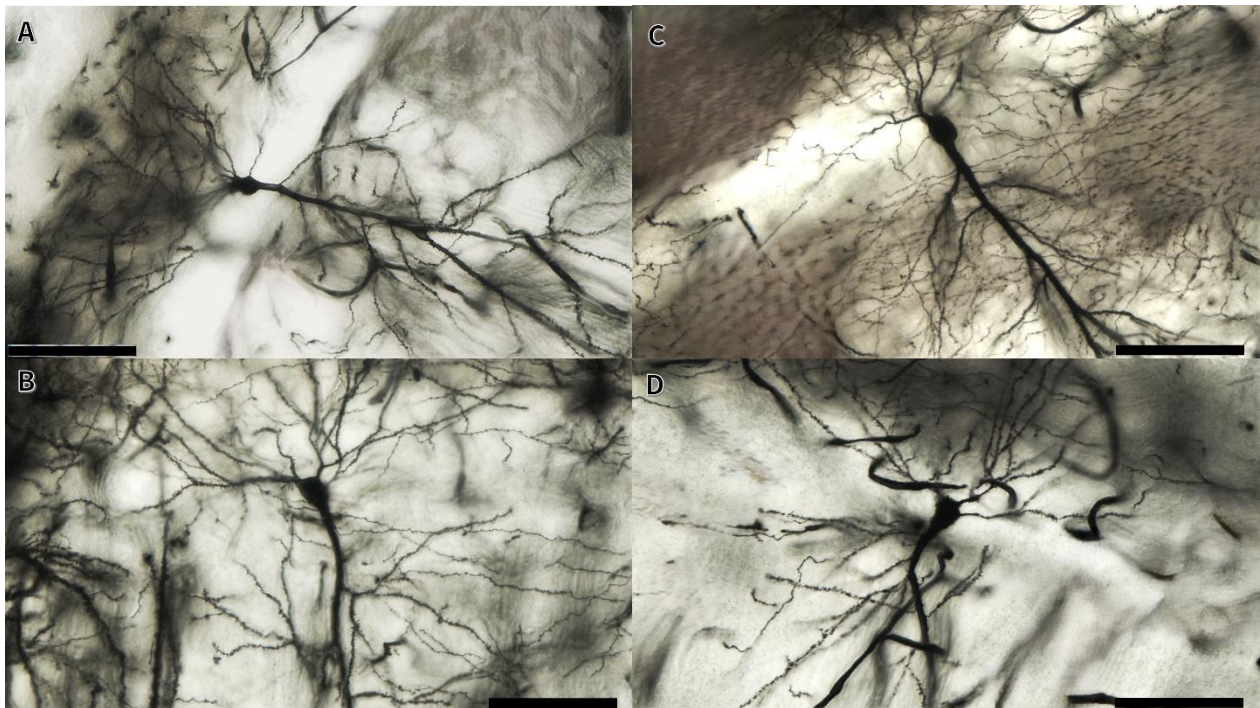


Figura 40. Neuronas piramidales CA1 de hipocampo ventral. Se muestran neuronas en la región CA1 del hipocampo de ratas de alto-bostezo control (A), y administrada con fluoxetina (C); así como, de ratas de bajo-bostezo control (B) y tratadas con fluoxetina (D). La barra negra representa una escala de 50 μ m.

En la Figura 41A se muestran los resultados del análisis de Sholl del árbol basolateral de las neuronas de la región CA1 del hipocampo ventral en ratas HY y LY tratadas con fluoxetina. El análisis reveló un efecto significativo de la sublínea ($F_{(3,119)}=11.81$, $P<0.001$), del círculo concéntrico ($F_{(3,119)}=203.8$, $P<0.001$) y de su interacción ($F_{(3,119)}=3.50$, $P<0.001$). En comparación con las LY control, las ratas HY control mostraron un menor número de intersecciones dendríticas entre los círculos concéntricos 5 y 9 (*post-hoc* de Bonferroni, $t=3.32$ * $P<0.05$, $t=4.33$ ** $P<0.01$). Asimismo, las ratas LYf20 presentaron menos intersecciones que las HYf20 entre los círculos concéntricos 11 y 14 (*post-hoc* de Bonferroni, $t=3.57$ & $P<0.05$, $t=3.87$ && $P<0.01$, $t=4.79$ &&& $P<0.001$), y las ratas LY administradas con fluoxetina mostraron una reducción significativa respecto de su control en el círculo concéntrico 9 (*post-hoc* de Bonferroni, $t=3.41$ # $P<0.05$).

En el análisis del árbol apical (Figura 41B) se observó un aumento significativo en el número de intersecciones dendríticas de las ratas HY tratadas con fluoxetina respecto de las ratas HY control (ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(3,119)}=23.74$ $P<0.001$, círculo concéntrico: $F_{(3,119)}=21.03$ $P<0.001$, interacción: $F_{(3,119)}=0.81$ $P = 0.81$; *post-hoc* de Bonferroni, $t=2.45$ $P<0.05$).

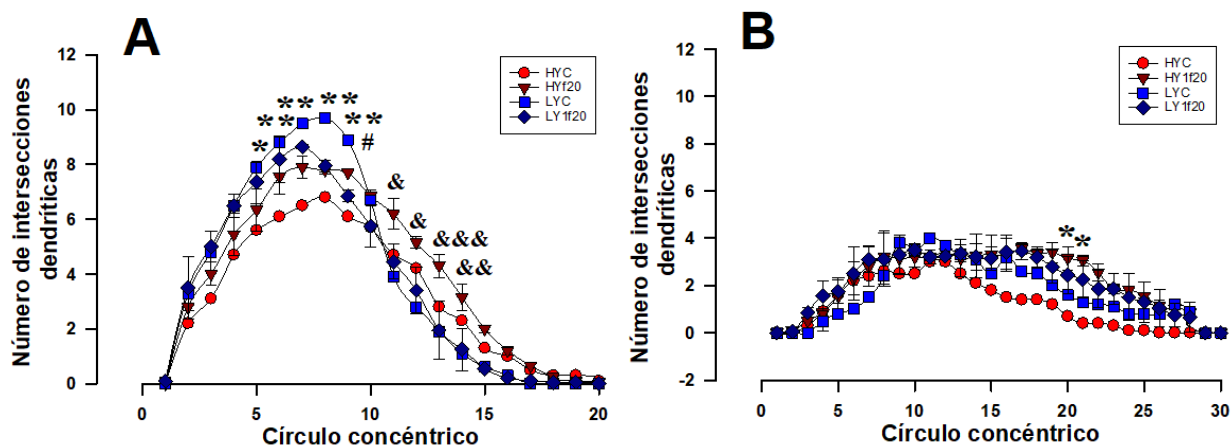


Figura 41. Arborización dendrítica de neuronas del área CA1 del hipocampo ventral de ratas de alto y bajo bostezo. A) Árbol basolateral de neuronas CA1. Hay una disminución significativa del número de intersecciones de los círculos concéntricos del 5 al 9 (representados con *) de las neuronas de ratas HY control respecto de las LY control; de los círculos 11-14 (representados con &) de las neuronas HY tratadas con fluoxetina respecto de las LY tratadas y del círculo concéntrico 9 (representado con #) de las ratas LY control respecto de las LY tratadas (*post-hoc* de Bonferroni $P<0.05$). **B)** En el árbol apical de neuronas CA1, se obtuvieron diferencias significativas entre las ratas HY tratadas con fluoxetina respecto de su control (*post-hoc* de Bonferroni $P<0.05$). $n = 18$, datos expresados como $\bar{x} \pm E.E.M.$

En la longitud dendrítica por orden de ramificación en el árbol basolateral de las neuronas CA1 del hipocampo ventral (Figura 42A) no se obtuvieron diferencias significativas en el árbol basolateral (ANOVA de dos factores, orden de ramificación: $F_{(3,47)}=66.38$ $P < 0.001$, tratamiento: $F_{(3,47)}=0.42$ $P=0.73$, interacción: $F_{(3,47)}=0.30$ $P=0.99$).

En el árbol apical (Figura 42B) se muestra un aumento significativo en la longitud dendrítica en el orden de ramificación 1, de las neuronas CA1 del hipocampo ventral de las ratas HY tratadas con fluoxetina respecto de su control (ANOVA de dos factores, orden de ramificación: $F_{(3,47)}=154.23$ $P < 0.001$, tratamiento: $F_{(3,47)}=0.51$ $P=0.67$, interacción: $F_{(3,47)}=2.30$ $P=0.04$; *post-hoc* de Bonferroni $t=4.77$, $P < 0.05$).

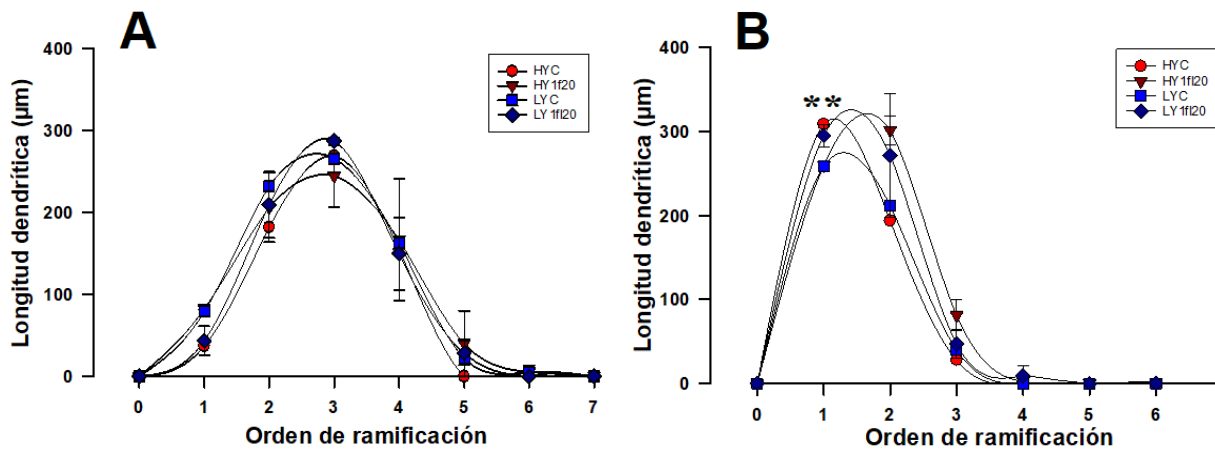


Figura 42. Longitud por orden de ramificación de neuronas del área CA1 del hipocampo ventral de ratas de alto y bajo bostezo. A) En la longitud dendrítica del árbol basolateral no se mostraron diferencias significativas entre los grupos (ANOVA de dos factores, $P > 0.05$). **B)** En la longitud dendrítica del árbol apical de neuronas CA1 del hipocampo se observaron diferencias significativas entre las ratas HY tratadas con fluoxetina respecto de su control (*post-hoc* de Bonferroni $P < 0.05$). $n = 18$, datos expresados como $\bar{x} \pm E.E.M.$

Respecto a la longitud dendrítica total de las neuronas CA1 no se obtuvieron cambios significativos entre los grupos, ni en el árbol basolateral (Figura 43A; ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,59)}=0.19$ $P=0.66$, tratamiento: $F_{(1,71)}=0.91$ $P=0.34$, interacción: $F_{(1,71)}=3.44$ $P=0.06$), ni en el árbol apical (Figura 43B; ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,59)}=0.15$ $P=0.69$, tratamiento: $F_{(1,59)}=4.72$ $P=0.034$, interacción: $F_{(1,59)}=0.0002$ $P=0.98$).

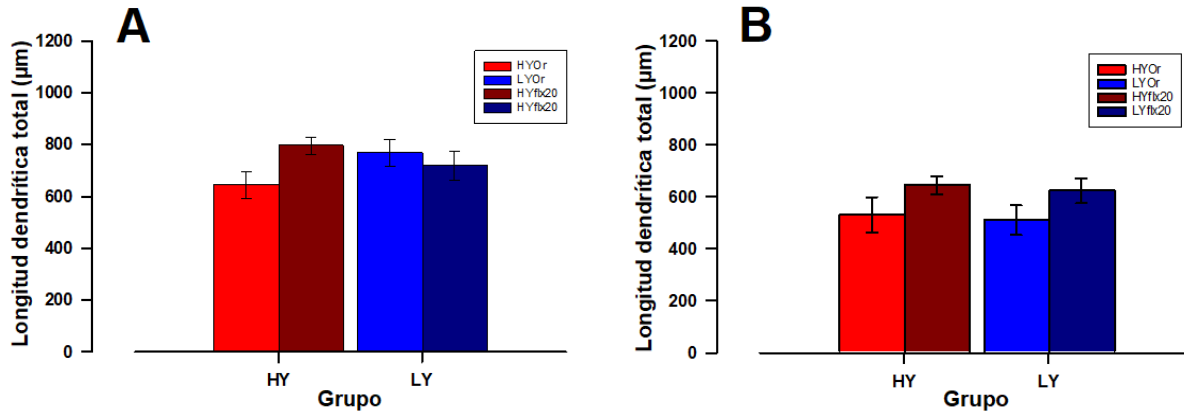


Figura 43. Longitud dendrítica total de neuronas CA1 de hipocampo ventral de ratas de alto y bajo bostezo orquiectomizadas y tratadas con fluoxetina. A) Árboles basolaterales de las neuronas CA1 de animales administrados con 20 mg/Kg de fluoxetina y controles **B)** Árboles apicales de ratas HY y LY con orquiectomía bilateral y tratadas con fluoxetina. De acuerdo con el análisis realizado no se tuvieron diferencias significativas entre los grupos (ANOVA de dos factores, $P > 0.05$). $n = 18$, datos expresados como $\bar{x} \pm E.E.M.$

A continuación, se presentan los resultados obtenidos a partir del análisis morfológico de Sholl de las neuronas de núcleo accumbens de ratas HY y LY tratadas con 20 mg/Kg de fluoxetina. En la Figura 44 se presentan fotografías de las neuronas del núcleo accumbens en ratas de alto-bostezo control (44A), de alto-bostezo administradas con 20 mg/Kg de fluoxetina (44C), de bajo-bostezo control (44B) y bajo-bostezo tratadas con 20 mg/Kg de fluoxetina (44D). La impregnación de las neuronas fue adecuada; ya que el soma y las dendritas se encuentran teñidas de negro y se observan claramente al microscopio óptico.

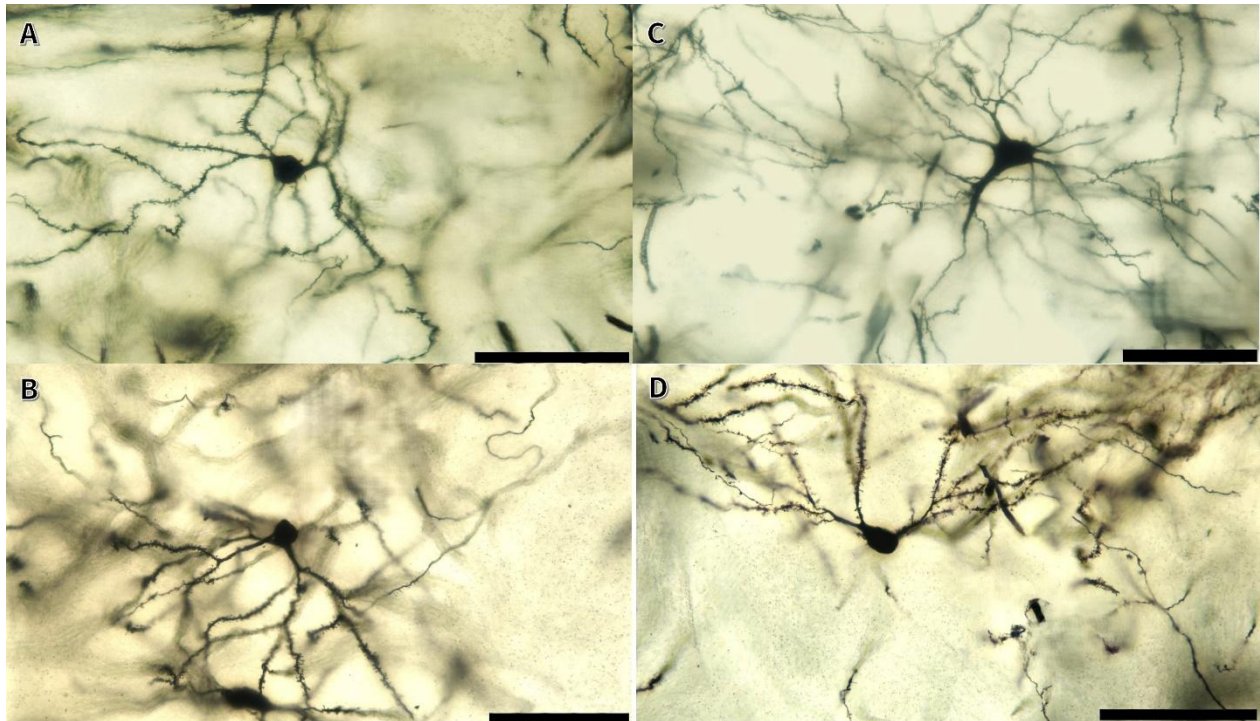


Figura 44. Neuronas del núcleo accumbens. Se muestran neuronas de la región del núcleo accumbens de ratas de alto-bostezo control (A), y administrada con fluoxetina (C); así como, de ratas de bajo-bostezo control (B) y tratadas con fluoxetina (D). La barra negra representa una escala de 50 μ m.

En la Figura 45A se muestran los resultados del análisis de Sholl del árbol basolateral de las neuronas del núcleo accumbens en las ratas HY y LY en donde no se obtuvieron diferencias significativas (ANOVA de dos factores, círculo concéntrico: $F_{(3,119)}=114.46$ $P<0.01$, tratamiento: $F_{(3,119)}=1.58$ $P=0.20$, interacción: $F_{(3,119)}=0.64$, $P=0.93$). En el árbol apical se muestra un aumento en el número de intersecciones dendríticas de las neuronas del núcleo accumbens de las ratas HY tratadas con fluoxetina respecto de su control (Figura 45B; ANOVA de dos factores, círculo concéntrico: $F_{(3,119)}=56.15$, $P<0.001$, tratamiento: $F_{(3,119)}=5.48$, $P=0.001$, interacción: $F_{(3,119)}=1.30$, $P=0.14$; *post-hoc* de Bonferroni $t=3.54$ $P<0.05$).

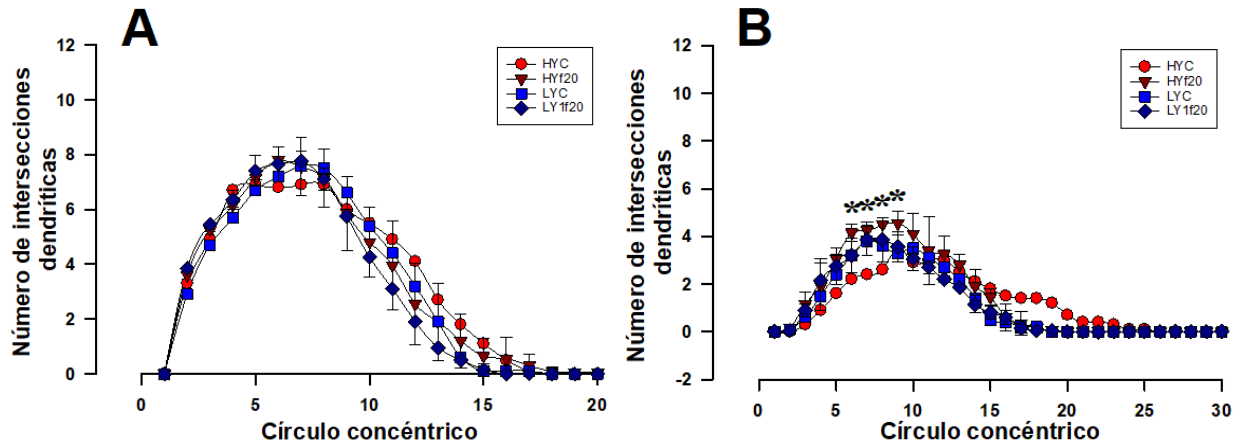


Figura 45. Arborización dendrítica de las neuronas de núcleo accumbens de ratas HY y LY. A) El análisis de Sholl del árbol basolateral no mostró diferencias significativas entre los grupos (ANOVA de dos factores, $P > 0.05$). **B)** En el árbol apical de neuronas de núcleo accumbens se muestra un aumento significativo en la arborización dendrítica de las ratas HY tratadas con fluoxetina respecto de su control (*post-hoc* de Bonferroni $P < 0.05$). $n = 18$, datos expresados como $\bar{x} \pm E.E.M.$

Respecto a la longitud dendrítica por orden de ramificación de las neuronas del núcleo accumbens, no se obtuvieron diferencias significativas ni en el árbol basolateral (Figura 46A; ANOVA de dos factores, orden de ramificación: $F_{(3,47)}=148.03$ $P < 0.001$, tratamiento: $F_{(3,47)}=0.31$ $P=0.82$, interacción: $F_{(3,47)}=1.28$ $P=0.30$), ni en el árbol apical de estas neuronas (Figura 46B; ANOVA de dos factores, orden de ramificación: $F_{(3,47)}=129.7$ $P < 0.001$, tratamiento: $F_{(3,47)}=2.01$ $P=0.15$, interacción: $F_{(3,47)}=1.17$ $P=0.38$).

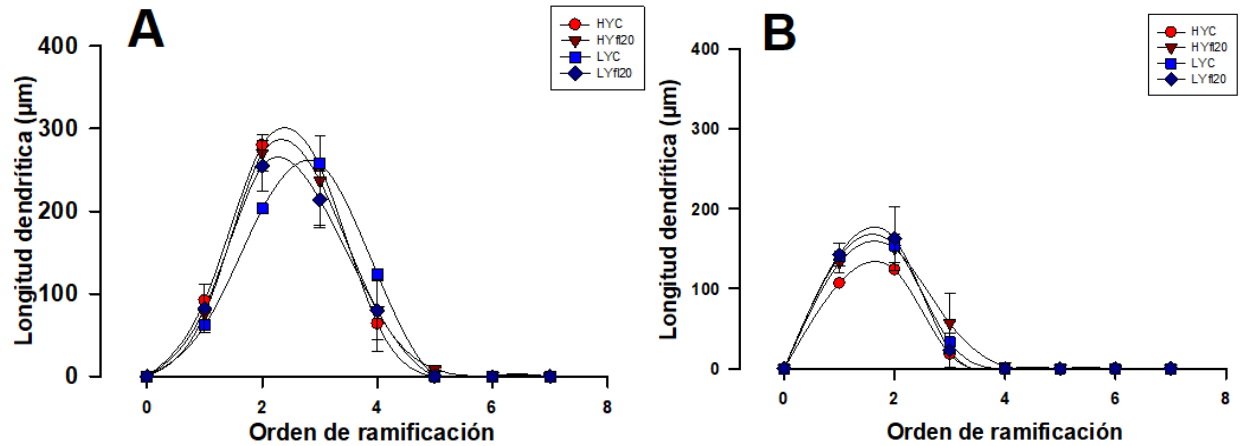


Figura 46. Longitud por orden de ramificación de neuronas del núcleo accumbens de ratas HY y LY. A) Longitud dendrítica de los árboles basolaterales y **B)** longitud dendrítica de los árboles apicales de neuronas del núcleo accumbens de ratas HY y LY administradas con 20 mg/Kg de fluoxetina. No se tuvieron diferencias significativas entre los grupos (ANOVA de dos factores, $P > 0.05$). $n = 42$, datos expresados como $\bar{x} \pm E.E.M.$

En cuanto a la longitud dendrítica total de las neuronas del núcleo accumbens no se obtuvieron cambios significativos entre los grupos ni en el árbol basolateral (Figura 47A; ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,59)}=0.79$ $P=0.37$, tratamiento: $F_{(1,59)}=0.22$ $P=0.63$, interacción: $F_{(1,59)}=0.0008$ $P=0.97$), ni en el árbol apical (Figura 47B; ANOVA de dos factores, sublínea: $F_{(1,59)}=1.69$ $P=0.19$, tratamiento: $F_{(1,59)}=0.58$ $P=0.4$, interacción: $F_{(1,59)}=0.50$ $P=0.48$).

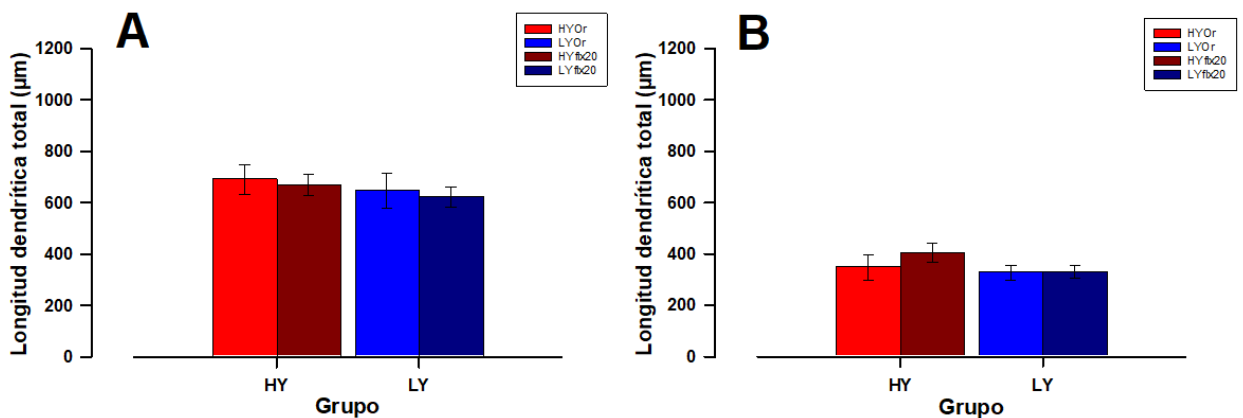


Figura 47. Longitud dendrítica total de neuronas del núcleo accumbens de ratas HY y LY. A) Longitud dendrítica total de los árboles basolaterales de las neuronas del núcleo accumbens de animales tratados con 20 mg/Kg de fluoxetina y **B)** Árboles apicales. No se tuvieron diferencias significativas entre los grupos (ANOVA de dos factores, $P > 0.05$). $n = 42$, datos expresados como $\bar{x} \pm E.E.M.$

Tabla 4 Resumen de resultados

Tratamientos	HY	LY
Fluoxetina 10 mg/Kg administrada a ratas intactas	Aumenta: nado	Disminuye: inmovilidad
		Aumenta: nado
Desipramina 10 mg/Kg administrada a ratas intactas	Sin cambios	Disminuye: inmovilidad
		Aumenta: nado
Desipramina 20 mg/Kg administrada a ratas intactas	Aumenta: escalamiento	
Imipramina 20 mg/Kg administrada a ratas intactas	Aumenta: escalamiento	Sin cambios
Orquiectomía	Aumenta el nado, disminuye la inmovilidad	
Orquiectomía + fluoxetina 20 mg/Kg	Disminuye: inmovilidad y escalamiento	Disminución del número de intersecciones dendríticas del árbol basolateral
	Aumenta: nado, latencia a la inmovilidad. Aumento de la arborización dendrítica apical en neuronas CA1 del hipocampo y del núcleo accumbens.	
Orquiectomía + desipramina 10 mg/Kg	Disminuye: inmovilidad	Disminuye: inmovilidad
	Aumenta: nado	Aumenta: nado

11. Discusión.

En el presente trabajo demostramos que, de manera general, las ratas de la sublínea de alto bostezo, tanto con orquiectomía bilateral como intactas, responden mejor a la administración de fluoxetina y de desipramina; esto ya que la disminución de la conducta de inmovilidad y el consecuente aumento de las conductas activas fue mayor que en la sublínea de bajo bostezo.

Como mostramos en mi trabajo de maestría en Ciencias Fisiológicas, las ratas de las sublíneas de alto y bajo bostezo, presentan conductas diferentes al ser evaluadas en la

prueba de nado forzado. Las ratas de bajo bostezo tienen mayores tiempos de inmovilidad y permanecen menos tiempo ejecutando las conductas activas en pruebas control, sin droga, respecto de las ratas de alto bostezo (Bravo, 2020).

Uno de los factores que se han mencionado pueden influir en las conductas que presentan los animales sometidos a la prueba de nado forzado es la cepa o sublínea de animal utilizado (Bogdanova y cols., 2013). Las estrategias que adopte cada grupo de sujetos pueden variar significativamente debido a sus estrategias innatas para afrontar situaciones estresantes como en la prueba de nado forzado (Armario, 2021). Armario y Martí (1995) describieron que de cuatro cepas de ratas utilizadas como modelo de depresión; las Fisher 344 (FIS), las Lewis (LEW), las ratas hipertensivas espontáneas (SHR, de sus siglas en inglés) y las Wistar-Kyoto (WYK), las ratas SHR son las más activas y las WKY las menos activas; mientras que las otras cepas evaluadas tienen niveles intermedios de actividad. Posteriormente estos autores midieron los niveles de corticosterona en estos animales y mostraron que no existía una relación entre las conductas depresivas y la reactividad al estrés, sino que estas conductas eran el resultado de la tendencia de los animales a adoptar estrategias pasivas en situaciones de las que no pueden escapar (Martí y Armario, 1996). De igual manera se ha descrito que otro modelo animal para el estudio de la depresión, la rata Flinders sensibles a la acción de drogas colinérgicas (FSL, de sus siglas en inglés), una línea derivada de las ratas Sprague-Dawley y seleccionada por su respuesta al agente anticolinesterasa, diisopropil fluorofosfato; presenta mayores tiempos de inmovilidad respecto a su contraparte, la rata Flinders resistente (Overstreet, 2002), así como de las ratas Wistar-Kyoto (Malkesman y Weller, 2009) y de la cepa de origen Sprague-Dawley (Wegener y cols., 2012).

En nuestro modelo animal, las ratas de alto y bajo bostezo se ha demostrado que las ratas LY son emocionalmente más reactivas respecto de las ratas HY, esto descrito tanto en pruebas psicobiológicas de ansiedad, como son el campo abierto, en donde presentan conductas de congelamiento y de tigmotaxis (Moyaho y cols., 1995), el laberinto en cruz elevado o en la caja luz-oscuridad (Díaz, 2019; Díaz y cols., 2024). Aunado a esto Fierro-Rojas (2020) mostró que, al tener un fenotipo ansioso, las ratas de la sublínea de bajo

bostezo también son susceptibles a un mayor consumo de alcohol y las consecuentes alteraciones en su ciclo sueño-vigilia. Esta información de nuestras sublíneas resulta importante ya que nos indica que podrían deberse a diferencias neuroquímicas como base de las distintas conductas que presentan las ratas en pruebas de desesperanza aprendida, como la prueba de nado forzado, diferencias que se han descrito en otros modelos animales de resiliencia y susceptibilidad a la depresión (Wang y cols., 2017) .

En las ratas Flinders sensibles, por ejemplo, se han descrito conductas que se consideran síntomas de un estado depresivo como son, el retraso psicomotor, ya que los animales son menos activos en la prueba de campo abierto (Overstreet y Russell, 1982); además presentan alteraciones cognitivas como déficits en la etapa de adquisición en una prueba de evitación activa inducida por choques eléctricos inescapables en las patas (Overstreet y cols., 1990), adicionalmente, tienen mayor duración del sueño MOR (Benca y cols., 1996), y exhiben mayores tiempos de inmovilidad en la prueba de nado forzado (Overstreet y Griebel, 2004); características que se han descrito también en las ratas de bajo bostezo en nuestro laboratorio. En el caso de las ratas FSL, se ha reportado que estos animales expresan niveles significativamente más bajos del receptor 5-HT_{2A} en la corteza perirrinal, en la corteza piriforme y en la amígdala anterodorsal medial. Por otra parte, en cuanto a la señalización noradrenérgica en los sujetos Flinders susceptibles, Zangen y cols. (1999) mostraron niveles elevados de dopamina y noradrenalina, y sus metabolitos, en regiones límbicas de estas ratas, y Serova y cols. (1998) probaron que existen diferencias en varias enzimas del sistema noradrenérgico; esto sugiere que estas dos catecolaminas podrían estar implicadas en las respuestas descritas en las ratas FSL.

En el caso de las ratas Wistar-Kyoto, el control normotenso para las ratas hipertensas espontáneas (Lerman y cols., 2005), se mostró que presenta también un tiempo alto de inmovilidad en la prueba de nado forzado y menos conductas de exploración en la prueba de campo abierto, lo que soporta que son ansiosas y tienen tendencia a la depresión (Pare, 1992). Aunque, como en otros modelos animales, en estas ratas no se han descrito completamente los mecanismos moleculares que producen las conductas similares a la depresión, si se han demostrado que existen alteraciones en los niveles de serotonina en el núcleo dorsal del rafe, ya que se encuentran disminuidos, en esta misma área hay una

reducida sensibilidad de sus autorreceptores 5-HT_{1A}, y un incremento en la expresión de receptores 5-HT_{1A} postsinápticos en el hipocampo y el hipotálamo (Bruzos-Cidón y cols., 2014; Felten y cols., 1984; Scholl y cols., 2010). Por otra parte, la señalización noradrenérgica en estas ratas se ha descrito una disminución en los niveles de noradrenalina en el locus coeruleus y en los sitios de proyección como el hipocampo, la corteza prefrontal, el núcleo accumbens y la amígdala basolateral, y un incremento en la recaptura de la noradrenalina en el hipocampo y la amígdala, así como una alteración en los niveles de los receptores β adrenérgicos en estas mismas estructuras (De La Garza y Mahoney, 2004; Felten y cols., 1984; Getachew y cols., 2010; Pardon y cols., 2002).

Estos biomodelos presentan conductas similares a las obtenidos en nuestro laboratorio en la sublínea LY, la cual es más susceptible a diversos estresores respecto de las ratas HY, que es un modelo resiliente al desarrollo de conductas similares a la depresión. Aunque en las ratas LY no se han realizado estudios moleculares para determinar sus niveles de receptores, consideramos, basados en las respuestas a diversos antidepresivos que actúan a través de la inhibición de la recaptura de serotonina, que en estos sujetos podrían existir variaciones de la señalización serotoninérgica respecto a los sujetos de la sublínea HY.

11.1 Efecto de la administración de distintas dosis de fluoxetina en ratas HY y LY intactas, sometidas a la prueba de nado forzado.

Tanto las ratas de alto-bostezo, como las de bajo-bostezo intactas, respondieron con 10 mg/Kg de fluoxetina, incrementando el tiempo de nado en ambas sublíneas, y disminuyendo significativamente el tiempo de inmovilidad únicamente de las ratas de bajo-bostezo que son más estresables.

Los resultados con cuatro dosis de fluoxetina: 2.5, 5, 10 y 20 mg/Kg, muestran una disminución de la inmovilidad y concomitante aumento del tiempo en la conducta de nado, sin embargo, la dosis con la que se obtuvo un efecto significativo fue con la de 10 mg/Kg.

En la rata WKY, Lopez-Rubalcaba y Lucki (2000) tras la administración de cuatro dosis de fluoxetina: 5, 10, 20 y 40 mg/Kg, de tres dosis de desipramina: 5, 10 y 20 mg/Kg y de

tres dosis de 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino) tetralina: 0.25, 0.5 y 1 mg/Kg. Los autores muestran que la fluoxetina disminuyó la inmovilidad y un aumento del nado de manera dosis-dependiente en las ratas Sprague-Dawley; sin embargo, en la rata Wistar-Kyoto la dosis de 20 mg/Kg aumentó de manera significativa únicamente el tiempo de la conducta de nado (López-Rubalcava y Lucki, 2000). De manera similar, en nuestro trabajo, la dosis de fluoxetina de 10 mg/Kg incrementó únicamente el tiempo de nado en la sublínea HY. En las ratas de alto-bostezo la dosis de 10 mg/Kg disminuyó el tiempo de la conducta de inmovilidad respecto del control un 70%, mientras que en el caso de las ratas de bajo-bostezo, esta misma dosis disminuyó el tiempo de la conducta de inmovilidad respecto del control un 52% (véase Figura 24), siendo entonces la dosis de 10 mg/Kg la que disminuyó en mayor medida la inmovilidad, en ambos grupos. Las diferentes respuestas a estos fármacos antidepresivos se deben a la diferente base genética de los sujetos, lo cual puede impactar las respuestas al ser expuestos a distintos tratamientos farmacológicos (Lopez-Rubalcaba y Lucki, 2000).

Tomando en consideración que las ratas de alto y bajo bostezo tienen diferentes niveles de reactividad emocional y de ansiedad (Moyaho y cols., 1995; Díaz 2024); adicionalmente, se ha mostrado que las sublíneas responden de manera diferenciada a la administración de distintas drogas, como el (-)- quinpirole, la mifepristona, o la pilocarpina, en conductas como su frecuencia de bostezo, erecciones del pene, memoria y aprendizaje, y en la conducta de aseo (Dorantes 2019; Díaz, 2024; Eguibar y Moyaho, 1997), lo que nos lleva a concluir que las ratas de alto- y bajo-bostezo tienen diferencias neurobiológicas que les permiten responder de manera distinta ante un mismo estresor y a la administración de diferentes drogas.

Es importante tomar en cuenta que, factores como diferentes niveles de estrés pueden afectar la respuesta de los sujetos a la fluoxetina, como lo descrito por Alboni y colaboradores (2015), quienes mostraron que en ratones expuestos a ambientes estresantes no presentan una disminución en sus conductas anhedónicas después de recibir fluoxetina, mientras que aquellos individuos en ambientes enriquecidos presentaban una respuesta antidepresiva luego de la administración del fármaco (Alboni y cols., 2015). Se ha descrito, además, que existe una relación importante entre la

serotonina y el estrés dado que las neuronas serotoninérgicas del núcleo del raquí dorsal tienen proyecciones hacia núcleos involucrados con las emociones, el miedo y la ansiedad, como son el hipocampo y la amígdala (Jacobs y Azmitia, 1992). Dado que algunos estresores incrementan los niveles de serotonina a nivel del núcleo del raquí dorsal y a que existe una hipersensibilización de los autorreceptores 5-HT_{1A} después de estresores como son los choques eléctricos en las patas (Chaouloff y cols., 1997; Maudhuit y cols., 1997). De hecho, se ha demostrado la importancia del sistema serotoninérgico en las estrategias que distintos animales, desde peces a mamíferos realizan para enfrentarse al estrés (Summers, 2002; Dennis y cols., 2008; Schjolden y cols., 2006).

En la prueba de nado forzado, por ejemplo, el tipo de antidepresivo que se administre a los animales influye en el tipo de conducta activa que estos realicen (Bogdanova y cols., 2013). Los antidepresivos que de manera selectiva inhiben la recaptura de noradrenalina aumentan el tiempo de la conducta de escalamiento, mientras que los antidepresivos que inhiben la recaptura de serotonina, así como agonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, aumentan el tiempo de la conducta de nado (Detke y Lucki, 1995; Detke y Lucki, 1996), indicando que la transmisión serotoninérgica está relacionada con estrategias de afrontamiento con un menor gasto de energía, mientras que el incremento de la transmisión noradrenérgica está relacionado con una estrategia de afrontamiento con mayor gasto de energía (Armario y cols., 1988).

Por otra parte, Andolina y colaboradores (2013) demostraron que la conectividad entre la corteza prefrontal medial y la amígdala está implicada en las respuestas conductuales a experiencias estresantes, ya que ellos mostraron que la modulación de GABA en la amígdala por la serotonina prefrontal cortical aumenta el tiempo de la conducta de inmovilidad en la prueba de nado forzado (Andolina y cols., 2013). Aunado a esto, se ha demostrado que, las experiencias estresantes modulan significativamente los niveles de dopamina en la corteza del núcleo accumbens y un tono bajo de dopamina en esta estructura cerebral se asocia con un aumento de conductas pasivas de afrontamiento, como la inmovilidad (Cabib y Puglisi-Allegra, 2012).

En roedores, por ejemplo, Veenema y colaboradores (2004), mostraron que ratones seleccionados genéticamente por su alta agresividad (SAL, de sus siglas en inglés) y baja agresividad (LAL, de sus siglas en inglés) exhiben patrones de confrontamiento distintos; los sujetos SAL tienen estilos de afrontamiento activo, y por el contrario, los LAL tienen un estilo pasivo, además de que los ratones LAL muestran una menor expresión y función génica del receptor 5-HT_{1A} del hipocampo (Veenema y cols., 2004).

En las sublíneas de alto- y bajo-bostezo hemos mostrado que tienen distintas conductas de afrontamiento al estrés. La administración de mifepristona, un antagonista del receptor de glucocorticoides produjo cambios diferenciales en la tigmotaxis y en el número de cruces del cuadro central, lo que refuerza las diferencias conductuales como respuesta al estrés que se han descrito en nuestro modelo y lo que indicaría que esta reactividad diferente puede ser la base de la respuesta a la administración de fluoxetina.

11.2 Efecto de la administración de distintas dosis de desipramina e imipramina en ratas HY y LY intactas, sometidas a la prueba de nado forzado.

La administración de desipramina en ratas de alto- y bajo-bostezo intactas, tuvo un efecto significativo dependiente de la dosis; esto ya que la administración de 10 mg/Kg de desipramina aumentó el tiempo de nado y disminuyó el tiempo de inmovilidad en la sublínea LY; mientras que, la dosis de 20 mg/Kg de desipramina aumentó el tiempo de escalamiento de ambas sublíneas, sugiriendo que el escalamiento se produce ante niveles altos de catecolaminas. En las ratas de bajo-bostezo la dosis de 10 mg/Kg de desipramina disminuyó el tiempo de la conducta de inmovilidad en un 61%. Por otro lado, en las ratas de alto-bostezo la dosis de 20 mg/Kg de este antidepresivo disminuyó el tiempo de inmovilidad en un 62% (véase Figura 31).

Resulta importante destacar que, la prueba de nado forzado nos permite discernir entre distintas clases de antidepresivos, particularmente aquellas que tienen como blanco el sistema serotoninérgico, de las que actúan sobre el sistema noradrenérgico (Lucki, 1997), los primeros incrementan el tiempo de nado, mientras que los segundos aumentan el tiempo de escalamiento (Detke y cols., 1995). Esto podría explicar porque tanto en las

ratas de alto-bostezo, como en las de bajo-bostezo obtuvimos que, la dosis más alta de desipramina incrementó significativamente el tiempo de escalamiento.

La desipramina, además de tener un efecto inhibiendo los transportadores de noradrenalina y de serotonina, también se ha descrito que es un antagonista débil de los receptores β adrenérgicos tipo 2 (Matsumoto y cols., 1994; Sapena y cols., 1996).

López-Rubalcava y Lucki (2000), mostraron que la desipramina produjo una disminución en el tiempo de la conducta de inmovilidad y un aumento en la conducta de escalamiento con fluoxetina o con desipramina, mientras que este antidepresivo tricíclico solo aumentó el tiempo de nado de las ratas Wistar-Kyoto (López-Rubalcava y Lucki, 2000). Este resultado es similar al que obtuvimos en el presente trabajo, ya que la dosis de 10 mg/Kg de desipramina tuvo efectos únicamente en la sublínea LY, mientras que la dosis de 20 mg/Kg incrementó el escalamiento de ambas sublíneas.

Will y colaboradores (2003), seleccionaron ratas Wistar-Kyoto por su tiempo de inmovilidad durante la prueba de nado forzado, teniendo dos subgrupos de animales, los “Wistar-Kyoto más inmóviles (WMI, de sus siglas en inglés)” y los “Wistar-Kyoto menos inmóviles (WLI, de sus siglas en inglés)”; estos animales fueron sometidos nuevamente a la prueba de nado forzado tratados con 10 mg/Kg de desipramina que disminuye drásticamente el tiempo de inmovilidad en las ratas WMI, es decir en aquellas que de manera basal presentaban conductas similares a la depresión en la prueba de nado forzado; mientras que las ratas WLI no tuvieron una respuesta significativa a este fármaco (Will y cols., 2003). Estos resultados refuerzan la idea de que sujetos con distintos estilos de afrontamiento al estrés pueden presentar también distintas respuestas a los antidepresivos (Piras y cols., 2010; Veenema y cols., 2004).

El inicio del mecanismo por el cual la desipramina ejerce sus efectos antidepresivos es el bloqueo del transportador de noradrenalina (See y cols., 1992); esto seguido de cambios en la activación de los receptores β -adrenérgicos (Frazer y Conway, 1984; Ordway y cols., 1988; Duncan y cols., 1993), la desensibilización de los receptores

adrenérgicos presinápticos α -2 (Sacchetti y cols., 2001) y la regulación a la baja del transportador de noradrenalina (Weinshenker y cols., 2002).

La relación entre los receptores β -adrenérgicos y la actividad antidepresiva de la desipramina ha sido ampliamente descrita. Kitada y colaboradores en 1983 mostraron que la actividad de los receptores β 1 tiene un efecto inhibitorio en la acción de la desipramina, reduciendo la actividad presináptica de las neuronas noradrenérgicas en el cerebro de rata (Kitada y cols., 1983); además se ha descrito que la administración crónica de desipramina puede alterar la sensibilidad de estos receptores noradrenérgicos (Minneman y cols., 1979). Aunado a lo anterior, se ha mostrado que la desipramina, similar a fármacos inhibidores de la recaptura de noradrenalina, tiene un efecto similar al agonista β adrenérgico, isoproterenol, en una prueba de discriminación entre drogas, lo que indicaría que los receptores adrenérgicos desempeñan un papel en la mediación de los efectos de la desipramina (Crissman y cols., 2001; Crissman y O'Donnell, 2002).

La participación de los receptores adrenérgicos en la función de la desipramina es relevante en el laboratorio, ya que la administración de propranolol retrasó el aprendizaje tanto de sujetos de bajo-bostezo como de la cepa Sprague-Dawley, mientras que solo la administración de una dosis alta tuvo efecto en los sujetos de alto-bostezo, lo que, aunado a nuestros resultados, indicaría una diferencia en la sensibilidad de los receptores adrenérgicos en nuestras dos sublíneas.

La administración de tres dosis de imipramina produjo cambios estadísticamente significativos únicamente en las ratas de alto bostezo, incrementando el tiempo de escalamiento en el grupo administrado con 20 mg/Kg de este antidepresivo.

Como se ha mencionado anteriormente, Detke y colaboradores (1996) describieron que la prueba de nado forzado nos permite distinguir entre distintas clases de antidepresivos, ya que aquellos que tienen como blanco farmacológico a la serotonina incrementan la duración de la conducta de nado, mientras que aquellos que mejoran la transmisión noradrenérgica aumentan selectivamente el escalamiento (Detke y cols., 1996); como observamos en este trabajo con las ratas HY.

Se ha descrito que la actividad metabólica de la imipramina depende de la especie y de la cepa utilizada (Dingell y cols., 1964; Jori y cols., 1970), lo cual ha resultado en efectos paradójicos con la administración de este fármaco (Abel y Hannigan, 1994). Lahmame y colaboradores (1997) mostraron que la administración aguda de 15 mg/Kg de imipramina a las ratas Wistar-Kyoto no produjo efectos antidepresivos, y la administración crónica de imipramina tuvo efectos significativos menores, comparados con los obtenidos en las ratas Sprague-Dawley y en las ratas noruegas marrones. Estos autores mencionan que las modificaciones de los receptores noradrenérgicos y serotoninérgicos son similares en los tres grupos estudiados, luego de la administración de imipramina por lo que la ausencia de efecto en las ratas Wistar-Kyoto podría no estar relacionada con estos sistemas y deberse a su perfil genético (Lahmame y cols., 1997).

Si bien la imipramina es un antidepresivo con acción principalmente sobre los transportadores de serotonina, a dosis elevadas presenta una mayor afinidad por el transportados de noradrenalina, lo que podría favorecer el escalamiento (Shirose y cols., 2024). En este sentido, se ha demostrado que los sujetos con mayor resiliencia al estrés presentan una mayor capacidad de reclutamiento del sistema noradrenérgico en regiones como la corteza prefrontal y el hipocampo, lo que contribuye a un afrontamiento activo frente a situaciones adversas (Southwick y cols., 1999; Morilak y cols., 2005). Así, el perfil conductual resiliente de las ratas HY podría explicar que, en presencia de una estimulación farmacológica del sistema noradrenérgico como la inducida por la imipramina a dosis altas, se potencie la conducta de escalamiento.

Es importante mencionar que, se ha demostrado que los antidepresivos en general pueden tener efectos diferentes en algunos pacientes, dependiendo de la severidad de los síntomas, e incluso de si el individuo es un sujeto sano (Fava, 2003; Trivedi y cols., 2006). En este aspecto, se ha descrito que, por ejemplo, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina confieren notables mejoras cognitivas a las personas que padecen trastornos depresivos, específicamente en la capacidad de atención y en la memoria; mientras que, en las personas que no presentan ningún síntoma de depresión, la administración de antidepresivos no produce ninguna mejora en el funcionamiento cognitivo (Prado y cols, 2018). Aunado a esto, en un metaanálisis realizado por Ma

(2015), se describió que, en pacientes sanos, los antidepresivos pueden producir una reducción de la respuesta a las emociones positivas en el núcleo accumbens, el putamen, la corteza prefrontal medial y el mesencéfalo, lo que podría indicar que existen distintos mecanismos neuropsicológicos y farmacológicos que subyacen a los efectos de los antidepresivos en sujetos sanos y con depresión (Ma, 2015).

11.3 Efecto de la orquiectomía bilateral y de la administración de fluoxetina y desipramina en ratas HY y LY, sometidas a la prueba de nado forzado.

La orquiectomía bilateral produjo un claro efecto en ambas sublíneas, manifestado por una disminución en el tiempo de nado y un incremento en la inmovilidad en la prueba de nado forzado. Estos hallazgos concuerdan con evidencia previa que demuestra que la privación de andrógenos se asocia con un aumento de conductas similares a la depresión en roedores (Bonilla-Jaime y cols., 2010). Se ha descrito que la testosterona ejerce efectos moduladores sobre la neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica en regiones cerebrales clave para la regulación del estado de ánimo, como el hipocampo y el núcleo accumbens, favoreciendo conductas activas de afrontamiento al estrés (Ren y cols., 2024; Atwi y cols., 2016), por lo que la reducción drástica en los niveles de testosterona tras la orquiectomía puede contribuir al aumento de conductas pasivas como la inmovilidad. En este sentido, el efecto observado en las ratas de alto y bajo bostezo refuerza la importancia de los andrógenos en la modulación de las conductas relacionadas con la depresión y su papel protector frente al desarrollo de conductas depresivas.

La administración subcrónica de 20 mg/Kg de fluoxetina a los sujetos de alto-bostezo con orquiectomía bilateral, incrementó de manera significativa el tiempo de nado, disminuyó el tiempo de inmovilidad y aumentó la latencia al primer episodio de inmovilidad, mostrando que la administración de fluoxetina en animales intactos, con una dosis de 10 mg/Kg, también tiene un efecto mayor en los sujetos de la sublínea HY. Nuestros resultados muestran que hay un efecto antidepresivo de este inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina, independientemente de la disminución en los niveles de testosterona, en la sublínea HY, la cual es resiliente a estresores.

Dado que la fluoxetina es el inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina más empleado en el mundo, es un control farmacológico de la actividad antidepresiva para comparar los efectos de nuevas sustancias con potencial actividad antidepresiva en la prueba de nado forzado (Rosas-Sánchez y cols., 2022).

Similar a nuestros resultados con la sublínea LY, la administración de fluoxetina en sujetos con orquiectomía, Martínez-Mota y Fernández-Guasti (2004) mostraron que la orquiectomía bilateral bloqueó el efecto antidepresivo de una dosis alta de la fluoxetina en ratas Wistar, lo que indicaría la importancia de esta hormona en la modulación de los efectos de algunas clases de antidepresivos. Estos autores atribuyen la ausencia de acción antidepresiva de la fluoxetina en sujetos castrados en base a la interacción de la testosterona y el sistema serotoninérgico (Martínez-Mota y Fernández-Guasti, 2004). De hecho, se ha mostrado que la orquiectomía reduce los niveles de serotonina en áreas cerebrales como el hipotálamo y el hipocampo (Bitar y cols., 1991), estructuras cerebrales involucradas en la biogénesis de la depresión. Aunado a esto, la orquiectomía produce una disminución en los niveles de serotonina, de la enzima triptófano hidroxilasa y en la expresión de los receptores 5-HT_{1A} en el núcleo del rafé dorsal (Han y cols., 2018).

La orquiectomía también disminuye los niveles del ARNm del transportador de serotonina en el núcleo dorsal del rafé, y en los sitios de unión en este mismo núcleo y en el núcleo arcuato en el sistema mesolímbico (Fink y cols., 1999; McQueen y cols., 1999).

Por otra parte, en este trabajo hemos observado que la fluoxetina tiene un efecto significativo en las ratas HY con orquiectomía bilateral, aumentando el tiempo de nado y disminuyendo el tiempo de inmovilidad. En el trabajo de Shao y colaboradores (2020), mostraron que en ratones con orquiectomía administrados dos semanas antes, la venlafaxina, un inhibidor de la recaptura de serotonina-noradrenalina, disminuyó el tiempo de inmovilidad de estos sujetos en la prueba de suspensión de la cola; atribuyendo la disminución de los niveles de testosterona por un periodo corto como el responsable de este efecto al inicio de un déficit de andrógenos (Shao y cols., 2020). De manera similar, en el presente trabajo se administró la fluoxetina dos semanas después de la orquiectomía por lo que el efecto antidepresivo obtenido en las ratas de alto-bostezo

puede estar relacionada con el hecho de que, en esta sublínea la disminución de testosterona durante esas primeras dos semanas sea el que produzca la disminución en la conducta de inmovilidad.

Dado que la orquiectomía es un procedimiento que tiene efectos en el sistema serotoninérgico y que es capaz de cambiar la respuesta de los sujetos a los antidepresivos, y que en nuestras sublíneas después de la castración respondieron de manera diferida a la administración de fluoxetina, ya que disminuyó de manera significativa el tiempo de inmovilidad de las ratas de alto-bostezo y no tuvo un efecto significativo en esta conducta en las ratas de bajo-bostezo. En futuros trabajos con estas sublíneas se realizarán estudios bioquímicos o genéticos para dilucidar si existen diferencias en los receptores y/o en la señalización serotoninérgica.

La administración de 10 mg/Kg de desipramina, un antidepresivo tricíclico tuvo un efecto antidepresivo tanto en los sujetos de la sublínea HY, como en los de la sublínea LY con orquiectomía bilateral; porque produjo un aumento significativo en el tiempo de nado y disminuyó el tiempo de inmovilidad. Estos resultados muestran que, la sublínea LY, que no respondió a la fluoxetina, debe ser más sensible a la acción de antidepresivos más específicos, que actúan también en los transportadores y receptores de la noradrenalina, como lo es la desipramina.

La desipramina, al igual que otros antidepresivos tricíclicos, es un potente inhibidor de la recaptura de serotonina y noradrenalina; específicamente la desipramina es un antidepresivo tricíclico de aminas secundarias que son inhibidores más potentes de la recaptura de noradrenalina que los otros antidepresivos de esta clase (Ordway y cols., 2005). Esta especificidad y potencia de la desipramina puede ser la causa del efecto antidepresivo en los sujetos de ambas sublíneas. Aunado a lo anterior, en el estudio de Bernardi (1989) se mostró con una dosis de 20 mg/Kg de desipramina disminuyó significativamente el tiempo de inmovilidad en ratones castrados, proponiendo que la testosterona puede tener un papel permisivo en la actividad de unión a los receptores y por la acción de los antidepresivos tricíclicos (Bernardi y cols., 1989).

Lo anterior podría indicar que la abolición en los niveles de testosterona en las ratas HY y LY está afectando de manera distinta al sistema noradrenérgico y su respuesta a la desipramina ya que, similar a lo que sucede con el sistema serotoninérgico, la orquiectomía también altera a la señalización noradrenérgica, este procedimiento incrementa el número de transportadores de noradrenalina en la corteza frontal (Shang y Dluzen, 2002). Por otra parte, Díaz (2024) mostró que las ratas LY son más sensibles al efecto del propranolol, un bloqueador no selectivo de los receptores β adrenérgicos; ya que al ser administradas con este bloqueador y posteriormente ser sometidas a una prueba de memoria, en el laberinto de Barnes, la etapa de aprendizaje se alteró por la administración de propranolol, que indicaría que existen alteraciones en la señalización noradrenérgica de la sublínea de bajo-bostezo, lo que podría ser la causa del cambio en la inmovilidad.

De manera interesante, observamos que en las ratas de bajo bostezo orquiectomizadas, la dosis de 10 mg/Kg de desipramina aumentó el tiempo de nado, lo que podría estar explicado por la acción principal de este fármaco sobre la transmisión noradrenérgica (Woolf y cols., 2007). La desipramina, al ser un inhibidor más selectivo y potente de la recaptura de noradrenalina que de serotonina, puede compensar en mayor medida las alteraciones inducidas por la privación de andrógenos en estas ratas (Ordway y cols., 2003). En este sentido, se ha reportado que la orquiectomía modifica la señalización noradrenérgica, aumentando el número de transportadores de noradrenalina en la corteza frontal (Meyers y Kritzer, 2009), lo que podría hacer a las ratas LY particularmente sensibles a los efectos de fármacos que potencian la neurotransmisión en este sistema. Considerando que las ratas LY presentan una vulnerabilidad basal al estrés y posibles alteraciones en la señalización adrenérgica (Díaz, 2024), es posible que la desipramina ejerza un efecto en esta sublínea tras la orquiectomía, lo que se refleja en la reducción de la inmovilidad y el incremento del tiempo de nado en la prueba de nado forzado.

11.4 Morfología de neuronas CA1 de hipocampo y de núcleo accumbens de ratas HY y LY administradas con fluoxetina.

En el presente trabajo analizamos la morfología de neuronas CA1 del hipocampo ventral y el núcleo accumbens, esto mediante la técnica Golgi-Cox y mediante el análisis de Sholl para los distintos niveles de dendritas; con estos análisis obtuvimos que las neuronas CA1 de las ratas de alto-bostezo administradas con 20 mg/Kg de fluoxetina, muestran una mayor arborización dendrítica basolateral, que las ratas de bajo-bostezo administradas con fluoxetina; esto en el área más proximal al soma de las neuronas.

Las estructuras que seleccionamos para el análisis, el área CA1 del hipocampo ventral y el núcleo accumbens, pueden presentar alteraciones como efecto y consecuencia del desarrollo de depresión, modificaciones que pueden disminuir con el uso de antidepresivos.

Se ha descrito que en el árbol apical de las neuronas CA1, las principales entradas sinápticas provienen de la capa III de la corteza entorrinal, mientras que el árbol basolateral recibe entradas sinápticas principalmente de las neuronas CA3 (Cutsuridis y Wennekens., 2009). En las neuronas CA3, la corteza entorrinal proyecta a regiones distales del árbol apical, mientras que al árbol basolateral llegan conexiones provenientes de otras neuronas CA3 denominadas entradas autoasociativas, estas entradas también inervan al árbol apical (Andersen y cols., 2007; véase Figura 45). Esta diferencia en las proyecciones en los distintos árboles dendríticos es un factor importante para los cambios que se pueden presentar en cada uno de estos.

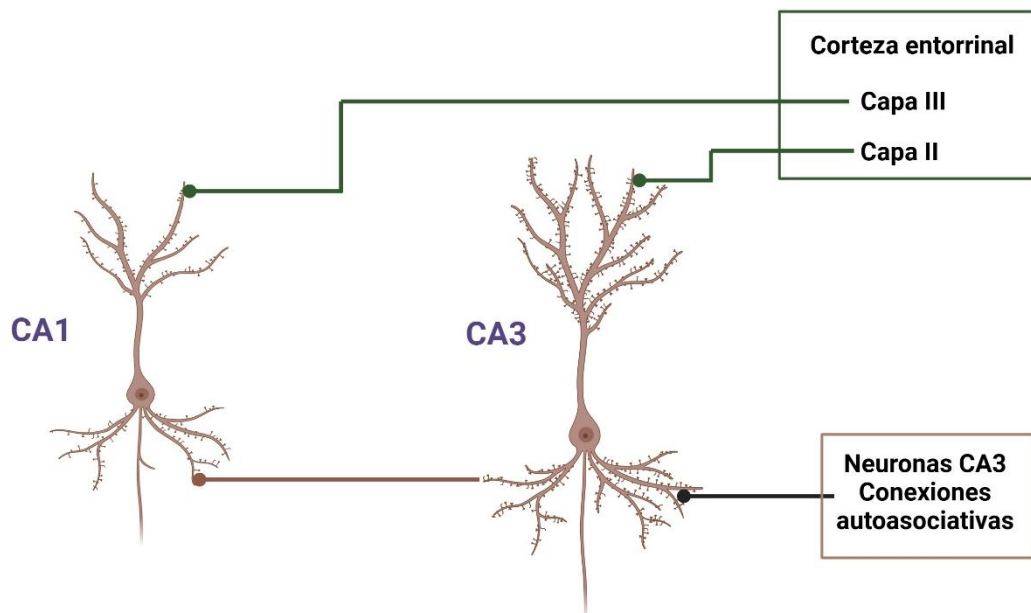


Figura 45. Organización de las proyecciones a los árboles dendríticos de las neuronas CA1 y CA3 del hipocampo. La capa III de la corteza entorrinal envía proyecciones hacia el árbol apical de las neuronas CA1, mientras que, el árbol basolateral recibe entradas sinápticas de las neuronas CA3. La capa II de la corteza entorrinal proyecta a regiones distales del árbol apical de las neuronas CA3, mientras que al árbol basolateral llegan conexiones provenientes de otras neuronas CA3 denominadas entradas autoasociativas (Creado con Biorender.com).

Se ha descrito que el núcleo accumbens funciona como un centro integrador de información de los sistemas límbicos y motor (Shiflett y Balleine, 2010); y recibe proyecciones de regiones del mesencéfalo que liberan dopamina, regiones implicadas en la emoción, como la amígdala (van Huijstee y Mansvelder, 2015), regiones motoras, como el globo pálido, y regiones implicadas en la memoria, como el hipocampo (Scofield y cols., 2016; DeFrance y cols., 1985). Estas conexiones muestran que el núcleo accumbens es crucial en el desarrollo de síntomas de depresión (Russo y Nestler, 2013).

En general, se ha descrito que los antidepresivos que tienen como blanco farmacológico a los sistemas monoaminérgicos promueven la proliferación celular y la supervivencia de nuevas neuronas en el hipocampo tanto de ratas como en ratones (Encinas y cols., 2006; Malberg y cols., 2000).

En particular, Popova y colaboradores (2017) mostraron que la administración crónica de fluoxetina facilita la potenciación a largo plazo en la corteza cerebral, el hipocampo y la

amígdala basolateral, lo que a su vez incrementa la expresión de proteínas sinaptogénicas lo que en conjunto promueve cambios en conductas que dependen del hipocampo (Popova y cols., 2017). Aunado a esto, Padilla y colaboradores (2011) describieron en un modelo genético de susceptibilidad al estrés, que la fluoxetina promueve cambios metabólicos en la señalización entre la corteza prefrontal y el hipocampo y está relacionado con la respuesta antidepresiva que se muestra en su modelo expuesto a la prueba de nado forzado (Padilla y cols., 2011); y en un modelo animal de depresión, ratas Sprague-Dawley con bulbectomía olfatoria, Norrholm y Ouimet (2001) demostraron que la amitriptilina, un antidepresivo tricíclico, revierte la disminución de las espinas dendríticas producida por la bulbectomía, en las neuronas CA1, CA3 y del giro dentado, estos autores mencionan que los niveles de glucocorticoides elevados en algunos modelos de depresión interactúa con la transmisión serotoninérgica, particularmente con el receptor 5-HT₂, para producir los cambios que se obtienen en la densidad de espinas dendríticas (Norrholm y Ouimet, 2001).

Estos cambios en la plasticidad sináptica se han relacionado con que el hipocampo está densamente inervado por fibras serotoninérgicas y la mayoría de los subtipos de receptores 5-HT se encuentran presentes en esta estructura (Ciranna, 2006). Adicionalmente los efectos positivos de los antidepresivos pueden estar mediados por el aumento de la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro y la neurogénesis en los circuitos hipocampales (O'Leary y Cryan, 2014; Pittenger y Duman, 2007).

Aunado a lo anterior, el incremento en la arborización dendrítica apical observado en las neuronas CA1 del hipocampo y en el núcleo accumbens sugiere que este antidepresivo promueve mecanismos de plasticidad estructural incluso en condiciones de privación androgénica. Estudios previos han mostrado que la fluoxetina incrementa la complejidad dendrítica y el número de espinas sinápticas en neuronas hipocampales, efecto asociado con un aumento en la expresión de BDNF (O'Leary y cols., 2009; Chen y cols., 2001) y en la activación de la vía de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK; Qi y cols., 2008). De manera similar, se ha reportado que la estimulación serotoninérgica favorece la remodelación de la arborización dendrítica en el núcleo accumbens, estructura clave en la regulación de la motivación y la recompensa, mediante

la modulación de interneuronas GABAérgicas y la activación de receptores 5-HT1B y 5-HT2A (Christoffel y cols., 2011; Bessa y cols., 2013). Estos hallazgos sugieren que el aumento de la complejidad dendrítica inducido por fluoxetina podría contribuir a la resiliencia conductual observada en la sublínea HY, al facilitar la conectividad sináptica en circuitos hipocampales y mesolímbicos implicados en la regulación del estado de ánimo y en la respuesta al estrés; lo cual puede a su vez estar relacionado con una diferencia en la señalización serotoninérgica entre ambas sublíneas que se han reproducido por más de 100 generaciones de manera isogénica, a lo largo de 35 años, lo que implica alta isogenicidad.

Por último, estos resultados, aunado a estudios previos con nuestro modelo, indica que existen diferencias en la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica de las ratas HY y LY; por lo que en futuros trabajos se analizarán otros fármacos antidepresivos específicos inhibidores noradrenérgicos, así como el análisis de receptores serotoninérgicos y noradrenérgicos de las sublíneas.

11.5 Limitaciones del estudio

Los resultados obtenidos en el presente trabajo aportan evidencia relevante sobre la respuesta diferencial a los antidepresivos de sublíneas resilientes y susceptibles al estrés, sin embargo, es importante reconocer ciertas limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los hallazgos.

Aunque las sublíneas de alto y bajo bostezo representan un modelo útil para estudiar la variabilidad en la respuesta a los antidepresivos, los resultados, como ocurre con otros modelos, no pueden extrapolarse de manera directa a la fisiopatología de la depresión en humanos, dado que este trastorno es multifactorial y en su desarrollo influyen componentes sociales, psicológicos y ambientales que no están presentes en los modelos animales. Y, por otra parte, la evaluación del comportamiento depresivo se basó principalmente en la prueba de nado forzado, la cual, aunque ampliamente utilizada, ha sido objeto de debate respecto a su validez como modelo de este trastorno ya que no refleja de manera integral todas las dimensiones del trastorno depresivo, como la anhedonia o las alteraciones vegetativas.

Asimismo, la manipulación hormonal se limitó a la orquiectomía bilateral, sin evaluar otras condiciones endocrinas relevantes. Esta restricción podría limitar el alcance de las conclusiones sobre el papel de los andrógenos en la respuesta diferencial a los tratamientos, pues no es posible determinar si los efectos observados se deben únicamente a la ausencia de hormonas sexuales o si existiría una modulación más compleja en presencia de diferentes niveles hormonales.

Por último, el análisis morfológico se centró en regiones específicas, principalmente el hipocampo ventral y el núcleo accumbens, lo cual restringe el entendimiento global de los cambios estructurales inducidos por los antidepresivos y su relación con los efectos conductuales.

En conjunto, estas limitaciones muestran la necesidad de futuros estudios que incluyan un diseño experimental más amplio, con pruebas conductuales y manipulaciones endocrinas diversas y, un análisis morfológico que abarque múltiples regiones cerebrales. De esta manera se podría profundizar en la comprensión de los mecanismos que median la respuesta diferencial a los antidepresivos en estas sublíneas y acercar los resultados preclínicos a la complejidad de la depresión en humanos.

12. Conclusiones

En el presente trabajo se analizó la respuesta a diferentes antidepresivos en ratas de alto y bajo bostezo (HY y LY), tanto intactas como orquiectomizadas, con el propósito de evaluar el papel del estatus hormonal y de los transportadores de catecolaminas en la modulación de la conducta similar a la depresión y de la plasticidad neuronal.

Los resultados muestran que la respuesta a los antidepresivos en ratas de las sublíneas HY y LY está modulada tanto por la clase de fármaco como por la dosis administrada y el estatus hormonal. En particular, la fluoxetina evidenció efectos diferenciales: a dosis altas (20 mg/kg) redujo la inmovilidad en ratas HY orquiectomizadas, mientras que a dosis intermedias (10 mg/kg) incrementó el tiempo de nado en ambas sublíneas intactas, aunque solo disminuyó significativamente la inmovilidad en las LY intactas. Por otra parte, la desipramina (10 mg/kg) fue efectiva en reducir la inmovilidad tanto en HY como en LY orquiectomizadas, así como en LY intactas, lo que sugiere un perfil de acción más amplio.

Además, el hallazgo de una mayor arborización dendrítica en el hipocampo ventral de ratas HY orquiectomizadas tratadas con fluoxetina refuerza la relevancia de los cambios plásticos en esta región como un correlato estructural de la respuesta terapéutica.

Estos resultados resaltan la importancia de considerar la interacción entre predisposición biológica, estatus hormonal y mecanismos de acción de cada antidepresivo para explicar la variabilidad en la eficacia del tratamiento, aportando evidencia valiosa para avanzar hacia estrategias más personalizadas en el tratamiento de la depresión, donde la biología del individuo se considere un factor determinante en la selección del fármaco más adecuado.

13. Referencias.

Abel, E.L., Hannigan, J. H. (1994). The immobility response in the forced swim test: paradoxical effect of imipramine. *European Journal of Pharmacology*, **258**: 261–264.

Adli, M., Baethge, C., Heinz, A., Langlitz, N., Bauer, M. (2005). Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **255**: 387–400.

Agabio, R., Trogu, E., Pani, P. P. (2018). Antidepressants for the treatment of people with co-occurring depression and alcohol dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, **4**: CD008581.

Alboni, S., Van Dijk, R. M., Poggini, S., Milior, G., Perrotta, M., Drenth, T., Brunello, N., Wolfer, D. P., Limatola, C., Amrein, I., Cirulli, F., Maggi, L., Branchi, I. (2015). Fluoxetine effects on molecular, cellular and behavioral endophenotypes of depression are driven by the living environment. *Molecular Psychiatry*, **22**: 552–561.

Amaral, D. G., Insausti, R. (1990). Hippocampal Formation. En *The Human Nervous System*. 3ra ed por Mai J.K y Paxinos G. Academic Press, 711–755.

Amaral, D. G., Witter, M. P. (1989). The three-dimensional organization of the hippocampal formation: A review of anatomical data. *Neuroscience*, **31**: 571–591.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders dsm-5*. 5a ed. American Psychiatric Association.

Amiaz, R., Seidman, S. N. (2008). Testosterone and depression in men. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, **15**: 278–283.

Andersen, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss, T., O'Keefe, J. (2007). *The hippocampus book*. 1ra ed. Oxford University Press. Nueva York, Estados Unidos de América.

Andolina, D., Maran, D., Valzania, A., Conversi, D., Puglisi-Allegra, S. (2013). Prefrontal/amygdalar system determines stress coping behavior through 5-HT/GABA connection. *Neuropsychopharmacology*, **38**: 2057–2067.

Ancelin, M. L., Carrière, I., Artero, S., Maller, J., Meslin, C., Ritchie, K., Ryan, J., Chaudieu, I. (2019). Lifetime major depression and grey-matter volume. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, **44**: 45–53.

Angold, A., Costello, E. J., Erkanli, A., Worthman, C. M. (1999). Pubertal changes in hormone levels and depression in girls. *Psychological Medicine*, **29**: 1043–1053.

Anisman, H., Zacharko, R.M. (1990). Multiple neurochemical and behavioral consequences of stressors: implications for depression. *Pharmacology & therapeutics*, **46**: 119–136.

Armario, A., Gavaldà, A., Martí, J. (1995). Comparison of the behavioural and endocrine response to forced swimming stress in five inbred strains of rats. *Psychoneuroendocrinology*, **20**: 879–890.

Armario A. (2021). The forced swim test: Historical, conceptual and methodological considerations and its relationship with individual behavioral traits. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **128**: 74–86.

Atwi, S., McMahon, D., Scharfman, H., MacLusky, N.J. (2016). Androgen Modulation of Hippocampal Structure and Function. *Neuroscientist*, **22**: 46–60.

Axelrod, J., Kopin, I. J. (1969). The Uptake, Storage, Release and Metabolism of Noradrenaline in Sympathetic Nerves. *Progress in Brain Research*, **31**: 21–32.

Bagot, R. C., Parise, E. M., Peña, C. J., Zhang, H. X., Maze, I., Chaudhury, D., Persaud, B., Cachope, R., Bolaños-Guzmán, C. A., Cheer, J., Deisseroth, K., Han, M. H., Nestler, E. J. (2015). Ventral hippocampal afferents to the nucleus accumbens regulate susceptibility to depression. *Nature Communications*, **6**: 1–8.

Bannerman, D. M., Rawlins, J. N. P., McHugh, S. B., Deacon, R. M. J., Yee, B. K., Bast, T., Zhang, W. N., Pothuizen, H. H. J., Feldon, J. (2004). Regional dissociations within the hippocampus—memory and anxiety. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **28**: 273–283.

Belmaker, R. H., Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *The New England Journal of Medicine*, **358**: 55–68.

Benca, R. M., Overstreet, D. E., Gilliland, M. A., Russell, D., Bergmann, B. M., Obermeyer, W. H. (1996). Increased basal REM sleep but no difference in dark induction or light suppression of rem sleep in flinders rats with cholinergic supersensitivity. *Neuropsychopharmacology*, **15**: 45–51.

Berger, M., Gray, J. A., Roth, B. L. (2009). The expanded biology of serotonin. *Annual Review of Medicine*, **60**: 355–366.

Bernardi, M., Genedani, S., Tagliavini, S., Bertolini, A. (1989). Effect of castration and testosterone in experimental models of depression in mice. *Behavioral Neuroscience*, **103**: 1148–1150.

Berridge, C. W. (2008). Noradrenergic modulation of arousal. *Brain Research Reviews*, **58**: 1–17.

Berridge, C. W., Waterhouse, B. D. (2003). The locus coeruleus-noradrenergic system: Modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Research Reviews*, **42**: 33–84.

Berton, O., McClung, C. A., DiLeone, R. J., Krishnan, V., Renthal, W., Russo, S. J., Graham, D., Tsankova, N. M., Bolanos, C. A., Rios, M., Monteggia, L. M., Self, D. W., Nestler, E. J. (2006). Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science*, **311**: 864–868.

Bessa, J. M., Morais, M., Marques, F., Pinto, L., Palha, J. A., Almeida, O.F., Sousa, N. (2013). Stress-induced anhedonia is associated with hypertrophy of medium spiny neurons of the nucleus accumbens. *Translational Psychiatry*, **3**: e266.

Bhagwagar, Z., Rabiner, E. A., Sargent, P. A., Grasby, P. M., Cowen, P. J. (2004). Persistent reduction in brain serotonin_{1A} receptor binding in recovered depressed men measured by positron emission tomography with [¹¹C]WAY-100635. *Molecular Psychiatry*, **9**: 386–392.

Bhasin, S., Brito, J. P., Cunningham, G. R., Hayes, F. J., Hodis, H. N., Matsumoto, A. M., Snyder, P. J., Swerdloff, R. S., Wu, F. C., Yialamas, M. A. (2018). Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **103**: 1715–1744.

Bitar, M. S., Ota, M., Linnoila, M., Shapiro, B. H. (1991). Modification of gonadectomy-induced increases in brain monoamine metabolism by steroid hormones in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology*, **16**: 547–557.

Boekhoudt, L., Wijbrans, E. C., Man, J. H. K., Luijendijk, M. C. M., de Jong, J. W., van der Plasse, G., Vanderschuren, L. J. M. J., Adan, R. A. H. (2018). Enhancing excitability of dopamine neurons promotes motivational behavior through increased action initiation. *European Neuropsychopharmacology*, **28**: 171–184.

Bogdanova, O. V., Kanekar, S., D'Anci, K. E., Renshaw, P. F. (2013). Factors influencing behavior in the forced swim test. *Physiology and Behavior*, **118**: 227–239.

Bon-chu, C., Meng-Chun, H. (2002). Androgen biosynthesis and degradation. En *Androgens and Androgen Receptor*. 1ra ed por Chang, C. Springer, 1–15.

Bonilla-Jaime, H., Limón-Morales, O., Arteaga-Silva, M., Hernández-González, M., Guadarrama-Cruz, G., Alarcón-Aguilar, F., Vázquez-Palacios, G. (2010). Orchiectomy modifies the antidepressant-like response of nicotine in the forced swimming test. *Physiology & Behavior*, **101**: 456–461.

Borsini, F., Meli, A. (1988). Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology*, **94**: 147-160.

Bravo, D.A (2020). Evaluación de la depresión en ratas de alto y bajo bostezo. Rol de los inhibidores de la recaptura de la serotonina. Tesis de Maestría en Ciencias Fisiológicas. Instituto de Fisiología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. 93 páginas.

Brodie, B.B., Shore, P.A. (1957). A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **66**: 631-642.

Brook C.G., Marshall N.J. (1996) Reproductive endocrinology. En *Essential Endocrinology*, 3a ed por Laycock J.F., Wise P. Oxford University Press, 99-100.

Breslau, N., Davis, G. C., Andreski, P., Peterson, E. L., Schultz, L. R. (1997). Sex differences in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, **54**: 1044–1048.

Bruzos-Cidón, C., Miguelez, C., Rodríguez, J. J., Gutiérrez-Lanza, R., Ugedo, L., Torrecilla, M. (2014). Altered neuronal activity and differential sensitivity to acute antidepressants of locus coeruleus and dorsal raphe nucleus in Wistar Kyoto rats: A comparative study with Sprague Dawley and Wistar rats. *European Neuropsychopharmacology*, **24**: 1112–1122.

Cabib, S., Puglisi-Allegra, S. (2012). The mesoaccumbens dopamine in coping with stress. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **36**: 79–89.

Campbell, S., Macqueen, G. (2004). The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, **29**: 417–426.

Can, A., Dao, D.T., Terrillion, C.E., Piantadosi, S.C., Bhat, S., Gould, T.D. (2012). The tail suspension test. *Journal of Visualized Experiments*, **28**: e3769

Chang, N. T., Su, T. C. (2019). Investigating the association between familial hypercholesterolemia and perceived depression. *Atherosclerosis Supplements*, **36**: 31–36.

Charney, D. S. (2004). Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *The American Journal of Psychiatry*, **161**: 195–216.

Chaouloff, F., Berton, O., Aquerre, S., Hay, M., Mormede, P. (1997). Effects of food deprivation on midbrain 5-HT_{1A} autoreceptors in Lewis and SHR rats. *Neuropharmacology*, **36**: 483–488.

Chaudhury, D., Liu, H., Han, M. H. (2015). Neuronal correlates of depression. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **72**: 4825–4848.

Chiriboga, D. A., Black, S. A., Aranda, M., Markides, K. (2002). Stress and depressive symptoms among Mexican American elders. *The Journals of Gerontology*, **57**: 559–568.

Chiriță, A. L., Gheorman, V., Bondari, D., Rogoveanu, I. (2015). Current understanding of the neurobiology of major depressive disorder. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, **56**: 651–658.

Christoffel, D.J., Golden, S.A., Russo, S.J. (2011). Structural and synaptic plasticity in stress-related disorders. *Reviews in the neurosciences*, **22**: 535–549.

Chu, A., Wadhwa, R. (2023). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. En *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Ciranna L. (2006). Serotonin as a modulator of glutamate- and GABA-mediated neurotransmission: implications in physiological functions and in pathology. *Current Neuropharmacology*, **4**: 101–114.

Cleare, A., Pariante, C. M., Young, A. H., Anderson, I. M., Christmas, D., Cowen, P. J., Dickens, C., Ferrier, I. N., Geddes, J., Gilbody, S., Haddad, P. M., Katona, C., Lewis, G., Malizia, A., McAllister-Williams, R. H., Ramchandani, P., Scott, J., Taylor, D., Uher, R. (2015). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*, **29**: 459–525.

Cole, J., Costafreda, S. G., McGuffin, P., Fu, C. H. Y. (2011). Hippocampal atrophy in first episode depression: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Journal of Affective Disorders*, **134**: 483–487.

Collins, G. T., Eguibar, J. R. (2010). Neuropharmacology of yawning. En *The mystery of yawning in physiology and disease*. 1a ed por Walusinski, O. Karger Publishers, 90-106.

Commons, K.G., Cholanians, A.B., Babb, J.A., Ehlinger, D.G. (2017). The Rodent Forced Swim Test Measures Stress-Coping Strategy, Not Depression-like Behavior. *ACS Chemical Neuroscience*, **8**: 955–960.

Coppell, A. L., Pei, Q., Zetterström, T. S. (2003). Bi-phasic change in BDNF gene expression following antidepressant drug treatment. *Neuropharmacology*, **44**: 903–910.

Crissman AM, Makhay MM, O'Donnell JM (2001). Discriminative stimulus effects of centrally administered isoproterenol in rats: mediation by beta-1 adrenergic receptors. *Psychopharmacology*, **154**: 70–75.

Crissman, A. M., O'Donnell, J. M. (2002). Effects of antidepressants in rats trained to discriminate centrally administered isoproterenol. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **302**: 606–611.

Cruz-Pereira, J. S., Rea, K., Nolan, Y. M., O'Leary, O. F., Dinan, T. G., Cryan, J. F. (2020). Depression's unholy trinity: dysregulated stress, immunity, and the microbiome. *Annual Review of Psychology*, **71**: 49–78.

Cryan, J.F., Markou, A., Lucki, I. (2002). Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends in Pharmacological Sciences*, **23**: 238-245.

Cryan, J.F., Valentino, R.J., Lucki, I. (2005). Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **29**: 547-569.

Cui, L., Li, S., Wang, S., Wu, X., Liu, Y., Yu, W., Wang, Y., Tang, Y., Xia, M., Li, B. (2024). Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**: 1-32.

Cutler, S. E., Nolen-Hoeksema, S. (1991). Accounting for sex differences in depression through female victimization: Childhood sexual abuse. *Sex Roles*, **24**: 425–438.

Cutsuridis, V., Wennekers, T. (2009). Hippocampus, microcircuits and associative memory. *Neural Networks*, **22**: 1120–1128.

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**: 12796–12801.

Dahlström, A., Fuxe, K. (1964). Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia*, **20**: 398-399

Dai, W. S., Kuller, L. H., Laporte, R. E., Gutai, J. P., Falvo-gerard, L., Caggiula, A. (1981). The epidemiology of plasma testosterone levels in middle-aged men. *American Journal of Epidemiology*, **114**: 804–816.

D'Angio, M., Serrano, A., Driscoll, P., Scatton, B. (1988). Stressful environmental stimuli increase extracellular DOPAC levels in the prefrontal cortex of hypoemotional (Roman high-avoidance) but not hyperemotional (Roman low-avoidance) rats. An in vivo voltammetric study. *Brain Research*, **451**: 237–247.

de Kloet, C. S., Vermetten, E., Geuze, E., Kavelaars, A., Heijnen, C. J., Westenberg, H. G. M. (2006). Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. *Journal of Psychiatric Research*, **40**: 550–567.

Decaroli, M. C., Rochira, V. (2017). Aging and sex hormones in males. *Virulence*, **8**: 545–570.

DeFrance, J. F., Marchand, J. F., Sikes, R. W., Chronister, R. B., Hubbard, J. I. (1985). Characterization of fimbria input to nucleus accumbens. *Journal of Neurophysiology*, **54**: 1553–1567.

Delgado, P. L., Charney, D. S., Price, L. H., Aghajanian, G. K., Landis, H., Heninger, G. R. (1990). Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Archives of General Psychiatry*, **47**: 411–418.

De La Garza, R., Mahoney, J. J. (2004). A distinct neurochemical profile in WKY rats at baseline and in response to acute stress: implications for animal models of anxiety and depression. *Brain Research*, **1021**: 209–218.

Dennis, R. L., Chen, Z. Q., Cheng, H. W. (2008). Serotonergic Mediation of Aggression in High and Low Aggressive Chicken Strains. *Poultry Science*, **87**: 612–620.

Deseyve, C., Domingues, A. V., Carvalho, T. T. A., Armada, G., Correia, R., Vieitas-Gaspar, N., Wezik, M., Pinto, L., Sousa, N., Coimbra, B., Rodrigues, A. J., Soares-Cunha, C. (2024). Nucleus accumbens neurons dynamically respond to appetitive and aversive associative learning. *Journal of Neurochemistry*, **168**: 312–327.

Detke, M. J., Lucki, I. (1996). Detection of serotonergic and noradrenergic antidepressants in the rat forced swimming test: the effects of water depth. *Behavioural Brain Research*, **73**: 43–46.

Detke, M. J., Rickels, M., Lucki, I. (1995). Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology*, **121**: 66–72.

DeVane, C. L. (1994). Pharmacokinetics of the newer antidepressants: clinical relevance. *The American Journal of Medicine*, **97**: 13-23.

Díaz, L. (2019). Papel de los glucocorticoides en la consolidación de la memoria de las ratas de las de las sublíneas de alto y bajo bostezo. Tesis de Maestría en Ciencias Fisiológicas. Instituto de Fisiología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Díaz, L., (2024). Participación de la noradrenalina y los glucocorticoides en la consolidación y recuperación de la memoria de las sublíneas de ratas de alto y bajo bostezo. Tesis de Doctorado en Ciencias Fisiológicas. Instituto de Fisiología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. 200 páginas.

Díaz, L., Cortes, C., Ugarte, A., Trujillo, A., Eguibar, J. R. (2024). Differences in memory performance: The effects of sex and reproductive experience on object recognition memory in high- and low-yawning Sprague–Dawley rats. *Physiology and Behavior*, **288**: 114713.

Dingell, J. V., Sulser, F., Gillette, J. R. (1964). Species differences in the metabolism of imipramine and desmethyylimipramine (DMI). *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **143**: 14–22.

Dopheide, J. A. (2006). Recognizing and treating depression in children and adolescents. *American Journal of Health-System Pharmacy* **63**: 233–243.

Dorantes-Nieto, Á. (2019). Papel del cuidado materno en la conducta sexual masculina en ratas de alto (HY) y bajo (LY) bostezo y Sprague-Dawley. Tesis de Doctorado en

Ciencias Fisiológicas. Instituto de Fisiología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. 207 páginas.

Dorszewska, J., Prendecki, M., Oczkowska, A., Rozycka, A., Lianeri, M., Kozubski, W. (2013). Polymorphism of the COMT, MAO, DAT, NET and 5-HTT Genes, and Biogenic Amines in Parkinson's Disease. *Current Genomics*, **14**: 518–533.

Douma, S. L., Husband, C., O'Donnell, M. E., Barwin, B. N., Woodend, A. K. (2005). Estrogen-related mood disorders: reproductive life cycle factors. *ANS. Advances in Nursing Science*, **28**: 364–375.

Drevets, W. C. (2000a). Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Progress in Brain Research*, **126**: 413–431.

Drevets, W. C. (2000b). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry*, **48**: 813–829.

Drevets, W. C., Price, J. L., Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure and Function*, **213**: 93.

Duman, R. S., Aghajanian, G. K., Sanacora, G., Krystal, J. H. (2016). Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nature Medicine*, **22**: 238–249.

Duncan, G. E., Paul, I. A., Breese, G. R. (1993). Neuroanatomical differences in the rate of beta-adrenergic receptor adaptation after repeated treatment with imipramine. *Psychopharmacology Bulletin*, **29**: 401–407.

Durmusoglu, E., Ugurlu, O., Akan, S., Simsek, F., Kizilates, G., Kitis, O., Ozkul, B. A., Eker, C., Coburn, K. L., Gonul, A. S. (2018). Hippocampal shape alterations in healthy young women with familial risk for unipolar depression. *Comprehensive Psychiatry*, **82**: 7–13.

Egeland, M., Zunszain, P. A., Pariante, C. M. (2015). Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nature Reviews. Neuroscience*, **16**: 189–200.

Eguibar, J. R., Moyaho, A. (1997). Inhibition of Grooming by Pilocarpine Differs in High- and Low-Yawning Sublines of Sprague–Dawley Rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **58**: 317–322.

Encinas, J. M., Vaahtokari, A., Enikolopov, G. (2006). Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**: 8233–8238.

Engel, D. F., de Oliveira, J., Lopes, J. B., Santos, D. B., Moreira, E. L. G., Farina, M., Rodrigues, A. L. S., de Souza Brocardo, P., de Bem, A. F. (2016). Is there an association between hypercholesterolemia and depression? Behavioral evidence from the LDLr(-/-) mouse experimental model. *Behavioural Brain Research*, **311**: 31–38.

Erspamer, V., Vialli, M. (1937). Ricerche sul secreto delle cellule enterocromaffini. *Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia*, **51**: 357-363.

Fanselow, M. S., Dong, H. W. (2010). Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron* **65**: 7–19.

Faravelli, C., Lo Sauro, C., Lelli, L., Pietrini, F., Lazzeretti, L., Godini, L., Benni, L., Fioravanti, G., Alina Talamba, G., Castellini, G., Ricca, V. (2012). The role of life events and HPA axis in anxiety disorders: a review. *Current pharmaceutical design*, **18**: 5663–5674.

Fava M. (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, **53**: 649–659.

Feder, A., Nestler, E. J., Charney, D. S. (2009). Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nature Reviews. Neuroscience*, **10**: 446–457.

Feighner, J. P. (1999). Mechanism of Action of Antidepressant Medications. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **60**: 11411.

Felten, S. Y., Weyhenmeyer, J. A., Felten, D. L. (1984). Norepinephrine and serotonin in central autonomic nuclei in the spontaneously hypertensive rat and two normotensive control rats. *Brain Research Bulletin*, **13**: 437–441.

Fernández-Guasti, A., Olivares-Nazario, M., Reyes, R., Martínez-Mota, L. (2017). Sex and age differences in the antidepressant-like effect of fluoxetine in the forced swim test. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, **152**: 81–89.

Fernstrom, J. D., & Fernstrom, M. H. (2007). Tyrosine, phenylalanine, and catecholamine synthesis and function in the brain. *The Journal of Nutrition*, **137**.

Fierro, A. (2017). Efecto del estrés agudo en el ciclo de sueño-vigilia en un modelo de ansiedad. Tesis de Licenciatura en Psicología. Facultad de Psicología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Fierro-Rojas, A. (2020). Efectos de la ingesta de alcohol en el ciclo sueño-vigilia en un modelo de ansiedad. Tesis de Maestría en Ciencias Fisiológicas. Instituto de Fisiología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. 131 páginas.

Fink, G., Sumner, B., Rosie, R., Wilson, H., McQueen, J. (1999). Androgen actions on central serotonin neurotransmission: relevance for mood, mental state and memory. *Behavioural Brain Research*, **105**: 53–68.

Flugy, A., Gagliano, M., Cannizzaro, C., Novara, V., Cannizzaro, G. (1992). Antidepressant and anxiolytic effects of alprazolam versus the conventional antidepressant desipramine and the anxiolytic diazepam in the forced swim test in rats. *European Journal of Pharmacology*, **214**: 233–238.

Frazer, A., Conway, P. (1984). Pharmacologic mechanisms of action of antidepressants. *The Psychiatric clinics of North America*, **7**: 575–586.

Freeman E. W (2002). Treatment of depression associated with the menstrual cycle: premenstrual dysphoria, postpartum depression, and the perimenopause. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, **4**: 177–191.

Fredriksen-Goldsen, K. I., Kim, H. J., Bryan, A. E. B., Shiu, C., Emler, C. A. (2017). The Cascading Effects of Marginalization and Pathways of Resilience in Attaining Good Health Among LGBT Older Adults. *The Gerontologist*, **57**: 72-83.

Frodl, T., Meisenzahl, E. M., Zill, P., Baghai, T., Rujescu, D., Leinsinger, G., Bottlender, R., Schüle, C., Zwanzger, P., Engel, R. R., Rupprecht, R., Bondy, B., Reiser, M., Möller, H. J. (2004). Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression. *Archives of General Psychiatry*, **61**: 177–183.

Fuller, R. W., Wong, D. T. (1990). Serotonin Uptake and Serotonin Uptake inhibition. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **600**: 68–80.

Fuller, T. A., Russchen, F. T., Price, J. L. (1987). Sources of presumptive glutamergic/aspartergic afferents to the rat ventral striatopallidal region. *The Journal of Comparative Neurology*, **258**: 317–338.

Gannon, M., Che, P., Chen, Y., Jiao, K., Roberson, E. D., Wang, Q. (2015). Noradrenergic dysfunction in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, **9**: 220.

Gaspersz, R., Lamers, F., Kent, J. M., Beekman, A. T. F., Smit, J. H., Van Hemert, A. M., Schoevers, R. A., Penninx, B. W. J. H. (2017). Longitudinal predictive validity of the DSM-5 anxious distress specifier for clinical outcomes in a large cohort of patients with major depressive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **78**: 207–213.

Getachew, B., Hauser, S. R., Taylor, R. E., Tizabi, Y. (2010). Alcohol-induced depressive-like behavior is associated with cortical norepinephrine reduction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **96**: 395–401.

Gibb, R., Kolb, B. (1998). A method for vibratome sectioning of Golgi-Cox stained whole rat brain. *Journal of Neuroscience Methods*, **79**: 1–4.

Gillette, R. (2006). Evolution and function in serotonergic systems. *Integrative and Comparative Biology*, **46**: 838–846.

Gillman, P. K. (2007). Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *British Journal of Pharmacology* **151**: 737–748.

Giorgi, O., Lecca, D., Piras, G., Driscoll, P., Corda, M. G. (2003). Dissociation between mesocortical dopamine release and fear-related behaviours in two psychogenetically selected lines of rats that differ in coping strategies to aversive conditions. *The European Journal of Neuroscience*, **17**: 2716–2726.

Goldberg, D., Fawcett, J. (2012). The importance of anxiety in both major depression and bipolar disorder. *Depression and anxiety*, **29**: 471–478.

Gould, E., y Tanapat, P. (1999). Stress and hippocampal neurogenesis. *Biological Psychiatry*, **46**: 1472–1479.

Gregus, A., Wintink, A. J., Davis, A. C., Kalynchuk, L. E. (2005). Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats. *Behavioural Brain Research*, **156**: 105–114.

Grissom, E. M., Hawley, W. R., Bromley-Dulfano, S. S., Marino, S. E., Stathopoulos, N. G., Dohanich, G. P. (2012). Learning strategy is influenced by trait anxiety and early rearing conditions in prepubertal male, but not prepubertal female rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, **98**: 174–181.

Gururajan, A., Clarke, G., Dinan, T. G., Cryan, J. F. (2016). Molecular biomarkers of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **64**: 101–133.

Hammen, C. (2005). Stress and depression. *Annual Review of Clinical Psychology*, **1**: 293–319.

Han, M. H., Nestler, E. J. (2017). Neural substrates of depression and resilience. *Neurotherapeutics*, **14**: 677.

Han, J. H., Shin, M. S., Lee, J. M., Kim, T. W., Jin, J. J., Ko, I. G., Kim, K. H. (2018). Long-term chemical castration induces depressive symptoms by suppressing serotonin expression in rats. *Animal Cells and Systems*, **22**: 29–36.

Han, K. M., Won, E., Sim, Y., Tae, W. S. (2016). Hippocampal subfield analysis in medication-naïve female patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, **194**: 21–29.

Haring, R., Hannemann, A., John, U., Radke, D., Nauck, M., Wallaschofski, H., Owen, L., Adaway, J., Keevil, B. G., Brabant, G. (2012). Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **97**: 408–415.

Harman, S. M., Metter, E. J., Tobin, J. D., Pearson, J., Blackman, M. R. (2001). Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **86**: 724–731.

Harmer, C.J. (2008). Serotonin and emotional processing: Does it help explain antidepressant drug action? *Neuropharmacology*, **55**: 1023-1028.

Harmer, C. J., Duman, R. S., Cowen, P. J. (2017). How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *The Lancet. Psychiatry*, **4**: 409.

Hasin, D. S., Sarvet, A. L., Meyers, J. L., Saha, T. D., Ruan, W. J., Stohl, M., Grant, B. F. (2018). Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*, **75**: 336.

Hearn, L., Derry, S., Phillips, T., Moore, R.A., Wiffen, P.J. (2014). Imipramine for neuropathic pain in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2014**: CD010769.

Heim, C., Binder, E. B. (2012). Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Experimental Neurology*, **233**: 102–111.

Hiemke, C., Härtter, S. (2000). Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacology and Therapeutics*, **85**: 11–28.

Hill, M. N., Brotto, L. A., Lee, T. T. Y., Gorzalka, B. B. (2003). Corticosterone attenuates the antidepressant-like effects elicited by melatonin in the forced swim test in both male and female rats. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **27**: 905–911.

Hillhouse, T. M., Porter, J. H. (2015). A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, **23**: 1–21.

Hirschfeld, R. M. A. (1999). Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCAs. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **60**: 326–335.

Hirschfeld, R. M. A. (2012). Depression epidemiology and its treatment evolution. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **73**: e29.

Hodes, G. E., Kana, V., Menard, C., Merad, M., Russo, S. J. (2015a). Neuroimmune mechanisms of depression. *Nature Neuroscience* 2015 18:10, **18**: 1386–1393.

Holmes P.V. (2003). Rodent models of depression: reexamining validity without anthropomorphic inference. *Critical Reviews in Neurobiology*, **15**: 143–174.

Hu, X. H., Bull, S. A., Hunkeler, E. M., Ming, E., Lee, J. Y., Fireman, B., Markson, L. E. (2004). Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with

selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **65**: 959–965.

Hung, S.M. A., Tsui, Y.M. T., Lam, J. C.Y., S.M. Wai, M., M. Chan, W., T. Yew, D. (2011). Serotonin and its receptors in the human CNS with new findings - a mini review. *Current Medicinal Chemistry*, **18**: 5281–5288.

Ingelman-Sundberg, M., Sim, S. C., Gomez, A., Rodriguez-Antona, C. (2007). Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. *Pharmacology and Therapeutics*, **116**: 496–526.

Ishizuka, N., Cowan, W. M., Amaral, D. G. (1995). A quantitative analysis of the dendritic organization of pyramidal cells in the rat hippocampus. *Journal of Comparative Neurology*, **362**: 17–45.

Islas, A. (2025). Efecto del consumo c3rnico preferente y la abstinencia de una soluci3n de sacarosa al 10% sobre la ansiedad en ratas macho de las sublíneas HY y LY. Tesis de Maestría en Ciencias Fisiológicas. Instituto de Fisiología. Benem3rita Universidad Aut3noma de Puebla.

Jacobs, B. L., Azmitia, E. C. (1992). Structure and function of the brain serotonin system. *Physiological Reviews*, **72**: 165–229.

Jiang, Y., Zou, M., Wang, Y., Wang, Y. (2023). Nucleus accumbens in the pathogenesis of major depressive disorder: A brief review. *Brain Research Bulletin*, **196**: 68–75.

Jonnakuty, C., Gragnoli, C. (2008). What do we know about serotonin? *Journal of Cellular Physiology*, **217**: 301–306.

Jori, A., Bernardi, D., Pugliatti, C., Garattini, S. (1970). Strain differences in the metabolism of imipramine by rat. *Biochemical Pharmacology*, **19**: 1315–1321.

Kang, H. J., Voleti, B., Hajszan, T., Rajkowska, G., Stockmeier, C. A., Licznarski, P., Lepack, A., Majik, M. S., Jeong, L. S., Banasr, M., Son, H., Duman, R. S. (2012). Decreased expression of synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder. *Nature Medicine*, **18**:1413–1417.

Kendall, K. M., Van Assche, E., Andlauer, T. F. M., Choi, K. W., Luykx, J. J., Schulte, E. C., Lu, Y. (2021). The genetic basis of major depression. *Psychological Medicine*, **51**: 2217–2230.

Kendler, K. S. (1983). Overview: a current perspective on twin studies of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, **140**: 1413–1425.

Kessler, R. C. (2003). Epidemiology of women and depression. *Journal of Affective Disorders*, **74**: 5–13.

Khan, M. B., Lee, B. R., Kamitani, T. (2012). A simple and sensitive method for the demonstration of norepinephrine-storing adrenomedullary chromaffin cells. *Histochemistry and Cell Biology*, **138**: 155–165.

Khandaker, G. M., Pearson, R. M., Zammit, S., Lewis, G., Jones, P. B. (2014). Association of Serum Interleukin 6 and C-Reactive Protein in Childhood With Depression and Psychosis in Young Adult Life: A Population-Based Longitudinal Study. *JAMA Psychiatry*, **71**: 1121.

Kight, K. E., McCarthy, M. M. (2020). Androgens and the developing hippocampus. *Biology of Sex Differences*, **11**: 30.

Kimmel, S., Gonsalves, L., Youngs, D., Gidwani, G. (1992). Fluctuating levels of antidepressants premenstrually. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, **13**: 277–280.

Khosravi, S., Ardebili, H. E., Larijani, B., Nedjat, S., Nikbakht Nasrabadi, A., Ardebili, M. E., Dabiran, S., Samizadeh, E. (2015). Are andropause symptoms related to depression? *Ageing Clinical and Experimental Research*, **27**: 813–820.

Kitada, Y., Miyauchi, T., Kanazawa, Y., Nakamichi, H., Satoh, S. (1983). Involvement of alpha- and beta 1-adrenergic mechanisms in the immobility-reducing action of desipramine in the forced swimming test. *Neuropharmacology*, **22**: 1055–1060.

Klawonn, A. M., Malenka, R. C. (2018). Nucleus Accumbens Modulation in Reward and Aversion. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, **83**: 119–129.

Knorr, U., Vinberg, M., Kessing, L. V., Wetterslev, J. (2010). Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, **35**: 1275–1286.

Kolb, B., Forgie, M., Gibb, R., Gorny, G., Rowntree, S. (1998). Age, experience and the changing brain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **22**: 143–159.

Kokras, N., Antoniou, K., Polissidis, A., Papadopoulou-Daifoti, Z. (2009). Antidepressants induce regionally discrete, sex-dependent changes in brain's glutamate content. *Neuroscience Letters*, **464**: 98–102.

Kopylova, O., Ershova, A., Sirota, N., Yaltonsky, V., Blokhina, A., Limonova, A., Drapkina, O. (2023). Anxiety and depression in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, **379**: 113.

Kornstein S. G. (1997). Gender differences in depression: implications for treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **15**, 12–18.

Korenbrod, C. C., Huhtaniemi, I. T., Weiner, R. I. (1977). Preputial separation as an external sign of pubertal development in the male rat. *Biology of Reproduction*, **17**: 298–303.

Kornstein, S. G. (2001). The evaluation and management of depression in women across the life span. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **62**: 11–17.

Korte, S. M., Koolhaas, J. M., Wingfield, J. C., McEwen, B. S. (2005). The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **29**: 3–38.

Krishnan, V., Han, M. H., Graham, D. L., Berton, O., Renthal, W., Russo, S. J., LaPlant, Q., Graham, A., Lutter, M., Lagace, D. C., Ghose, S., Reister, R., Tannous, P., Green, T. A., Neve, R. L., Chakravarty, S., Kumar, A., Eisch, A. J., Self, D. W., Nestler, E. J. (2007). Molecular Adaptations Underlying Susceptibility and Resistance to Social Defeat in Brain Reward Regions. *Cell*, **131**: 391–404.

Krishnan, V., Nestler, E. J. (2011). Animal models of depression: molecular perspectives. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, **7**: 121-147.

Kuehner, C. (2017). Why is depression more common among women than among men? *The Lancet. Psychiatry*, **4**: 146–158.

Labaka, A., Goñi-Balentziaga, O., Lebeña, A., Pérez-Tejada, J. (2018). Biological Sex Differences in Depression: A Systematic Review., **20**: 383-392

Lahmame, A., Del Arco, C., Pazos, A., Yritia, M., Armario, A. (1997). Are Wistar-Kyoto rats a genetic animal model of depression resistant to antidepressants? *European Journal of Pharmacology*, **337**: 115–123.

Lasley, B. L., Santoro, N., Randolph, J. F., Gold, E. B., Crawford, S., Weiss, G., McConnell, D. S., Sowers, M. F. (2002). The relationship of circulating dehydroepiandrosterone, testosterone, and estradiol to stages of the menopausal transition and ethnicity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **87**: 3760–3767.

Lavenex, P., Amaral, D. G. (2000). Hippocampal-Neocortical Interaction: A Hierarchy of Associativity. *Hippocampus*, **10**: 420–430.

Lebedeva, K. A., Caruncho, H. J., Kalynchuk, L. E. (2017). Cyclical corticosterone administration sensitizes depression-like behavior in rats. *Neuroscience Letters*, **650**: 45–51.

Lehmann, M. L., Brachman, R. A., Martinowich, K., Schloesser, R. J., Herkenham, M. (2013). Glucocorticoids orchestrate divergent effects on mood through adult neurogenesis. *The Journal of Neuroscience*, **33**: 2961–2972.

Leranth, C., Shanabrough, M., Redmond, D. E., Jr (2002). Gonadal hormones are responsible for maintaining the integrity of spine synapses in the CA1 hippocampal subfield of female nonhuman primates. *The Journal of Comparative Neurology*, **447**: 34–42.

Lerman, L. O., Chader, A. R., Sica, V., Napoli, C. (2005). Animal models of hypertension: an overview. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **146**: 160-173.

Levy, M.J.F., Boulle, F., Steinbusch, H.W., van den Hove, D.L.A., Kenis, G., Lanfumey, L. (2018). Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology*, **235**: 2195–2220.

Li, H., Illenberger, J. M., Cranston, M. N., Mactutus, C. F., McLaurin, K. A., Harrod, S. B., Booze, R. M. (2019). Posterior ventral tegmental area-nucleus accumbens shell circuitry modulates response to novelty. *PloS one*, **14**: e0213088.

Liu, R., Wang, Y., Chen, X., Zhang, Z., Xiao, L., Zhou, Y. (2021). Anhedonia correlates with functional connectivity of the nucleus accumbens subregions in patients with major depressive disorder. *NeuroImage. Clinical*, **30**: 102599.

Llerena, A., Dorado, P., Berez, R., González, A. P., Peñas-LLedó, E. M. (2004). Effect of CYP2D6 and CYP2C9 genotypes on fluoxetine and norfluoxetine plasma concentrations during steady-state conditions. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **59**: 869–873.

López-Muñoz, F., Alamo, C. (2009). Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today. *Current Pharmaceutical Design*, **15**: 1563-1586.

López-Rubalcava, C., Lucki, I. (2000). Strain Differences in the Behavioral Effects of Antidepressant Drugs in the Rat Forced Swimming Test. *Neuropsychopharmacology*, **22**: 191-199.

Lorant, V., Delière, D., Eaton, W., Robert, A., Philippot, P., Ansseau, M. (2003). Socioeconomic Inequalities in Depression: A Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*, **157**: 98–112.

Lu, Y., Liang, H., Han, D., Mo, Y., Li, Z., Cheng, Y., Xu, X., Shen, Z., Tan, C., Zhao, W., Zhu, Y., Sun, X. (2016). The volumetric and shape changes of the putamen and thalamus in first episode, untreated major depressive disorder. *NeuroImage. Clinical*, **11**: 658–666.

Lucas-Neto, L., Neto, D., Oliveira, E., Martins, H., Mourato, B., Correia, F., Rainha-Campos, A., Gonçalves-Ferreira, A. (2013). Three-dimensional anatomy of the human nucleus accumbens. *Acta Neurochirurgica*, **155**: 2389–2398.

Lucki I. (1997). The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. *Behavioural Pharmacology*, **8**: 523–532.

Ma Y. (2015). Neuropsychological mechanism underlying antidepressant effect: a systematic meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, **20**: 311–319.

McEwen, B., Nasca, C., Gray, J. (2016). Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology*, **41**: 3–23.

MacQueen, G. M., Campbell, S., McEwen, B. S., Macdonald, K., Amano, S., Joffe, R. T., Nahmias, C., Young, L. T. (2003). Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100**: 1387–1392.

Malberg, J. E., Eisch, A. J., Nestler, E. J., Duman, R. S. (2000). Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, **20**: 9104–9110.

Malhi, G. S., Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet*, **392**: 2299–2312.

Malhi, G. S., Parker, G. B., Gladstone, G., Wilhelm, K., Mitchell, P. B. (2002). Recognizing the anxious face of depression. *The Journal of Nervous and Mental disease*, **190**: 366–373.

Malkesman, O., Weller, A. (2009). Two different putative genetic animal models of childhood depression—A review. *Progress in Neurobiology*, **88**: 153–169.

Mandrioli, R., Forti, G., Raggi, M. (2006). Fluoxetine metabolism and pharmacological interactions: the role of cytochrome p450. *Current Drug Metabolism*, **7**: 127–133.

Marcus, S. M., Kerber, K. B., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A., Balasubramani, G. K., Ritz, L., Kornstein, S., Young, E. A., Trivedi, M. H. (2008). Sex differences in depression symptoms in treatment-seeking adults: confirmatory analyses from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression study. *Comprehensive Psychiatry*, **49**: 238–246.

Margolese H. C. (2000). The male menopause and mood: testosterone decline and depression in the aging male--is there a link?. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, **13**: 93–101.

Marks, W., Fournier, N. M., Kalynchuk, L. E. (2009). Repeated exposure to corticosterone increases depression-like behavior in two different versions of the forced swim test without altering nonspecific locomotor activity or muscle strength. *Physiology and Behavior*, **98**: 67–72.

Marston, O. J., Garfield, A. S., Heisler, L. K. (2011). Role of central serotonin and melanocortin systems in the control of energy balance. *European Journal of Pharmacology*, **660**: 70–79.

Martényi, F., Dossenbach, M., Mraz, K., Metcalfe, S. (2001). Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double-blind trial of

antidepressants with serotonergic or norepinephrinergic reuptake inhibition profile. *European Neuropsychopharmacology*, **11**: 227–232.

Marti, J., Armario, A. (1996). Forced swimming behavior is not related to the corticosterone levels in the test: A study with four inbred rat strains. *Physiology and Behavior*, **59**: 369–373.

Martínez-Mota, L., Fernández-Guasti, A. (2004). Testosterone-dependent antidepressant-like effect of noradrenergic but not of serotonergic drugs. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **78**: 711–718.

Matsumoto, K., Ojima, K., Ohta, H., Watanabe, H. (1994). β 2- but not β 1-adrenoceptors are involved in desipramine enhancement of aggressive behavior in long-term isolated mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **49**: 13–18.

Maudhuit, C., Prévot, E., Dangoumau, L., Martin, P., Hamon, M., Adrien, J. (1997). Antidepressant treatment in helpless rats: effect on the electrophysiological activity of raphe dorsalis serotonergic neurons. *Psychopharmacology*, **130**: 269–275.

Mavridis, I., Boviatsis, E., Anagnostopoulou, S. (2011). Stereotactic anatomy of the human nucleus accumbens: From applied mathematics to microsurgical accuracy. *Surgical and Radiologic Anatomy*, **33**: 583–594.

McEwan, P. E., Lindop, G. B., Kenyon, C. J. (1996). Control of cell proliferation in the rat adrenal gland in vivo by the renin-angiotensin system. *The American Journal of Physiology*, **271**: E192–E198.

McKinnon, M. C., Yucel, K., Nazarov, A., MacQueen, G. M. (2009). A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, **34**: 41–54.

McQueen, J. K., Wilson, H., Sumner, B. E. H., Fink, G. (1999). Serotonin transporter (SERT) mRNA and binding site densities in male rat brain affected by sex steroids. *Molecular Brain Research*, **63**: 241–247.

Meredith, G. E., Agolia, R., Arts, M. P., Groenewegen, H. J., Zahm, D. S. (1992). Morphological differences between projection neurons of the core and shell in the nucleus accumbens of the rat. *Neuroscience*, **50**: 149–162.

Meredith, G. E., Blank, B., Groenewegen, H. J. (1989). The distribution and compartmental organization of the cholinergic neurons in nucleus accumbens of the rat. *Neuroscience*, **31**: 327–345.

Merens, W., Willem Van der Does, A.J., Spinhoven, P. (2007). The effects of serotonin manipulations on emotional information processing and mood. *Journal of Affective Disorders*, **103**: 43-62.

Meyers, B., Kritzer, M. F. (2009). In vitro binding assays using (3)H nisoxetine and (3)H WIN 35,428 reveal selective effects of gonadectomy and hormone replacement in adult male rats on norepinephrine but not dopamine transporter sites in the cerebral cortex. *Neuroscience*, **159**: 271–282.

Miller, A. H., Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews. Immunology*, **16**: 22–34.

Miller, W. L. (1988). Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocrine Reviews*, **9**: 295–318.

Miller, W. L., Auchus, R. J. (2011). The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocrine Reviews*, **32**: 81–151.

Minneman, K. P., Dibner, M. D., Wolfe, B. B., Molinoff, P. B. (1979). beta1- and beta2-Adrenergic receptors in rat cerebral cortex are independently regulated. *Science*, **204**: 866–868.

Mohammad-Zadeh, L. F., Moses, L., Gwaltney-Brant, S. M. (2008). Serotonin: a review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **31**: 187–199.

Molendijk, M. L., Spinhoven, P., Polak, M., Bus, B. A. A., Penninx, B. W. J. H., Elzinga, B. M. (2014). Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Molecular Psychiatry*, **19**: 791–800.

Moraczewski J, Awosika AO, Aedma KK. (2023) Tricyclic Antidepressants. En StatPearls: StatPearls Publishing.

Morilak, D.A., Barrera, G., Echevarria, D. J., Garcia, A.S., Hernandez, A., Ma, S., Petre, C.O. (2005). Role of brain norepinephrine in the behavioral response to stress. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **29**: 1214–1224.

Moser, M. B., Moser, E. I. (1998). Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus*, **8**: 608–619.

Mössner, R., Daniel, S., Albert, D., Heils, A., Okladnova, O., Schmitt, A., Lesch, K. P. (2000). Serotonin transporter function is modulated by brain-derived neurotrophic factor (BDNF) but not nerve growth factor (NGF). *Neurochemistry International*, **36**: 197–202.

Moyaho, A., Eguibar, J. R., Diaz, J. L. (1995). Induced grooming transitions and open field behaviour differ in high- and low-yawning sublines of Sprague-Dawley rats. *Animal Behaviour*, **50**: 61–72.

Murray, C.J.L., López, A.D. (1996)., *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. 1a ed. Harvard University Press. Boston, United States of America.

Naamneh-Elzenaty, R., du Toit, T., Flück, C. E. (2022). Basics of androgen synthesis and action. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, **36**: 101665.

Nagy, A., Johansson, R. (1975). Plasma levels of imipramine and desipramine in man after different routes of administration. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **290**: 145–160.

Nakagawa, S., Kim, J. E., Lee, R., Malberg, J. E., Chen, J., Steffen, C., Zhang, Y. J., Nestler, E. J., Duman, R. S. (2002). Regulation of neurogenesis in adult mouse hippocampus by cAMP and the cAMP response element-binding protein. *The Journal of Neuroscience*, **22**: 3673–3682.

Namburi, P., Beyeler, A., Yorozu, S., Calhoun, G. G., Halbert, S. A., Wichmann, R., Holden, S. S., Mertens, K. L., Anahtar, M., Felix-Ortiz, A. C., Wickersham, I. R., Gray, J. M., Tye, K. M. (2015). A circuit mechanism for differentiating positive and negative associations. *Nature*, **520**: 675–678.

National Institute of Health, Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. (2011). *Guide laboratory animals for the care and use of laboratory animals*. 8a ed. The National Academies Press. Washington, D.C., United States of America.

Nemeroff, C. B., Widerlöv, E., Bissette, G., Walléus, H., Karlsson, I., Eklund, K., Kilts, C. D., Loosen, P. T., Vale, W. (1984). Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*, **226**:1342–1344.

Nesse, R.M. (2000). Is depression an adaptation? *Archives of General Psychiatry*, **57**: 14-20

Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of Depression. *Neuron*, **34**: 13–25.

Newman, M.E., Shalom, G., Ran, A., Gur, E., Van de Kar, L. D. (2004). Chronic fluoxetine-induced desensitization of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} autoreceptors: regional differences and effects of WAY-100635. *European Journal of Pharmacology*, **486**: 25–30.

Nibuya, M., Morinobu, S., Duman, R. S. (1995). Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *The Journal of Neuroscience*, **15**: 7539–7547.

Nicola, S. M. (2007). The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit. *Psychopharmacology*, **191**: 521–550.

Nolen-Hoeksema, S. (2001). Gender differences in depression. *Current Directions in Psychological Science*, **10**: 173–176.

Norrholm, S. D., Ouimet, C. C. (2001). Altered dendritic spine density in animal models of depression and in response to antidepressant treatment. *Synapse*, **42**: 151–163.

O'Donnell, J., Zeppenfeld, D., McConnell, E., Pena, S., Nedergaard, M. (2012). Norepinephrine: a neuromodulator that boosts the function of multiple cell types to optimize CNS performance. *Neurochemical Research*, **37**: 2496–2512.

Ohl, F., Michaelis, T., Vollmann-Honsdorf, G. K., Kirschbaum, C., Fuchs, E. (2000). Effect of chronic psychosocial stress and long-term cortisol treatment on hippocampus-mediated memory and hippocampal volume: a pilot-study in tree shrews. *Psychoneuroendocrinology*, **25**: 357–363.

O'Leary, O. F., Cryan, J. F. (2014). A ventral view on antidepressant action: roles for adult hippocampal neurogenesis along the dorsoventral axis. *Trends in pharmacological sciences*, **35**: 675–687.

Oliffe, J. L., Rossnagel, E., Seidler, Z. E., Kealy, D., Ogrodniczuk, J. S., Rice, S. M. (2019). Men's Depression and Suicide. *Current Psychiatry Reports*, **21**: 103.

Olivier, J.D., Van Der Hart, M.G., Van Swelm, R.P., Dederen, P.J., Homberg, J.R., Cremers, T., Deen, P.M., Cuppen, E., Cools, A.R., Ellenbroek, B.A. (2008). A study in male and female 5-HT transporter knockout rats: an animal model for anxiety and depression disorders. *Neuroscience*, **152**: 573-584.

Ordway, G. A., Gambarana, C., Frazer, A. (1988). Quantitative autoradiography of central beta adrenoceptor subtypes: comparison of the effects of chronic treatment with desipramine or centrally administered l-isoproterenol. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **247**: 379–389.

Ordway, G. A., Schenk, J., Stockmeier, C. A., May, W., Klimek, V. (2003). Elevated agonist binding to alpha2-adrenoceptors in the locus coeruleus in major depression. *Biological Psychiatry*, **53**: 315–323.

Ordway, G. A., Jia, W., Li, J., Zhu, M. Y., Mandela, P., Pan, J. (2005). Norepinephrine transporter function and desipramine: residual drug effects versus short-term regulation. *Journal of Neuroscience Methods*, **143**: 217–225.

Österlund, M. K., Overstreet, D. H., Hurd, Y. L. (1999). The Flinders Sensitive Line rats, a genetic model of depression, show abnormal serotonin receptor mRNA expression in the brain that is reversed by 17 β -estradiol. *Molecular Brain Research*, **74**: 158–166.

Overstreet, D. H. (2002). Behavioral characteristics of rat lines selected for differential hypothalamic responses to cholinergic or serotonergic agonists. *Behavior Genetics*, **32**: 335–348.

Overstreet, D. H., Commissaris, R. C., De La Garza, R., 2nd, File, S. E., Knapp, D. J., Seiden, L. S. (2003). Involvement of 5-HT_{1A} receptors in animal tests of anxiety and depression: evidence from genetic models. *Stress*, **6**: 101–110.

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**: 739–759.

Overstreet, D. H., Griebel, G. (2004). Antidepressant-like effects of CRF1 receptor antagonist SSR125543 in an animal model of depression. *European Journal of Pharmacology*, **497**: 49–53.

Overstreet, D. H., Janowsky, D. S., Pucilowski, O., Rezvani, A. H. (1994). Swim test immobility co-segregates with serotonergic but not cholinergic sensitivity in cross-breeds of Flinders Line rats. *Psychiatric Genetics*, **4**: 101–107.

Overstreet, D. H., Rezvani, A. H., Janowsky, D. S. (1990). Impaired active avoidance responding in rats selectively bred for increased cholinergic function. *Physiology and Behavior*, **47**: 787–788.

Overstreet, D. H., Russell, R. W. (1982). Selective breeding for diisopropyl fluorophosphate-sensitivity: Behavioural effects of cholinergic agonists and antagonists. *Psychopharmacology*, **78**: 150–155.

Padilla, E., Shumake, J., Barrett, D. W., Sheridan, E. C., Gonzalez-Lima, F. (2011). Mesolimbic effects of the antidepressant fluoxetine in Holtzman rats, a genetic strain with increased vulnerability to stress. *Brain Research*, **1387**: 71–84.

Pare, W.P. (1992). The performance of the WKY rat on three tests of emotional behavior. *Physiology and Behavior*, **51**: 1051-1056.

Pardon, M. C., Gould, G. G., Garcia, A., Phillips, L., Cook, M. C., Miller, S. A., Mason, P. A., Morilak, D. A. (2002). Stress reactivity of the brain noradrenergic system in three rat strains differing in their neuroendocrine and behavioral responses to stress: implications for susceptibility to stress-related neuropsychiatric disorders. *Neuroscience*, **115**: 229–242.

Park, Y. S., Sammartino, F., Young, N. A., Corrigan, J., Krishna, V., Rezai, A. R. (2019). Anatomic Review of the Ventral Capsule/Ventral Striatum and the Nucleus Accumbens to Guide Target Selection for Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder. *World Neurosurgery*, **126**: 1–10.

Petit-Demouliere, B., Chenu, F., Bourin, M. (2005). Forced Swimming Test in Mice: A Review of Antidepressant Activity. *Psychopharmacology*, **177**: 245-255.

Piras, G., Giorgi, O., Corda, M. G. (2010). Effects of antidepressants on the performance in the forced swim test of two psychogenetically selected lines of rats that differ in coping strategies to aversive conditions. *Psychopharmacology*, **211**: 403–414.

Pittenger, C., Duman, R. S. (2007). Stress, Depression, and Neuroplasticity: A Convergence of Mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, **33**: 88–109.

Pizzagalli, D. A., Holmes, A. J., Dillon, D. G., Goetz, E. L., Birk, J. L., Bogdan, R., Dougherty, D. D., Iosifescu, D. V., Rauch, S. L., Fava, M. (2009). Reduced Caudate and Nucleus Accumbens Response to Rewards in Unmedicated Subjects with Major Depressive Disorder. *The American Journal of Psychiatry*, **166**: 702-710.

Popova, D., Castrén, E., Taira, T. (2017). Chronic fluoxetine administration enhances synaptic plasticity and increases functional dynamics in hippocampal CA3-CA1 synapses. *Neuropharmacology*, **126**: 250–256.

Porsolt, R. D., Le Pichon, M., Jalfre, M. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, **266**: 730–732.

Porsolt, R.D., Bertin, A., Jalfre, M. (1978). "Behavioural despair" in rats and mice: strain differences and the effects of imipramine. *European Journal of Pharmacology*, **51**: 291-294.

Possamai-Della, T., Dal-Pont, G. C., Resende, W. R., Aguiar-Geraldo, J. M., Peper-Nascimento, J., Quevedo, J., Valvassori, S. S. (2022). Imipramine Can Be Effective on Depressive-Like Behaviors, but Not on Neurotrophic Factor Levels in an Animal Model for Bipolar Disorder Induced by Ouabain. *Molecular Neurobiology*, **59**: 7170–7181.

Powell, E. W., Leman, R. B. (1976). Connections of the nucleus accumbens. *Brain Research*, **105**: 389–403.

Prado, C. E., Watt, S., Crowe, S. F. (2018). A meta-analysis of the effects of antidepressants on cognitive functioning in depressed and non-depressed samples. *Neuropsychology Review*, **28**: 32–72.

Preskorn, S. H. (1993). Pharmacokinetics of antidepressants: Why and how they are relevant to treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **54**: 14–34.

Preskorn S. H. (1997). Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clinical Pharmacokinetics*, **32**: 1–21.

Preskorn, S. H. (2012). Clinically Relevant Pharmacology of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clinical Pharmacokinetics*, **32**: 1–21.

Qi, X., Lin, W., Li, J., Li, H., Wang, W., Wang, D., Sun, M. (2008). Fluoxetine increases the activity of the ERK-CREB signal system and alleviates the depressive-like behavior in rats exposed to chronic forced swim stress. *Neurobiology of Disease*, **31**: 278–285.

Quesseveur, G., David, D. J., Gaillard, M. C., Pla, P., Wu, M. V., Nguyen, H. T., Nicolas, V., Auregan, G., David, I., Dranovsky, A., Hantraye, P., Hen, R., Gardier, A. M., Déglon, N., Guiard, B. P. (2013). BDNF overexpression in mouse hippocampal astrocytes promotes local neurogenesis and elicits anxiolytic-like activities. *Translational Psychiatry*, **3**: e253.

Quitkin, F. M., Stewart, J. W., McGrath, P. J., Taylor, B. P., Tisminetzky, M. S., Petkova, E., Chen, Y., Ma, G., Klein, D. F. (2002). Are there differences between women's and men's antidepressant responses? *The American Journal of Psychiatry*, **159**: 1848–1854.

Rada, P., Moreno, S. A., Tucci, S., Gonzalez, L. E., Harrison, T., Chau, D. T., Hoebel, B. G., Hernandez, L. (2003). Glutamate release in the nucleus accumbens is involved in behavioral depression during the Porsolt swim test. *Neuroscience*, **119**: 557–565.

Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J. J., Wei, J., Dille, G., Pittman, S. D., Meltzer, H. Y., Overholser, J. C., Roth, B. L., Stockmeier, C. A. (1999). Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biological Psychiatry*, **45**: 1085–1098.

Rapport, M. M., Green, A.A., Page, I.H. (1948). Crystalline Serotonin. *Science*, **108**: 329-330.

Reader, B. F., Jarrett, B. L., McKim, D. B., Wohleb, E. S., Godbout, J. P., Sheridan, J. F. (2015). Peripheral and central effects of repeated social defeat stress: monocyte trafficking, microglial activation, and anxiety. *Neuroscience*, **289**: 429–442.

Remes, O., Francisco, J., Templeton, P. (2021). Biological, Psychological, and Social Determinants of Depression: A Review of Recent Literature. *Brain Sciences*, **11**: 1633.

Ren, Z., Xiao, L., Xie, Y., Huang, Z., Lin, S., Si, L., Wang, G. (2024). Effects of testosterone dose on depression-like behavior among castrated adult male rats. *Psychoneuroendocrinology*, **165**: 107046.

Riecher-Rössler, A. (2010). Prospects for the classification of mental disorders in women. *European Psychiatry*, **25**: 189–196.

Roddy, D.W., Farrell, C., Doolin, K., Roman, E., Tozzi, L., Frodl, T., O'Keane, V., O'Hanlon, E. (2019). The Hippocampus in Depression: More Than the Sum of Its Parts? Advanced Hippocampal Substructure Segmentation in Depression. *Biological Psychiatry*, **85**: 487–497.

Rogawski, M. A., Aghajanian, G. K. (1982). Activation of lateral geniculate neurons by locus coeruleus or dorsal noradrenergic bundle stimulation: selective blockade by the alpha 1-adrenoceptor antagonist prazosin. *Brain Research*, **250**: 31–39.

Rommerts, F.F.G. (1998). Testosterone: an overview of biosynthesis, transport, metabolism and non-genomic actions. En *Testosterone*. 2da ed por Nieschlag, E., Behre, H.M., Springer, 1–38.

Rosas-Sánchez, G. U., German-Ponciano, L. J., Rodríguez-Landa, J. F. (2022). Considerations of Pool Dimensions in the Forced Swim Test in Predicting the Potential Antidepressant Activity of Drugs. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, **15**: 757348.

Rosin, D. L., Melia, K., Knorr, A. M., Nestler, E. J., Roth, R. H., Duman, R. S. (1995). Chronic imipramine administration alters the activity and phosphorylation state of tyrosine

hydroxylase in dopaminergic regions of rat brain. *Neuropsychopharmacology*, **12**: 113–121.

Rossi, A., Barraco, A., Donda, P. (2004). Fluoxetine: a review on evidence-based medicine. *Annals of General Hospital Psychiatry*, **3**: 2.

Rosso, I. M., Cintron, C. M., Steingard, R. J., Renshaw, P. F., Young, A. D., Yurgelun-Todd, D. A. (2005). Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression. *Biological Psychiatry*, **57**: 21–26.

Ruhé, H. G., Booij, J., Reitsma, J. B., Schene, A. H. (2009). Serotonin transporter binding with [¹²³I]β-CIT SPECT in major depressive disorder versus controls: Effect of season and gender. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **36**: 841–849.

Russo, S. J., Nestler, E. J. (2013). The brain reward circuitry in mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, **14**: 609–625.

Ryff, C. D., Friedman, E. M., Morozink, J. A., Tsenkova, V. (2012). Psychological resilience in adulthood and later life: Implications for health. *Annual Review of Gerontology and Geriatrics*, **32**: 73–92.

Sacchetti, G., Bernini, M., Gobbi, M., Parini, S., Pirona, L., Mennini, T., Samanin, R. (2001). Chronic treatment with desipramine facilitates its effect on extracellular noradrenaline in the rat hippocampus: studies on the role of presynaptic alpha2-adrenoceptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **363**: 66–72.

Salgado, S., Kaplitt, M. G. (2015). The Nucleus Accumbens: A Comprehensive Review. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, **93**: 75–93.

Sallee, F.R., Pollock, B.G. (1990). Clinical pharmacokinetics of imipramine and desipramine. *Clinical Pharmacokinetics*, **18**: 346–364.

Sapena, R., Morin, D., Zini, R., Morin, C., Tillement, J. P. (1996). Desipramine treatment differently down-regulates beta-adrenoceptors of freshly isolated neurons and astrocytes. *European Journal of Pharmacology*, **300**: 159–162.

Sapolsky, R. M., Uno, H., Rebert, C. S., Finch, C. E. (1990). Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *The Journal of Neuroscience*, **10**: 2897–2902.

Sargent, P. A., Husted Kjaer, K., Bench, C. J., Rabiner, E. A., Messa, C., Meyer, J., Gunn, R. N., Grasby, P. M., Cowen, P. J. (2000). Brain serotonin_{1A} receptor binding measured by positron emission tomography with [¹¹C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Archives of General Psychiatry*, **57**: 174–180.

Sazdanović, M., Sazdanović, P., Živanović-Mačužić, I., Jakovljević, V., Jeremić, D., Peljto, A., Toševski, J. (2011). Neurons of human nucleus accumbens. *Vojnosanitetski Pregled*, **68**: 655–660.

See R.E., Adams-Curtis L., Chapman M.A. (1992). Assessment of dopamine release by *in vivo* microdialysis in the nucleus accumbens of rats following acute and chronic administration of desipramine. *Annals of the New York Academy of Sciences* **654**: 522–524.

Serova, L., Sabban, E.L., Zangen, A., Overstreet, D.H., Yadid, G. (1998). Altered gene expression for catecholamine biosynthetic enzymes and stress response in rat genetic model of depression. *Molecular Brain Research*, **63**: 133–138.

Simerly R.B. (2002). Wired for reproduction: organization and development of sexually dimorphic circuits in the mammalian forebrain. *Annual Review of Neuroscience*, **25**: 507–536.

Schatzberg, A.F., Lindley, S. (2008). Glucocorticoid antagonists in neuropsychiatric [corrected] disorders. *European Journal of Pharmacology*, **583**: 358–364.

Schetter, C.D., Dolbier, C. (2011). Resilience in the Context of Chronic Stress and Health in Adults. *Social and Personality Psychology Compass*, **5**: 634.

Schildkraut, J.J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, **122**: 509-522.

Schjolden, J., Pulman, K.G.T., Pottinger, T.G., Tottmar, O., Winberg, S. (2006). Serotonergic characteristics of rainbow trout divergent in stress responsiveness. *Physiology and Behavior*, **87**: 938–947.

Scholl, J.L., Renner, K.J., Forster, G.L., Tejani-Butt, S. (2010). Central monoamine levels differ between rat strains used in studies of depressive behavior. *Brain Research*, **1355**: 41–51.

Schultz, C., Engelhardt, M. (2014). Anatomy of the Hippocampal Formation. *The Hippocampus in Clinical Neuroscience*, **34**: 6–17.

Schwarz, L.A., Luo, L. (2015). Organization of the locus coeruleus-norepinephrine system. *Current Biology*, **25**: R1051–R1056.

Schweiger, U., Deuschle, M., Weber, B., Körner, A., Lammers, C.H., Schmider, J., Gotthardt, U., Heuser, I. (1999). Testosterone, gonadotropin, and cortisol secretion in male patients with major depression. *Psychosomatic Medicine*, **61**: 292–296.

Scofield, M.D., Heinsbroek, J.A., Gipson, C.D., Kupchik, Y.M., Spencer, S., Smith, A.C. W., Roberts-Wolfe, D., Kalivas, P.W. (2016). The Nucleus Accumbens: Mechanisms of Addiction across Drug Classes Reflect the Importance of Glutamate Homeostasis. *Pharmacological Reviews*, **68**: 816.

Segawa, M., Morinobu, S., Matsumoto, T., Fuchikami, M., Yamawaki, S. (2013). Electroconvulsive seizure, but not imipramine, rapidly up-regulates pro-BDNF and t-PA, leading to mature BDNF production, in the rat hippocampus. *The international Journal of Neuropsychopharmacology*, **16**: 339–350.

Seidman, S.N., Walsh, B.T. (1999). Testosterone and depression in aging men. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, **7**: 18–33.

Setiawan, E., Wilson, A.A., Mizrahi, R., Rusjan, P.M., Miler, L., Rajkowska, G., Suridjan, I., Kennedy, J.L., Rekkas, P.V., Houle, S., Meyer, J.H. (2015). Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry*, **72**: 268–275.

Shang, Y., Dluzen, D.E. (2002). Castration increases nisoxetine-evoked norepinephrine levels in vivo within the olfactory bulb of male rats. *Neuroscience Letters*, **328**: 81–84

Shao, S., Cui, Y., Chen, Z. Bin, Zhang, B., Huang, S.M., Liu, X.W. (2020). Androgen deficit changes the response to antidepressant drugs in tail suspension test in mice. *The Aging Male*, **23**: 1259–1265.

Sheline, Y.I., Wang, P.W., Gado, M.H., Csernansky, J.G., Vannier, M.W. (1996). Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **93**: 3908–3913.

Shiflett, M.W., y Balleine, B.W. (2010). At the limbic-motor interface: disconnection of basolateral amygdala from nucleus accumbens core and shell reveals dissociable components of incentive motivation. *The European Journal of Neuroscience*, **32**: 1735–1743.

Shirose, K., Yoshikawa, M., Kan, T., Miura, M., Watanabe, M., Matsuda, M., Kobayashi, H., Kawaguchi, M., Ito, K., Suzuki, T. (2024). Imipramine Increases Norepinephrine and Serotonin in the Salivary Glands of Rats. *Biology*, **13**: 679.

Sholl, D.A. (1953). Dendritic organization in the neurons of the visual and motor cortices of the cat. *Journal of Anatomy*, **87**: 387.

Skarupski, K.A., Mendes De Leon, C.F., Bienias, J.L., Barnes, L.L., Everson-Rose, S.A., Wilson, R.S., Evans, D.A. (2005). Black-white differences in depressive symptoms among

older adults over time. *The Journals of Gerontology Psychological Sciences and Social Sciences*, **60**: 136-142.

Slavich, G.M., Sacher, J. (2019). Stress, sex hormones, inflammation, and major depressive disorder: Extending social signal transduction theory of depression to account for sex differences in mood disorders. *Psychopharmacology*, **236**: 3063.

Slovan, L. (2008). A new comprehensive evolutionary model of depression and anxiety. *Journal of Affective Disorders*, **106**: 219-228

Smith, K. (2014). Mental health: a world of depression. *Nature*, **515**: 181.

Snyder, P. (2022). Testosterone treatment of late-onset hypogonadism - benefits and risks. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **23**: 1151–1157.

Soares, J.C., Mann, J.J. (1997). The anatomy of mood disorders—review of structural neuroimaging studies. *Biological Psychiatry*, **41**: 86–106.

Song, C., Leonard, B.E. (2005). The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **29**: 627-647.

Southwick, S.M., Bremner, J.D., Rasmusson, A., Morgan, C.A., 3rd, Arnsten, A., Charney, D. S. (1999). Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, **46**: 1192–1204.

Southwick, S.M., Vythilingam, M., Charney, D.S. (2005). The psychobiology of depression and resilience to stress: implications for prevention and treatment. *Annual Review of Clinical Psychology*, **1**: 255–291.

Spritzer, M.D., Roy, E.A. (2020). Testosterone and adult neurogenesis. *Biomolecules*, **10**: 1-24.

Sramek, J.J., Murphy, M.F., Cutler, N.R. (2016). Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, **18**: 447.

Steimer, T., Driscoll, P. (2003). Divergent stress responses and coping styles in psychogenetically selected roman high-(RHA) and low-(RLA) avoidance rats: behavioural, neuroendocrine and developmental aspects. *Stress*, **6**: 87-100

Stocco, D.M., Clark, B.J. (1996). Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. *Endocrine Reviews*, **17**: 221–244.

Stockmeier, C.A., Mahajan, G.J., Konick, L.C., Overholser, J.C., Jurjus, G.J., Meltzer, H.Y., Uylings, H.B.M., Friedman, L., Rajkowska, G. (2004). Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biological Psychiatry*, **56**: 640–650.

Strosberg, A.D. (1993). Structure, function, and regulation of adrenergic receptors. *Protein Science*, **2**: 1198–1209.

Sullivan, P.F., Neale, M.C., Kendler, K.S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, **157**: 1552–1562.

Summers C.H. (2002). Social interaction over time, implications for stress responsiveness. *Integrative and Comparative Biology*, **42**: 591–599.

Sun, H., Kennedy, P.J., Nestler, E.J. (2012). Epigenetics of the Depressed Brain: Role of Histone Acetylation and Methylation. *Neuropsychopharmacology*, **38**: 124–137.

Sun, H., Su, R., Zhang, X., Wen, J., Yao, D., Gao, X., Zhu, Z., Li, H. (2017). Hippocampal GR- and CB1-mediated mGluR5 differentially produces susceptibility and resilience to acute and chronic mild stress in rats. *Neuroscience*, **357**: 295–302.

Taylor, C., Fricker, A.D., Devi, L.A., Gomes, I. (2005). Mechanisms of action of antidepressants: from neurotransmitter systems to signaling pathways. *Cellular Signalling*, **17**: 549.

Tecott, L.H. (2007). Serotonin and the orchestration of energy balance. *Cell Metabolism*, **6**: 352-361.

Tekin, S., Cummings, J.L. (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: An update. *Journal of Psychosomatic Research*, **53**: 647–654.

Terbeck, S., Savulescu, J., Chesterman, L.P., Cowen, P.J. (2016). Noradrenaline effects on social behaviour, intergroup relations, and moral decisions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **66**: 54.

Thase, M.E., Denko, T. (2008). Pharmacotherapy of mood disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, **4**: 53–91.

Tian, H., Hu, Z., Xu, J., Wang, C. (2022). The molecular pathophysiology of depression and the new therapeutics. *Medicine Communication*, **3**: e156.

Trindade, E., Menon, D., Topfer, L.A., Coloma, C. (1998). Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*, **159**: 1245.

Trivedi, M.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Warden, D., Ritz, L., Norquist, G., Howland, R.H., Lebowitz, B., McGrath, P.J., Shores-Wilson, K., Biggs, M.M., Balasubramani, G.K., Fava, M., STAR*D Study Team (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *The American Journal of Psychiatry*, **163**: 28–40.

Twarog, B.M., Page, I.H. (1953). Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. *The American Journal of Physiology*, **175**: 157-161

Urbá-Holmgren, R., Trucios, N., Holmgren, B., Eguibar, J. R., Gavito, A., Cruz, G., Santos, A. (1990). Genotypic dependency of spontaneous yawning frequency in the rat. *Behavioural Brain Research*, **40**: 29–35.

van der Hart, M.G., Czéh, B., de Biurrun, G., Michaelis, T., Watanabe, T., Natt, O., Frahm, J., Fuchs, E. (2002). Substance P receptor antagonist and clomipramine prevent stress-induced alterations in cerebral metabolites, cytogenesis in the dentate gyrus and hippocampal volume. *Molecular Psychiatry*, **7**: 933–941.

van Huijstee, A.N., Mansvelder, H.D. (2015). Glutamatergic synaptic plasticity in the mesocorticolimbic system in addiction. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **8**: 466.

Veenema, A.H., Koolhaas, J.M., de Kloet, E.R. (2004). Basal and stress-induced differences in HPA axis, 5-HT responsiveness, and hippocampal cell proliferation in two mouse lines. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1018**: 255–265.

Vesga-López, O., Schneier, F.R., Wang, S., Heimberg, R.G., Liu, S.M., Hasin, D.S., Blanco, C. (2008). Gender differences in Generalized Anxiety Disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *The Journal of Clinical Psychiatry*, **69**: 1606.

Vialou, V., Feng, J., Robison, A.J., Nestler, E.J. (2013). Epigenetic mechanisms of depression and antidepressant action. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **53**: 59–87.

Videbech, P., Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *The American Journal of Psychiatry*, **161**: 1957–1966.

Vythilingam, M., Heim, C., Newport, J., Miller, A.H., Anderson, E., Bronen, R., Brummer, M., Staib, L., Vermetten, E., Charney, D.S., Nemeroff, C.B., Bremner, J.D. (2002). Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *The American Journal of Psychiatry*, **159**: 2072–2080.

Viseu, J., Leal, R., de Jesus, S.N., Pinto, P., Pechorro, P., Greenglass, E. (2018). Relationship between economic stress factors and stress, anxiety, and depression: Moderating role of social support. *Psychiatry Research*, **268**: 102–107.

Wagstaff, A.J., Goa, K.L. (2001). Once-weekly fluoxetine. *Drugs*, **61**: 2221–2230.

Wallis, E., Overstreet, D.H., Crocker, A.D. (1988). Selective breeding for increased cholinergic function: increased serotonergic sensitivity. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, **31**: 345–350.

Wang, Q., Timberlake, M. A., 2nd, Prall, K., Dwivedi, Y. (2017). The recent progress in animal models of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **77**: 99–109.

Wegener, G., Finger, B.C., Elfving, B., Keller, K., Liebenberg, N., Fischer, C.W., Singewald, N., Slattery, D.A., Neumann, I.D., Mathé, A.A. (2012). Neuropeptide S alters anxiety, but not depression-like behaviour in Flinders Sensitive Line rats: a genetic animal model of depression. *The international Journal of Neuropsychopharmacology*, **15**: 375–387.

Wegener, G., Mathe, A.A., Neumann, I.D. (2011). Selectively Bred Rodents as Models of Depression and Anxiety. En *Behavioral Neurogenetics. Current Topics in Behavioral Neurosciences*. Edición por Cryan, J., Reif, A. Springer, Berlin, pp 139-187.

Weinshenker, D., White, S.S., Javors, M.A., Palmiter, R.D., Szot, P. (2002). Regulation of norepinephrine transporter abundance by catecholamines and desipramine in vivo. *Brain Research*, **946**: 239–246.

Whalen, R.E. (1974). Gonadal Hormones and the Developing Brain. *Advances in Behavioral Biology*, **8**: 67–79.

Whitaker-Azmitia, P.M. (1999). The Discovery of Serotonin and its Role in Neuroscience. *Neuropsychopharmacology*, **21**: 2–8.

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**: 925–932.

Willner, P., Mitchell, P.J. (2002). The validity of animal models of predisposition to depression. *Behavioural Pharmacology*, **13**: 169-188.

Willner, P., Scheel-Krüger, J., Belzung, C. (2013). The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience and Biobehavioral reviews*, **37**: 2331–2371.

Wisner, K.L., Perel, J.M., Wheeler, S.B. (1993). Tricyclic dose requirements across pregnancy. *The American Journal of Psychiatry*, **150**: 1541–1542.

Wohleb, E.S., Powell, N.D., Godbout, J.P., Sheridan, J.F. (2013). Stress-induced recruitment of bone marrow-derived monocytes to the brain promotes anxiety-like behavior. *The Journal of neuroscience*, **33**: 13820–13833.

Woolf, A.D., Erdman, A.R., Nelson, L.S., Caravati, E.M., Cobaugh, D.J., Booze, L.L., Wax, P.M., Manoguerra, A.S., Scharman, E.J., Olson, K.R., Chyka, P.A., Christianson, G., Troutman, W.G. (2007). Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology*, **45**: 203–233.

Wong, D.T., Bymaster, F.P., Engleman, E.A. (1995). Prozac (fluoxetine, Lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: Twenty years since its first publication. *Life Sciences*, **57**: 411–441.

Wong, D.T., Horng, J.S., Bymaster, F.P., Hauser, K.L., Molloy, B.B. (1974). A selective inhibitor of serotonin uptake: Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine. *Life Sciences*, **15**: 471–479.

Wong, D.T., Perry, K.W., Bymaster, F.P. (2005). The Discovery of Fluoxetine Hydrochloride (Prozac). *Nature Reviews Drug Discovery*, **4**: 764–774.

Wood, S.K., Walker, H.E., Valentino, R.J., Bhatnagar, S. (2010). Individual Differences in Reactivity to Social Stress Predict Susceptibility and Resilience to a Depressive Phenotype: Role of Corticotropin-Releasing Factor. *Endocrinology*, **151**: 1795.

Xu, W., Yao, X., Zhao, F., Zhao, H., Cheng, Z., Yang, W., Cui, R., Xu, S., Li, B. (2020). Changes in Hippocampal Plasticity in Depression and Therapeutic Approaches Influencing These Changes. *Neural Plasticity*, 8861903.

Yabut, J.M., Crane, J.D., Green, A.E., Keating, D.J., Khan, W.I., Steinberg, G.R. (2019). Emerging Roles for Serotonin in Regulating Metabolism: New Implications for an Ancient Molecule. *Endocrine Reviews*, **40**: 1092–1107.

Yang, X. Hua, Wang, Y., Huang, J., Zhu, C. Ying, Liu, X. Gun, Cheung, E.F.C., Xie, G. Rong, Chan, R.C.K. (2015). Increased prefrontal and parietal cortical thickness does not correlate with anhedonia in patients with untreated first-episode major depressive disorders. *Psychiatry Research*, **234**: 144–151.

Yang, Y., Wang, J.Z. (2017). From Structure to Behavior in Basolateral Amygdala-Hippocampus Circuits. *Frontiers in Neural Circuits*, **11**: 86.

Yohn, C.N., Gergues, M.M., Samuels, B.A. (2017). The role of 5-HT receptors in depression. *Molecular Brain*, **10**: 28.

Zangen, A., Overstreet, D.H., Yadid, G. (1999). Increased catecholamine levels in specific brain regions of a rat model of depression: normalization by chronic antidepressant treatment. *Brain Research*, **824**: 243–250.

Zhang, T.J., Wu, Q.Z., Huang, X.Q., Sun, X.L., Zou, K., Lui, S., Liu, F., Hu, J.M., Kuang, W.H., Li, D.M., Li, F., Chen, H.F., Chan, R.C.K., Mechelli, A., Gong, Q.Y. (2009). Magnetization transfer imaging reveals the brain deficit in patients with treatment-refractory depression. *Journal of Affective Disorders*, **117**:157–161.

Zhu, Z., Wang, G., Ma, K., Cui, S., Wang, J.H. (2017). GABAergic neurons in nucleus accumbens are correlated to resilience and vulnerability to chronic stress for major depression. *Oncotarget*, **8**: 35933–35945.

Zumoff, B., Strain, G.W., Miller, L.K., Rosner, W. (1995). Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **80**: 1429–1437.