



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



Facultad de Ciencias Químicas BUAP

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA-ALIMENTOS

TESIS

TEORÍAS Y RUTAS INVOLUCRADAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

Para obtener el grado de:

LICENCIATURA EN QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

Presenta:

p.QFB Carol García Olvera

Directora de Tesis:

Dra. Addi Rhode Navarro Cruz

Codirectora de Tesis:

M. E. C. Obdulia Vera López



Puebla, Pue.

Julio 2024

En memoria de:

Dra. Patricia Aguilar Alonso

Science is organized knowledge.

Agradecimientos

Este trabajo no habría sido posible sin el apoyo incondicional de mis padres Carina y Jesús, mi hermano Braian y mi hermana Alison. Muchas gracias por su paciencia.

Agradezco también a mi novio Fredy por alentarme a seguir escribiendo e investigando, incluso en tiempos difíciles.

A mis amigos tan queridos, compañeros de laboratorio y congresos: Dani e Ivan, que siempre creyeron en mí.

También estoy muy feliz de haber contado con el apoyo de Lore, Pao, Fer, Sebas chan, Angel y Getse, tanto para apresurarme a concluir mi trabajo como a cambiar mi modalidad de titulación. Gracias por las risas, apoyo y palabras incluso a la distancia. Por ser los mejores amigos que la universidad pudo haberme dado.

Finalmente, este trabajo de revisión fue propuesto por la Dra. Patricia Aguilar Alonso, espero que esté orgullosa de lo que logramos juntas, siempre estará en mi corazón y en mi mente. Gracias por aceptarme e incluirme en su vida, no solo como su estudiante, sino como su amiga, por mostrarme lo divertida que es la Ciencia. Un saludo hasta el más allá, nos volveremos a encontrar.

Abreviaturas

Resumen

1. Introducción	1
1.1. Trastornos del estado de ánimo	1
1.2. Desórdenes depresivos	2
1.3. Trastorno de depresión mayor	4
1.4. Tratamiento en el Trastorno de Depresión Mayor	8
2. Antecedentes	12
2.1. Neurobiología de la depresión	12
2.1.1. Neurotransmisores	12
2.1.2. Neuromoduladores	14
2.1.3. Sistema límbico	15
2.1.3.1. Hipocampo	17
2.1.3.2. Ganglios basales	18
2.1.3.3. Amígdala	22
2.1.3.5. Corteza prefrontal (CPF)	25
2.1.3.6. Habénula lateral (LHb)	26
2.1.3.7. Conexiones neuronales del sistema límbico	26
3. Justificación	32
4. Objetivos	33
4.1. Objetivo general	33
4.2. Objetivos específicos	33
5. Materiales y métodos	34
6. Marco teórico	36
6.1. Teorías y rutas involucradas en la depresión	36
6.1.1. Hipótesis de las monoaminas	36
6.1.1.1. Sistema serotoninérgico	38
6.1.1.2. Sistema dopaminérgico	42
6.1.1.3. Sistema noradrenérgico	46
6.1.1.4. Deficiencia en la concentración de monoaminas	50
6.1.1.5. Alteración en la función de los transportadores	51
6.1.1.6. Anormalidades en la función de los receptores	52

6.1.1.7	Estudios de antidepresivos de primera generación	52
6.1.2	Hipótesis corticotrópica	55
6.1.1.8	Eje hipotalámico-pituitario-adrenal	55
6.1.1.9	Receptores de glucocorticoides	58
6.1.1.10	Sistema glutamatérgico	59
6.1.1.11	GABA	63
6.1.1.12	Hormonas tiroideas	64
6.1.3	Estrés oxidativo.....	64
6.1.3.1	ROS	67
6.1.3.2	RNS	68
6.1.3.3	Sistema antioxidante endógeno	70
6.1.3.4	Factores estresantes sociales y ambientales.....	73
6.1.4	Epigenética	76
6.1.4.1	Mecanismos epigenéticos	78
6.1.4.1.1	Metilación del ADN.....	80
6.1.4.1	MicroARN (miARNs)	84
6.1.4.2	Endofenotipos y polimorfismos	86
6.1.5	Desregulación del ciclo circadiano.....	89
6.1.5.1	Sistema de melatonina.....	92
6.1.6	Anormalidades inmunológicas	95
6.1.6.1	Inmunidad innata.....	98
6.1.6.2	Inmunidad adaptativa.....	101
6.1.6.3	Hipótesis inflamatoria y neurodegenerativa (I&ND).....	102
6.1.6.4	Citocinas y factores de inflamación.....	104
6.1.6.5	Glía y microglía	107
6.1.6.6	Vía de la Quinurenina	113
6.1.6.7	Otras teorías inflamatorias	115
6.1.7	Otras teorías	117
6.1.7.1	Hipótesis de neurogénesis	117
6.1.7.2	Hipótesis de neuroplasticidad	119
6.1.7.3	Hipótesis microbiota-inflamasoma.....	125
6.1.7.4	Hipótesis purinérgica	132
6.1.7.5	Teoría de la transducción de señales sociales	137

7	Discusión de resultados	144
8	Conclusiones	154
9	Referencias	156

Índice de figuras

Figura 1: Frecuencia de sentimientos de depresión en integrantes del hogar de 12 años o más.....	3
Figura 2: Porcentaje de integrantes del hogar por grupo de edad con sentimientos de depresión.....	3
Figura 3: Clasificación de los desórdenes depresivos de acuerdo con el DMS-V.....	4
Figura 4: Suicidios registrados desde 1994 hasta 2018 en México.....	8
Figura 5: Representación esquemática de la transmisión sináptica.....	13
Figura 6: Clasificación de neurotransmisores.....	14
Figura 7: Región cortical del Sistema Límbico (giro límbico).....	15
Figura 8: Principales componentes de la región subcortical del Sistema límbico.....	16
Figura 9: Principales conexiones en el hipocampo.....	18
Figura 10: Anatomía de los ganglios basales (GB).....	20
Figura 11: Áreas funcionales de la corteza cingulada anterior.....	23
Figura 12: Subdivisiones anatómico-funcionales de la CPF.....	25
Figura 13: Principales conexiones del sistema límbico.....	27
Figura 14: Teorías sobre la depresión.....	36
Figura 15: Función serotoninérgica.....	39
Figura 16: Receptores de serotonina en las neuronas presinápticas y postsinápticas.....	40
Figura 17: Función dopaminérgica.....	43
Figura 18: Neurotransmisión noradrenérgica.....	47
Figura 19: Distribución de los sistemas monoaminérgicos.....	49
Figura 20: Interacción de las neuronas monoaminérgicas.....	50
Figura 21: Hipótesis de monoaminas.....	54
Figura 22: Eje hipotalámico-pituitario-adrenal.....	56
Figura 23: Síntesis y regulación del glutamato.....	60

Figura 24: Efectos del estrés en la neurotransmisión del glutamato.....	62
Figura 25: Sistema antioxidante endógeno y estrés oxidativo.....	71
Figura 26: Teoría del estrés oxidativo.....	75
Figura 27: Estructura de la cromatina y mecanismos epigenéticos (metilación y acetilación).....	77
Figura 28: Epigenética en depresión.....	79
Figura 29: Mecanismos y anomalías epigenéticas observadas en depresión.....	83
Figura 30: Interacción entre genes expresados en respuesta a antidepresivos (Nortriptilina y el Escitalopram) asociados al desarrollo y función del sistema nervioso central.....	87
Figura 31: Ciclo circadiano.....	90
Figura 32: Síntesis de melatonina.....	94
Figura 33: Señales inflamatorias en el SNC.....	97
Figura 34: Inmunidad innata y adaptativa en depresión.....	102
Figura 35: Vías de señalización en la hipótesis I&ND.....	103
Figura 36: Papel de la glía y microglía en la depresión.....	110
Figura 37: Vía de la quinurenina.....	114
Figura 38: Hipótesis de neurogénesis y neuroplasticidad.....	124
Figura 39: Eje microbiota-intestino-cerebro (MGBA).....	127
Figura 40: Señalización y regulación del inflamasoma.....	131
Figura 41: Sistema purinérgico.....	134
Figura 42: Catabolismo de las purinas.....	134
Figura 43: Respuesta transcripcional conservada a la adversidad.....	138
Figura 44: Teoría de la transducción de señales sociales.....	140
Figura 45: Hipótesis de la relación entre la inflamación, ansiedad y depresión.....	141

Figura 46: *Papel de las hormonas sexuales en la Teoría de la transducción de señales sociales*.....142

Índice de tablas

Tabla 1: *Criterios diagnósticos del DSM-V para el Trastorno de Depresión Mayor (TDM)*.....5

Tabla 2: *Clasificación de antidepresivos*.....10

Tabla 3: *Receptores de serotonina asociados a depresión*.....41

Tabla 4: *Biomarcadores alterados en depresión*.....149

Abreviaturas

3-HAA	Ácido 3-hidroxiantranílico
3-HK	3-hidroxiquinurenina
4-HNE	4-hidroxinonenal
5-HT	Serotonina o 5-Hidroxitriptamina
5-HTP	5-hidroxitriptófano
5mC	5-metilcitosina
8-OHdG	8-hidroxi-2'-deoxiguanosina
AADC o DDC	L-aminoácido aromático descarboxilasa
AC	Adenilato ciclasa
ACC	Corteza cingulada anterior
Ach	Acetilcolina
ACTH	Hormona adrenocorticotrópica o adrenocorticotropina
ADA	Adenosin deaminasa
ADH	Hormona antidiurética
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADP	Adenosin difosfato
AGCCs	Ácidos grasos de cadena corta
AGEs	Productos de glicosilación avanzada
AGPI O PUFAs	Ácidos grasos poliinsaturados omega 3
AMPA	Receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico
AMPc	Adenosin monofosfato cíclico
AMS	Esfingomielinasa ácida
APM	Activación y proliferación de la microglía
APOE	Apolipoproteína E
ARE	Elemento de respuesta a antioxidantes
ARN	Ácido ribonucleico
ARPs	Proteínas de fase aguda
ASC	Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD
ATP	Adenosin trifosfato
BDNF	Factor neurotrófico derivado de cerebro
BH4	Tetrahidrobiopterina
BHE	Barrera hematoencefálica
Ca²⁺	Calcio
CaMKII	Calcio calmodulina cinasa II
CARD	Dominio de reclutamiento de caspasa
CAT	Catalasa
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CIRS	Sistema de respuesta antiinflamatoria compensatoria

CO	Monóxido de carbono
COMT	Catecol-O-metiltransferasa
CoQ10	Coenzima Q10
COX-2	Ciclooxigenasa 2
CPF	Corteza Prefrontal
CREB	Proteína de unión a elementos de respuesta a AMPc
CRF	Factor liberador de corticotropina
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
CRP	Proteína C reactiva
CRS	Resistencia al estrés crónico
CSTC	Circuito cortico-estriado-talámico-cortical
CTRA	Respuesta transcripcional conservada a la adversidad
DMDD	Desregulación disruptiva del estado de ánimo
DA	Dopamina
dACC	Corteza cingulada anterior dorsal
DAG	Diacilglicerol
DAMPs	Patrones moleculares asociados al daño
DAT	Transportador de dopamina
DCX	Doblecortina
DEPgenes	Genes relacionados con la depresión
DHA	Ácido docosahexanoico
DNMT	Metiltransferasa
DRT	Depresión resistente al tratamiento
DSM-V	Manual Diagnóstico y Estadístico de Desórdenes Mentales, quinta edición
EAAT₁₋₂	Transportador de aminoácidos excitadores
eNOS	Óxido nítrico sintasa endotelial
EPA	Ácido eicosapentanoico
ERK	Cinasa regulada por señales extracelulares
Es	Estriado
F2	Segunda generación
F3	Tercera generación
FGF2	Factor de crecimiento de fibroblastos 2
FKBP5	Proteína de unión 5 FK506
GABA	Ácido γ-amino butírico
GALR2	Receptor a galanina 2
GDNF	Factor neurotrófico derivado de la línea celular glial
GFAP	Proteína fibrilar ácida glial
GHS	Glutación
GHS-Px	Glutación peroxidasa
Gln	Glutamina

Glu	Glutamato
GMPc	Guanosin monofostafa cíclico
GND3	Proteína de unión al nucleótido guanina
Gpe	Globo pálido externo
Gpi	Globo pálido interno
GR	Receptor a glucocorticoides
GRE	Elementos de respuesta a glucocorticoides
GSH	Glutación reducido
GTP	Guanosín trifosfato
H₂O₂	Peróxido de hidrógeno
H3K4	Trimetilación residuo 4 en la histona 3
HAAO	3-hidroxiantranilato 3,4-dioxigenasa
HAT	Acetiltransferasa de histonas
HDAC	Desacetilasa de histonas
HDM	Desmetilasa de histonas
HMGB1	Proteína 1 del grupo de alta movilidad
HMT	Metiltransferasa de histonas
HPA	Hipotálamo-pituitario-adrenal
ICD-10	Clasificación Internacional de Trastornos Mentales y del Comportamiento
IDO	Indolamina 2,3-dioxigenasa
IGF-1	Factor de crecimiento similar a la insulina 1
IL	Interleucina
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
IFN-α	Interferon α
IFN-β	Interferon β
IFN-γ	Interferon γ
iNOS	Óxido nítrico sintasa inducible
IP₃	Inositol trifosfato
I&ND	Hipótesis inflamatoria y neurodegenerativa
KA	Ácido quinurénico
KAT	Quinurenina aminotransferasa
KMO	Quinurenina monooxigenasa
KYN	Quinurenina
KYNU	Quinurenina
LC	Locus cerúleo
LCSPT	Circuito cortico-estriado-pálido-talámico
L-DOPA	L-dihidroxifenilalanina
LHb	Habénula lateral
LPS	Lipopolisacárido
LRR	Repeticiones ricas en leucina C-terminal

LTD	Depresión a largo plazo
LTP	Potenciación a largo plazo
MAO	Monoaminoxidasa
MAO-A	Monoaminoxidasa A
MAO-B	Monoaminoxidasa B
MAOI	Inhibidor de la monoaminoxidasa
MAP	Proteína activada por mitógenos
MAPK1	MAP cinasa 1
mARN	Ácido ribonucleico mensajero
MCP-1	Proteína quimioatrayente de monocitos 1
mCPF	Corteza Prefrontal medial
MCR	Receptor a mineralocorticoides
MDA	Malonil dialdehído
MDD o TDM	Trastorno de Depresión Mayor
Met	Metionina
MGBA	Eje microbiota-intestino-cerebro
MGIG	Eje inmunológico microbiota-intestino-glía
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
miRNA	Micro ARN
mtADN	ADN mitocondrial
MTHFR	Metilentetrahidrofolato reductasa
mTOR	Diana de rapamicina en células de mamífero
MyD88	Respuesta primaria de diferenciación mieloides 88
NAcc	Núcleo accumbens
NACHT	Centro de oligomerización de unión a nucleótidos
NAD	Nicotinamida adenina dinucleótido
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NAT/AANAT	Serotonina N-acetiltransferasa
NE	Norepinefrina o noradrenalina
NEMs o MSNs	Neuronas espinosas medianas
NET	Transportador de noradrenalina
NF-κB	Factor nuclear detonador de cadena ligera kappa de células B activadas
NGF	Factor de crecimiento nervioso
NGFI-A	Factor de crecimiento nervioso inducido por proteína A
NK	Natural Killers
NKCC	Natural Killers citotóxicas
NLR	Receptor tipo NOD
NLRP3	Tipo de Inflamasoma
NMDA	N-metil-D-aspartato
NMDARs	Receptores NMDA

nNOS	Óxido nítrico sintasa neuronal
NO	Óxido nítrico
NOD	Nucleotide binding and oligomerization domain-like
NOS	Óxido nítrico sintasa
NOX	NADPH oxidasa
NR	Núcleo de Rafé
NREM	Movimiento ocular no rápido
Nrf2	Factor nuclear derivado de eritroide 2
NST	Núcleo subtalámico
NT-3	Neurotrofina 3
NT-4	Neurotrofina 4
Ntrk2/Ntrk3	Receptor neurotrófico tirosin cinasa
O₂	Oxígeno
O₂⁻	Anión superóxido
OF	Orbito-frontal
OFC o COF	Corteza orbito-frontal
OH[·]	Radical hidroxilo
OH-1	Hemo oxigenasa 1
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONOO⁻	Peroxinitrito
OPCs	Células progenitoras de oligodendrocitos
OXTR	Receptor de oxitocina
P1R/P2R	Receptores purinérgicos
P2X7	Receptor purinérgico tipo 2X7
PAH	Fenilalanina hidroxilasa
PAMPs	Patrones moleculares asociados a patógenos
PATHOS-D	Defensa de Huésped-Patógeno
PET	Tomografía por emisión de positrones
PKA	Proteíncinasa A
PKC	Proteíncinasa C
PKM	Piruvato cinasas muscular
PLC	Fosfolipasa C
PRRs	Receptores de reconocimiento de patrones
PVN	Núcleo hipotalámico paraventricular
PXR	Receptor X de pregnano
PYD	Dominio de pirina
QA	Ácido quinolinico
RAGE	Receptor de productos finales de glicación avanzada
REM	Movimiento ocular rápido
RISC	Complejo silenciador inducido por ARN

ROS	Especies reactivas de oxígeno
RNS	Especies reactivas de nitrógeno
RXR	Receptor X retinoide
SAD	Desorden afectivo estacional
SERT	Transportador de serotonina
SIRT	Sirtuinas
SCG	Ganglio superior cervical
SCN	Núcleo supraquiasmático
SNA	Sistema nervioso autónomo
SNE	Sistema nervioso entérico
SNP	Polimorfismos de nucleótidos únicos
SN	Sustancia negra
SNA	Sistema nervioso autónomo
SNARE	Receptor SNAP
Snc	Sustancia negra pars compacta
SNC	Sistema Nervioso Central
SNr	Sustancia negra pars reticulata
SNS	Sistema Nervioso Simpático
SOD	Superóxido dismutasa
SVZ	Zona subventricular
SWS	Sueño de ondas lentas
T₃	Triyodotironina
Ta	Tálamo
TCA	Antidepresivos tricíclicos
TDPM	Trastorno disfórico premenstrual
TGF-β	Factor de crecimiento transformante beta
Th	Células T colaboradoras o "helpers"
TH	Tirosina hidroxilasa
TIRF	Dominio del receptor tipo Toll/IL-1
TLR	Receptor tipo Toll
TNF	Factor de necrosis tumoral
TNF-α	Factor de necrosis tumoral α
TPH	L-triptófano hidroxilasa
TrkB	Receptor de tropomiosina cinasa B
TrkC	Receptor de tropomiosina cinasa C
TRYCATs	Catabolitos del triptófano a través de la vía de IDO
TSH	Hormona estimulante de tiroides
UDP	Uracil difosfato
UTP	Uracil trifosfato
Val	Valina
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial

VGF	Factor de crecimiento nervioso inducible
VGLUT2	Transportador vesicular de glutamato tipo 2
VGLUT3	Transportador vesicular de glutamato tipo 3
VMAT2	Transportador vesicular de monoaminas
VTA	Área ventral tegmental
XO	Xantina oxidasa
ZEN	Neuronas ricas en zinc

Resumen

La depresión es considerada como la segunda causa de discapacidad a nivel mundial, en nuestro país la prevalencia de desórdenes depresivos, en especial el Trastorno de Depresión Mayor (TDM) ha ido en aumento, presentándose principalmente en mujeres. El TDM es una patología que presenta diversos síntomas, tales como estado de ánimo deprimido, pérdida de interés o placer, pérdida de peso, alteraciones de sueño, fatiga, irritabilidad o problemas de concentración. La prevalencia de depresión en México y sus comorbilidades, en especial el suicidio ha ido en aumento en los últimos años, siendo los grupos en edades jóvenes los más afectados. La búsqueda de tratamiento para este trastorno, tanto farmacológico como no farmacológico ha ido avanzando paulatinamente. Sin embargo, la mayoría no es eficaz en todos los pacientes y se ha presentado resistencia al tratamiento farmacológico, evitando una recuperación completa en las personas con depresión. Este trabajo presenta una revisión completa sobre las rutas y teorías de la depresión que explican su fisiopatología, tal como la hipótesis de las monoaminas, la corticotrópica, el estrés oxidativo, la epigenética, la desregulación del ciclo circadiano, anormalidades inmunológicas y algunas otras teorías más recientes no tan exploradas, se ofrece finalmente una perspectiva al futuro para el estudio y tratamiento de la depresión mayor.

1. Introducción

De acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de Desórdenes Mentales (DSM-V), un desorden o trastorno mental se define como un síndrome caracterizado por alteraciones clínicamente significativas en el ámbito cognitivo, emocional o del comportamiento de un individuo que refleja una disfunción en los procesos psicológicos, biológicos o del desarrollo que son regulados por la mente. Durante 2016, se estimó que aproximadamente entre 450 y 500 millones de personas presentaron algún trastorno mental a nivel mundial [Rodríguez, 2018]. Los trastornos mentales incluyen: trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de control de impulsos, dependencia y abuso de sustancias, trastornos alimenticios, entre otros [American Psychiatric Association, 2013; Scott et al., 2016].

En los niños los trastornos mentales interfieren en gran medida con la capacidad de aprender, y en los adultos con su capacidad de relacionarse: en familia, en el ámbito laboral y por lo tanto en la sociedad [World Health Organization, 2011]. En México, uno de cada cuatro mexicanos entre 18 y 65 años que viven en zonas urbanas del país (con más de 2500 habitantes) ha presentado una historia de trastornos mentales [Medina-Mora et al., 2009] el cual representa el 19.33% de años vividos con discapacidad [Díaz-Castro et al., 2019]. A pesar de esto, desde el punto de vista económico del total del presupuesto asignado a la salud en nuestro país, solo el 2 % está destinado a la salud mental comparado con el 5 al 10 % que recomienda la Organización Mundial de la Salud (OMS) [World Health Organization, 2011], por lo que solo una de cada cinco personas recibe tratamiento [Rodríguez, 2018].

1.1. Trastornos del estado de ánimo

Los trastornos del estado de ánimo, también llamados trastornos afectivos son los desórdenes mentales de mayor prevalencia a nivel mundial [Rafful et al., 2012], afectan la calidad de vida tanto de las personas que los padecen, así como de quiénes los rodean. De acuerdo con la Clasificación Internacional de Trastornos Mentales y del Comportamiento (ICD-10), los trastornos del estado de ánimo comprenden los desórdenes maniacos, bipolares, depresivos y mixtos.

Anteriormente estos trastornos se consideraban de adultos, sin embargo, cada vez se diagnostican más en niños y adolescentes. Además, los trastornos del estado de ánimo están asociados con altas tasas de suicidio [Peedicayil y Kumar, 2018; World Health Organization, 2017].

En México, la prevalencia de los trastornos del estado de ánimo en la vida de un individuo ha sido del 9.2 %, en un estudio realizado por Medina Mora y cols. en 2005, se observó que los mexicanos participantes mostraron una prevalencia del 4.2% en los 12 meses previos a la realización del estudio. Además, se ha estimado que solo el 70 % de los mexicanos con este tipo de padecimientos ha recibido atención médica [Rafful et al., 2012]. Los trastornos del estado de ánimo más recurrentes son los depresivos y bipolares [Cruzblanca, 2016; Rakofsky y Rapaport, 2018]. Datos del 2021 de la OMS estiman que la depresión afecta a aproximadamente 280 millones de personas alrededor del mundo, presentando el continente americano el 15 % de los casos. De esta manera, la depresión por sí misma representa un 4.3 % de la carga mundial de morbilidad. Además, datos de la OMS del 2023 mencionan que se estima que 5 % de los adultos a nivel mundial padecen depresión.

1.2. Desórdenes depresivos

Los desórdenes depresivos están caracterizados por tristeza, pérdida del interés o placer (anhedonia), sentimientos de culpa o baja autoestima, alteraciones del sueño o del apetito, sensación de cansancio o fatiga, problemas de concentración [World Health Organization, 2017]. En México, la prevalencia de desórdenes depresivos fue de casi 5 millones de casos en el 2015, ocupando el tercer lugar en el continente americano de casos presentados, sólo después de Estados Unidos y Brasil [World Health Organization, 2017]. Así mismo, los desórdenes depresivos son considerados como un problema grave de Salud Pública en nuestro país [Wagner et al., 2012]. Se ha encontrado que en los varones de educación superior predominan los desórdenes depresivos comparados con los de educación media superior; en el caso de las mujeres, no se encontraron diferencias. Sin embargo, en ambos niveles educativos las mujeres presentan una mayor prevalencia de estos

desórdenes que los hombres [González-Forteza, 2019]. Además, se ha observado que los estudiantes del área de la salud se encuentran más predispuestos a desarrollar desórdenes depresivos, de ansiedad y conductas suicidas en comparación con los de otras carreras universitarias [Granados Cosme et al., 2020], de igual forma, otros estudios muestran alta prevalencia de depresión en mujeres médicas [López-León et al., 2019]. En 2017, la Encuesta Nacional de los Hogares reportó que 31.9 millones de personas de 12 años o más se han sentido deprimidas, de los cuales el 10 % manifestó sentirse deprimida todos los días (Figura 1). Además, se observó el incremento de sentimientos depresivos en relación con el aumento de edad, siendo el grupo más afectado de 65 años y más (Figura 2).

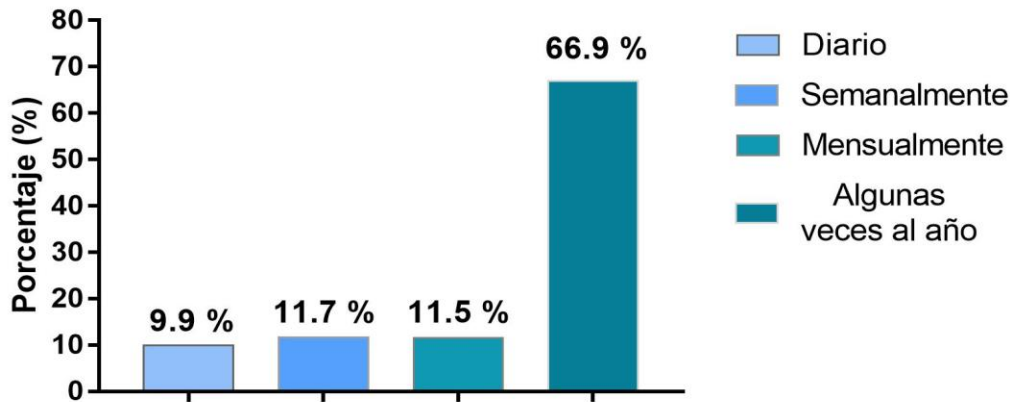


Figura 1: Frecuencia de sentimientos de depresión en integrantes del hogar de 12 años o más. Encuesta Nacional de los Hogares, 2017.

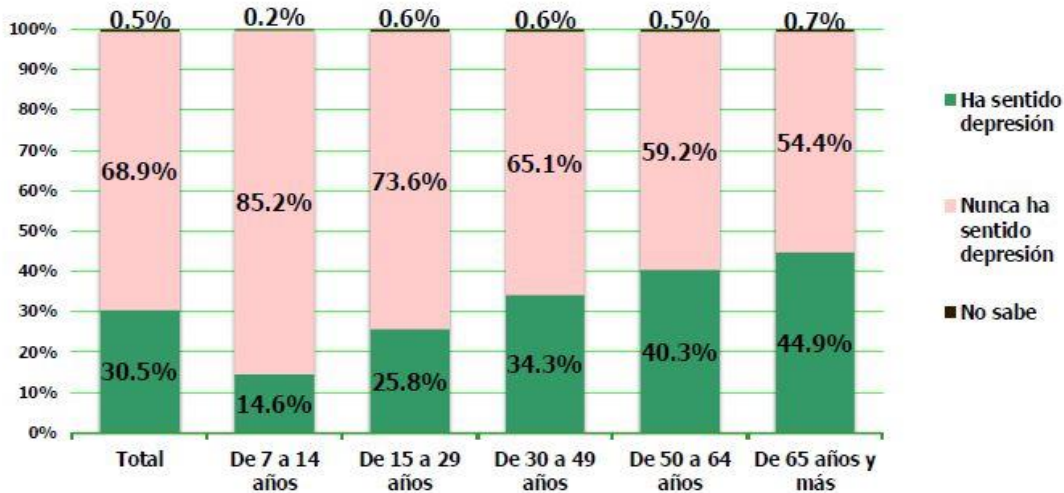


Figura 2: Porcentaje de integrantes del hogar por grupo de edad con sentimientos de depresión. Encuesta Nacional de los Hogares, 2017.

Dentro de los desórdenes depresivos se encuentran la desregulación disruptiva del estado de ánimo (DMDD), trastorno de depresión mayor (TDM), desorden depresivo persistente (distimia), trastorno disfórico premenstrual (TDPM), trastorno depresivo inducido por sustancia/medicamento, entre otras [American Psychiatric Association, 2013] (Figura 3).

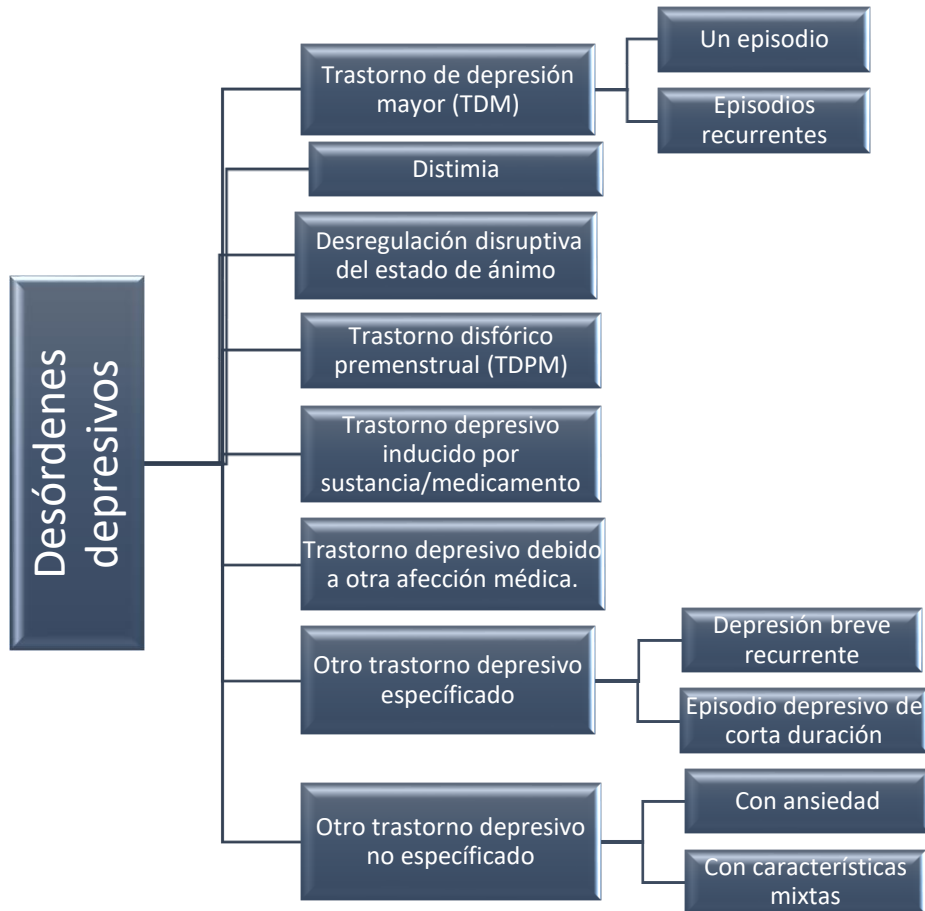


Figura 3: Clasificación de los desórdenes depresivos de acuerdo con el DMS-V.

1.3. Trastorno de depresión mayor

El trastorno de depresión mayor (TDM, en inglés MDD) está considerado como la segunda causa de discapacidad a nivel mundial y la primera en países desarrollados y es posible que permanezca así hasta 2030 [Ferrari et al., 2013; Mathers y Loncan, 2006]. La prevalencia del TDM varía del 5 al 17 %, con una media del 12 %, siendo el más común de todos los trastornos mentales [Peedicayil y Kumar, 2018].

Actualmente existen dos criterios diagnósticos para la evaluación del TDM, el primero propuesto en el DSM-V y el segundo en la Clasificación Internacional de las Enfermedades en su décima edición (CIE-10) [Pérez-Padilla et al., 2017].

De acuerdo con el DSM-V, el TDM está caracterizado por episodios discretos de al menos 2 semanas de duración que incluyen cambios afectivos, cognitivos y en las funciones neurovegetativas. El diagnóstico para el TDM está con: A) la presencia de 5 o más síntomas de una lista de nueve por un periodo de al menos 2 semanas, siendo al menos uno de los síntomas (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida del interés o de placer; B) dichos síntomas causan malestar clínicamente significativo; C) el episodio no se atribuye a efectos fisiológicos causados por otras afecciones o sustancias [American Psychiatric Association, 2013] (Tabla 1).

Tabla 1: Criterios diagnósticos del DSM-V para el Trastorno de Depresión Mayor (TDM).

<p>A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo periodo de dos semanas y representan un cambio en el funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer.</p> <p>Nota: No incluir síntomas que se pueden atribuir claramente a otra afección médica.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). (Nota: En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.)2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5 % del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días (Nota: En los niños, considerar el fracaso para el aumento de peso esperado.)4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otro; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento.)

6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
 7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
 8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).
 9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.
- B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.
- D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.
- E. Nunca ha habido un episodio maniaco o hipomaniaco.

Por otra parte, el CIE-10 separa al TDM en episodio único o recurrente y lo subdivide en depresión agitada, mayor, psicógena, reactiva, vital y reacción depresiva cuando se trata de un episodio único. Mientras que para el TDM recurrente, se incluye la depresión endógena, mayor, psicógena, reactiva, vital, depresiva y el trastorno depresivo estacional. Además, clasifica los episodios depresivos en leve, moderado, grave con síntomas psicóticos o sin síntomas psicóticos, en remisión parcial y en remisión completa. Se ha observado que el promedio de duración de un episodio depresivo es de 20 semanas y normalmente el 60 % de los pacientes presentan episodios depresivos posteriores (recurrencia) [Rakofsky y Rapaport, 2018].

El TDM se puede presentar en todas las edades, teniendo una edad media de inicio entre 32 y 40 años a nivel mundial, la prevalencia es 1.7 veces mayor en mujeres que en hombres sin que esté influenciada por factores geográficos o socioeconómicos [Peedicayil y Kumar, 2018; Rakofsky y Rapaport, 2018]. En

México, se ha observado que el TDM es la tercera causa de discapacidad entre los niños y jóvenes de 10 a 24 años y presenta en promedio su inicio a los 26 años [Benjet et al., 2020; Medina et al., 2003]. La prevalencia y recurrencia del TDM entre los adolescentes y jóvenes adultos en México es similar a la observada en países desarrollados, las mujeres jóvenes tienen una mayor tasa de incidencia que los hombres, pero no una mayor recurrencia [Benjet et al., 2020]. También, se ha encontrado que la prevalencia de TDM en jóvenes, en adultos y adultos mayores es la misma, con mayor incidencia en hombres que en mujeres en la edad adulta, mientras que en jóvenes y adultos mayores la incidencia es mayor en mujeres que en hombres [Sánchez-García et al., 2012; Rafful et al., 2012].

Cerca del 75 % de personas con TDM han presentado algún otro trastorno mental en su vida. De la misma manera, la comorbilidad del TDM con otros problemas de salud como enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, hipertensión, Parkinson, Alzheimer, ansiedad, entre otros [Rakofsky y Rapaport, 2018; Wagner et al., 2012], generan una gran preocupación en la sociedad. Se ha reportado una mayor predisposición de desarrollar Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en personas con historia de TDM, así como dolor crónico y úlcera péptica [Rapsey et al., 2015; Scott et al., 2016]. No obstante, la prevalencia y aumento de conductas suicidas en personas con TDM limitan su calidad de vida y el buen desarrollo en su entorno, de igual forma el incremento de suicidios consumados afecta a los familiares y amigos del paciente con depresión.

De acuerdo con la OMS, casi un millón de personas se suicidan cada año en todo el mundo, siendo este factor la segunda causa de muerte en jóvenes [World Health Organization, 2017]. El INEGI ha reportado que en México los suicidios han ido en aumento en los últimos años (Figura 4). La muerte por suicidio se considera una clase de muerte violenta. En 2015, se presentó una tasa de 5.2 suicidios por cada 100 000 habitantes, mientras que en 2018 aumentó a 5.4 suicidios por cada 100 000 habitantes, siendo el estado de Yucatán el primer lugar con 27 % de muertes por suicidio con respecto al total de muertes violentas. En el 2018, el suicidio se presentó como una de las primeras 10 causas de muerte en el grupo de 10 a 44

años, siendo los adolescentes y jóvenes los más afectados Si bien en México la tasa de suicidios es menor comparada con otros países, la prevalencia de intento de suicidio en algún momento de la vida es mucho más elevada [Borges et al., 2010].

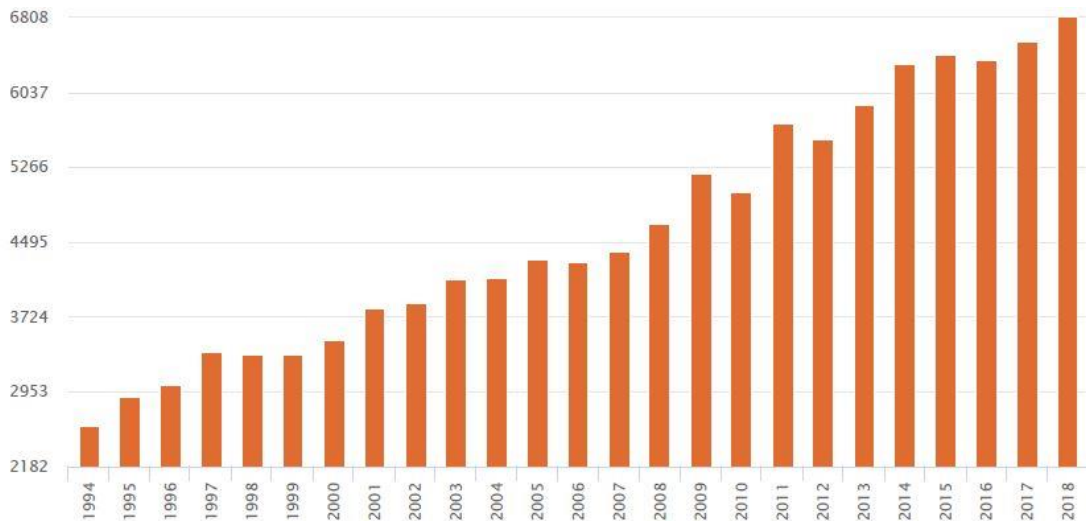


Figura 4: Suicidios registrados desde 1994 hasta 2018 en México. Tomado de INEGI: Estadísticas de mortalidad.

Cabe mencionar que a pesar del Plan de Acción sobre Salud Mental 2013-2020 (el cual fue extendido hasta 2030 en la reunión de la 72 Asamblea de Salud Mundial en 2019) que implementó la OMS para mejorar los servicios de salud y todos los protocolos que se pueden utilizar para identificar los trastornos mentales, el TDM puede no ser reconocido, subdiagnosticado o incluso tratado equívocamente por el sector salud [Peedicayil y Kumar, 2018; Tomlinson et al., 2019].

1.4. Tratamiento en el Trastorno de Depresión Mayor

Cuando una persona es diagnosticada con TDM, es importante seguir una serie de recomendaciones que permitan el tratamiento y mejora del paciente. Desde el sector salud hasta los familiares y amigos del paciente deben involucrarse en el día a día de la persona con TDM [Bennabi et al., 2019; Gelenberg et al., 2010].

- a) Inicialmente, el médico debe hacer una evaluación del paciente con TDM, conocer su historia clínica y sus antecedentes familiares. También debe evaluar el riesgo de suicidio para comprender si puede estar comprometida

la seguridad del paciente. Después, el médico establecerá el tratamiento a seguir, así como si se requiere o no hospitalización. Por último, le explicará al paciente y a sus familiares los obstáculos que se pueden presentar durante el tratamiento y los síntomas que puede presentar la persona con TDM, esto permitirá una mejor adherencia al tratamiento elegido y con ello reducirá el riesgo de complicaciones durante el proceso.

- b) Durante el tratamiento se presentan distintas etapas, fase aguda, fase de continuación, fase de mantenimiento y finalmente la discontinuación.
- c) El tratamiento en la fase aguda tiene el objetivo de inducir la remisión del TDM y lograr la recuperación del paciente a su normalidad (antes de que presentara el episodio depresivo). En esta fase se puede incluir el tratamiento farmacológico, psicoterapia, la combinación de ambos u otro tipo de terapias como terapia electroconvulsiva, estimulación magnética transcraneal o fototerapia. La elección del tratamiento debe realizarse de acuerdo con las características clínicas observadas.
- d) La fase de continuación es altamente recomendada después de una fase aguda exitosa, la duración es de 4 a 9 meses aproximadamente. El objetivo de esta fase es prevenir las recaídas en el periodo inmediato después de la remisión del TDM. Es común que se presenten recaídas en los 6 meses posteriores a un episodio depresivo, además se ha observado que las recaídas son más frecuentes en pacientes que han dejado el tratamiento o han disminuido sus dosis después de la recuperación, así como en aquellos que no se recuperan completamente durante la fase aguda. Por lo tanto, el tratamiento debe continuar con la misma dosis, intensidad y frecuencia que el utilizado en la fase aguda.
- e) En la fase de mantenimiento el objetivo principal es proteger a los pacientes con TDM crónico o recurrente, es decir, aquellos que hayan tenido tres o más episodios depresivos. Se ha visto que el 20 % de los pacientes con TDM experimentan la reaparición de episodios depresivos en los 6 meses posteriores a su recuperación. Incluso, entre el 50 y el 85 % de los pacientes han presentado la reaparición de TDM una vez en su vida. De esta manera,

se recomienda que el tratamiento en esta fase sea para pacientes con riesgo adicional de reaparición.

- f) Por último, si el tratamiento en la fase de mantenimiento no se indica, los pacientes que presenten una recuperación favorable deberán terminar el tratamiento después de la fase de continuación. Esta fase de discontinuación está basada en los mismos factores que conllevan a iniciar la fase de mantenimiento, como lo son la reaparición de episodios depresivos, TDM crónica y la presencia de otros trastornos. Los pacientes deben ser monitoreados constantemente durante e inmediatamente después de su discontinuación para asegurar la completa remisión del TDM.

El uso de antidepresivos es recomendado como tratamiento inicial en los casos leves y moderados de TDM, mientras que es obligatorio en los casos severos [Gelenberg et al., 2010]. En la actualidad se han desarrollado 14 tipos de antidepresivos (Tabla 2), de los cuales 11 clases se basan en el bloqueo de una o más bombas o transportadores que participan en la recaptura de las monoaminas: serotonina, norepinefrina y dopamina [John, 2019].

Tabla 2: Clasificación de antidepresivos.

Tipo de antidepresivo	Ejemplos
<i>Tricíclicos (TCAs)</i>	Amitriptilina, imipramina, doxepina
<i>Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (MAOIs)</i>	Isocarboxazida, fenzelina, tranilcipromida
<i>Inhibidores de la recaptura de serotonina (SSRIs)</i>	Fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram
<i>Inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina (SNRIs)</i>	Venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina
<i>Inhibidores de la recaptura de norepinefrina y dopamina (NDRI)</i>	Bupropion, nomifensina
<i>Inhibidores selectivos de la recaptura de norepinefrina (NRIs)</i>	Reboxetina, viloxazina, teniloxazina
<i>Inhibidores de la recaptura de serotonina/Antagonistas de receptores 5-HT (SARI)</i>	Trazodona, nefazodona, vortioxetina
<i>Agonista parcial del autorreceptor 5-HT_{1A} e inhibidor de la recaptura de serotonina (SPARI)</i>	Vilazodona

<i>Antagonista del receptor α_2 noradrenérgico/ Antagonista de los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃ (NASSA)</i>	Mirtazapina
<i>Inhibidor de la recaptura de norepinefrina y antagonista de los receptores 5-HT (NRISA)</i>	Maprotilina
<i>Inhibidor de la recaptura de serotonina y norepinefrina/Antagonista de los receptores 5-HT (SNRISA)</i>	Amoxapina
<i>Antipsicótico/Bloqueador de los receptores 5-HT_{2A-2C}</i>	Olanzapina, risperidona, quetiapina,
<i>Bloqueadores del ionoreceptor NMDA-glutamatérgico</i>	Ketamina
<i>Agonista de receptores de melatonina MT_{1/2} y antagonista selectivo de receptores 5-HT_{2B/2C} (MASSA)</i>	Agomelatina

Debido a que la eficacia de los antidepresivos varía entre las clases y dentro de la misma clase, la selección inicial de un antidepresivo se basa en los efectos adversos que se han observado previamente, la seguridad o tolerabilidad del paciente a dichos efectos, sus propiedades farmacológicas, costo, entre otros [Galenberg et al., 2010]. El uso de antidepresivos puede ser a corto o largo plazo, es decir, menos de 12 semanas o más de 12 semanas, respectivamente [Shinohara et al., 2019].

Diversos estudios han investigado los efectos del tratamiento de antidepresivos a corto y largo plazo [Shinohara et al., 2019; Tomlinson et al., 2019]. Sin embargo, a pesar de la gran variedad de antidepresivos existentes, aun continua la búsqueda de nuevos fármacos, ya que la falta de adherencia del paciente al tratamiento, así como los múltiples efectos secundarios que genera su consumo, entre ellos: visión borrosa, somnolencia, hipotensión o hipertensión, daño en el sistema cardiovascular, adicción o neurotoxicidad y la prevalencia de depresión resistente al tratamiento; dificultan la completa recuperación de una persona con TDM [Brigitta, 2002; Peedicayil y Kumar, 2018; Tomlinson et al., 2019].

Por lo anterior, es necesario comprender la naturaleza anatómica, fisiológica y molecular que conlleva al desarrollo de la depresión y con ello buscar nuevas alternativas que permitan una mejora en el tratamiento farmacológico en el trastorno de depresión mayor.

2. Antecedentes

2.1. Neurobiología de la depresión

Estudios de imagenología en el Trastorno de Depresión Mayor (TDM) han mostrado anomalías funcionales y daño degenerativo en múltiples áreas del cerebro como las regiones orbitofrontal y medial de la corteza prefrontal (CPF), estructuras límbicas como hipocampo y amígdala, y algunas partes relacionadas con el núcleo estriado y el tálamo [Brady, 2011; Cruzblanca et al., 2016; Díaz Villa y González González, 2012; Guadarrama et al., 2006]. Observando que, entre los trastornos del estado de ánimo, las reducciones en los volúmenes de los ganglios basales y del hipocampo parecen ser específicos del TDM [Kempton et al., 2011]. Además, diversos metabolitos y moléculas a nivel periférico y en el sistema nervioso se encuentran alteradas contribuyendo al estado deprimido. Para entender a profundidad este trastorno a continuación se resalta la diferencia entre neurotransmisores, neuromoduladores y cómo participa el sistema límbico.

2.1.1. Neurotransmisores

La comunicación entre neuronas ocurre debido a señales químicas mediante la acción de neurotransmisores, moléculas que inducen una cascada de señalización para que se lleven a cabo diversas funciones en el sistema nervioso. Estos eventos están rigurosamente controlados y dependen de las necesidades del organismo. La sinapsis requiere de una serie de pasos para llevarse a cabo, comenzando con la síntesis del neurotransmisor, para seguir con su almacenamiento en vesículas secretoras, posteriormente la liberación del neurotransmisor al espacio sináptico entre las neuronas pre y postsinápticas, la unión del neurotransmisor principalmente a receptores específicos de la membrana postsináptica, y finalmente una forma de terminar la acción del neurotransmisor es mediante la unión a receptores de la neurona presináptica para regular síntesis y liberación [Brady, 2011; Brigitta, 2002].

En la Figura 5 se presenta la sinapsis entre dos neuronas.

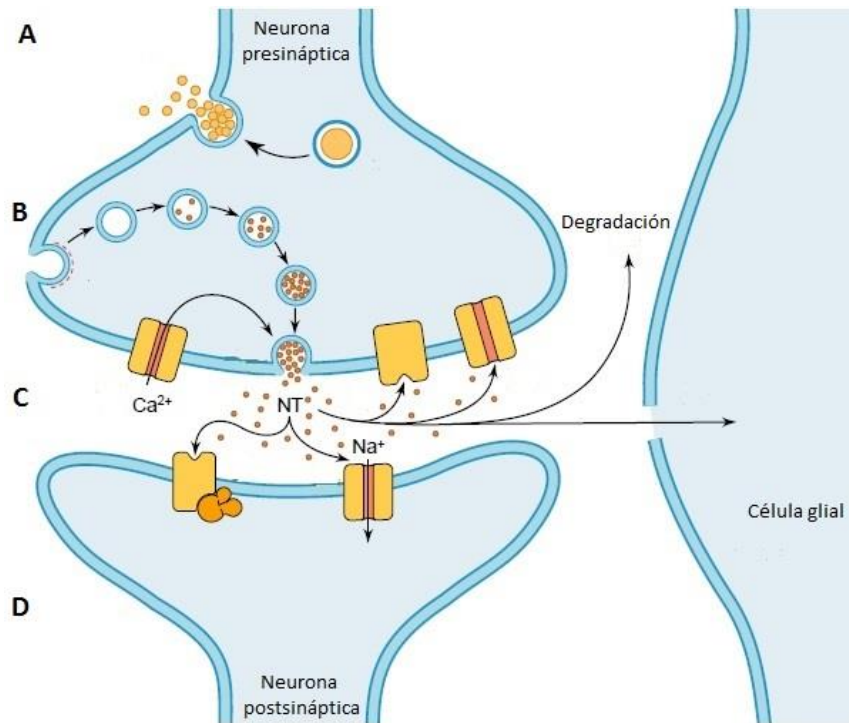


Figura 5: Representación esquemática de la transmisión sináptica. **A.** Los precursores son transportados desde circulación hasta las neuronas. **B.** Procesos enzimáticos ocurren para dar lugar a neurotransmisores que son almacenados en vesículas. **C.** Los neurotransmisores son liberados al espacio sináptico. **D.** Interacción del neurotransmisor con sus receptores en la neurona postsináptica para inducir una cascada de señalización o interactúan con sus autorreceptores en la neurona presináptica para regular su síntesis y liberación. Tomado y modificado de Brady, 2011.

Para que una molécula se considere neurotransmisor, debe cumplir los criterios descritos a continuación criterios [Escobar y Pimienta, 2019]:

- La molécula en cuestión debe estar presente en las neuronas, localizándose regionalmente en grupos particulares. Si se encuentra en otra célula, ésta debe tener las enzimas necesarias para su síntesis.
- Deben existir mecanismos específicos para la liberación de la sustancia en las terminales sinápticas ya sea por estímulos eléctricos o por la liberación de Ca^{2+} . Además de mecanismos para su inactivación o hidrólisis para regular la acción del neurotransmisor.
- Finalmente, se deben expresar receptores específicos para dichas moléculas.

Algunos de los principales neurotransmisores son: acetilcolina (ACh), catecolaminas (dopamina, adrenalina y noradrenalina), serotonina, histamina, glutamato, ácido γ -

amino butírico (GABA) y glicina [Escobar y Pimienta, 2019] (Figura 6). También se han incluido a ciertos neuropéptidos como las taquicininas y pépidos opioides [Brenner y Stevens, 2019].

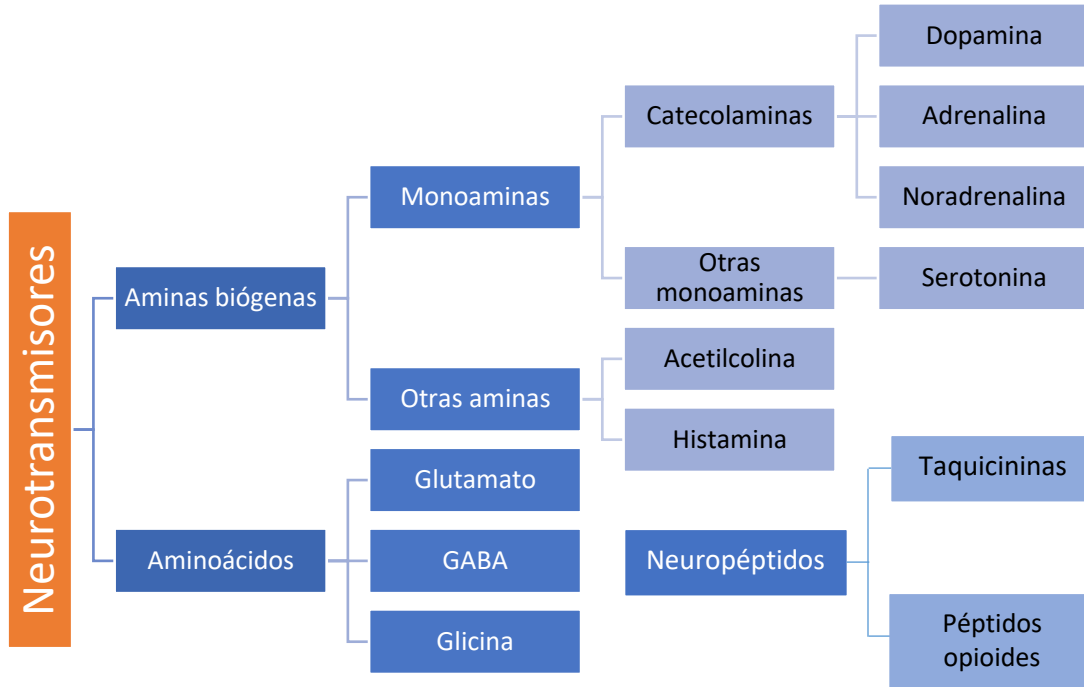


Figura 6: Clasificación de neurotransmisores. Tomado y modificado de Escobar y Pimienta, 2019.

2.1.2. Neuromoduladores

Los neuromoduladores son sustancias neuroactivas que ejercen un efecto en la transmisión sináptica. Para poder distinguirlos de los neurotransmisores se consideran las siguientes características [Escobar y Pimienta, 2019]:

- Su producción y liberación es en concentraciones bajas, menores a las de los neurotransmisores.
- La interacción con sus receptores se da en bajas concentraciones. El efecto que generan es más lento y de larga duración.
- Pueden producir una respuesta indirecta mediante su interacción con los neurotransmisores y no cuentan con mecanismos específicos para su inactivación de manera rápida.

Los neuromoduladores se pueden clasificar en tres tipos: 1) neuropéptidos, siendo ésta la familia más grande e incluyendo a diversas hormonas; 2) derivados del ácido

araquidónico; y 3) gases como: óxido nítrico (NO) y monóxido de carbono (CO) [Escobar y Pimienta, 2019]. Recientemente se ha considerado el papel de las purinas y sus derivados como el ATP en la neuromodulación [Khakh y North, 2012; Ortiz et al., 2015].

2.1.3. Sistema límbico

El sistema límbico está implicado en las emociones, la motivación, aprendizaje, memoria, control neuroendocrino, comportamiento sexual, integración mental y personalidad, entre otros [García Collado et al., 2005; Saavedra Torres et al., 2015; Stephani, 2014]. Las estructuras que conforman al sistema límbico no son universales, pero de manera convencional se considera que está formado por una región cortical que consiste en el giro límbico, donde se incluye el área parahipocampal, formación hipocampal (subículo, hipocampo y giro dentado), la corteza cingulada y el giro subcaloso, así como la corteza orbito-frontal (Figura 7), y una región subcortical que comprende la amígdala, núcleo *accumbens*, septum, epitálamo, bulbo olfatorio, algunas áreas del tálamo (núcleo anterior y medio dorsal) e hipotálamo (cuerpos mamilares) y de los ganglios basales (Figura 8) [Cardinali, 2017; Catani et al., 2013; Champney, 2015; Roxo y cols., 2011; Singh, 2014; Vales, 2012].

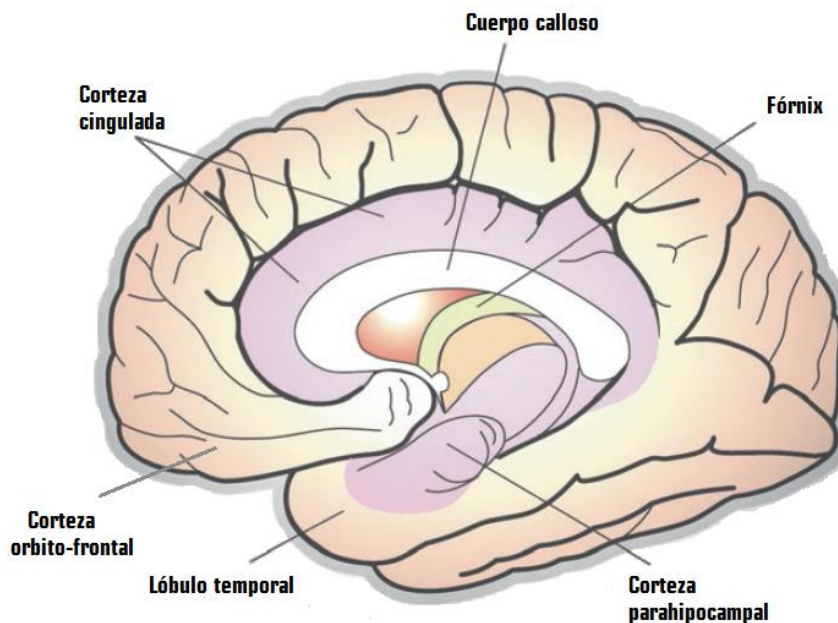


Figura 7: Región cortical del Sistema Límbico (giro límbico). Tomado y modificado de Cardinali, 2017.

Por un lado, la corteza orbito-frontal se encuentra en la parte anterior del cuerpo calloso mientras que la corteza cingulada se localiza en la parte superior del mismo, permitiendo que estas estructuras estén íntimamente cercanas a otras áreas del sistema límbico.

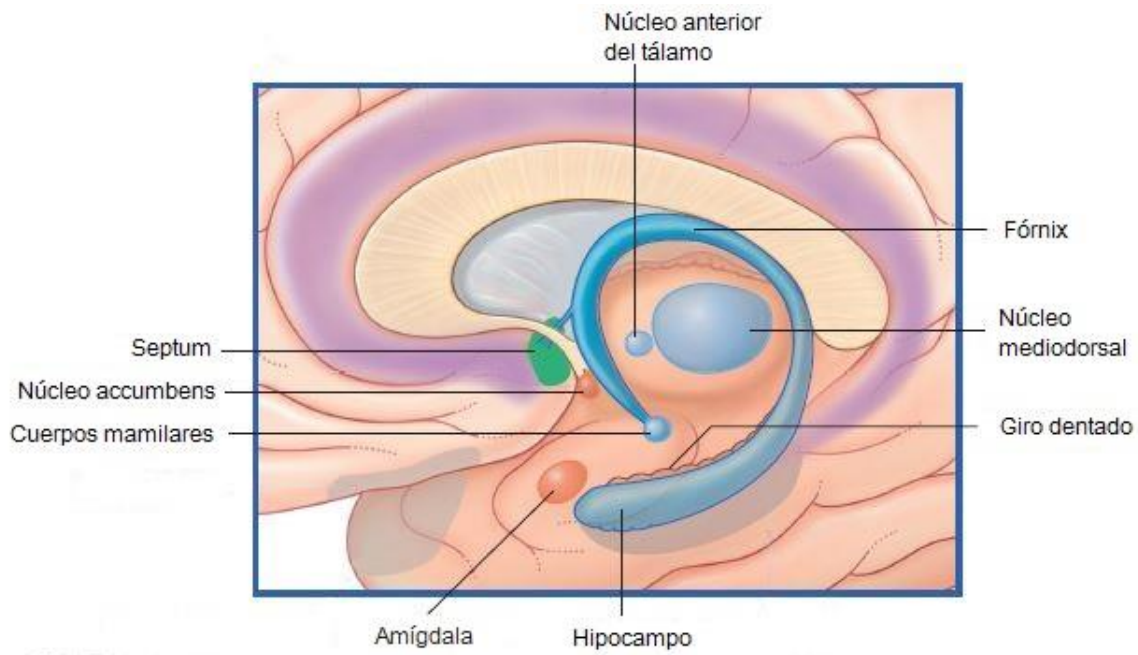


Figura 8: Principales componentes de la región subcortical del Sistema límbico.
Tomado y modificado de Mtui et al., 2020.

Además, el hipotálamo, los cuerpos mamilares y el fórnix se encuentran debajo del cuerpo calloso, siendo el fórnix la principal proyección que conecta el hipocampo con los cuerpos mamilares, el tálamo anterior y con el hipotálamo, dando lugar a un circuito que participa en la memoria [Catani et al., 2013; Mtui et al., 2020]. Por otro lado, la amígdala es el principal componente de la región subcortical, se une con la corteza en el lado medial del lóbulo temporal, permitiendo conexiones entre ambas regiones del sistema límbico. En cuanto a la señalización, el glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio de las neuronas piramidales del sistema límbico, mientras que GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio expresado en las interneuronas en mayor proporción [Stephani, 2014]. La depresión ha sido asociada con hipoactividad en regiones como: la corteza prefrontal dorsolateral, corteza superior temporal, ínsula y cerebelo, mientras que regiones como: el

tálamo, núcleo caudado, corteza visual, corteza prefrontal anterior y ventrolateral presentan una hiperactividad [Spellman y Liston, 2020].

2.1.3.1. Hipocampo

El hipocampo, formado anatómicamente por el cuerno de Amón (CA1, CA2 y CA3) o también llamado hipocampo propio, el giro dentado, la corteza entorrinal y el subículo, es un área de la corteza cerebral que se encarga del aprendizaje y la memoria [Olivares Hernández et al., 2015]. El subículo y el hipocampo están formados por células piramidales, mientras que el giro dentado cuenta con células granulares. Además, el hipocampo presenta interneuronas inhibitoras [Champney, 2015; Mtui et al., 2020]. Algunos de los principales neurotransmisores del hipocampo son GABA, glutamato, ACh, noradrenalina y dopamina [Castro-Sierra et al., 2007; Mitsushima, 2010; Mtui et al., 2020].

El hipocampo presenta dos vías aferentes principales (Figura 9), una proveniente de la corteza entorrinal, denominada vía perforante y la otra, la vía alvear procedente del subículo. La vía perforante en conjunto con otras conexiones entre las regiones del hipocampo forma el circuito trisináptico, que se encarga de procesar la información de la memoria declarativa [Olivares Hernández et al., 2015]. Inicialmente, la vía perforante tiene su origen en las células superficiales de la corteza entorrinal e inerva a las células granulares del giro dentado, después las fibras musgosas de las células granulares excitan a las neuronas piramidales de la región CA3, finalmente los axones de las células piramidales CA3 se dirigen a la fimbria y los colaterales de Schaffer son proyectados para inervar las neuronas piramidales en CA1. Éstas últimas, proyectarán sus axones al subículo y las neuronas en él a la corteza entorrinal [Hans, 2011; Mtui et al., 2020; Tobe et al., 2013]. La región CA3 participa en la transmisión emocional y el resguardo de la memoria asociativa; por su parte la región CA1, es el área más sensible al estrés. Durante la fase inicial en la respuesta al estrés, al haber niveles altos de hormonas, se desencadena el aumento de la excitabilidad y la potenciación a largo plazo. Posteriormente, cuando los niveles hormonales han descendido, la excitabilidad es normalizada a un nivel pre-estrés en CA1 [Wang, Luo et al., 2020].

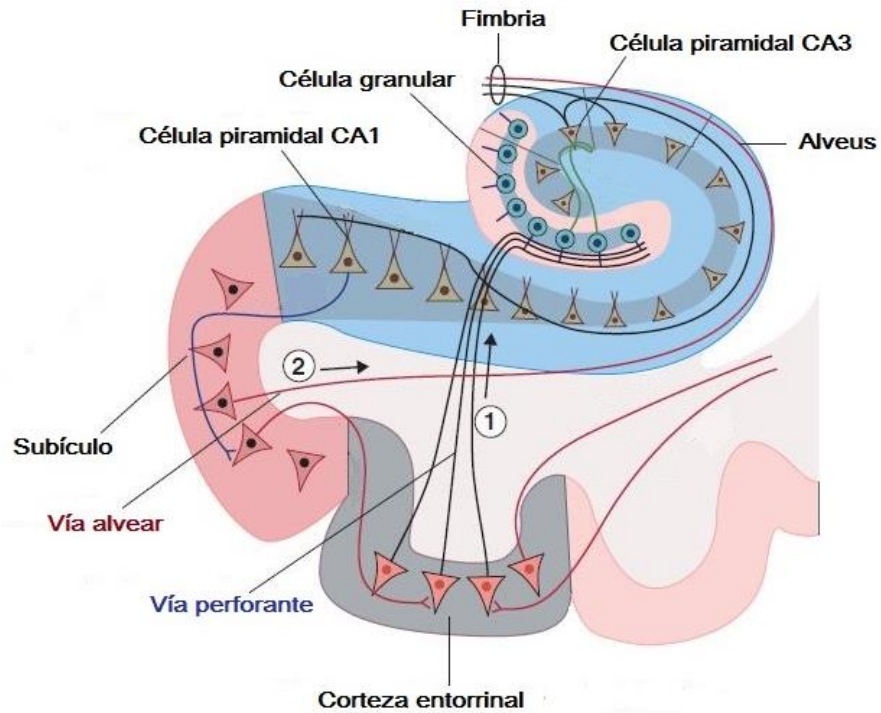


Figura 9: Principales conexiones en el hipocampo. 1) Vía perforante de la corteza entorrinal al giro dentado. 2) Vía alvear del subículo a la fimbria. Tomado y modificado de Mtui et al., 2020.

Algunos estudios muestran alteraciones estructurales en el hipocampo de personas que han sufrido episodios depresivos o se les ha diagnosticado TDM. Los principales cambios observados han sido una reducción del volumen hipocampal [Campbell et al., 2004; Frodl et al., 2002; Kempton et al., 2011; Price y Drevets, 2010; Stratmann et al., 2014; Videbech y Ravnkilde, 2004], alteración de la memoria de reconocimiento [Dillon y Pizzagalli, 2018; Milne et al., 2012], neurodegeneración glial, principalmente en los astrocitos [Peng et al., 2015; Rajkowska y Stockmeier, 2013; Stockmeier et al., 2004] y astrogliosis reactiva [Kreisel et al., 2014; Kyu-Man et al., 2020; Yirmiya et al., 2015].

2.1.3.2. Ganglios basales

Se le llama ganglios basales (Figura 10) al conjunto de regiones implicadas en el control del movimiento, emociones, cognición y aprendizaje [Buot y Yelnik, 2012; Lim, Fiez, y Holt, 2014; Mtui et al., 2020; Ospina-García et al., 2017]. Estas regiones incluyen el núcleo estriado (caudado, putamen y núcleo *accumbens*), el globo pálido

interno (GPi) y externo (GPe), el núcleo subtalámico (NST) y la sustancia negra (SN) (*pars compacta* [SNc] y *pars reticulata* [SNr]) [Avila-Luna y Bueno-Nava, 2014; Clark, Boutros y Mendez, 2010; Mtui et al., 2020]. Los ganglios basales reciben proyecciones serotoninérgicas, glutamatérgicas, dopaminérgicas y colinérgicas que modulan su actividad dependiendo de las señales de entrada que son enviadas desde la corteza [Buot y Yelnik, 2012].

Anatómicamente, el estriado puede dividirse en dos regiones, una dorsal donde se encuentra el caudado y el putamen, y otra ventral en la que se ubica en núcleo *accumbens* (NAcc) [Clark, Boutros y Mendez, 2010]. En los humanos, el caudado controla los procesos cognitivos y el comportamiento orientado a las metas, es decir, la disposición de una persona para desarrollar una habilidad que le permita lograr un objetivo; el putamen participa en circuitos del aprendizaje habitual y en funciones motoras; mientras que el NAcc está involucrado en el circuito de recompensa y en la función límbica [Bennet, 2011; Cardinali, 2017].

La entrada principal a los ganglios bases es a través del estriado, que recibe desde la corteza proyecciones glutamatérgicas, mientras que la salida es a través del GPi [Avila-Luna y Bueno-Nava, 2014; Cardinali, 2017]. La mayor parte de las neuronas del núcleo estriado son neuronas espinosas medianas (NEMs o MSNs por sus siglas en inglés) GABAérgicas y se subdividen en dos grupos, el primer grupo tiene proyecciones hacia el GPi, y a la porción reticular de la sustancia negra, siendo la principal vía eferente al tálamo, el cual envía neuronas glutamatérgicas a la corteza cerebral promoviendo las señales motoras, por lo que se le conoce como vía directa [Cardinali, 2017; Lim, Fiez, y Holt, 2014; Mtui et al., 2020; Simonyan, 2019]. Por otra parte, el segundo grupo se dirige al globo pálido externo, que a su vez proyecta al NST y se conecta finalmente con el globo pálido interno y la sustancia negra, promoviendo la inhibición motora y es conocida como vía indirecta [Cardinali, 2017; Clark, Boutros y Mendez, 2010]. Además de las neuronas GABAérgicas, el estriado tiene interneuronas colinérgicas, que poseen receptores para neurotransmisores como acetilcolina, adenosina, neuropéptido Y, dopamina, somatostatina, entre otros [Cardinali, 2017; Ospina-García et al., 2017; Simonyan, 2019].

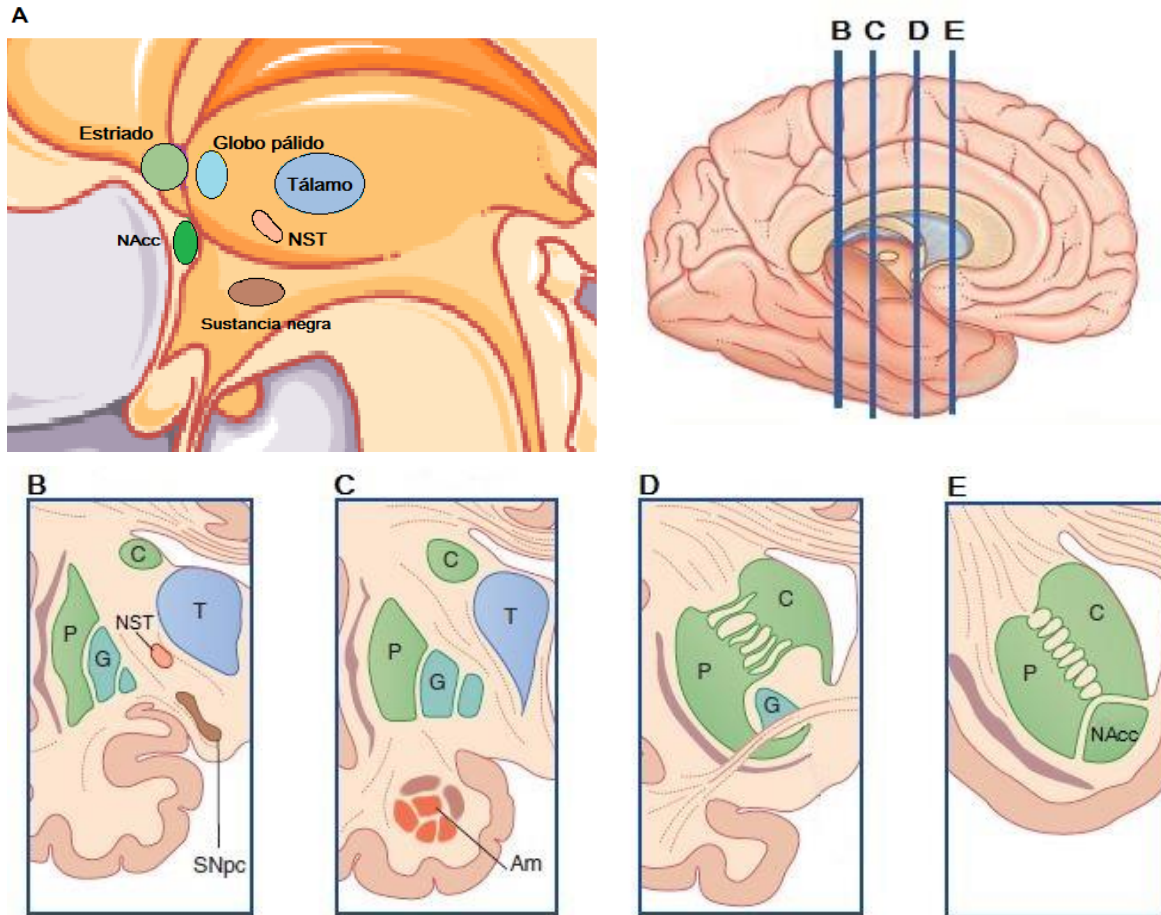


Figura 10: Anatomía de los ganglios basales (GB). A: Corte sagital del cerebro. B-E: Cortes coronales del cerebro visto de la parte posterior. Am, amígdala; C, núcleo caudado; G, globo pálido; NAcc, núcleo accumbens; NST, núcleo subtalámico; P, putamen; SNpc, sustancia negra pars compacta; T, tálamo. La figura A fue obtenida y modificada de <https://smart.servier.com/>, las figuras B-E fueron tomadas y modificadas de Mtui et al., 2020.

El Núcleo accumbens (NAcc) en conjunto con el pálido ventral y el área ventral tegmental (VTA *por sus siglas en inglés*) son considerados como el circuito límbico de los ganglios basales y están involucrados en la expresión motora de las emociones, es decir, los gestos y posturas que presente un individuo al mostrar emociones [Cardinali, 2017; Mtui et al., 2020]. Aproximadamente el 95 % de las neuronas presentes en esta área son NEMs, que basado en la expresión de receptores de dopamina se dividen en D1-NEMs y D2-NEMs, el 5 % restante son interneuronas [Avila-Luna y Bueno-Nava, 2014; Fox y Lobo, 2019]. El NAcc se divide en dos áreas, el centro (*core* en inglés) y la corteza (*shell* en inglés), es importante hacer esta distinción, ya que cada una de ellas recibe distintas

conexiones aferentes [Buot y Yelnik, 2012; Clark, Boutros y Mendez, 2010]. En humanos, el centro recibe proyecciones desde la CPF ventral-medial, mientras que la corteza recibe de la región orbital de la CPF [Fettes, Schulze, y Downar, 2017; b) Loonen e Ivanova, 2016]. En roedores, la corteza obtiene información de las regiones corticales límbicas, de la amígdala e hipotálamo y genera proyecciones hacia el VTA y la SN [Buot y Yelnik, 2012].

Otra región importante de los ganglios basales es el núcleo subtalámico (NST), que se encuentra debajo del tálamo y está formado de neuronas glutamatérgicas que se dirigen al GPi y a la SNpr, así mismo presenta inervaciones GABAérgicas provenientes del GPe y glutamatérgicas de la corteza motora primaria [Clark, Boutros y Mendez, 2010; Guridi y Aldave, 2011; Ospina-García et al., 2017; Rice y Stocco, 2017]. El NST es un regulador importante de los ganglios basales, tanto en funciones cognitivas y emocionales como en las motoras [Guridi y Aldave, 2011]. Finalmente, la sustancia negra (SN) debe su nombre a la apariencia que presenta durante una autopsia, esto es debido a la neuromelanina, un producto de degradación de la dopamina encontrado en este núcleo [Clark, Boutros y Mendez, 2010]. La región ventral de la SN corresponde a la SNpr, la cual proyecta axones de neuronas GABAérgicas al tálamo, mientras que en la parte dorsal se encuentra la SNpc donde están localizados los somas de neuronas dopaminérgicas que se dirigen al núcleo estriado [Avila-Luna y Bueno-Nava, 2014; Rice y Stocco, 2017].

Se ha investigado la relación entre alteraciones en los ganglios basales y el riesgo de desarrollar síntomas depresivos [Bennett, 2011; Onyewuenyi et al., 2014], así como tratamientos para la remisión de la enfermedad [Van Cauwenberge et al., 2021]. Paradiso y cols. analizaron la actividad cerebral en los ganglios basales del hemisferio izquierdo en pacientes con infarto cerebral en esta región, observando mayor depresión en individuos con daño en comparación con los individuos control. Así mismo, se encontró una correlación significativa entre la severidad de la depresión y el embotamiento afectivo, es decir, la incapacidad de una persona para experimentar emociones. En el caso del NAcc, la disfunción de esta región da como

resultado baja motivación, pérdida del interés y anhedonia, signos característicos de la depresión [Ma et al., 2019].

2.1.3.3. Amígdala

La amígdala está formada por un gran número de núcleos que se agrupan entre sí de acuerdo con su proximidad anatómica, dividiéndose en secciones corticales (basolaterales) y ganglionares (centromediales) [Loonen e Ivanova, 2016a; Ospina-García et al., 2017]. La amígdala se conoce como el centro principal de las emociones, se encarga de regular el estado de ánimo, el miedo, las señales sociales y otros comportamientos. Además, participa en el proceso de aprendizaje, en la memoria emocional y es la fuente del reflejo de sobresalto, es decir, la habilidad de reaccionar de forma apropiada ante un nuevo estímulo [Cardinali, 2017; Castro-Sierra et al., 2005; Champney, 2015; Mtui et al., 2020].

Los núcleos amigdalinos están formados por neuronas piramidales, fusiformes y colinérgicas, así como por interneuronas [Escobar y Pimienta, 2019; Ronzoni Blázquez, 2017]. Los principales neurotransmisores en el complejo amigdalino son NMDA, glutamato, GABA, dopamina, serotonina, noradrenalina e histamina [Castro-Sierra et al., 2005; 2006]. Otras moléculas como somatostatina, factor liberador de corticotropinas y neurotensinas también participan en la señalización amigdalina [Escobar y Pimienta, 2019].

Los estudios realizados en pacientes con TDM muestran discrepancias en cuanto a los cambios que se observan en la amígdala. Algunos reportan disminución en su volumen [Bora et al., 2012; Hamilton et al., 2008; Kronenberg et al., 2009], mientras que otros un aumento [Frodl et al., 2002; Van Eijndhoven et al., 2009]. Lo que se observa en común acuerdo es una disminución del número de células gliales presentes en los núcleos amigdalinos [Altshuler et al., 2010; Bowley et al., 2002; Hamidi et al., 2004; Sibille et al., 2009], así como de neuronas liberadoras de somatostatina [Douillard-Guilloux et al., 2017]. Además, Cheng y cols., en el 2018 analizaron la conectividad funcional de la amígdala con la corteza orbito-frontal y áreas del lóbulo temporal, encontrando una baja conectividad con la región orbito-

frontal medial principalmente, lo cual está relacionado con el bajo estado de ánimo presentado en pacientes deprimidos; también, con la región parahipocampal, y entorrinal, las cuales están implicadas en la memoria.

2.1.3.4. Corteza cingulada

Otra región importante es la también llamada circunvolución del cíngulo, giro cingulado o cíngulo, esta área cerebral envuelve de forma parcial el cuerpo caloso, una estructura compacta formada por fibras comisurales que se encargan de mantener la unión entre los hemisferios cerebrales [Mtui et al., 2020], debido a lo anterior algunos autores la ubican como la estructura media entre el neocórtex y el sistema límbico, aunque también se encuentra conectada al hipotálamo, la amígdala y el tronco encefálico [Lewis y Todd, 2007]. La corteza cingulada se divide en dos partes, una dorsal anterior que constituye la mayor parte de sustancia blanca del mismo y una ventral posterior que se ve inmersa en el giro parahipocampal [Cardinali, 2017; Catani et al., 2013]. A nivel funcional (Figura 11) la corteza cingulada anterior (ACC por sus siglas en inglés) interviene en procesos nociceptivos [Brady, 2011], motores [Mtui et al., 2020] y emocionales, principalmente en la regulación de respuestas negativas y rumiación [Chen et al., 2018], que son pensamientos repetitivos negativos y persistentes sobre una misma idea [Iijima et al., 2017]; así como en los mecanismos de recompensa y placer, entre otros [Rolls et al., 2019]. Mientras que la corteza cingulada posterior responde a estímulos emocionales y sensoriales [Mtui et al., 2020].

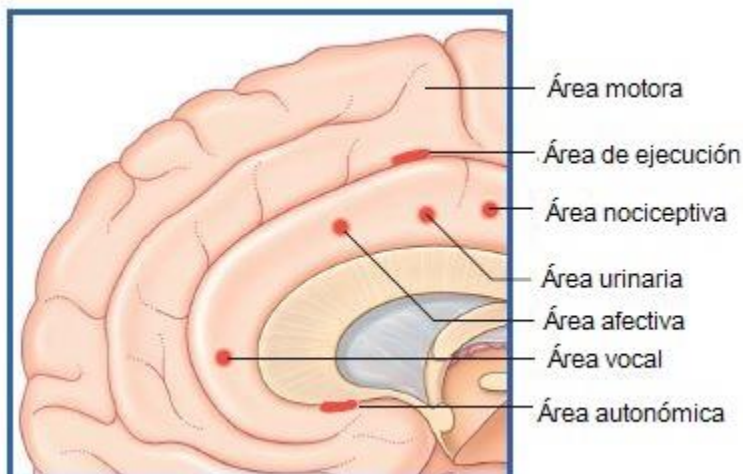


Figura 11: Áreas funcionales de la corteza cingulada anterior. Tomado y modificado de Mtui et al., 2020.

La participación de la ACC en la depresión ha sido evidenciada tanto a nivel metabólico como celular, siendo la región subgenual una de las más involucradas [Price y Drevets, 2010; Ramirez-Mahaluf et al., 2018; Wu et al., 2016]. Estudios de imagenología han demostrado que la actividad en la región subgenual y la amígdala están estrechamente relacionadas con emociones disfóricas, por lo que en personas con TDM, los índices de actividad neuronal se encuentran crónicamente incrementados, y pueden ser normalizados después de un tratamiento efectivo con antidepresivos [Leistedt y Linkowski, 2013]. Steiner y cols., en el 2011 encontraron que la síntesis de ácido quinolínico, un agonista endógeno del NMDA producido por la microglía, aumenta en episodios depresivos agudos; otro estudio demostró la baja respuesta del receptor de serotonina 5-HT_{1B} a un radio ligando en la ACC de pacientes deprimidos, lo que podría indicar una alta concentración de serotonina o una baja densidad del receptor [Tiger et al., 2016]. Mientras que, a nivel celular, se ha observado una reducción de la densidad de la glía en pacientes con TDM [Cotter et al., 2001], déficit en el grosor cortical [Schmaal et al., 2017] y disminución en el flujo sanguíneo [Ferrari y Villa, 2017] y en el volumen de la sustancia gris de la ACC dorsal en adolescentes con depresión clínica [Pannekoek et al., 2014], así como en la región rostral [Bora et al., 2012], que se interpreta como un proceso anormal de maduración neuronal. Esta disminución además ha demostrado una correlación negativa con la rumiación, a mayor reducción del volumen de la ACC en pacientes con TDM, mayor presencia de rumiación [Chen et al., 2018].

También, se ha observado una alta conectividad entre la ACC y la corteza orbito frontal lateral en pacientes deprimidos, ésta última regula los circuitos de no-recompensa, por lo que los pensamientos negativos recurrentes podrían estar asociados a la actividad de estas conexiones [Rolls et al., 2019]. Adicionalmente, se ha encontrado una conectividad anormal en el hemisferio izquierdo entre la ACC y los ganglios basales, lo que causaría la desregulación emocional y algunos síntomas motores observados en depresión [Marchand et al., 2012]. Por lo anterior, la actividad en la ACC es de vital importancia para la investigación en la disfunción de circuitos neuronales que están involucrados en la depresión [Post y Warden, 2018].

2.1.3.5. Corteza prefrontal (CPF)

La corteza prefrontal (Figura 12) es un área cerebral que se subdivide anatómica y funcionalmente en dorsal, ventral, con regiones laterales y mediales en cada una de ellas; y órbito-frontal, donde algunos autores incluyen el polo frontal y otros lo toman como una región separada [Hathaway y Newton, 2019; Ronzoni Blázquez, 2017; Slachevsky Chonchol et al., 2005; Szczepanski y Knight, 2014]. En conjunto, la CPF interviene en la memoria de trabajo, razonamiento, conductas sociales, motivación, recompensa, planificación y control de la atención, entre otros [Slachevsky Chonchol et al., 2005].

Cerca del 80% de la CPF está formado por neuronas piramidales con gran diversidad funcional, el resto está constituido por neuronas glutamatérgicas e interneuronas [Ronzoni Blázquez, 2017; Teffer y Semendeferi, 2012]. Los principales neurotransmisores en la CPF son noradrenalina, dopamina, serotonina, glutamato, ACh y GABA [Del Arco y Mora, 2009; Robbins y Roberts, 2007].

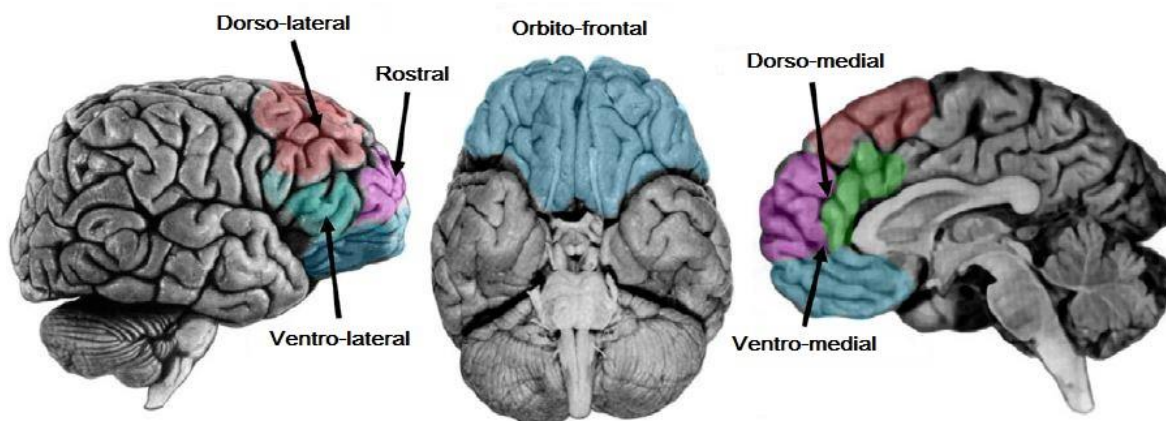


Figura 12: Subdivisiones anatómico-funcionales de la CPF.
Tomado y modificado de Szczepanski y Knight, 2014.

Distintas alteraciones se han observado en la CPF de personas con depresión, principalmente en las subregiones ventro-medial, orbito-lateral y dorso-lateral [Díaz Villa y González González, 2012; Kempton et al., 2011; Maletic & Raison, 2009; Price y Drevets, 2010; Rajkumar y Dawe, 2018]. Algunas de estas alteraciones son disminución en el volumen de la CPF [Bremner et al., 2002; Frodl et al., 2010; Kern

et al., 2012], reducción del tamaño y densidad de las neuronas [Korgaonkar et al., 2011; Schmaal et al., 2017; Shad et al., 2012], así como de las células gliales [Cotter et al., 2002; Uranova et al., 2004]. Zheng y cols. en 2017 analizaron las conexiones neuronales (materia blanca) entre la amígdala y la corteza orbito-frontal (OFC) antes y después del tratamiento con antidepresivos, los resultados mostraron conectividad estructural interrumpida en el fasciculus uncinado de pacientes con TDM, así como una disparidad entre las conexiones del lóbulo derecho y el izquierdo.

2.1.3.6. Habénula lateral (LHb)

La habénula forma parte de un nivel de regulación importante para el cerebro debido a que actúa como región de acoplamiento entre el mesencéfalo y la corteza cerebral [Loonen e Ivanova, 2016b; Yang et al., 2018]. Esta estructura se encuentra localizada en la porción dorso medial del tálamo y en conjunto con la glándula pineal forman el epitálamo [Proulx, Hikosaka y Malinow, 2014]. La habénula se subdivide en la porción lateral (LHb) y medial (MHb) de menor tamaño [Lee y Han, 2019] y se relaciona a diversas funciones principalmente cognitivas y sensoriales. El estudio de la LHb ha demostrado su participación en la regulación del comportamiento, dolor, ritmo circadiano, sueño, ansiedad y depresión [Yang et al., 2018]. Además, la LHb se encuentra conectada con algunos centros monoaminérgicos incluyendo el núcleo de Rafé y el VTA permitiendo ser un buen blanco farmacológico en el tratamiento de la depresión [Knowland y Lim, 2018]. Sourani y cols. en el 2012 analizaron la participación de la LHb en la depresión usando modelos animales de Parkinson, el objetivo del estudio era demostrar el papel de la LHb en el acoplamiento entre el sistema serotoninérgico y dopaminérgico, los resultados mostraron que la pérdida inicial de neuronas dopaminérgicas continua con la mejora de la conectividad eferente de la LHb, disminuyendo la del núcleo del Rafé y dando lugar a síntomas depresivos.

2.1.3.7. Conexiones neuronales del sistema límbico

Debido a la gran variedad de estudios realizados para determinar la etiología de la depresión, así como al conjunto de resultados obtenidos de las alteraciones neuronales en personas con TDM, es considerado que no solo el aspecto químico

es participe en la fisiopatología de la depresión, sino también la diversidad de redes neuronales donde neurotransmisores y neuromoduladores juegan papeles importantes (Figura 13). Citri y Malenka en 2008 describieron a los circuitos neuronales como patrones espacio-temporales complejos de actividad en grandes agrupaciones de neuronas, que permiten codificar eventos externos e internos por el cerebro. Por lo cual, es importante considerar que la síntesis y liberación de estas moléculas de señalización son reguladas por la actividad neuronal, y de la misma manera los cambios en las redes neuronales generan alteraciones en las concentraciones de estas moléculas [Leistedt y Linkowski, 2013].

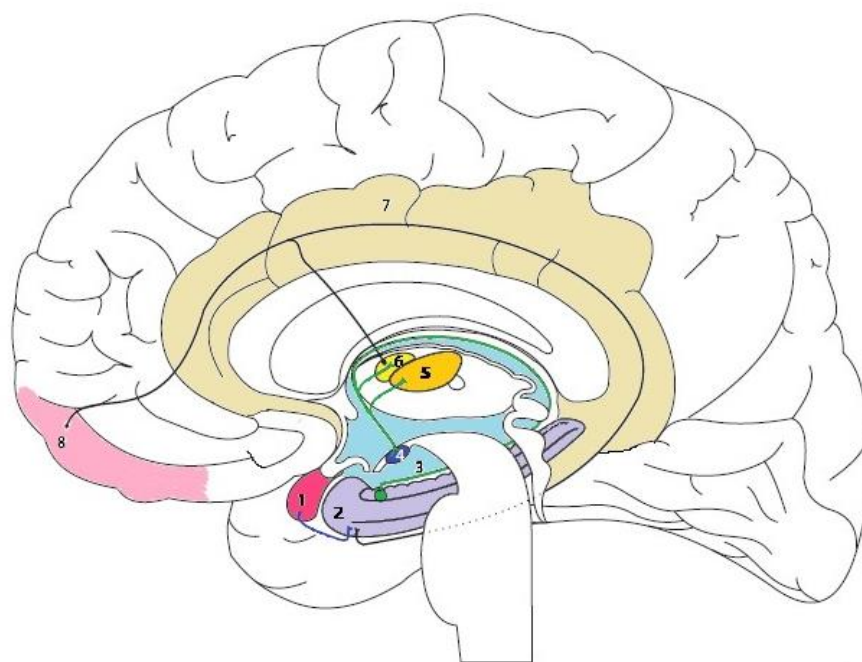


Figura 13: Principales conexiones del sistema límbico. (1) Amígdala, (2) hipocampo, (3) fórnix, (4) cuerpos mamilares, (5) núcleo talámico dorso medial, (6) tálamo anterior, (7) giro cingulado, (8) corteza prefrontal. Las conexiones del sistema límbico involucran las estructuras corticales y subcorticales, la corteza prefrontal está conectada con el tálamo anterior y el hipocampo a través del giro cingulado. El hipocampo a su vez se interconecta con la amígdala y con la región medial, incluyendo el fórnix, cuerpos mamilares, núcleo talámico dorso medial y tálamo anterior. Tomado y modificado de Roxo et al., 2011.

Mientras que áreas del sistema límbico en la CPF como dorsolateral y medial, y regiones alejadas como la corteza cingulada se encargan de regular las emociones mediante procesos cognitivos e inhibir la actividad del sistema límbico, otras como el hipocampo, amígdala y ganglios basales participan en la regulación de las emociones nuevas que aún no han sido procesadas. Por lo tanto, cuando una

emoción fuerte es generada en el sistema límbico, la corteza regula la actividad y procesa la emoción de una forma tolerable para el individuo [Dean y Keshavan, 2017].

Cada una de las estructuras que forman parte de este sistema presenta conexiones aferentes y eferentes hacia otras áreas del cerebro, generando una gran variedad de circuitos que permiten su buen funcionamiento. Los circuitos que se describirán a continuación son los siguientes: límbico de los ganglios basales, circuitos de la corteza orbito-frontal (OFC) y finalmente la vía mesolímbica (recompensa, placer, límbico-motor). Estos circuitos son de especial interés debido a que diversos estudios han demostrado que interrupciones o alteraciones en el circuito de recompensa y el límbico de los ganglios basales, así como hipo o hiperactividad tanto en los circuitos de la OFC como en el de recompensa, comprometen la función del sistema límbico y en consecuencia desencadena síntomas depresivos [Belujon y Grace, 2017; Bennet, 2011; Fettes, Schulze, y Downar, 2017; a) Loonen e Ivanova, 2016; Marchand et al., 2012].

2.1.3.7.1. Circuitos de los ganglios basales

- **Circuito cortico-estriado-talámico-cortical (CSTC)**

Como se mencionó anteriormente, los ganglios basales constan de dos vías: una directa y otra indirecta, formando un circuito que se proyecta desde la corteza cerebral, atraviesa los ganglios basales hacia el tálamo y posteriormente regresa a la corteza, éste es conocido como circuito cortico-estriado-tálamo-cortical o cortico-ganglios basales-tálamo-cortical. De acuerdo con su origen, este circuito se puede subdividir en: circuito motor y oculomotor, cuyas conexiones forman parte del sistema extrapiramidal, el cual regula la actividad motora y otras respuestas conductuales [a) Loonen e Ivanova, 2016]; circuito cognitivo, el cual tiene asociación con las conductas dirigidas a un objetivo y la toma de decisiones; y circuito límbico, que regula las emociones [Bennet, 2011; Ospina-García et al., 2017]. Además, es posible agrupar las conexiones en tres segmentos, entrantes (corteza-estriado), subcorticales (estriado-tálamo) y salientes (tálamo-corteza) [Marchand et al., 2012].

En los desórdenes del estado de ánimo, principalmente en depresión se ha observado hiperactividad del circuito [Bennett, 2011].

Bora y cols. en 2011 realizaron un meta análisis del circuito CSTC observando que el volumen de la COF se encontraba significativamente reducido en los dos hemisferios en pacientes con TDM, de igual forma sus resultados mostraron reducciones en el volumen del núcleo caudado y el putamen. No obstante estudios más sensibles se requieren para elucidar las anomalías entre las conexiones neuronales del circuito.

- **Circuito cortico-estriado-pálido-talámico (LCSPT por sus siglas en inglés)**

En términos histológicos e inmunocitoquímicos este circuito conecta a la OFC, amígdala, hipocampo, estriado ventral-medial, núcleos medianos y medio-dorsales del tálamo y el pálido ventral; participando en procesos como la autorreferencia, miedo, ansiedad, respuesta visceral, recompensa y evaluación [Hamon y Blier, 2013].

El pálido ventral recibe neuronas dopaminérgicas D1 y D2 del *NAcc* y transmite dicha información hacia la LHb y el hipotálamo lateral, siendo las proyecciones neuronas glutamatérgicas principalmente; por su parte en el VTA, cuya naturaleza depende del blanco celular en esta área, se han observado neuronas GABAérgicas y dopaminérgicas, recibiendo éstas últimas señales excitatorias e inhibitorias [Knowland y Lim, 2018].

2.1.3.7.2. Circuitos en la corteza orbito-frontal (COF)

La corteza medial prefrontal (áreas 8,9,10,24,25 y 32 de Brodmann) y la COF (áreas 10,11,13) proyectan sobre el estriado ventral, amígdala y corteza temporal medial, locus cerúleo, entre otros, constituyendo el sustrato anatómico del comportamiento emocional, instintivo y de recompensa [Guridi y Aldave, 2011; Hamon y Blier, 2013; Salgado, Treviño y Atzori, 2016]. La COF está estrechamente relacionada con la región medial, que en conjunto coordinan la información sensorial, proporcionan relevancia emocional y modulan las reacciones motoras viscerales. La COF es

activada por el estímulo de recompensa, pero no por sí solo, sino mediante diversas modalidades sensoriales. La interrupción de las redes neuronales entre ambas regiones altera la conectividad funcional generando cambios emocionales y respuestas distintas a las normales frente a estímulos como la recompensa. La anhedonia, el principal síntoma depresivo está relacionado con niveles anormales de actividad entre la CPF y la ACC, así como en el estriado dorsal y ventral [Duman, 2016; Salgado, Treviño y Atzori, 2016].

Cheng, Rolls, Ruan y Feng reportaron la correlación entre los circuitos de la corteza lateral OF y los síntomas depresivos, la cual es significativa en personas que han presentado episodios depresivos o han sido diagnosticados con TDM alguna vez en su vida. Otros estudios realizados con tomografías por emisión de positrones (PET) mostraron que pacientes con TDM sin respuesta al tratamiento con antidepresivos presentan anomalías adicionales en los circuitos límbicos subcorticales que conectan al tálamo anterior con la corteza cingulada subgenual, la ACC, la COF y el hipocampo [Hamon y Blier, 2013].

2.1.3.7.3. Circuito de recompensa

El circuito de recompensa consiste en varias regiones subcorticales, como: el estriado dorsal y ventral, el VTA, pálido ventral, amígdala, y regiones prefrontales como la COF, ACC y corteza prefrontal ventromedial [Szczypiński y Gola, 2018]. Durante el proceso de aprendizaje, el ser humano conoce cómo tener éxito a través del esfuerzo para lograr un objetivo y como resultado es capaz de experimentar la recompensa obtenida de la misma acción. Este aprendizaje por esfuerzo permite maximizar el número de recompensas con menor gasto de energía [Hauser, Eldar y Dolan, 2017]. En el campo psicológico, la búsqueda de la recompensa consiste en al menos tres factores: atención (aprendizaje de valor), capacidad motivacional o deseo, y experimentar placer que resulta en afición o gusto [Loonen e Ivanova, 2016]. Por lo anterior, los resultados de Hauser y cols. mostraron la participación del sistema mesolímbico y mesocortical en el aprendizaje por esfuerzo y la recompensa, siendo las proyecciones dopaminérgicas entre la región ventral estriada y la sustancia negra (SN)/VTA las encargadas de la recompensa y aquellas

desde SN/VTA hacia la CPF dorso-medial las que dan lugar al aprendizaje por esfuerzo.

Anatómicamente, el sistema mesolímbico proyecta neuronas dopaminérgicas desde el VTA hacia regiones límbicas como el *NAcc*. Por su parte el sistema mesocortical surge del VTA hacia regiones corticales del sistema límbico [Leggio et al., 2013]. El sistema mesolímbico además de participar en estímulos de recompensa puede responder a una gran variedad de condiciones como hambre, homeostasis de los líquidos corporales y el balance de energía. Su regulación depende de hormonas y de diversas proyecciones desde el mesencéfalo y el prosencéfalo hacia el VTA y el *NAcc*. En particular la región lateral del área dorsal tegmental y el núcleo tegmental pedunculopontino presentan proyecciones que participan en el circuito de recompensa y regulan el comportamiento orientado a metas; por su parte se ha relacionado al área hipotalámica lateral, la cual envía proyecciones recíprocas al VTA y *NAcc*, con el comportamiento de aproximación observando que la foto estimulación de las vías GABAérgicas entre esta área y el VTA incrementa la liberación de dopamina en el *NAcc* [Hsu, McCutcheon y Roitman, 2018]. También, el *NAcc* bajo la influencia del sistema mesolímbico y la neurotransmisión ventral hipocampal responde a diversos resultados inesperados, y en conjunto con la COF permite señalar la incertidumbre y magnitud de recompensa [Piser, 2010]. Como se mencionó anteriormente, la anhedonia es uno de los síntomas depresivos característicos del TDM, por lo tanto, es importante considerarla no solo como la pérdida de la habilidad para experimentar placer sino como el déficit complejo relacionado con la recompensa, es decir, que interfiere en los procesos de anticipación, motivación y toma de decisiones involucrados para obtener un premio o recompensa. La anhedonia se ha relacionado además con alteración del circuito de recompensa y por lo tanto con el sistema dopaminérgico [Belujon y Grace, 2017; Leggio et al., 2013; Szczypiński y Gola, 2018]. Por último, la hiperconectividad de las redes frontoestriales ha sido asociada con anhedonia y retardación psicomotora, mientras que la reducción de la conectividad fronto-amígdala se relaciona con ansiedad [Post, 2018].

3. Justificación

Los trastornos del estado de ánimo y en particular los trastornos depresivos presentan una alta prevalencia tanto en nuestro país como a nivel mundial, por lo que son considerados un problema de Salud Pública y una de las principales causas de años vividos con discapacidad. Por otro lado, la comorbilidad de la depresión con otras patologías y su relación con el suicidio es de gran preocupación. Además, la baja aceptabilidad y un sin número de efectos secundarios en los tratamientos farmacológicos no permiten la mejora de pacientes con depresión. Por lo tanto, para poder desarrollar nuevos tratamientos y disminuir la incidencia de este trastorno en la población es necesario conocer a profundidad la fisiopatología de la depresión. Debido a que este trastorno parece ser multicausal y heterogéneo, es decir, una sola hipótesis no puede explicar todos los síntomas de un paciente con depresión, la recopilación de información sobre todas las teorías propuestas en el desarrollo de la depresión podría ayudar a interrelacionar las rutas, metabolitos y áreas del cerebro involucrados y a definir con mayor precisión los posibles blancos farmacológicos.

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

- Relacionar las teorías y rutas conocidas en la fisiopatología de la depresión.

4.2. Objetivos específicos

- Analizar todas las teorías propuestas en la fisiopatología de la depresión.
- Explicar todas las rutas de señalización involucradas en la depresión.

5. Materiales y métodos

La revisión de la literatura para las teorías de la depresión se hizo mediante la búsqueda en PubMed, obteniéndose un número específico de artículos, de los cuáles se seleccionó un periodo de tiempo específico y se escogieron aquellos cuyo título estuviera relacionado con las palabras presentes en las siguientes frases:

- Neurobiology of depression (2615 resultados de 2015-2020).
- Monoamine hypothesis of depression (185 resultados de 2010-2020).
- Corticotropin hypothesis of depression (167 resultados de 2000-2020).
- Glucocorticoid hypothesis of depression (134 resultados de 2010-2020).
- Oxidative stress hypothesis in depression (115 resultados de 2010-2020).
- Epigenetics of depression (946 resultados de 2015-2020).
- Inflammation hypothesis in depression (402 resultados de 2010-2020).
- Circadian cycle hypothesis of depression (39 resultados de 2000-2020).
- Melatonin hypothesis of depression (84 resultados de 2000-2020).
- Immune hypothesis of depression (301 resultados de 2010-2020).
- Neurogenesis hypothesis of depression (165 resultados de 2010-2020).
- Neuroplasticity hypothesis of depression (347 resultados de 2010-2020).
- Synaptogenesis hypothesis of depression (25 resultados de 2000-2020).
- Social signal transduction theory (4 resultados en total).

Se buscaron referencias de máximo diez años de antigüedad en el caso de temas con amplia información. Por otra parte, para el caso de temas con escasa información se amplió el intervalo de tiempo a 20 años. Las referencias clásicas e indispensables para este estudio se incluyeron sin considerar su antigüedad.

Más de un artículo se repitió en distintas búsquedas, por lo que solo se le consideró en la categoría más apropiada. Así mismo, la información complementaria necesaria para describir las áreas cerebrales y rutas involucradas en la fisiopatología de la depresión se fue buscando utilizando los recursos electrónicos de: Google académico, Elsevier, ScienceDirect, Cambridge, EBSCO, JSTORE, ProQuest,

Taylor & Francis, entre otros proporcionados por la página web de la Dirección de Bibliotecas de la universidad.

Posteriormente, la selección de los artículos encontrados permitió la obtención del siguiente número de artículos distribuidos por cada una de las teorías de la depresión:

- 1) Fisiopatología de la depresión (41 artículos).
- 2) Hipótesis de las monoaminas (37 artículos).
- 3) Hipótesis corticotrópica (35 artículos).
- 4) Hipótesis de estrés oxidativo (40 artículos).
- 5) Epigenética (33 artículos).
- 6) Ciclo circadiano (31 artículos).
- 7) Anormalidades inmunológicas (62 artículos).
- 8) Hipótesis de neurogénesis (15 artículos).
- 9) Hipótesis de neuroplasticidad (12 artículos).
- 10) Teoría de la transducción de señales sociales (4 artículos).
- 11) Otros artículos diversos (96 artículos).
- 12) Libros y manuales (14 referencias).

Obteniendo un total de 420 materiales para la investigación.

6. Marco teórico

6.1. Teorías y rutas involucradas en la depresión

Se han postulado diversas explicaciones acerca de la fisiopatología de la depresión, algunas con base en el mecanismo de acción del tratamiento farmacológico (Figura 14).

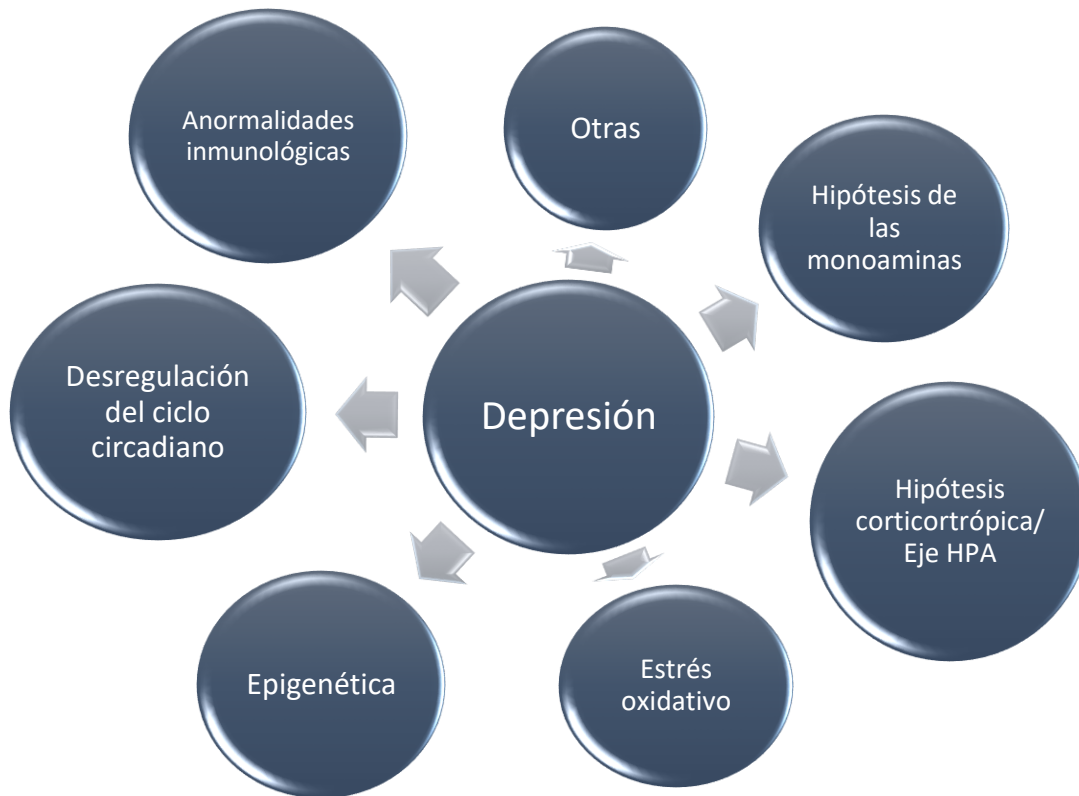


Figura 14: Teorías sobre la depresión.

A continuación, se describen las teorías sobre la fisiopatología de la depresión encontradas en la literatura.

6.1.1. Hipótesis de las monoaminas

Esta hipótesis fue propuesta por diversos investigadores en los años 60's debido al desarrollo de los antidepresivos de primera generación [Bunney y Davis, 1965; Coppen, 1967; Schildkraut et al., 1968]. En ésta se relaciona a la depresión con una deficiencia funcional o de concentración de las monoaminas, principalmente serotonina, seguida por dopamina y norepinefrina [Andrews et al., 2011; Brigitta,

2002; Heninger, 1996; Massart, 2012]. Esta hipótesis ha sido la más estudiada y conocida debido al mecanismo de acción de la mayoría de los antidepresivos utilizados. Sin embargo, la hipótesis de monoaminas por sí misma no explica la gran variedad de síntomas clínicos observados en pacientes deprimidos.

De forma fisiológica, los niveles de monoaminas se encuentran bajo control homeostático, es decir, dichos neurotransmisores están en equilibrio con el medio y en concentraciones normales. Sin embargo, al ser la depresión un desorden que afecta los mecanismos homeostáticos, se tiene evidencia del mal funcionamiento en los sensores que verifican los niveles de monoaminas, los mecanismos de retroalimentación que mantienen los niveles en equilibrio y aquellos que lo alteran [Andrews et al., 2011]. De igual forma, considerando la distribución de las neuronas serotoninérgicas, dopaminérgicas y noradrenérgicas, es evidente que la participación de los sistemas monoaminérgicos es fundamental en síntomas relacionados con el comportamiento y que se hacen presentes en la depresión [Brigitta, 2002; Dunlop y Nemeroff, 2007], como desregulación del sueño, apetito, memoria y motivación [Tubbs et al 2020]. En general, las neuronas monoaminérgicas se originan en diversas regiones del mesencéfalo hacia el cerebro anterior, después de su liberación pueden ser recapturadas o catabolizadas por dos enzimas: la monoaminoxidasa A (MAO-A), que degrada DA, NE y 5-HT y la monoaminoxidasa B (MAO-B) que solo actúa sobre dopamina [Andrews et al., 2011; Meyer, 2017].

De acuerdo con Nagasawa y cols., es importante enfocarse no solo en las monoaminas sino en los aminoácidos, ya que la síntesis de monoaminas tiene como precursores a aminoácidos como triptófano y serina, por lo anterior el objetivo de su estudio era evaluar como la depresión afecta el metabolismo de los aminoácidos en ratas Wistar Kyoto. Los resultados mostraron niveles séricos significativamente menores de serina, cistationina, arginina, prolina, valina, tirosina, entre otros, en ratas sometidas a estrés agudo comparadas con el control, teniendo estas moléculas posiblemente efectos reguladores del estrés. Sin embargo, se requiere mayor investigación para dilucidar su papel en el TDM.

A continuación, se describirá detalladamente cada uno de los sistemas monoaminérgicos y su participación en depresión.

6.1.1.1. Sistema serotoninérgico

Las neuronas serotoninérgicas están anatómicamente organizadas, en el humano son una de las redes más complejas y extensas del SNC, solo después del sistema glutamatérgico [Artigas, 2013]. Se originan en la región dorsal y medial del núcleo del Rafé localizado en el tronco encefálico, estas neuronas llevan proyecciones que inervan sistemas cortico límbicos involucrados en estrés, ansiedad, pánico, funciones cognitivas, emocionales y depresión [Albert, Le François y Vahid-Ansari, 2018; Doboszewska et al., 2017; Hale, Raison y Lowry, 2013], incluyendo las regiones de los ganglios basales, principalmente el *NAcc*, el caudado, putamen y el VTA, así como el hipocampo, amígdala, hipotálamo y el cerebelo [Lee y Han, 2019; a) Loonen e Ivanova, 2016]. Debido a la función y distribución cerebral de la serotonina en los desórdenes afectivos y principalmente en el TDM, se consideró al núcleo del Rafé un potencial sitio disfuncional [Commons, Connolley y Valentino, 2003].

La serotonina o 5-Hidroxitriptamina (5-HT) es un neurotransmisor sintetizado a partir del aminoácido L-triptófano por la enzima L-triptófano hidroxilasa (TPH por sus siglas en inglés), el L-triptófano es hidroxilado para formar 5-hidroxitriptófano (5-HTP), finalmente éste es convertido en 5-HT a través de la L-aminoácido aromático descarboxilasa. La serotonina obtenida es empaquetada en vesículas por el transportador vesicular de monoaminas VMAT2 para ser liberada al espacio sináptico. El 90 % de la serotonina sintetizada en el organismo proviene de las células enterocromafines en el tracto gastrointestinal, mientras que el resto es formado en el núcleo del Rafé [Doboszewska et al., 2017; Kroeze et al., 2012].

Después de su liberación, la 5-HT es degradada en ácido acético 5-hidroxiindol por la monoamino oxidasa (MAO), enzima localizada en la membrana externa mitocondrial y el transportador de serotonina (SERT), dependiente de Na^+/Cl^- es el encargado de mantener los niveles extracelulares de la monoamina en homeostasis

debido a su alta afinidad con la misma [Doboszewska et al., 2017; Haase y Brown, 2015; Kambeitz y Howes, 2015]. En relación con la MAO, esta enzima se presenta en dos formas A y B, la MAOA es expresada en las terminales presinápticas de neuronas catecolaminérgicas, mientras que la MAOB se encuentra en neuronas serotoninérgicas, histaminérgicas, astrocitos y células ventriculares. De las dos formas, la MAOA es la encargada en la regulación de las monoaminas. A continuación, se muestra la función serotoninérgica (Figura 15).

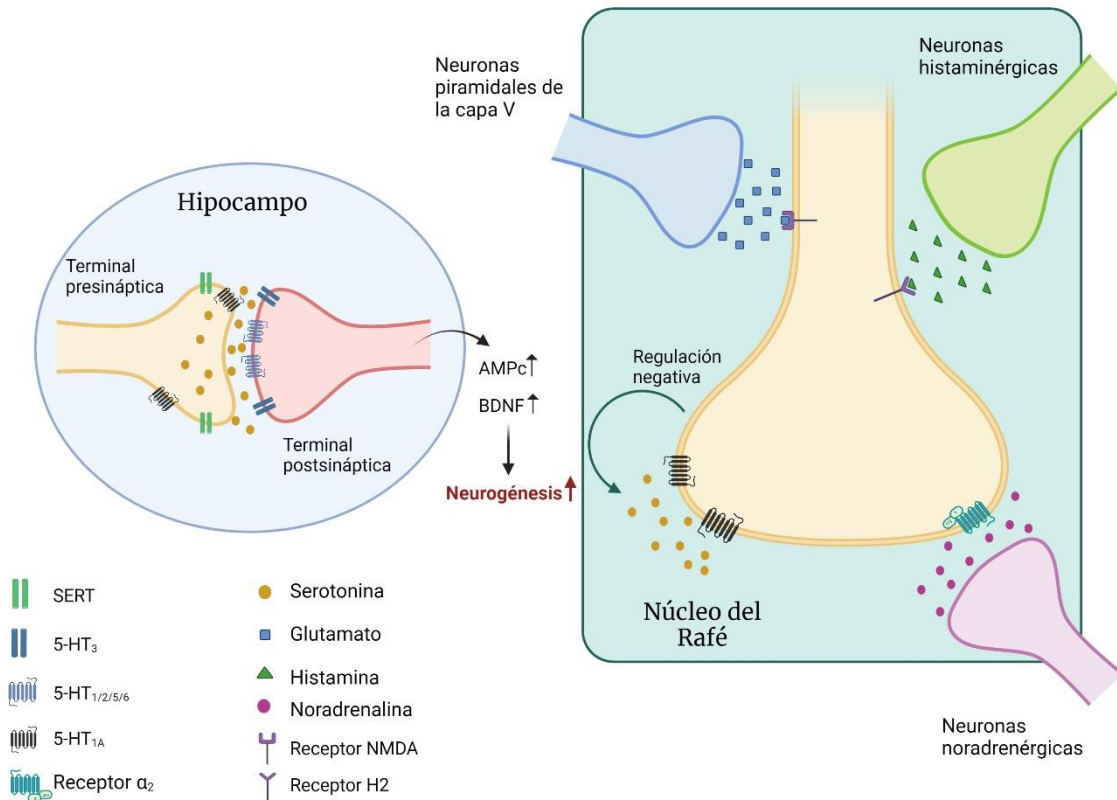


Figura 15: Función serotoninérgica. Se presenta la regulación de serotonina en condiciones fisiológicas, una neurona en el núcleo del Rafé es inervada por neuronas glutamatérgicas provenientes de la mCPF, la activación de receptores 5-HT_{2A}, activan a estas neuronas corticales, mientras que la activación de receptores 5-HT_{1A} da lugar a la regulación negativa y disminuye el flujo de glutamato desde la corteza. La regulación de la serotonina también depende de noradrenalina (NE), al incrementar la neurotransmisión de NE en el Locus cerúleo a través de receptores α₂, disminuyen los disparos neuronales de 5-HT. Las neuronas histaminérgicas también juegan un papel importante a través de receptor a histamina H₁, generando un efecto inhibitor en la liberación de serotonina. Por otra parte, el papel de 5-HT en el hipocampo permite aumentar la neurogénesis. Tomado y modificado de Coplan et al., 2014. Creado con BioRender.com.

6.1.1.1.1. Receptores de serotonina

A la fecha se conocen 7 familias de receptores a 5-HT, clasificándolas entre 14 y 16 subtipos diferentes que regulan la neurotransmisión serotoninérgica: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{3A}, 5-HT_{3B}, 5-HT₄, 5-HT_{5A}, 5-HT_{5B}, 5-HT₆ y 5-HT₇ [Descarries y Riad, 2012; Köhler et al., 2016; Kroeze et al., 2012; Loonen e Ivanova, 2016^a], de los cuales la gran mayoría son blancos farmacológicos en TDM y por lo tanto intervienen en el desarrollo de síntomas depresivos [Artigas, 2013; Yohn, Gergues y Samuels, 2017].

Los receptores 5-HT están acoplados a proteínas G, a excepción de la familia 5-HT₃ los cuales son receptores ionotrópicos, es decir, funcionan como canales iónicos dependientes de ligando (Figura 16) [Loonen e Ivanova, 2016^a; McCorvy y Roth, 2015]. Por otra parte, a diferencia de los receptores que solo se encuentran en la membrana postsináptica, los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} y 5-HT_{2B} se localizan también en la membrana de las terminales presinápticas [Artigas, 2013; Köhler et al., 2016].

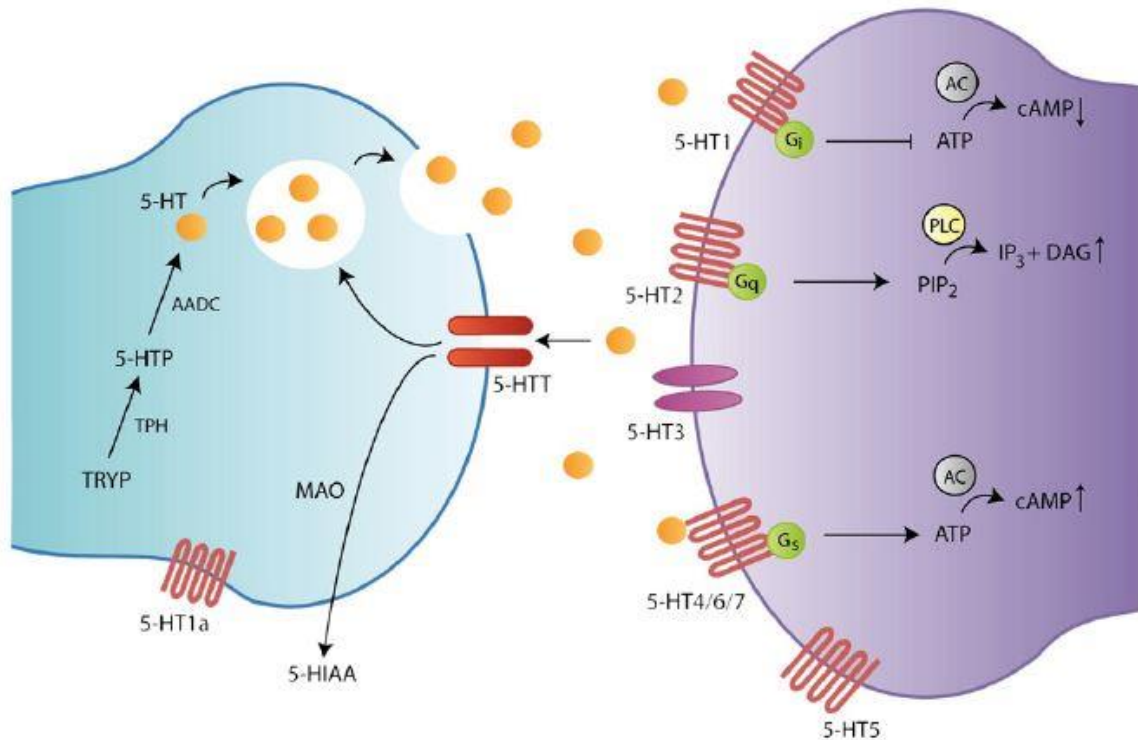


Figura 16: Receptores de serotonina en las neuronas presinápticas y postsinápticas. Tomado de Kroeze et al., 2012.

El receptor 5-HT_{1A} se ubica tanto en la membrana postsináptica en neuronas del hipocampo, septum, amígdala y áreas cortico límbicas, como en la terminal presináptica en el núcleo del Rafé actuando como autorreceptor [Artigas, 2013; Li, 2020], es decir, es capaz de modular indirectamente la captura y liberación de serotonina, cuya activación está involucrada en la regulación negativa del sistema serotoninérgico disminuyendo a su vez la liberación de 5-HT [Hamon y Blier, 2013; Nordquist y Orelund, 2010]. Este receptor ha sido implicado no solo en personas con depresión, sino en aquellas deprimidas con intentos suicidas, parte de su relación es debida a la hipercortisolemia presente en el TDM por la desregulación del eje HPA [Pitchot et al., 2005]. Adicionalmente, se le ha brindado a este receptor un papel importante en el efecto antidepresivo, ya que su eliminación de forma selectiva incrementa los disparos de serotonina en el cerebro.

A continuación, se resumen (Tabla 3) los receptores 5-HT involucrados en depresión.

Tabla 3: Receptores de serotonina asociados a depresión. Tomado y modificado de Köhler et al., 2016.

Receptor	Localización en el cerebro	Función	Efectos
5-HT _{1A}	Núcleo de Rafé, hipocampo	Incremento en la liberación de dopamina	Secreción de cortisol y ACTH
5-HT _{1B} 5-HT _{1D}	Ganglios basales	Disminución en la liberación de serotonina	Vasoconstricción
5-HT _{2A}	Neocorteza, plaquetas	Disminución de la actividad de neuronas dopaminérgicas	Agregación plaquetaria
5-HT _{2C}	Corteza, tronco encefálico, SCN	Inhibición de la liberación de dopamina y noradrenalina	Regulación de la ansiedad
5-HT ₃	Tronco encefálico	Inhibición de la liberación de dopamina, noradrenalina y serotonina	Nausea y vómito
5-HT ₆	Corteza, estriado	Inhibición de la transmisión colinérgica	Involucrado en memoria y cognición

5-HT ₇	Tálamo, hipotálamo	Disminución en la liberación de serotonina	Involucrado en el ánimo, memoria y sueño
-------------------	--------------------	--	--

6.1.1.2. Sistema dopaminérgico

Debido a que la dopamina no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, ésta es sintetizada en el citoplasma de neuronas presinápticas dopaminérgicas a partir del aminoácido tirosina, el cual es tomado del líquido extracelular a través de transporte activo. La L-fenilalanina es transformada en L-tirosina a nivel hepático por medio de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH) en presencia de hierro, oxígeno y tetrahidrobiopterina (BH₄) como cofactores, el incremento de estrés oxidativo da lugar la reducción oxidativa del BH₄, disminuyendo la biodisponibilidad del cofactor para la síntesis de dopamina [Ayano, 2016; Felger, 2016; Zahoor et al., 2018]. La *vía clásica* para la síntesis de dopamina en el cerebro inicia con la conversión de tirosina en L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) mediante la enzima tirosina hidroxilasa (TH), después la L-DOPA sufre una descarboxilación por la enzima DOPA descarboxilasa –también llamada L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC o DDC por sus siglas en inglés)– dando lugar a la dopamina (Figura 17) [Dunlop y Nemeroff, 2007; Zahoor et al., 2018]. Diversos estudios *in vitro* y en modelos animales han permitido proponer una *vía alterna* en la biosíntesis de este neurotransmisor, que ocurre bajo condiciones específicas y en menor proporción, esta vía comienza con la formación del aminoácido p-tiramina a partir de la L-tirosina por medio de la AADC, posteriormente, la tiramina es hidroxilada para formar dopamina mediante el citocromo P450 CYP2D6 [Bromek et al., 2010; 2011]. La liberación de dopamina al espacio sináptico es dependiente de VMAT2 al igual que 5-HT, el neurotransmisor es empaquetado en vesículas para su posterior secreción [Felger, 2016]. Finalmente, su actividad es regulada por el transportador de dopamina (DAT) que además de ser expresado en el sistema nervioso se presenta en plaquetas y linfocitos a nivel periférico; este pertenece a las glicoproteínas transmembranales y al igual que SERT depende de Na⁺/Cl⁻ [Marazziti et al., 2010]. El principal metabolito de dopamina es el ácido homovanílico, el cual

se ha encontrado disminuido en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con depresión [Leggio et al., 2013].

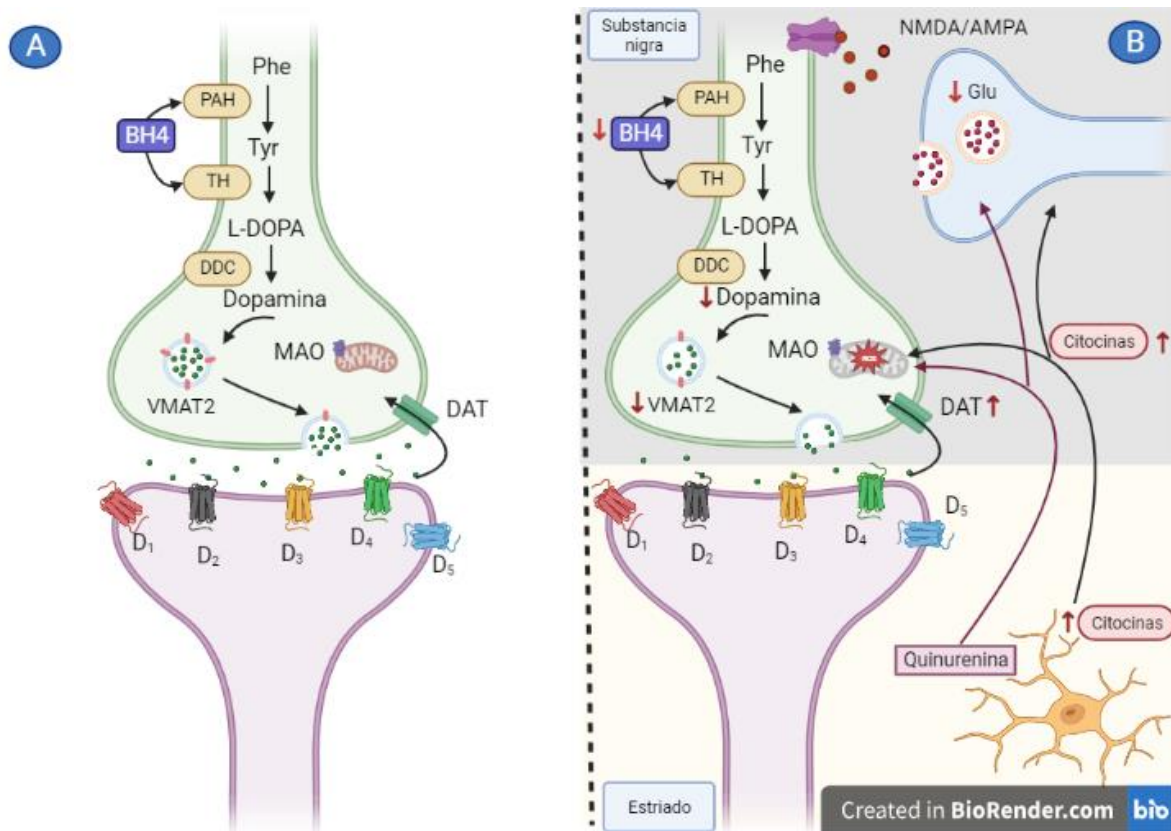


Figura 17: Función dopaminérgica. **A.** Síntesis y liberación de dopamina (DA) en condiciones fisiológicas. La DA ejerce su acción sobre sus receptores D_1 - D_5 en la terminal postsináptica, mientras que su recaptura es mediada por el transportador de dopamina (DAT) **B.** Efectos de la inflamación en la síntesis y liberación de DA. Se ha observado que la inflamación y la liberación de citocinas en la periferia o aquellas producidas por la microglía contribuyen al estrés oxidativo y generación de ROS en la mitocondria dando lugar a disfunción mitocondrial. Además, este aumento de ROS oxida al BH4 cofactor necesario en la síntesis de DA; también disminuye la expresión o función del VMAT2 e incrementa la del DAT. La desregulación del transportador y en el empaquetamiento de DA aumenta sus niveles citosólicos dando lugar a auto oxidación y ROS. Finalmente, la inflamación generada en la vía de la quinurenina por la microglía y sus productos finales reducen la neurotransmisión del glutamato, inhibiendo la liberación de DA en el estriado. BH4: Tetrahidrobiopterina; DDC: L-aminoácido aromático descarboxilasa; Glu: Glutamato; MAO: Monoaminoxidasa; PAH: Fenilalanina hidroxilasa; TH: Tirosina hidroxilasa; VMAT2: Transportador vesicular de monoaminas Tomado y modificado de Felger, 2016. Creado con BioRender.com.

La dopamina es un neurotransmisor cuyo papel fundamental en la recompensa, motivación, concentración, velocidad psicomotora y en la generación de placer, la hacen de vital importancia en la regulación de las emociones del ser humano [Liu,

Zhao y Guo, 2018; Prins, Olivier y Korte, 2011]. Actúa principalmente sobre la ACC y al mismo tiempo inhibe los disparos neuronales en la región cortical y estriada, en personas con depresión se ha observado la disminución de la actividad en esta zona debido a la posible desconexión entre los sistemas dorsal y ventral de la ACC, lo cual permite dar el control a la amígdala que regula la actividad basada en emociones negativas [Lewis y Todd, 2007]. Tye y cols. confirmaron que la inervación dopaminérgica desde el VTA al NAcc es necesaria para el mantenimiento de los niveles basales de comportamientos motivados por escape, lo anterior se debe a que la inhibición selectiva de neuronas dopaminérgicas del VTA producen de manera aguda comportamientos depresivos. Además, estas neuronas participan en la regulación de la respuesta al estrés, mientras que las de la región mesolímbica son determinantes en la susceptibilidad o resiliencia al estrés crónico [Leggio et al., 2013].

El sistema dopaminérgico está formado por diez grupos de neuronas dopaminérgicas distribuidas desde la retina y los bulbos olfatorios hasta la región media ventral del cerebro y el lemnisco [Brady, 2011], pudiendo ser subdivididas de acuerdo con su ubicación, sitios de proyección y función, que en el cerebro dan lugar a cuatro vías neuronales: la vía mesolímbica, mesocortical, nigroestriada y finalmente la tuberoinfundibular [Leggio et al., 2013]. Las neuronas dopaminérgicas muestran estados únicos implicados en la función del sistema dopaminérgico, éstas pueden encontrarse espontáneamente disparando potenciales de acción (firing) o no (non-firing), presentando un estado activo [Belujon y Grace, 2017]. Se ha propuesto que la proporción de neuronas dopaminérgicas que están activas en la VTA establecen la base de respuesta de todo el sistema dopaminérgico [Grace, 2016]. Los disparos pueden presentarse de dos formas: tónica, que consiste en un patrón de disparo lento e irregular; o fásica, la cual presenta disparos en ráfaga [Belujon y Grace, 2017]. Al presentarse un estímulo las neuronas pasan a un estado de transición con patrón de disparo fásico, el cual consiste en series rápidas de potenciales de acción que ocurren en un intervalo corto entre picos, seguido por la inhibición prolongada de los disparos. Sin embargo, solo las neuronas dopaminérgicas que se encuentran disparando, donde la activación de receptores

NMDA ocurre, son capaces de realizar ese cambio de estado. Además, la desregulación del sistema dopaminérgico en respuesta a estresores crónicos puede brindar un efecto protector de abstinencia a pesar de enfrentar un ambiente hostil. La desregulación es generada por la activación de la población dopaminérgica tónica impulsada por el circuito hipocampo-estriado ventral-pálido ventral que genera la regulación compensatoria de larga duración a la baja de la VTA a través del incremento en la actividad del circuito CPF infralímbica-amígdala-pálido ventral. Finalmente, cuando el estímulo es retirado, la regulación a la baja de VTA se mantiene, dando lugar a anhedonia y depresión [Grace, 2016].

6.1.1.2.1. Receptores de dopamina

Como se mencionó anteriormente en este trabajo, las neuronas predominantes del Núcleo *accumbens*, NEMs, se pueden dividir en dos subtipos basadas en la expresión de los receptores de dopamina D1 y D2 [Knowland y Lim, 2018; Liu, Zhao y Guo, 2018]. A su vez, estas familias se subdividen en 5 receptores D₁ y D₅ pertenecientes a la primera, mientras que D₂, D₃ y D₄ forman parte de la segunda [Doboszewska et al., 2017; Leggio et al., 2013; Ospina-García et al., 2017]. Anatómicamente, D₁ y D₂ se encuentran en el estriado; mientras que D₄ y D₅ están localizados fuera del estriado; por su parte, D₃ forma parte del sistema límbico, encontrándose en altos niveles en las islas de Calleja, el *NAcc* y bulbos olfatorios áreas involucradas en la regulación de la motivación, recompensa y funciones cognitivas. Los receptores D1 activan proteínas G_{α/s} estimulando la formación de AMPc a través de adenilato ciclasa. Por su parte, los receptores D2 actúan sobre G_{α/i} inhibiendo adenilato ciclasa y disminuyendo la producción de AMPc [Leggio et al., 2013] Se ha observado que los receptores D1 aumentan la inserción de receptores AMPA-GluR1 necesarios para la función sináptica. Mientras que el estrés crónico genera déficit cognitivo al disminuir la actividad de D1 y atrofiar las neuronas piramidales en la mCPF [Duman et al., 2019]. Por su parte, los receptores D₃ participan en vías de señalización Akt/GSK-3β y se ha mostrado que son autorreceptores (presentes en las terminales pre y postsinápticas) inhibiendo el flujo, síntesis y liberación de dopamina [Leggio et al., 2013].

6.1.1.3. Sistema noradrenérgico

La noradrenalina o norepinefrina (NE) es la última monoamina involucrada en esta hipótesis, es sintetizada en el SNC en el Locus cerúleo (LC), el cual genera proyecciones importantes hacia la corteza, hipocampo y amígdala. Las conexiones entre la CPF y el LC son recíprocas, permitiendo la liberación de NE a través de la activación de la CPF [Salgado, Treviño y Atzori, 2016]. Durante la exposición al estrés el LC es activado a través de las conexiones eferentes con el sistema del factor liberador de corticotropina (CRF) [Doboszewska et al., 2017]. Este neurotransmisor participa en la regulación circadiana de alerta fisiológica, activación cerebral (aurosal, que incluye aumento en los niveles de cortisol) y en el desempeño en general del individuo. Además, al igual que las neuronas dopaminérgicas, las neuronas noradrenérgicas en el LC presentan los estados fásico y tónico; el primero se relaciona con la prominencia del estímulo y con el resultado obtenido del proceso de decisión en tareas que necesitan atención selectiva; por otra parte, el estado tónico se asocia con la búsqueda de estrategias alternativas durante la retirada causada por fallas persistentes a recibir una recompensa esperada [Salgado, Treviño y Atzori, 2016].

La NE es sintetizada a partir de la tirosina (Figura 18), la cual es transportada desde el torrente sanguíneo hacia el SNC a través de transporte activo, el primer paso es la conversión de tirosina a L-DOPA por la tirosina hidroxilasa, enzima limitante durante la síntesis de NE; posteriormente la L-DOPA es transformada en DA mediante la DOPA descarboxilasa y la última reacción enzimática es la conversión de DA en NE por la dopamina β -hidroxilasa. En condiciones normales, una vez en el sitio de acción, la NE actúa sobre sus receptores, los cuales serán descritos en la siguiente sección y es degradada tanto por MAO como catecol-O-metiltransferasa (COMT), una enzima intracelular; de igual manera el transportador de NE (NET) también se encarga de regular los niveles de NE al recapturarla del espacio sináptico y en la VTA degrada dopamina de la misma forma [Doboszewska et al., 2017]. Sin embargo, en condiciones patológicas, los niveles de la monoamina pueden verse reducidos alterando la función cognitiva y ejecutiva, asociando

principalmente síntomas como: somnolencia o fatiga en depresión; o bien pueden estar aumentados colapsando las redes neuronales lo cual conlleva a una alteración en la memoria de trabajo desencadenando ansiedad, estrés o desordenes postraumáticos [Montoya et al., 2016]. Además, se le ha atribuido a la NE su participación en la respuesta inmune durante la fase aguda, elevándose drásticamente y manteniéndose en esos niveles de forma patológica [Fitzgerald, 2020].

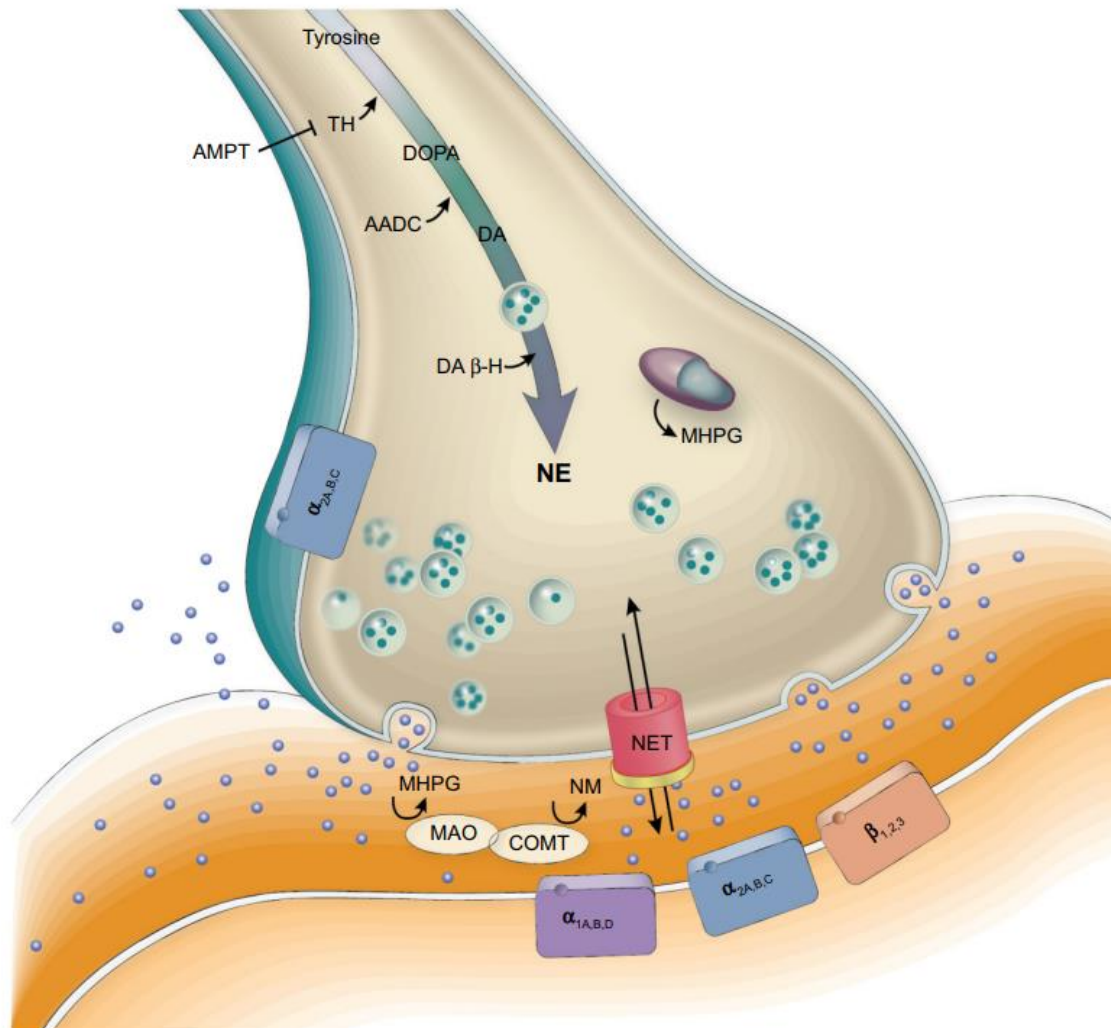


Figura 18: Neurotransmisión noradrenérgica. La NE es sintetizada a partir de la tirosina para actuar sobre sus receptores, posteriormente es degradada por la MAO o COMT. Tomado de Montoya et al., 2016.

6.1.1.3.1. Receptores de noradrenalina

Los receptores adrenérgicos se dividen en dos familias, α y β . A su vez, los receptores α se subdividen en dos subfamilias α_1 y α_2 . Dependiendo de la cascada

de señalización los receptores adrenérgicos se reclasifican en tres grupos que presentan afinidad por la NE de diferente manera (Figura 18). Personas con depresión presentan niveles reducidos de NE, esto se ha asociado con la disminución de la respuesta inhibitoria mediada por receptores α_2 [Montoya et al., 2016; Salgado, Treviño y Atzori, 2020]. Los receptores α_2 son autorreceptores y regulan la liberación de NE, por lo tanto, son un excelente blanco de acción farmacológica. Al actuar sobre sus receptores, la NE modula la entrada y salida de Ca^{2+} y K^+ . También se ha observado que los receptores influyen en la plasticidad sináptica, siendo los receptores β asociados con la mejora de la potenciación a largo plazo (LTP) en la neocorteza y los receptores α_1 relacionados con la depresión a largo plazo (LTD) [Salgado, Treviño y Atzori, 2016].

Los sistemas monoaminérgicos mantienen una activa relación entre ellos, por ejemplo, la NE regula la liberación de 5-HT, a través de la estimulación los receptores α_2 en los axones presinápticos que limita la liberación de serotonina, mientras que la activación de receptores adrenérgicos α_1 brinda una retroalimentación positiva de 5-HT. En estudios post mortem se ha observado el aumento de autorreceptores α_2 adrenérgicos en pacientes con depresión y a su vez baja afinidad por el transporte de NE en el LC. Además, estos autorreceptores se localizan en las terminales presinápticas de neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas cuya presencia en el TDM podría significar la hipersensibilidad a los mismos y en consecuencia la reducción en la liberación de NE y 5-HT [Liu, Zhao y Guo, 2018]. Por su parte, la activación de receptores 5-HT_{1/2A/3} inducen la liberación de dopamina en el NAcc dando lugar a un efecto excitador el cual se encuentra balanceado por el efecto inhibitorio de los receptores 5-HT_{2C}. Además, estudios electrofisiológicos han mostrado evidencia de sinergia entre los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico, ya que al inhibirse la recaptura de NE y DA se produce la inhibición completa de los disparos de neuronas dopaminérgicas [Leggio et al., 2013].

Las siguientes figuras muestran la distribución de los sistemas monoaminérgicos en el cerebro humano (Figura 19) y la interacción entre las neuronas de estos sistemas (Figura 20).

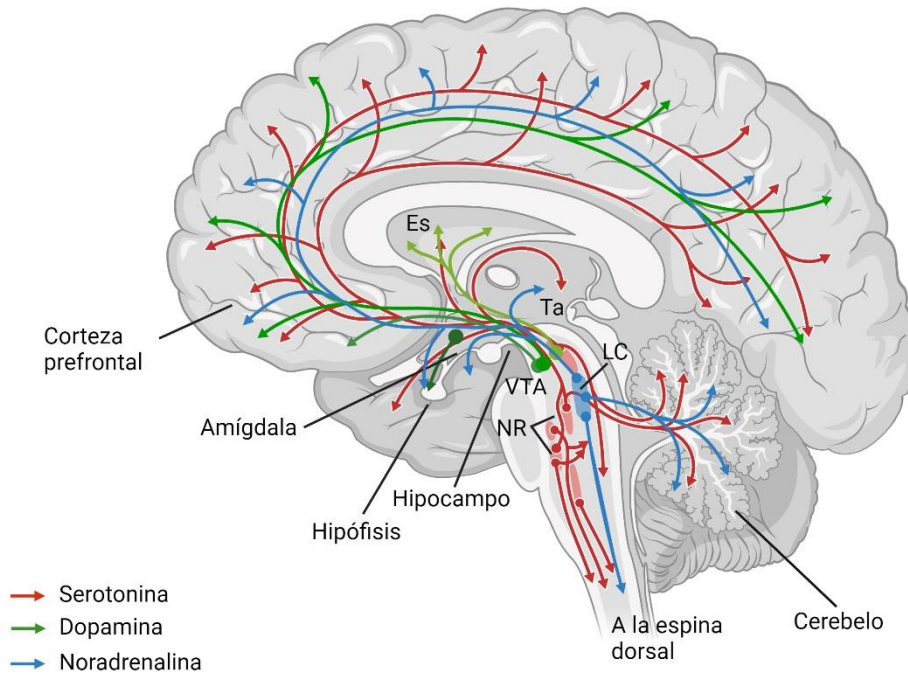


Figura 19: Distribución de los sistemas monoaminérgicos (serotonina en rojo, dopamina en verde y noradrenalina en azul). Las neuronas serotoninérgicas se originan en el Núcleo del Rafé localizado en el tronco encefálico, dando lugar a proyecciones dirigidas al cerebelo, tálamo, ganglios basales, hipófisis, hipocampo y diversas áreas de la corteza. Por su parte, el área ventral tegmental, en conjunto con la sustancia nigra son la mayor fuente de neuronas dopaminérgicas, presentan proyecciones hacia los ganglios basales, la amígdala y la corteza cerebral. Es posible observar interacciones entre el sistema dopaminérgico y serotoninérgico desde el núcleo de Rafé hasta el área ventral tegmental. Por otro lado, las neuronas noradrenérgicas proyectan desde el Locus cerúleo hacia el tegmento, el cerebelo y diversas regiones de la corteza. Es: Estríado; LC: Locus cerúleo; NR: Núcleo de Rafé; Ta: Tálamo. Creado con BioRender.com

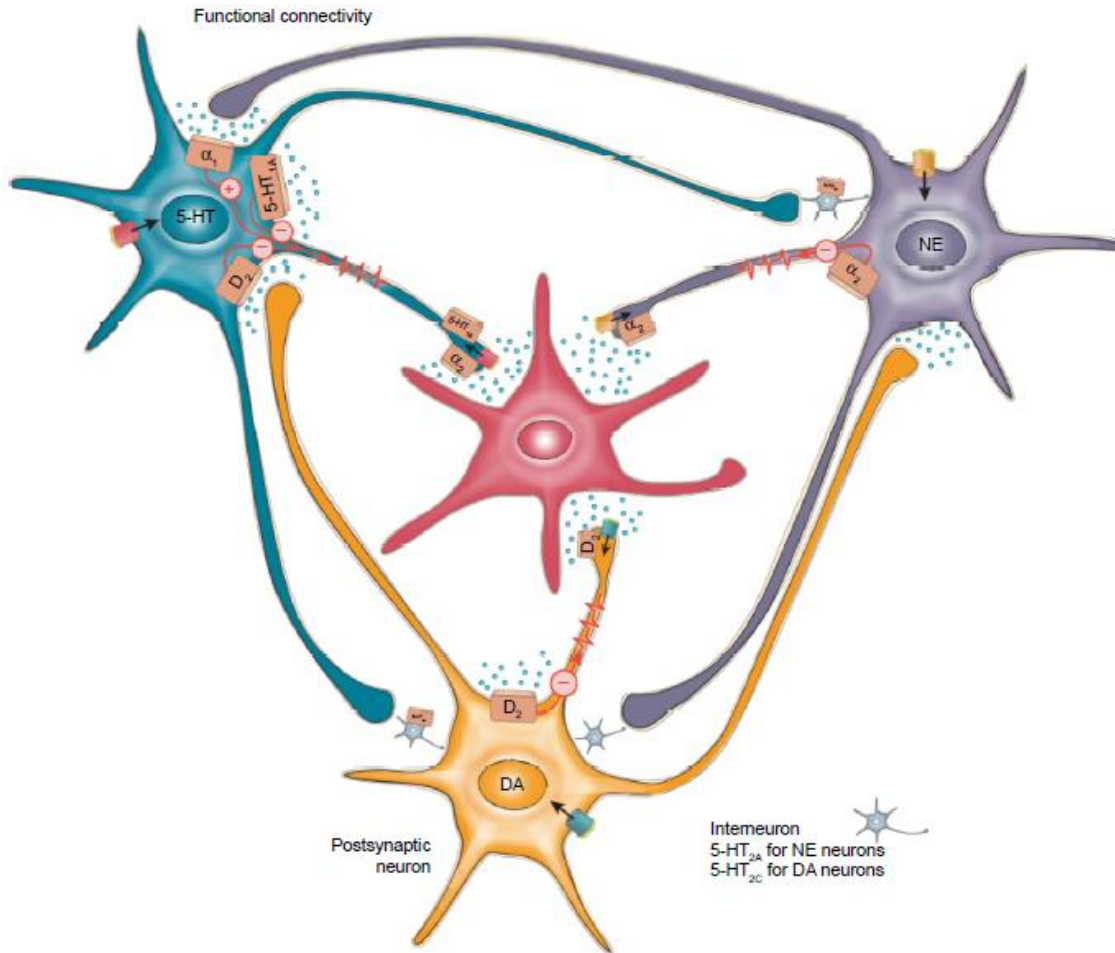


Figura 20: Interacción de las neuronas monoaminérgicas. 5-HT induce la liberación de DA en el Nacc y su inhibición en el VTA, el cual es regulado en ambos casos por receptores 5-HT_{2C}. Por su parte NE a través de receptores α₂ puede inhibir a las neuronas dopaminérgicas del VTA. En contraste 5-HT mediante receptores 5-HT_{2A} y NE a través de receptores α₁ estimulan las neuronas dopaminérgicas del VTA. En depresión la reducción de 5-HT o el aumento en la actividad inhibitoria del 5-HT_{2C} estaría asociada al declive de la neurotransmisión dopaminérgica. Tomado de Montoya et al., 2016.

6.1.1.4 Deficiencia en la concentración de monoaminas

La hipótesis de monoaminas inicialmente postulaba que la depresión era causada por una depleción en los niveles de serotonina, dopamina y noradrenalina, lo que generaba alteraciones en el estado de ánimo y del comportamiento dando como resultado la presencia clínica de TDM. Lo anterior fue confirmado al observar concentraciones séricas menores de 5-HT en pacientes con TDM comparados con grupos control; la reducción de serotonina a largo plazo aumenta la susceptibilidad de desarrollar depresión [Liu, Zhao y Guo, 2018], se ha propuesto que la

disminución de 5-HT se debe a un cambio en el metabolismo del triptófano para sintetizar quinurenina [Abuelezz, Hendawy y Magdy, 2017]. Sin embargo, otros estudios sugieren que la reducción aguda de 5-HT, catecolaminas o ambas en personas sanas no es suficiente para generar depresión, por lo que no se le puede atribuir por sí sola la etiología del trastorno [Chopra, Kumar y Kuhad, 2011; Hamon y Blier, 2013; Leistedt y Linkowski, 2013].

6.1.1.5 Alteración en la función de los transportadores

Los transportadores juegan un papel importante en los sistemas monoaminérgicos ya que su función principal es reducir la disponibilidad de los neurotransmisores en el espacio sináptico dando por terminado el efecto de estos en las neuronas postsinápticas o presinápticas. El transportador más estudiado es SERT, cuya baja función se ha confirmado tanto a nivel periférico en plaquetas como en el SNC [Chopra, Kumar y Kuhad, 2011]. Kambeitz y Howes realizaron un meta-análisis para determinar que la función de SERT se encuentra alterada en TDM a través de imagenología molecular *in vivo* y *post mortem*, los resultados mostraron que la disponibilidad del transportador se encuentra reducida en regiones clave del sistema límbico principalmente la amígdala y el estriado usando ambos métodos de imagen. También se observó que la edad es un factor importante que altera la presencia del receptor en la ACC, disminuyendo mayormente en pacientes mayores. Los astrocitos expresan SERT y NET, así como receptores adrenérgicos, por lo que son blancos importantes de acción farmacológica, cualquier factor que afecte su integridad podría afectar a las monoaminas [Marathe et al., 2018]. Además, estudios sugieren que el estrés y citocinas proinflamatorias aumentan la expresión de SERT en sitios fuera de las neuronas serotoninérgicas lo que contribuiría a su alteración en TDM [Haase y Brown, 2015]. Estudios farmacológicos, electrofisiológicos y de imagenología han permitido observar la disminución en la unión de DAT con dopamina en pacientes con depresión comparados con controles sanos [Belujon y Grace, 2017; Leggio et al., 2013]. Mientras que otros mostraron alta disponibilidad de NET *in vivo* en el tálamo de pacientes con depresión en comparación con personas sanas [Moriguchi et al., 2017].

6.1.1.6 Anormalidades en la función de los receptores

En conjunto con la deficiencia de monoaminas y las anormalidades en la función de los transportadores, los receptores a monoaminas también forman parte del fundamento de la teoría. El mal funcionamiento de los receptores da lugar tanto a cambios en el acoplamiento receptor-ligando como a la regulación cascada abajo en las vías de señalización [Chopra, Kumar y Kuhad, 2011]. Uno de los segundos mensajeros más importantes es el AMPc cuya enzima responsable de su síntesis es la adenilato ciclasa (AC), esta enzima se ha asociado con comportamientos suicidas y depresión [Chopra, Kumar y Kuhad, 2011].

Se han observado anormalidades tanto en receptores a NE como a 5-HT, por ejemplo, debido a la disminución en la sensibilidad del receptor 5-HT_{1A} en el hipocampo durante el tratamiento farmacológico crónico, especialmente con inhibidores de la recaptura de serotonina (SSRI por sus siglas en inglés), se ha propuesto que el mecanismo de acción de estos antidepresivos es a partir de la regulación negativa o desensibilización del receptor, es decir, el incremento de serotonina por el consumo de antidepresivos genera la desensibilización del receptor que a su vez permite la liberación mayores cantidades de 5-HT [Descarries y Riad, 2012; Liu et al., 2017; a) Loonen e Ivanova, 2016]. Algunos estudios han mostrado una reducción en la densidad de receptores postsinápticos 5-HT_{1A}, dando lugar a la baja respuesta al tratamiento antidepresivo [Liu, Zhao y Guo, 2018]. Otros estudios han asociado el TDM con el incremento en la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos D₂/D₃ posiblemente en consecuencia a cambios compensatorios producidos por la alteración de la vía mesolímbica [Leggio et al., 2013].

6.1.1.7 Estudios de antidepresivos de primera generación

Los primeros fármacos utilizados para el tratamiento de pacientes con depresión fueron la iproniazida, un inhibidor irreversible de la MAO que había sido utilizado inicialmente como agente antituberculoso, con el cual se observaba la mejora del estado de ánimo en pacientes deprimidos con tuberculosis; la imipramina, el primer TCA que en sus inicios fue usado como neuroléptico o antipsicótico y cuyo efecto antidepresivo se observó al ser utilizado en pacientes bajo tratamiento con

reserpina, un antihipertensivo que desarrollaba síntomas de depresión [Köhler et al., 2016; Perez-Caballero et al., 2019]. El uso de estos antidepresivos dio pauta para observar modificaciones en los niveles de las monoaminas, lo que permitió postular las primeras teorías de la depresión, Schildkraut en 1965 dio a conocer su hipótesis catecolaminérgica de la depresión, que incluía el desbalance de NE y DA. Más tarde el papel del 5-HT en la depresión fue descubierto, con ello Coppen en 1967 postuló la hipótesis de monoaminas, siendo ampliamente aceptada y permitió la búsqueda y desarrollo de nuevos antidepresivos como los ISSR en 1980, los cuales a su vez fortalecieron dicha hipótesis [Hillhouse y Porter, 2015; Köhler et al., 2016].

Actualmente, la hipótesis de las monoaminas continúa siendo la teoría de mayor prevalencia para la explicar depresión, no obstante, ésta no explica la variedad de manifestaciones clínicas que presentan ciertos grupos con TDM, donde no solo se observa la depleción de estos neurotransmisores sino alteraciones en un sinnúmero de moléculas, tejidos y sistemas. Además, aunque algunos estudios indican que el tratamiento antidepresivo inicialmente tiende a disminuir los síntomas depresivos debido al incremento de monoaminas, se ha observado que, al finalizar dicho tratamiento, el exceso en la concentración de estos neurotransmisores podría causar recaídas o el desarrollo de depresión resistente al tratamiento (DRT) [Andrews et al., 2011]. Por otra parte, se ha reportado la eficiencia del uso de TCA y MAOI en la remisión de la DRT en personas con tratamientos previos [Kim, Xu y Amsterdam, 2019], aunque se requieren más estudios sobre este tema para determinar la efectividad de los antidepresivos en DRT.

La siguiente figura (Figura 21) muestra la recopilación sobre la hipótesis de monoaminas:

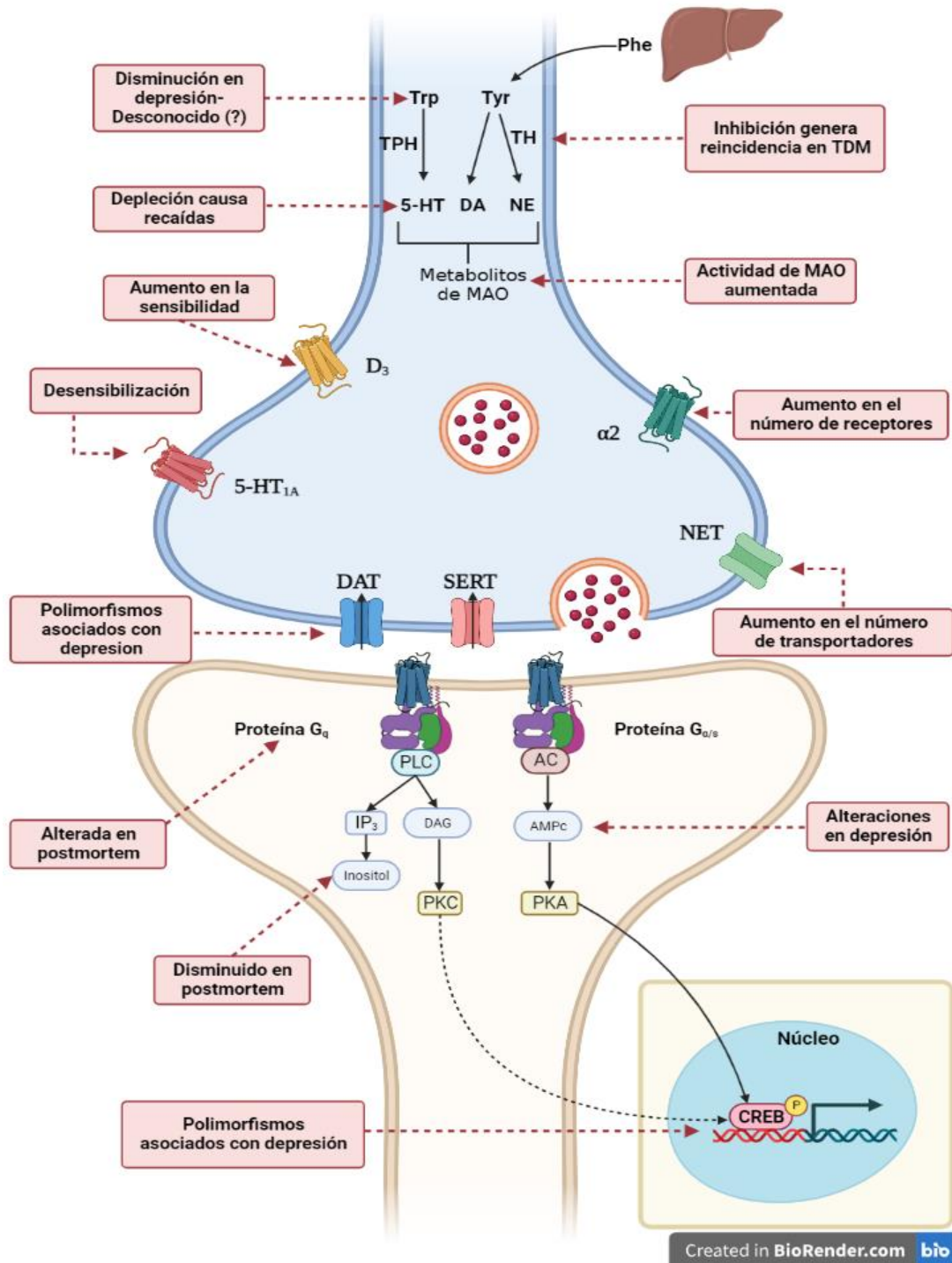


Figura 21: Hipótesis de monoaminas. AC: Adenilato ciclasa; DA: Dopamina; DAG: Diacilglicerol; DAT: Transportador de dopamina; IP₃: Inositol trifosfato; NE: Norepinefrina o noradrenalina; NET: Transportador de noradrenalina; PKA: Proteíncinasa A; PKC: Proteíncinasa C; PLC: Fosfolipasa C; SERT: Transportador de serotonina; TH: Tirosina hidroxilasa; TPH: L-triptófano hidroxilasa; Trp: Triptófano; Tyr: Tirosina; 5-HT: Serotonina o 5-Hidroxitriptamina. Tomado y modificado de Chopra, Kumar y Kuhad, 2011. Creado con BioRender.com.

6.1.2 Hipótesis corticotrópica

Una gran variedad de anormalidades hormonales, tales como niveles alterados de cortisol, hormona del crecimiento, u hormonas tiroideas en pacientes con depresión indican la posibilidad de una disfunción endocrina, especialmente en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (Eje HPA) o en la función tiroidea. [Brigitta, 2002; Tubbs et al., 2020]. Se ha observado que entre el 50 al 75 % de personas con TDM presentan algún desorden en el eje HPA [Galecki y Talarowska, 2018].

6.1.1.8 Eje hipotalámico-pituitario-adrenal

La hipótesis se basa en la interacción entre las monoaminas y factores de inflamación con el eje HPA (Figura 22), que es el encargado de mediar la respuesta al estrés, el cual es considerado como la respuesta fisiológica a las amenazas, a través de la secreción de la hormona y el factor liberadores de corticotropina (CRH/CRF) del núcleo hipotalámico paraventricular (PVN) y antidiurética (ADH) desde el hipotálamo, la CRH a su vez activa la liberación de la hormona adrenocorticotrópica o adrenocorticotropina (ACTH) en la pituitaria. Posteriormente, ACTH estimula la secreción de corticoides (cortisol en humanos y corticosterona en roedores) en la corteza adrenal, que finalmente interactúan con receptores a glucocorticoides (tipo 2 o GR) y mineralocorticoides (tipo 1 o MCR) para formar complejos receptor-hormona, que son finalmente transportados al núcleo donde interactúan con regiones específicas del ADN para activar la expresión de hormonas dependientes de genes [Gudmand-Hoeyer, Timmermann y Ottesen, 2014; Massart et al., 2012; Raedler, 2011; Shadrina, Bondarenko y Slominsky, 2018]. El hipocampo presenta alta densidad de glucocorticoides y mineralocorticoides por lo que puede actuar como sensor de cambios agudos en los niveles de cortisol; por otra parte, la presencia de estos receptores en los núcleos medial y central le brindan soporte a la amígdala en la regulación del estrés a través del eje HPA; también se han observado en el cerebelo, proponiendo la hipótesis de la participación de esta región cerebral en el TDM. Las observaciones sugieren que existen proyecciones neuronales que conectan de forma bidireccional al cerebelo con el PVN teniendo un papel importante en la regulación del estrés [Schutter, 2012].

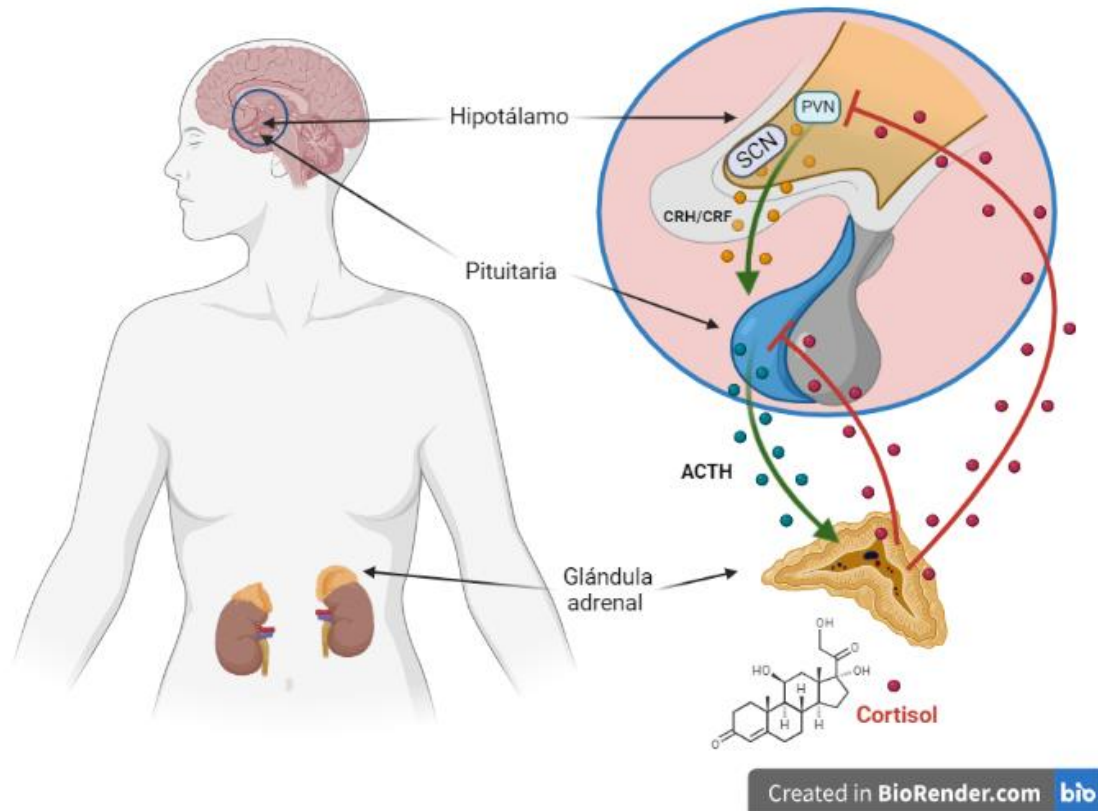


Figura 22: Eje hipotalámico-pituitario-adrenal. En respuesta al estrés el eje HPA inicia con la secreción de la hormona y el factor liberadores de corticotropina (CRH/CRF) del núcleo hipotalámico paraventricular (PVN), la CRH a su vez activa la liberación de la hormona adrenocorticotrópica o adrenocorticotropina (ACTH) en la pituitaria que actúa sobre la corteza adrenal de las glándulas suprarrenales para generar cortisol en humanos. La liberación de cortisol actúa como inhibidor del eje HPA tanto en el PVN como en la pituitaria. Creado con BioRender.com

En condiciones normales el cortisol ejerce retroalimentación negativa para apagar la respuesta al estrés después de que la amenaza ha pasado, a nivel cerebral interactúa en la amígdala, CPF e hipocampo, con el objetivo de reprimir la liberación y síntesis de CRF y ACTH, para así inhibir su propia síntesis; el cortisol responde a ciclos circadianos y ultradianos, presentando picos de secreción entre las 6 y 10 a.m. y generalmente se presentan niveles bajos entre las 8 p.m. y las 2 a.m., por su parte la CRH es liberada de una a tres veces por hora de forma similar a las oscilaciones ultradianas, las cuales se propone que pueden ser generadas por el hipotálamo a través de la misma CRH o por el subsistema pituitario-adrenal [Chopra, Kumar y Kuhad, 2011; Gudmand-Hoeyer, Timmermann y Ottesen, 2014]. Sin embargo, en condiciones patológicas como el TDM se presenta hipercortisolemia dando lugar a otra teoría del mismo nombre; el aumento

permanente de cortisol suprime a la proteína de unión a elementos de respuesta a AMPc (CREB), la cual regula al factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), en consecuencia, inhibiendo la neurogénesis y degenerando las dendritas, espinas y sinapsis características de la depresión (véase Hipótesis de neuroplasticidad) [Tang, Tang y Leonard, 2017]. En conjunto con el HPA, el sistema simpatoadrenal también se encarga de la respuesta al estrés, ambos comparten la corteza adrenal para el mantenimiento de la homeostasis, Sanata y cols. observaron en modelos animales con depresión la glándula adrenal responde a estímulos estresantes específicos dependiendo de la duración, permaneciendo su respuesta al estrés crónico semanas después de haber retirado el estímulo, además se observa un incremento en el tamaño de la glándula y en consecuencia aumentando la producción y liberación de catecolaminas. Si la médula adrenal se ve comprometida en depresión presentaría implicaciones patológicas como respuesta inadecuada del sistema cardiovascular [Santana et al., 2015].

Se ha observado que estresores traumáticos a temprana edad son desencadenantes de la sensibilización a largo plazo del eje HPA [Tubbs et al., 2020]. Además, la hiperactividad del eje permite que el cortisol disminuya la transcripción del gen que codifica para el receptor 5-HT_{1A} en el prosencéfalo dando lugar a la ausencia de regulación negativa en las neuronas serotoninérgicas y permitiendo la regulación positiva de los autorreceptores, la alta densidad de estos es algo característico del TDM [Hamon y Blier, 2013]. En más del 50 % de personas con depresión se ha observado la pérdida de la regulación negativa y la activación del eje HPA destacando la participación del sistema endócrino en la patología [Duman y Aghajanian, 2012], el resultado genera elevación en la concentración de glucocorticoides afectando la función neuronal y el comportamiento. También se ha mencionado que el estrés inducido por la desregulación del eje HPA da lugar a episodios depresivos a través de la pérdida de neuroplasticidad en la CPF e hipocampo, [Dale, Bang-Andersen y Sánchez, 2015; Duman et al., 2016]. El daño en el hipocampo o en el fórnix interrumpe la actividad del eje HPA, generando como resultado alteraciones en el ciclo circadiano del cual se hablará más adelante y el incremento crónico de cortisol [Schutter, 2012].

6.1.1.9 Receptores de glucocorticoides

Como se mencionó anteriormente los glucocorticoides se pueden unir a receptores MR o GR, la diferencia entre ellos es la afinidad que tienen hacia el cortisol, observándose 10 veces mayor hacia el MR, además también difieren en su localización periférica y en el SNC [Rohleder, Wolf y Wolf, 2010]. Se ha propuesto que la disfunción de los glucocorticoides da lugar a la inhibición del complejo glucocorticoide-receptor, resultando en la desregulación de la retroalimentación negativa del eje HPA, descontrolando los niveles de cortisol y finalmente desarrollado TDM [Farrell y O'Keane, 2016]. Además, el exceso de estas moléculas reduce la neurogénesis hipocampal, retracción dendrítica e incluso muerte neuronal cuyo mecanismo de acción es a través de la activación de los GR, todo lo anterior explica la reducción en el volumen hipocampal observado en personas deprimidas [Chopra, Kumar y Kuhad, 2011].

El GR pertenece a la familia de los receptores nucleares y generalmente es encontrado en el citoplasma como parte de un ensamblaje que incluye proteínas chaperonas de choque térmico (HSP70 y HSP90), co-chaperonas como la proteína de unión 5 FK506 (FKBP5) y otras proteínas como p23; cuando ocurre la unión con su ligando el heterocomplejo se separa de las chaperonas dando lugar a un cambio conformacional que le permite translocar al núcleo. Una vez en el núcleo, el GR activado puede actuar de dos formas, la primera interactuando con secuencias específicas del ADN (elementos de respuesta a glucocorticoides, GRE) ya sea en la región promotora para mejorar su función o inhibirla; y la segunda uniéndose con otros factores de transcripción [Rohleder, Wolf y Wolf, 2010]. La regulación del GR ocurre mediante FKBP5, la cual inactiva al receptor en el citoplasma mediante dos mecanismos, el primero uniéndose al complejo y disminuyendo la afinidad de unión del cortisol, dando como resultado menor eficiencia en la translocación nuclear del receptor; el segundo, a través del bucle de retroalimentación negativa intracelular mediado por la misma actividad glucocorticoide [Farrell y O'Keane, 2016]. La sobreexpresión de FKBP5 da lugar a resistencia a los glucocorticoides, disminuyendo la sensibilidad a los mismos [Nagy, Vaillancourt y Turecki, 2018; Rohleder, Wolf y Wolf, 2010] y resultando en la respuesta ineficaz al estrés.

Adicionalmente, se presenta la disminución en la expresión del GR α en el hipotálamo y la hipófisis lo que contribuye a la desensibilización de la retroalimentación negativa en el eje [Vargas-Visentin et al., 2020].

6.1.1.10 Sistema glutamatérgico

Como se había mencionado anteriormente el glutamato (Glu) no solo es el neurotransmisor excitador principal del sistema límbico, sino de todo el sistema nervioso y precursor de GABA [Jun et al., 2014]. Es bien sabido que las monoaminas utilizan Glu como segundo neurotransmisor en la cascada de señalización, en neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas el Glu es empaquetado en vesículas por el transportador vesicular de glutamato tipo 2 (VGLUT2) mientras que en las serotoninérgicas el VGLUT3 es quien se encarga del empaquetamiento; se ha observado un grupo de neuronas serotoninérgicas que presentan VGLUT3 sin la presencia de SERT, lo que ha permitido pensar que la liberación de Glu o 5-HT dependerá de las condiciones específicas del organismo [Voisin et al., 2016]. Algunos estudios han permitido observar que en condiciones de estrés agudo se mejora la transmisión de glutamato en la CPF relacionado con la función cognitiva, sin embargo, el estrés crónico impide dicho proceso [Duman y Aghajanian, 2012]. Por otra parte, esta mejora puede llevar a niveles tóxicos del neurotransmisor generando atrofia neuronal [Duman et al., 2016]. Además, se ha demostrado la presencia elevada de Glu en regiones corticales y del sistema límbico en personas deprimidas [Prins, Olivier y Korte, 2011]. Por ejemplo, la estimulación de la CPF medial genera la liberación de serotonina en el núcleo del Rafé a través de la activación glutamatérgica de las neuronas piramidales de la capa V [Coplan et al., 2014]. Haroon y cols. confirmaron que la inflamación generada por la administración de IFN- α en los ganglios basales en el hemisferio izquierdo aumenta los niveles de glutamato en sujetos no deprimidos, además, estos resultados se asocian con anhedonia y deterioro psicomotor.

El Glu es sintetizado a partir de la glutamina (Gln) a través del denominado ciclo glutamato-glutamina (Figura 23), esta última se encuentra en bajas concentraciones en el TDM en la ACC y CPF, mientras que en la corteza occipital se han observado

niveles aumentados [Jun et al., 2014; Marsden, 2011; Valentine y Sanacora, 2009]. La liberación de Glu (Figura 23) ocurre por exocitosis mediada por calcio a través de interacciones con el complejo SNARE. El Glu actúa en diferentes células: neuronas presinápticas, postsinápticas y glía conocida como la sinapsis glutamatérgica tripartita [Mathews, Henter y Zarate, 2012; Sanacora, Treccani y Popoli, 2012]. Para que la neurotransmisión glutamatérgica se lleve a cabo de forma adecuada se requiere no solo de neuronas, sino también de astrocitos. Los astrocitos intervienen en síntesis de precursores del Glu, recaptura y eliminación del exceso del neurotransmisor, por lo que la alteración de estos genera el desbalance glutamatérgico en el SNC [Jun et al., 2014; Valentine y Sanacora, 2009].

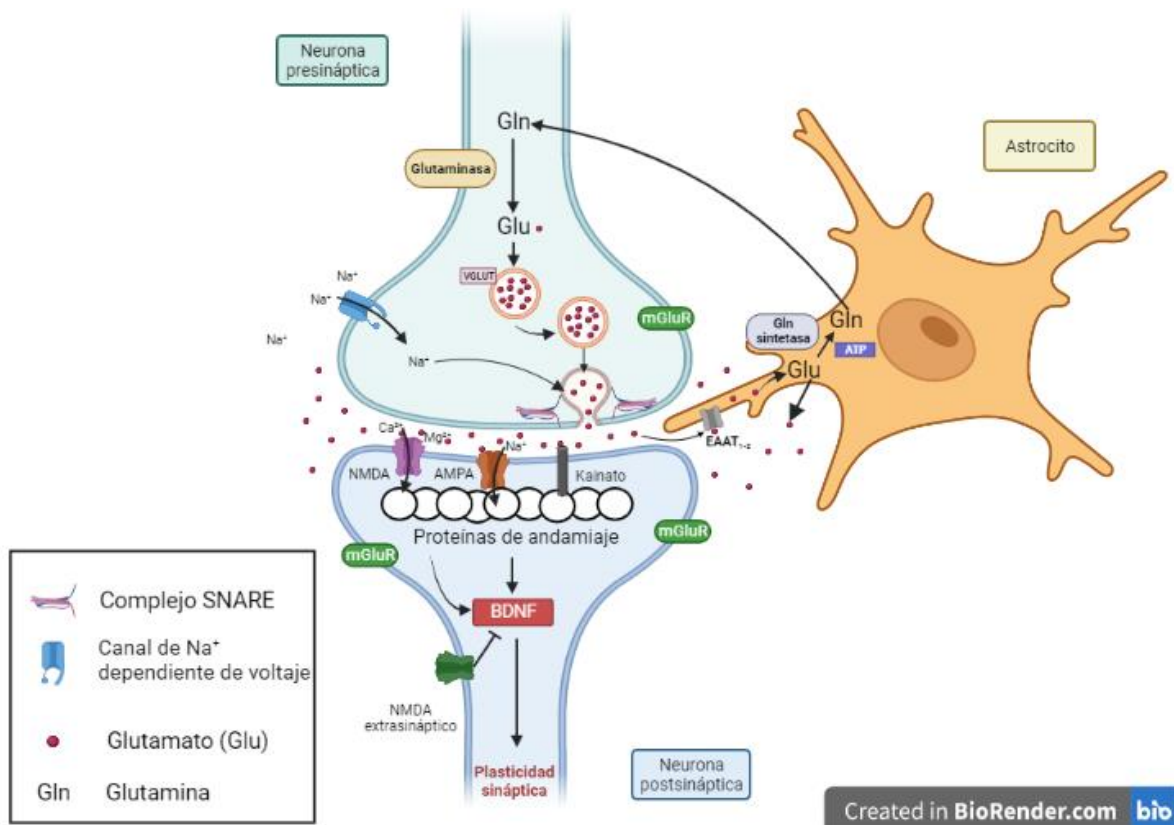


Figura 23: Síntesis y regulación del glutamato. El glutamato es sintetizado en la neurona presináptica a través del ciclo glutamato-glutamina, su liberación ocurre por exocitosis mediada por calcio a través de interacciones con el complejo SNARE. En la neurona postsináptica, Glu actúa sobre sus diferentes receptores: AMPA, receptor a NMDA y kainato. Finalmente, es recapturado por medio de transportadores de aminoácidos excitadores (EAAT1-2) que se encuentran en los astrocitos. Tomado y modificado de Marsden, 2011; Mathews, Henter y Zarate, 2012; Valentine y Sanacora, 2009. Creado con BioRender.com.

Una vez en el espacio sináptico el Glu ejerce su efecto a través de dos tipos de receptores: ionotrópicos como AMPA, NMDA y kainato: así como metabotrópicos, por ejemplo, mGluR, receptores acoplados a proteínas G que modulan vías de señalización de segundos mensajeros [Marsden, 2011; Mathews, Henter y Zarate, 2012; Pochwat, Nowak y Szewczyk, 2019]. Algunos estudios sugieren que el receptor NMDA ha demostrado tener efectos antidepresivos [Amidfar et al., 2019; Kaster et al., 2016; Mathews, Henter y Zarate, 2012; Sanacora, Treccani y Popoli, 2012; Witkin et al. 2018], lo que permitió proponer la teoría de depresión del NMDA [Marsden, 2011], sin embargo existe una contradicción entre el estado hipo e hiperglutamatérgico presente en depresión, un modelo de TDM se centra en los efectos nocivos generados como consecuencia de exceso de Glu extrasináptico secundario a la eliminación insuficiente del neurotransmisor por los transportadores de aminoácidos excitadores (EAAT₁₋₂) [Valentine y Sanacora, 2009]. La activación del receptor NMDA depende de la unión simultánea de Glu y glicina a sus sitios activos, y se encuentran presentes tanto en las terminales presinápticas como postsinápticas; además tienen un papel fundamental en la plasticidad sináptica que se describirá en la Hipótesis de neuroplasticidad [Amidfar et al., 2019]. Por otra parte, el receptor AMPA permite la respuesta sináptica más rápida en el SNC y la despolarización estimulada por glutamato-AMPA es necesaria para la apertura del receptor NMDA al remover Mg²⁺ que bloquea el poro de éste [Amidfar et al., 2019; Duman et al., 2019]. En condiciones fisiológicas (Figura 24), la activación de los receptores AMPA y NMDA activan a factores de crecimiento cascada abajo incluyendo CREB y BDNF para preservar la viabilidad neuronal, posiblemente a través de la actividad antioxidante intrínseca neuronal; sin embargo, bajo condiciones patológicas la señalización se ve comprometida dando lugar a atrofia y muerte celular [Valentine y Sanacora, 2009].

La neurotoxicidad del Glu se debe en parte a sus altas concentraciones, lo que desencadena la entrada masiva de Ca²⁺ a la célula, a su vez esto ocasiona la salida de K⁺, consecuentemente la disminución de receptores NMDA. La despolarización de la membrana celular y mitocondrial produce ROS y oxida el ADN mitocondrial, dando lugar a la disfunción mitocondrial [Haroon et al., 2016; Vargas-Visentin et al.,

2020]. El tratamiento con antidepresivos ha mostrado la regulación del sistema glutamatérgico por las monoaminas, al disminuir la exocitosis de Glu y aumentar la expresión del receptor AMPA en comparación con el receptor NMDA. Este balance permite el amortiguamiento en la neurotransmisión de Glu, mejorando la neuroplasticidad y la resiliencia celular [Prins, Olivier y Korte, 2011]. Finalmente, después de la recaptura de Glu por los astrocitos a través de EAATs el neurotransmisor es reciclado y convertido nuevamente en glutamina por la glutamina sintetasa para ser transportada una vez más a las neuronas manteniendo el ciclo [Valentine y Sanacora, 2009].

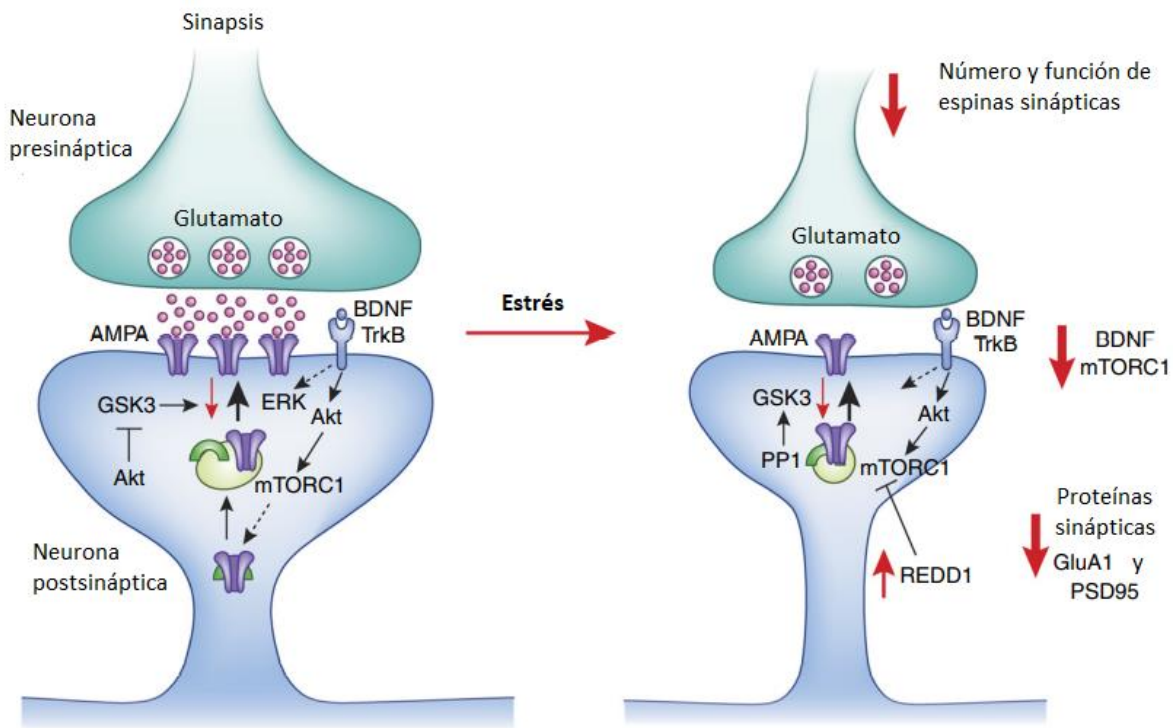


Figura 24: Efectos del estrés en la neurotransmisión del glutamato. Bajo condiciones fisiológicas (izquierda), la estimulación de las neuronas presinápticas da lugar a la liberación de glutamato, lo que resulta en la activación de receptores AMPA y despolarización de la membrana, activando a su vez múltiples vías de señalización como BDNF-TrkB y posteriormente cascada abajo a las cinasas ERK y Akt, así como la vía de mTORC1. Estas vías son necesarias para la regulación de la plasticidad sináptica (aumentando el número de espinas sinápticas). Sin embargo, bajo condiciones de estrés las vías del BDNF y mTORC1 se ven disminuidas por la sobreexpresión de REDD1 (factor negativo que es regulado en el daño y reparación del ADN), el cual disminuye la síntesis de proteínas sinápticas y con ello contribuye a disminuir el número de sinapsis. Otras proteínas involucradas son GSK3 y proteína fosfatasa 1 (PP1). GSK3 disminuye la fosforilación promoviendo su estado activo y en consecuencia reduciendo la proliferación celular. Tomado y modificado de Duman et al., 2016.

6.1.1.11 GABA

Debido a que las neuronas GABAérgicas regulan la coordinación y habilidad codificante de las neuronas excitatorias, la disminución de neuronas GABAérgicas desencadena el mal funcionamiento de los circuitos neuronales en el *NAcc* [Ma et al., 2019]. Estudios postmortem han demostrado la disminución de interneuronas GABAérgicas en la CPF dorsolateral y en el hipocampo en personas con TDM [Duman y Aghajanian, 2012], así como niveles alterados del neurotransmisor [Duman et al., 2019]. Además, Li en el 2020 propuso una hipótesis que vincula al glutamato, GABA y 5-HT en el desarrollo de la depresión, apoyándose en los circuitos neuronales, propone que los sistemas monoaminérgicos (5-HT) y no monoaminérgicos (Glu/GABA) son parte importante para mediar la rápida eficacia de los antidepresivos. Es importante mencionar que la propuesta se apoya en la presencia de proyecciones neuronales entre la CPF y el núcleo del Rafé, donde las neuronas serotoninérgicas del núcleo del Rafé hacia la CPF regulan la excitabilidad de interneuronas GABAérgicas y neuronas piramidales glutamatérgicas, mientras que las neuronas piramidales de la CPF hacia el núcleo regulan la actividad neuronal del 5-HT [Prins, Olivier y Korte, 2011]. Además, las entradas GABAérgicas del pálido ventral son capaces de hiperpolarizar las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo por debajo del umbral de disparo [Grace, 2016].

Por otra parte, el zinc uno de los elementos traza de mayor presencia en el cuerpo humano es necesario para la modulación de receptores NMDA, AMPA y GABA y posiblemente en la transmisión glicinérgica, ya que en el cerebro se encuentran reservas de zinc localizadas en vesículas sinápticas. Las neuronas con estas vesículas se conocen como neuronas ricas en zinc (ZEN), siendo glutamatérgicas las ZEN presentes en la corteza, amígdala e hipocampo, mientras que las de la espina dorsal son GABAérgicas. En condiciones fisiológicas las concentraciones de zinc tienen función neuroprotectora, sin embargo, en condiciones patológicas, altas concentraciones son neurotóxicas. No obstante, la deficiencia de zinc en TDM aumenta el Ca^{2+} citosólico a través del aumento en la liberación de Glu y la disminución en la liberación de GABA, lo que en consecuencia da lugar a altas concentraciones de glutamato [Szewczyk, Kubera, Nowak, 2011]. Lo mencionado

anteriormente, apoya la idea de que la función alterada del hipocampo y la CPF en TDM ocurre en parte por la disfunción en la neurotransmisión glutamatérgica y GABAérgica [Prins, Olivier y Korte, 2011]. De igual forma, sustenta aún más la heterogeneidad de la depresión y como cada una de las teorías propuestas por separado son solo parte de todo el conjunto de circuitos participantes de la patología.

6.1.1.12 Hormonas tiroideas

Debido a que la desregulación del eje HPA puede afectar otros ejes hormonales, Solberg y cols. analizaron como la alteración del ciclo circadiano y de los ritmos hormonales afectan el HPA y el eje hipotálamo-pituitario-tiroideo en modelos animales. Sus resultados mostraron niveles elevados de hormona estimulante de tiroides (TSH) exhibiendo un pico máximo diurno; y ligeramente elevados de triyodotironina (T₃). Lo anterior es comparable con el hipo e hipertiroidismo subclínico presente en algunos pacientes con TDM que tienden a ser resistentes al tratamiento con antidepresivos. Por otra parte, Jucevičiūtė y cols. describieron la relación de la depresión con la autoinmunidad tiroidea y la presencia de autoanticuerpos. Además, algunos síntomas de la depresión como pérdida de peso, alteraciones del sueño y agitación psicomotora contribuyen a las anormalidades en la función tiroidea. Sin embargo, el mecanismo por el cual estas anormalidades contribuyen al TDM aún no ha sido completamente elucidado [Jesulola et al., 2018].

6.1.3 Estrés oxidativo

La influencia de factores estresores ambientales puede generar un desbalance en el sistema oxidante/antioxidante (Figura 25). El estrés oxidativo se define como el desbalance entre oxidantes y antioxidantes a favor de los primeros, lo cual genera la alteración del sistema redox y del control del daño celular [Chung et al., 2013; Palta et al., 2014]. Se ha presentado evidencia de la relación entre el estrés oxidativo y la depresión, debido a la alta susceptibilidad del sistema nervioso al daño oxidativo, así como las moléculas intermediarias que comparten en sus vías de señalización y el importante papel de las Especies Reactivas de Oxígeno (ROS) al inducir un daño neuronal por medio de la oxidación de ácidos grasos poliinsaturados

omega 3 disminuyendo así la actividad de diversas enzimas antioxidantes [Eren et al., 2007; Husted y Bouzinova, 2016; Palta et al., 2014]. Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (AGPI o PUFAs por sus siglas en inglés) tienen propiedades antiinflamatorias y se han asociado con la neurobiología de depresión. Los PUFAs son divididos en dos grupos: omega-6 derivados de ácido cis-linoleico como ácido araquidónico y los omega-3 derivados del ácido α -linolénico como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), estas moléculas son componentes de las membranas celulares y son necesarias para la vida; una de sus funciones biológicas es convertirse en eicosanoides y productos como prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Es importante destacar que la ingesta ideal de ácidos grasos omega 6 y omega 3 en la dieta es de 2:1, sin embargo, se ha observado una disminución alarmante de ingesta diaria de omega 3 y un aumento de omega 6, llegando a un ratio 15-20:1 en la dieta mediterránea y 25:1 en Estados Unidos. Este desbalance en la composición de ácidos grasos y las alteraciones en el ratio omega 6: omega 3, se han relacionado estrechamente con el TDM observándose niveles disminuidos de ácidos grasos omega 3 a nivel cerebral y periférico en pacientes con depresión [Husted y Bouzinova, 2016; Su, 2015]. Además, hay evidencia de alteraciones en marcadores de estrés oxidativo en pacientes con TDM [Ghodake et al., 2012]. Chung y cols. observaron el incremento en la excreción de F2 isoprostanos, moléculas derivadas de la peroxidación lipídica, en personas con depresión comparadas con el control del estudio, lo cual implica el incremento de estrés oxidativo. Además, Black y cols. realizaron un meta-análisis para identificar como los F2 isoprostanos y 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG), otro marcador de estrés oxidativo, se encuentran en el TDM, sus resultados mostraron que ambas moléculas se encuentran elevadas debido al incremento en el daño oxidativo de ADN y lípidos. Lindqvist y cols. observaron resultados similares, encontrando niveles elevados de IL-6, TNF- α , F2 isoprostanos y 8-OHdG en el grupo con depresión. Por otra parte, la enzima esfingomielinasa ácida (AMS), glucoproteína que cataliza la degradación de esfingomielina a fosforilcolina y ceramida es un importante blanco farmacológico de antidepresivos ya que tiene un papel fundamental en la inmunidad y la respuesta al

estrés [Kornhuber et al., 2009; McCusker y Kelley, 2013; Najjar et al., 2013]. Además, la producción de ceramida y la activación de bradiquinina, un polipéptido que se encarga de mediar inflamación, vasodilatación y aumentar la permeabilidad capilar, puede resultar en el aumento de la actividad de fosfolipasa A₂ sérica y en consecuencia incrementar el radio de ácidos grasos omega 6 y omega 3, así como mejorar la producción de ácido araquidónico, aumentando a su vez la generación de óxido nítrico y malonildialdehído [Kornhuber et al., 2009; Najjar et al., 2013].

Este reducido estado antioxidante en personas con depresión genera diversas reacciones con ácidos grasos, proteínas y ADN generando daño oxidativo a nivel celular en diversos tejidos. Además, los episodios depresivos recurrentes se han asociado con repuestas inflamatorias subcrónicas y en consecuencia con elevados niveles de ROS y especies reactivas de nitrógeno (RNS) [Abuelezz, Hendawy y Magdy, 2017; Wen et al., 2012] El incremento de ROS y RNS inicialmente ocurre como respuesta citotóxica del sistema inmune para combatir patógenos y activar fagocitos [Maria Michel, Pulschen y Thome, 2012]. El estrés oxidativo puede actuar mediante varios mecanismos como respuesta neuro-inflamatoria, disfunción mitocondrial y modulación de los niveles de serotonina. Abuelezz, Hendawy y Magdy observaron que la baja actividad antioxidante de catalasa y glutatión reducido (GSH) está asociada con el incremento de la peroxidación lipídica, midiendo concentraciones elevadas de malonil dialdehído (MDA) y 4-hidroxinonenal (4-HNE), siendo el segundo el mediador y marcador final de estrés oxidativo celular. Otro estudio confirma también el nivel elevado de MDA en cerebro de ratas en modelos depresivos [Matchkov et al., 2015]. Además, se demostró la capacidad antioxidante de la Coenzima Q10 (CoQ10) al reducir la peroxidación lipídica y restablecer los niveles de catalasa y GSH. La CoQ10 se encuentra en la membrana mitocondrial y participa en la cadena respiratoria para producir ATP, en síndromes mitocondriales, los episodios depresivos pueden aparecer después de estrés a crónico relacionado con trabajo, esto podría deberse al desgaste celular ocasionado por el gran requerimiento energético que necesita el cerebro. [Gardner y Boles, 2011]. Tobe en 2013 realizó una revisión para evaluar la hipótesis que relaciona a la disfunción metabólica mitocondrial intracelular en regiones específicas del

cerebro como causa o efecto del TDM. La teoría se basa en que diversas funciones celulares requieren energía, si la mitocondria se ve comprometida, esta disfunción afectaría a una gran variedad de cascadas metabólicas. Los resultados de este autor muestran que la disfunción mitocondrial generada por el estrés oxidativo altera el metabolismo celular y daña el ADN mitocondrial, principalmente en regiones como el hipocampo, amígdala, hipotálamo, cerebelo y CPF; la resiliencia de la mitocondria al estrés explicaría la severidad y presentación clínica de la depresión.

Matchkov y cols. observaron que en tratamiento antidepresivo con Escitalopram no modificó la vía del NO para la relajación del endotelio como se había observado con Fluoxetina, sin embargo, se observó el papel de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) al ser más sensible a la presencia de ROS, lo que podría indicar que el estrés oxidativo asociado con síntomas depresivos estimula en primer lugar a COX-2 y sus niveles pueden volver a la normalidad después del uso de antidepresivos.

6.1.3.1 ROS

Las ROS son especies químicas altamente reactivas con un electrón desapareado (anión superóxido, radical hidroxilo y peróxido de hidrógeno) y su formación es catalizada por metales de transición como cobre, hierro y manganeso [Bilici et al., 2001; Maria Michel, Pulschen y Thome, 2012]; ciertas regiones cerebrales contienen este tipo de metales aumentando la susceptibilidad del cerebro al daño oxidativo [Galecki y Talarowska, 2018]. Pacientes con depresión muestran alteraciones en componentes membranales como: fosfolípidos y colesterol, por lo que se ha establecido una relación entre la lipoperoxidación y las ROS, el resultado de este daño baja la fluidez y la permeabilidad de la membrana afectando la función de receptores de las monoaminas. También se ha observado que la capacidad antioxidante del organismo se encuentra sincronizada con la lipoperoxidación en condiciones fisiológicas y patológicas, al haber un incremento de ROS, también se presenta un incremento de los niveles de las enzimas antioxidantes [Bilici et al., 2001]. Además, existe una relación bidireccional entre la neuroinflamación y las ROS, ya que estas últimas activan a la microglía y en consecuencia incrementa la

síntesis de citocinas proinflamatorias, por ejemplo, a través de la transcripción de NF- κ B, finalmente promoviendo el estrés oxidativo [Najjar et al., 2013].

Aquellas enzimas productoras de ROS son consideradas prooxidantes (Figura 25), siendo la xantina oxidasa (XO) la principal fuente de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) al catalizar la reducción de O_2 [Maria Michel, Pulschen y Thome, 2012]. También, es importante mencionar la participación de la MAO-A en la producción de H_2O_2 [Meyer, 2017]. Otra enzima es la NADPH oxidasa tipo 2 (NOX2), la cual aumenta la producción de $O_2^{\cdot-}$ [Shao et al., 2020]. Además del H_2O_2 y $O_2^{\cdot-}$, el radical hidroxilo (OH^{\cdot}) y el peroxinitrito ($ONOO^{\cdot}$), molécula producida por la reacción entre el óxido nítrico y $O_2^{\cdot-}$ [Najjar et al., 2013]. Las ROS también regulan la activación de inflammasoma NLRP3 (descrito a profundidad en la hipótesis microbiota-inflammasoma), algunas cinasas dependientes de estrés como ERK, JNK y p38 [Rawdin et al., 2013]. Otro papel importante de la producción de ROS es al disminuir el metabolismo neuronal generando estrés; en conjunto ambos dan lugar a la formación de productos de glicosilación avanzada (AGEs) y peroxidación lipídica como se mencionará más adelante [Vargas-Visentin et al., 2020].

6.1.3.2 RNS

El óxido nítrico (NO) como se describió en los antecedentes es considerado un neuromodulador del sistema nervioso, su alta capacidad de difusión en las membranas celulares le permite actuar rápidamente y ser en ocasiones considerado como un neurotransmisor atípico. Su importancia como neuromodulador fue determinada al observar que la activación de receptores NMDA debido a la acción del glutamato incrementaba rápidamente la liberación de NO. También regula el eje HPA, al modular la liberación de neurohormonas como CRH y ACTH [Regiane et al., 2015]. Además, se ha observado que las citocinas estimulan la producción de NO con el fin de inhibir la síntesis de dopamina [Li, Soczynska y Kennedy, 2011].

El término inflamación se ha utilizado para describir la compleja respuesta biológica del tejido a estímulos nocivos, como células dañadas, patógenos o irritantes; la inflamación es la forma en que el organismo intenta protegerse de dichos estímulos e iniciar el proceso de sanación del tejido [Gardner y Boles, 2011]. La depresión es

acompañada no solo de estrés oxidativo, sino también del nitrosativo (Figura 25) como resultado de la inflamación a través de diversas cascadas de señalización como la activación de caspasa 1 de bajo nivel, y activación de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS); el estrés nitrosativo ha sido implicado en la neurodegeneración ya que la sobreproducción de NO puede comprometer la energía neuronal inhibiendo la respiración celular y en consecuencia liberando superóxidos y nitrosilando proteínas afectando su actividad y generando neurotoxicidad [Gardner y Boles, 2011; Maes, 2008; Maes et al., 2009].

El NO es generado como subproducto de la conversión de L-arginina a citrulina por la óxido nítrico sintasa (NOS por sus siglas en inglés), esta enzima se presenta en tres isoformas de acuerdo al tejido donde fueron identificadas inicialmente: neuronal (nNOS), endotelial (eNOS) e inducible (iNOS). Las primeras dos son dependientes de Ca^{2+} -calmodulina, por lo que son activadas al incrementar los niveles intracelulares de Ca^{2+} . La nNOS es la que juega un papel mayor en la regulación de NO a nivel cerebral, se ha observado que está anclada a los receptores a NMDA, siendo activada por Glu como se mencionó anteriormente, el objetivo es estimular la síntesis de NO y guanosin monofostafa cíclico (GMPc) en el SNC, no obstante, también responde a los estímulos generados por la activación de receptores muscarínicos (M1 o M3), así como purinérgicos (P2R) [Amidfar et al., 2019; Regiane et al., 2015]. Se han observado bajas concentraciones de nNOS en neuronas y células gliales del Locus cerúleo, así como en neuronas de los núcleos paraventricular y supraquiasmático del hipotálamo de personas con TDM en un estudio postmortem [Amidfar et al., 2019]. Por su parte, la eNOS regula el tono vascular del músculo liso, el NO producido por esta enzima aumenta los niveles de GMPc lo que incrementa el flujo sanguíneo cerebral a través de mecanismos dependientes de la vasodilatación del endotelio y la inhibición de la agregación plaquetaria, además puede disminuir el daño generado por el estrés oxidativo al actuar como carroñero de radicales libres. En pacientes con TDM la eNOS sufre un cambio de sustrato de L-arginina a oxígeno molecular dando lugar a la síntesis de $\text{O}_2^{\cdot-}$ en lugar de NO benéfico, sugiriendo que el desacoplamiento de eNOS contribuye a la fisiopatología de la depresión [Najjar et al., 2013]. Finalmente, la

iNOS se encuentra en astrocitos y la microglía y como su nombre lo indica es sintetizada mediante la inducción de citocinas proinflamatorias, endotoxinas, o la señalización de NFκB siendo importante en la síntesis de NO a nivel neuronal, sin estar involucrada en condiciones fisiológicas. Sin embargo, durante estrés crónico que da lugar a condiciones inflamatorias, la sobreexpresión de iNOS genera sobreproducción de NO activando vías de señalización cascada abajo que causan daño o muerte neuronal, incluyendo la generación de ROS y la activación de COX-2 [Najjar et al., 2013; Peng et al., 2012; Zhou et al., 2017]. Estudios en modelos animales diabéticos se observó que el uso de aminoguanidina, un inhibidor selectivo de iNOS mejora los déficits cognitivos y la depresión en dichos animales al regular a la baja la cascada de señalización iNOS/NO/Sgc/cGMP/PKG en hipocampo como en la corteza frontal, esto es posible debido a que la hiperglucemia incrementa los niveles de NO y la actividad de iNOS tanto en sangre como en el cerebro [Zhou et al., 2017]. Mientras que otros estudios en modelos animales con estrés crónico confirmaron la participación de iNOS en depresión al desregular el sistema inmune generando inflamación crónica de baja intensidad que induce a su vez la expresión de iNOS [Peng et al., 2012].

6.1.3.3 Sistema antioxidante endógeno

El sistema antioxidante endógeno (Figura 25) está formado por grupos enzimático y no enzimático, citocinas antiinflamatorias y proteínas de fase aguda (ARPs) [Rawdin et al., 2013]. Enzimas como superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GHS-Px), glutatión reductasa, glutatión S-transferasa (GST) y catalasa (CAT) forman parte del sistema antioxidante endógeno y sus niveles son medidos para identificar un desbalance redox [Chung et al., 2013], estas enzimas catabolizan las ROS en moléculas menos tóxicas, SOD cataliza la reacción del anión superóxido a H₂O₂, se presenta en dos isoformas, una dependiente de Cu/Zn encontrada en células gliales y la otra dependiente de Mn localizada principalmente en neuronas y eritrocitos, que también participa en la regulación de vías de señalización de supervivencia y muerte celular [Fazel Nabavi et al., 2015; Maria Michel, Pulschen y Thome, 2012]. Las sirtuinas (SIRT) sirven como sensores del estrés metabólico al ser deacetilasas de histonas dependientes de NAD⁺. SIRT3 es la más importante

para este trabajo, al localizarse en la mitocondria y regular las funciones de esta, cuando SIRT3 disminuye, el sistema antioxidante endógeno se ve afectado, ya que esta esta molécula deacetila a SOD para su funcionamiento. SOD actúa como la primera enzima antioxidante en proteger a las células del daño oxidativo, observándose disminuida tanto la actividad de la enzima como la expresión genética en pacientes con TDM, pero aumentada en la fase aguda de la enfermedad. Otras enzimas menos conocidas son las peroxiredoxinas que actúan sobre el H_2O_2 [Szebeni et al., 2014; Vargas-Visentin et al., 2020] y la hemo oxigenasa 1 (OH-1), cuya síntesis es activada y regulada por el factor nuclear derivado de eritroide 2 (Nrf2) en conjunto con el elemento de respuesta a antioxidantes (ARE) [Shao et al., 2020; Su, 2015].

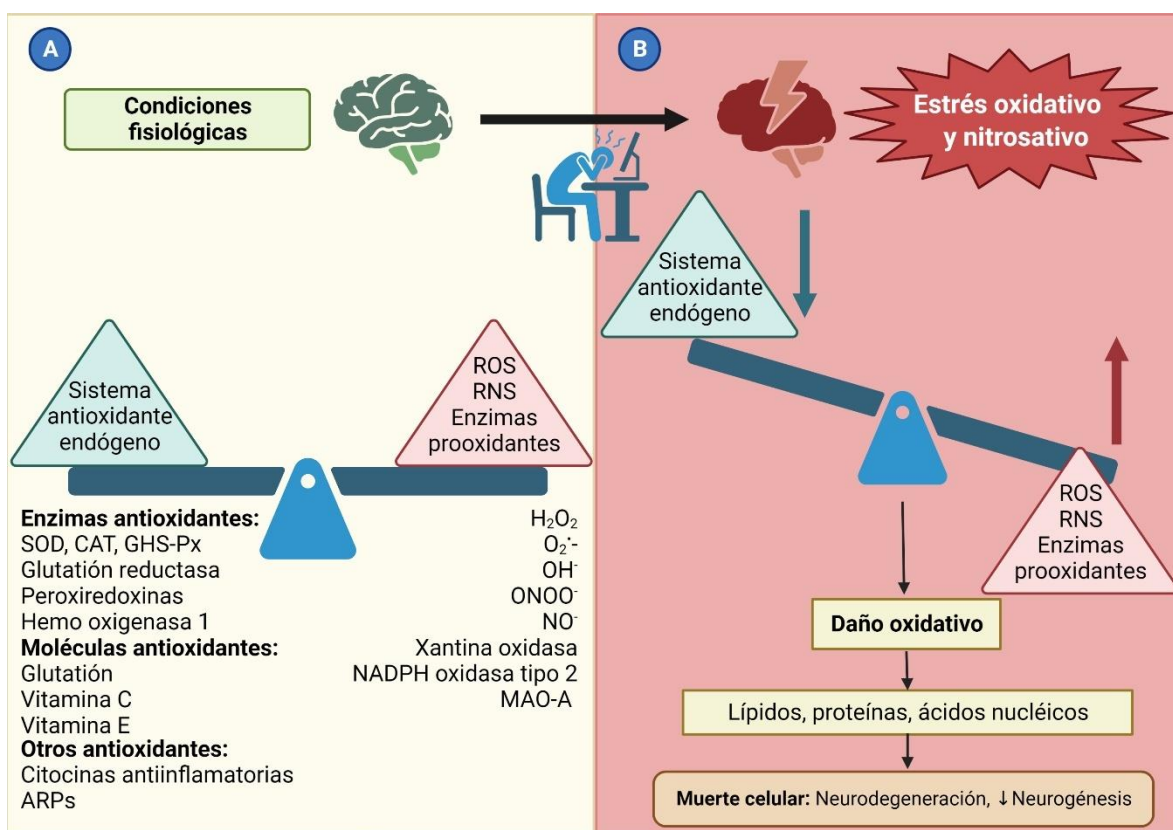


Figura 25: Sistema antioxidante endógeno y estrés oxidativo. **A.** Bajo condiciones fisiológicas, la producción de ROS y RNS son benéficas para las funciones de la célula como respiración celular, manteniéndose un balance entre el sistema antioxidante endógeno y las enzimas prooxidantes que aumentan los niveles de ROS y RNS. **B.** Sin embargo, bajo la influencia de factores exógenos tales como el estrés crónico este balance se ve alterado dando lugar al estrés oxidativo y nitrosativo que resulta en el aumento de vías de señalización (caspasa), y por lo tanto, muerte celular, aumento en la neurodegeneración y disminución de la neurogénesis. Creado con BioRender.com.

Por otra parte, el grupo no enzimático está formado por antioxidantes exógenos como: Vitamina C y E; y antioxidantes endógenos como: tripéptido glutatión (GHS) [Rawdin et al., 2013]. Este último es considerado el mayor antioxidante de los sistemas biológicos ya que su formación es estimulada por el estrés oxidativo. En depresión los niveles de glutatión se ven incrementados para evitar el daño oxidativo generado por las ROS. La homeostasis del GHS es la vía redox que incluye la oxidación del mismo por la GHS-Px durante la detoxificación del H₂O₂ y su posterior reducción por la glutatión reductasa [Vargas-Visentin et al., 2020]. La GHS-Px también es una enzima importante en el secuestro de ROS [Fazel Nabavi et al., 2015] y sus niveles de activación se relacionan con la severidad de la patología, a menor actividad más severos son los síntomas [Wigner et al., 2018]. Estudios sugieren que la actividad de las enzimas antioxidantes se encuentra alterada en el estrés oxidativo y por lo tanto en la depresión [Bajpai et al., 2014; Najjar et al., 2013], encontrándose niveles bajos de glutatión reductasa, GHS-Px; y niveles elevados de CAT; sin embargo, los resultados obtenidos sobre la actividad de SOD han sido controversiales, por ejemplo, Kodydková y cols., así como Tsai y Huang reportaron que la actividad de SOD se encontraba aumentada en pacientes con TDM. Por su parte, Bajpai y cols. observaron la disminución significativa de SOD y ácido ascórbico en pacientes con TDM en comparación con personas sanas, mientras que los niveles de nitrito, aunque se encontraban disminuidos no fue de forma significativa. De igual forma, observaron niveles bajos de ceruloplasmina, una ARP que actúa contra el daño oxidativo. Otros estudios [Fu et al., 2019; Rybka et al., 2014; Stefanescu y Ciobica, 2012] respaldan los resultados obtenidos por Bajpai y cols., esta discrepancia puede deberse al tipo de episodio depresivo analizado ya que el aumento de la actividad de SOD fue observada durante episodios depresivos agudos o de primera vez, mientras que su disminución se observó principalmente en pacientes con episodios depresivos recurrentes y en modelos animales con CUMS, cuyo tiempo de exposición al factor estresante es de al menos 6 semanas, lo equivalente a aproximadamente 4 años y medio de vida de un humano.

Además, la disminución en los niveles de antioxidantes no enzimáticos es parte importante en la etiología de la depresión, aunque, algunos resultados no son

concluyentes se ha observado discrepancias en los niveles de este grupo y su impacto en la depresión por lo que se necesita más estudios que permitan sustentar los resultados actuales [Wigner et al., 2018]. El tratamiento con antidepresivos ha demostrado su efectividad sobre el sistema antioxidante endógeno, al restaurar y normalizar los niveles de las enzimas y disminuir las concentraciones de moléculas prooxidantes, así como atenuar la muerte celular [Vargas-Visentin et al., 2020].

6.1.3.4 Factores estresantes: sociales y ambientales

Diversos factores ambientales se han relacionado con mayor riesgo de desarrollar depresión, entre ellos se incluyen factores sociales, experiencias adversas en la infancia y eventos estresantes [Hosang et al., 2014]. Los padecimientos médicos, obesidad, sueño de mala calidad e inflamación también forman parte de factores ambientales que aumentan la susceptibilidad de presentar depresión [Raison, Lowry y Rook, 2010; Sharma, 2016]. La relación bidireccional entre el sobrepeso y la obesidad con la depresión también ha permitido observar que el estrés psicosocial de alto riesgo en depresión contribuye al aumento de peso y altera las funciones metabólicas que desarrollan obesidad [Capuron, Lasselin y Castanon, 2017]. Cada vez existe mayor evidencia de que el estrés psicosocial genera estrés biológico, el cual da como resultado cascadas de señalización celular, una de ellas es la síntesis de radicales libres que inducen estrés oxidativo [Maria Michel, Pulschen y Thome, 2012]. Otra cascada ocurre cuando el estrés psicosocial activa el eje HPA para aumentar el tono periférico simpático y en consecuencia estimular la liberación de citocinas proinflamatorias, estas últimas inician activan una cascada espejo de citocinas a nivel del SNC lo cual también contribuye en la fisiopatología de la depresión [Li, Soczynska y Kennedy, 2011]. Una asociación más de los estresores sociales es con la concentración de citocinas proinflamatorias, ya que este estrés aumenta significativamente los niveles de dichas moléculas, por ejemplo, pacientes con una historia de abuso infantil son más propensos a ser afectados por las respuestas fisiológicas al estrés [Raedler, 2011]. Por lo anterior, puede considerarse que tanto, factores estresantes sociales como ambientales dan lugar a la inflamación crónica de baja intensidad [Tang, Tang y Leonard, 2017].

El dolor es definido como sufrimiento o angustia del cuerpo o mente y está estrechamente relacionado con el estrés y la depresión. Se ha considerado que factores estresantes que desencadenan emociones negativas incluso aquellas de baja o moderada estimulación, aumentan el dolor. Además, la duración y la intensidad del estímulo determina si la respuesta al dolor disminuye o incrementa volviéndolo crónico, por ejemplo, la migraña crónica donde el TDM presenta una prevalencia tres veces mayor que en individuos sanos [Leonard, 2015]. También se ha observado que los factores estresantes dan lugar a la activación neuronal y la liberación de Glu y NE en regiones cerebrales corticolímbicas como la CPF, amígdala e hipocampo [Vargas-Visentin et al., 2020].

A continuación (Figura 26) se muestra la recopilación del estrés oxidativo en depresión:

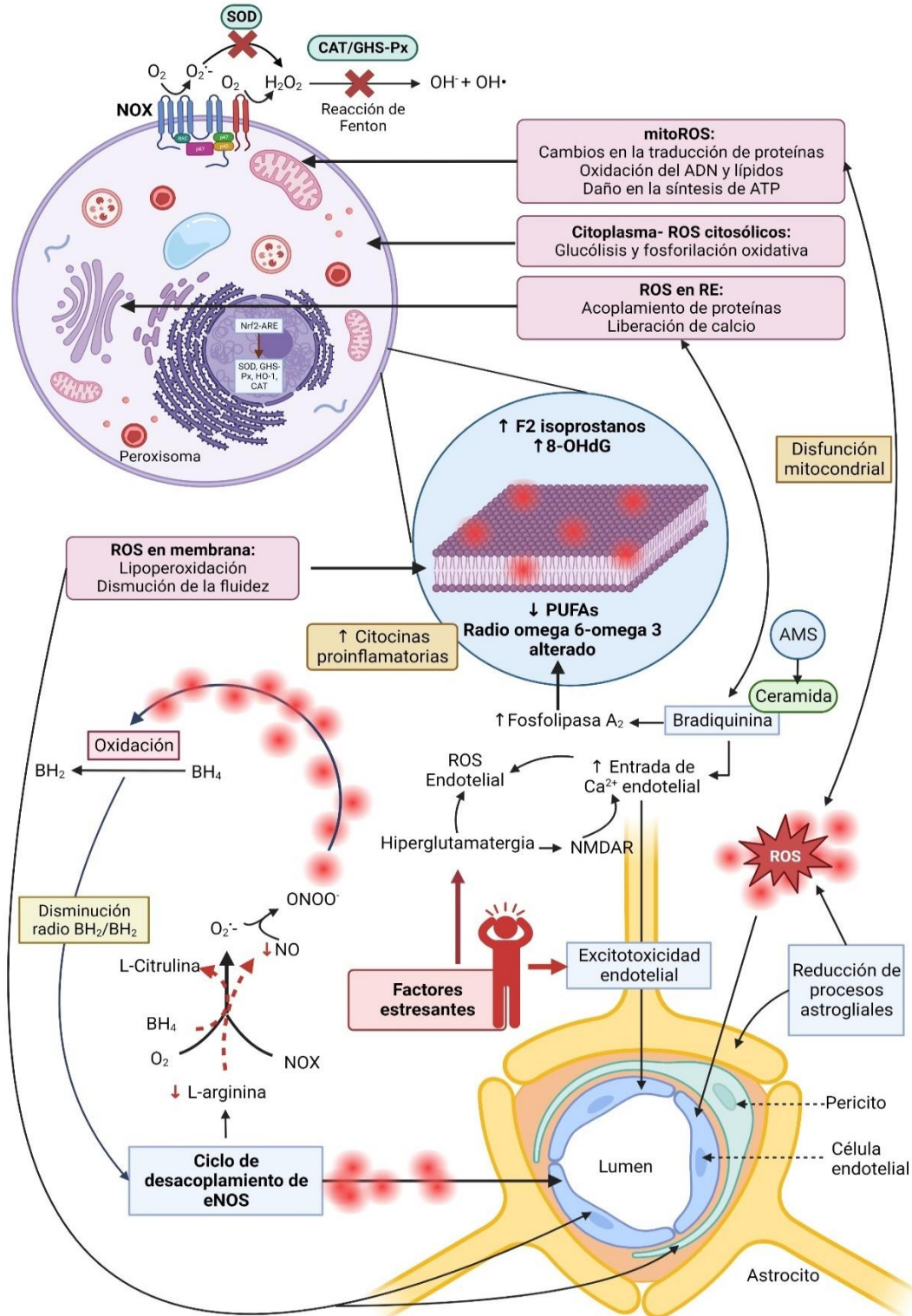


Figura 26: Teoría del estrés oxidativo. Tomado y modificado de Husted y Bouzinova, 2016; Najjar et al., 2013; Shao et al., 2020. Creado con BioRender.com

6.1.4 Epigenética

La epigenética es un fenómeno que describe a nivel molecular los cambios heredables en la expresión genética que no incluyen cambios en la secuencia de ADN [Chaudhury et al., 2015; Nestler, 2014]. El patrón epigenético varía entre los tipos de células y es dinámico a lo largo de la vida [Lockwood, Su y Youssef, 2015]. Desde el primer estudio el 1978 sobre la relación entre los polimorfismos en enzimas eritrocitarias y la depresión, se implementó la búsqueda de información para identificar la susceptibilidad de genes en el TDM [López-León et al., 2008]. La hipótesis se basa en que la epigenética es un mecanismo por el cual la exposición a diversos estímulos ambientales como el estrés, pueden desencadenar cambios en la expresión genética de individuos vulnerables o predispuestos dando lugar al TDM [Chaudhury et al., 2015], principalmente en regiones cerebrales del sistema límbico como CPF, VTA, *NAcc*, hipocampo y amígdala [Nestler, 2014; Torres-Berrío et al., 2019].

El ADN es empaquetado en octámeros de histonas formando nucleosomas, que es la unidad de la cromatina. Cada octámero contiene dos copias de cada uno de los cuatro núcleos de histonas: H3, H4, H2A y H2B (Figura 27), esta estructura organización regula el acceso de la maquinaria genética facilitando o previniendo la expresión genética a través de modificaciones postraduccionales o mecanismos epigenéticos [Nestler, 2014; Torres-Berrío et al., 2019], compactando la cromatina en sus estados: heterocromatina (represiva transcripcionalmente) y eucromatina (permisiva transcripcionalmente) [Vialou et al., 2013]. Cambios en el genoma completo están relacionados con la tendencia general a restringir o permitir la actividad genómica, mientras que modificaciones locus específicas en ciertos genes, alterarán por lo tanto su propia expresión [Uchida et al., 2018].

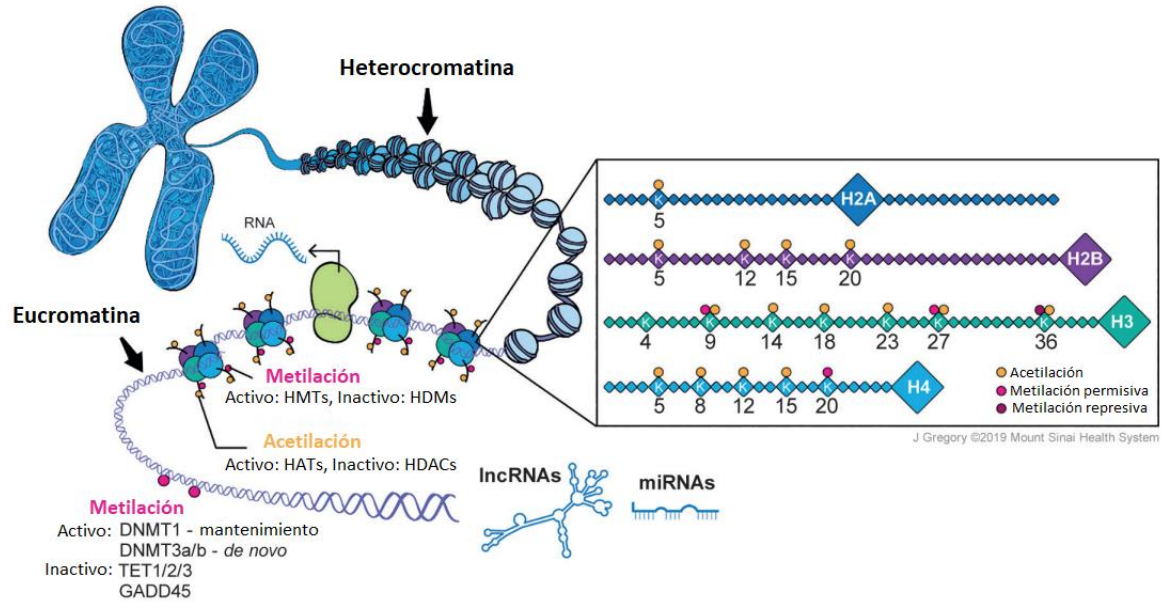


Figura 27: Estructura de la cromatina y mecanismos epigenéticos (metilación y acetilación). La metilación de las histonas es llevada a cabo por la familia de metiltransferasas, DNMT1, DNMT2, DNMT3 y DNMT3b, siendo la DNMT1 la encargada del mantenimiento de los patrones de metilación durante la replicación del ADN, mientras que la DNMT3 y DNMT3b se encargan de la metilación de novo en regiones previamente metiladas del ADN. HMTs: Metiltransferasas de histonas, HDMs: Desmetilasas de histonas, HATs: Acetiltransferasas de histonas, HDACs: Desacetilasas de histonas. miRNAs: Micro ARN. Tomado y traducido de Torres-Berrío et al., 2019

Algunos de los genes que se encuentran involucrados en el desarrollo de depresión son: apolipoproteína E (APOE), proteína de unión al nucleótido guanina (GND3), metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR 677T), el transportador de dopamina (SLC6A3), el transportador de serotonina (SLC6A4 y SLC6A2), la enzima MAOA (MAOA-LPR) el gen del receptor de dopamina (DRD4), el gen del receptor neurotrófico tirosin cinasa (Ntrk3) o también conocido como receptor de tropomiosina cinasa C (TrkC) y *Dntb* [Jesulola et al., 2018; Malki et al., 2012; Nordquist y Orelan, 2010]. También se ha descrito la participación de *CRHR1*, *FKBP5*, *HTR2A*, *SRT1* y *NR3C1* en la depresión [Lin y Tsai, 2019; Park, Rosenblat et al., 2019, Uchida et al., 2018]. Así mismo se ha investigado la variación en la susceptibilidad de genes relacionadas al género, Utge y cols. observaron que el gen *CREB1* en hombres afecta el componente base en la depresión, la anhedonia, mientras que en mujeres genes como triptófano hidroxilasa 2 (*TPH2*) o glutamato descarboxilasa 1 (*GAD1*) se asocian principalmente con desórdenes del estado de ánimo cuando se acompañan de alteraciones del sueño. Hodes y cols. por su parte

describieron el papel de la metilación del ADN y la acetilación de la región promotora del receptor a estrógenos alfa y la aromatasa en la diferenciación sexual del cerebro. Estudios más profundos sobre las diferencias entre hombres y mujeres en la fisiopatología de la depresión son necesarias para establecer mecanismos moleculares.

Por su parte, Jia y cols. analizaron la participación de diversos genes relacionados con la depresión (DEPgenes) participantes de vías de señalización canónicas, encontrando 12 vías significativamente enriquecidas con dichos genes, entre ellas: la señalización de los receptores de serotonina y dopamina, activación de PXR/RXR, señalización de CREB en neuronas y el metabolismo del triptófano. De igual forma evaluaron el entrecruzamiento de las vías de señalización involucradas en la depresión, donde 71 cumplieron el criterio para la investigación, compartiendo 69 de ellas al menos 3 genes con las otras y observando un total de 571 puntos de unión entre dos de cualquiera de las 69 vías analizadas. Además, identificaron dos grandes grupos de rutas con implicación en TDM, el primero incluye 17 vías dominando las rutas de neuroseñalización; el segundo por su parte está relacionado al sistema inmune e inflamación, implicando a la vía de la IL-6 y siendo el TNF uno de los genes más compartidos en dichas rutas.

6.1.4.1 Mecanismos epigenéticos

La susceptibilidad a ciertos desordenes depende de la constitución genética del individuo, así como de los factores ambientales que en ocasiones son necesarios para desencadenar el inicio de la patología (Figura 28), siendo este efecto mediado por los mecanismos epigenéticos [Moschny et al., 2020]. Los mecanismos epigenéticos se caracterizan por ser modificaciones estructurales y funcionales en la cromatina que permiten o previenen que factores de transcripción accedan a las regiones promotoras para regular la expresión de genes. Los mecanismos pueden ser clasificados en tres categorías: (1) metilación del ADN; (2) modificación de histonas que incluyen metilación de histonas por medio de metiltransferasas (DNMTs), acetilación de histonas catalizada por histona acetiltransferasas (HATs) y revertida por las histonas deacetilasas (HDAC), fosforilación y ubiquitinación, entre

otras [Chaudhury et al., 2015; Fox y Lobo, 2019; Humo, Lu, y Yalcin, 2019]; y posicionamiento de nucleosomas [Farrell y O'Keane, 2016].

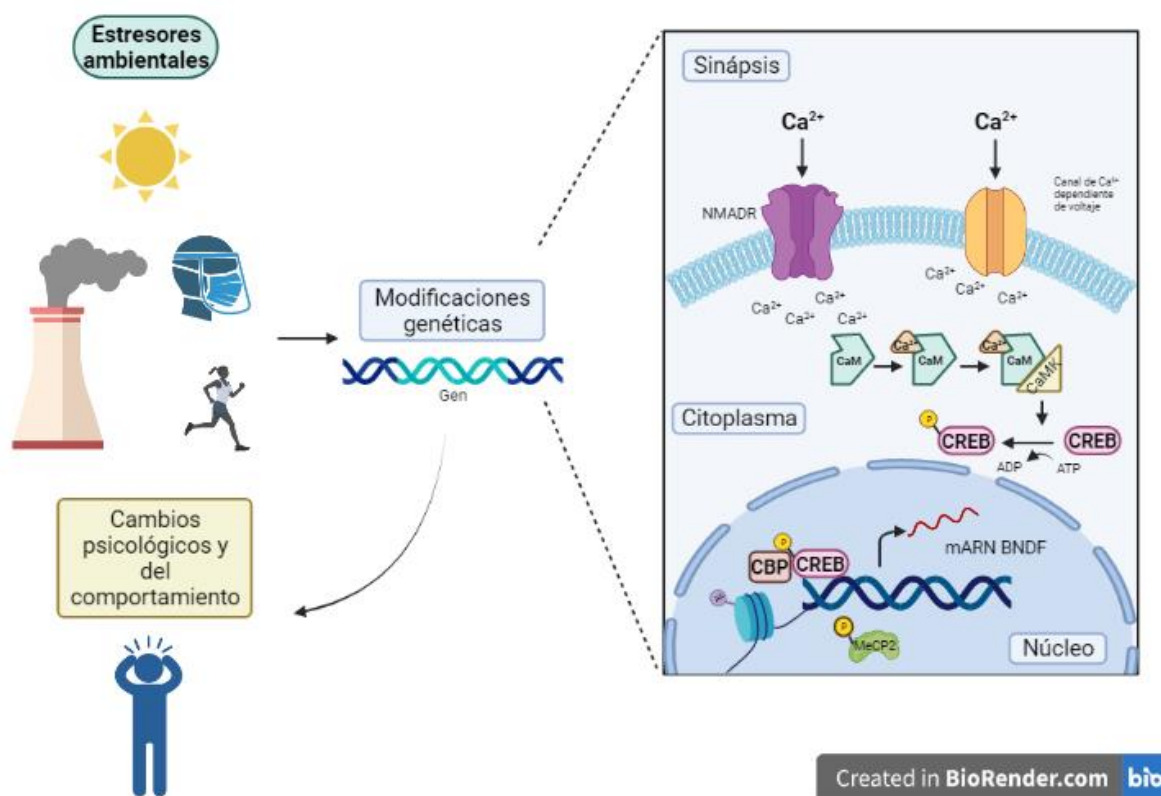


Figura 28: Epigenética en depresión. Una gran variedad de mecanismos han sido propuestos en la fisiopatología de la depresión, incluyendo modificaciones genéticas en respuesta a estresores ambientales y sociales, lo que da como resultado cambios en el comportamiento del individuo con TDM. Dichas modificaciones están reguladas por la fosforilación dependiente de calcio de CREB, el cual es conocido por interactuar con el coactivador transcripcional de unión a CREB (CBP), ésta última presenta actividad de histona acetiltransferasa (HTA), permitiendo la accesibilidad a la cromatina y como resultado la transcripción de genes. Debido a que en el TDM el estrés puede mediar cambios transcripcionales, este estado permisivo de la cromatina podría estar involucrado en cambios que generen un resultado negativo o promuevan la recuperación en el individuo. Por ejemplo, en modelos animales cuya actividad HTA de CBP no se encuentra presente genera alteraciones en la formación de memoria a largo plazo [Nagy, Vaillancourt y Turecki, 2018]. Creado con BioRender.com.

Una de las mejores formas de analizar la expresión genética es mediante estudios en gemelos monocigóticos y dicigóticos, ya que comparten el 100 % y 50 % de sus genes respectivamente [Humo, Lu, y Yalcin, 2019] y en los que se ha observado que la heredabilidad del TDM varía entre el 37 % al 40 % comparada con otros trastornos mentales como esquizofrenia o trastorno bipolar, con el 70 a 80 % aproximadamente [Januar, Saffery y Ryan, 2015; Uchida et al., 2018]. Algunos

estudios sugieren que los cambios epigenéticos transgeneracionales definidos como aquellos heredados por la línea germinal, que ocurren de forma independiente de la experiencia de la descendencia están relacionados con la susceptibilidad al estrés y por lo tanto mayor riesgo de desarrollar depresión. El efecto transgeneracional se observa cuando el fenotipo en la segunda generación (F2) de la descendencia de la línea paterna lo presenta y la tercera generación (F3) de la línea materna no presenta de igual forma [Hodes et al., 2017]. Un buen ejemplo es el relacionado a la metilación del gen FKBP5 en la descendencia de sobrevivientes al holocausto. Adicionalmente, se describió que el riesgo de desarrollar depresión es mayor cuando se transmite de madres a hijas [Hodes et al., 2017].

Otro estudio de vital importancia es el de asociación de genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés). Jansen y cols. analizaron la expresión genética en sangre periférica de personas con TDM, encontrando una regulación negativa en las células NK y positiva para la vía de IL-6, observándose la expresión de genes *IL6* y *TNF- α* elevadas. Tubbs y cols. por su parte analizaron y clasificaron de acuerdo con su función 269 genes identificados por Howard y cols. en 2019, encontrando que la mitad de ellos participan en la ruta del glutamato y no están relacionados a las monoaminas como se pensaba en un inicio.

6.1.4.1.1 Metilación del ADN

La metilación del ADN se lleva a cabo en la posición 5 de la citosina dando como resultado 5-metilcitosina (5mC) principalmente en las secuencias palindrómicas citosina-guanina 5'-CpG-3' [Torres-Berrío et al., 2019; Vialou et al., 2013]. Aproximadamente el 3 % de las citosinas en el genoma humano se encuentran metiladas. Aunque las citosinas metiladas intervienen en la prevención y promoción de unión de proteínas al ADN, su papel principal en la región promotora es como represores de la transcripción genética ya que las DNMTs interactúan directamente con factores de transcripción, por lo que, a mayor metilación, mayor represión del gen en cuestión [Nestler, 2014; Shimada et al., 2018; Torres-Berrío et al., 2019; Vialou et al., 2013]. Las modificaciones en las histonas y la metilación del ADN están estrechamente relacionadas, las DNMTs incluyen a la DNMT1, la cual mantiene el

patrón de metilación usando el marcaje de metilación preexistente para generarlo en la nueva hebra durante la replicación. Por lo tanto, los niveles elevados de DNMTs en regiones como el *NAcc*, hipocampo o CPF y disminuidos en la amígdala juegan un papel fundamental en la fisiopatología de la depresión [Uchida et al., 2018].

Una de las modificaciones epigenéticas más estudiada es la hipermetilación del sitio de unión del factor de crecimiento nervioso inducido por proteína A (NGFI-A) localizado en el promotor 1F del gen *NR3C1*, encontrando que personas con antecedentes de abuso infantil o muerte por suicidio presentan metilación de citosinas incrementada en sitios específicos del NGFI-A disminuyendo los niveles de mRNA del GR y por lo tanto participando en la patogénesis de la depresión. De igual forma, se ha considerado la desmetilación del gen *FKBP5* en la desregulación del HPA y por lo tanto en la depresión, ya que es un importante modulador del GR, se ha propuesto que el genotipo a través de interacciones diferenciales en la cromatina asociado con factores de riesgo ambientales y mediado por la activación mejorada de GR, convergen para establecer cambios transcripcionales a largo plazo en el gen [Penner-Goeke y Binder, 2019]. Sin embargo, más estudios se requieren para conocer la relación entre éste y el *NR3C1* en TDM [Chmielewska et al., 2019; Farrell y O'Keane, 2016; Hodes et al., 2017]. Simons y cols., realizaron un estudio sobre la metilación del gen que codifica al receptor de oxitocina (*OXTR*), debido a que la alta metilación en el promotor *OXTR* se ha relacionado con patrones neurológicos. Los resultados mostraron que la metilación de *OXTR* regula los efectos de la adversidad en etapa adulta (problemas económicos o ambiente peligroso) con los pensamientos negativos, como el pesimismo y la desconfianza, que pueden estar presentes en individuos con depresión. Además, durante la etapa prenatal y la infancia se ha relacionado a la metilación de *OXTR* con experiencias estresantes en la madre y con ello desordenes de conducta en los primeros años de vida [Sawyer et al., 2019].

Por otra parte, Shimada y cols. analizaron el perfil de metilación del ADN en personas sanas con síntomas depresivos, encontrando correlación entre los sitios

CpG metilados en sangre, así como en CPF, corteza entorrinal, giro temporal superior y cerebelo. También observaron asociaciones entre los genes involucrados en la ruta de señalización de proteínas G y los síntomas depresivos. De igual forma, se ha considerado el análisis de la metilación del gen *BDNF* como marcador diferencial entre personas sanas y con depresión (aumentado) [Lin y Tsai, 2019; Ryan et al., 2017; Torres-Berrío et al., 2019], así como mejor respuesta al tratamiento con antidepresivos cuando se presenta un aumento en la metilación del gen [Hack et al., 2019]. De forma similar, Lockwood y Youssef realizaron una revisión de los patrones epigenéticos y su relación con el suicidio y la depresión, confirmando que la metilación o hipermetilación de genes como *TrkB* y *BDNF* juegan un papel importante en la depresión y las ideas suicidas. En contraste, Ryan y cols. analizaron la metilación del promotor en el gen *IL6* en células bucales epiteliales para conocer la asociación de éste con la depresión en adultos mayores, observado la disminución de la metilación en personas deprimidas, permitiendo la expresión y aumento del mRNA y de la citocina en circulación. Otros estudios han relacionado la metilación del ADN con la desregulación del sueño y el aprendizaje y memoria, Ämmälä y cols. observaron varios sitios metilados en genes de la vía de señalización canónica para la consolidación del aprendizaje y memoria, la ruta sináptica de depresión a largo plazo (LTD). Además, el análisis de regiones diferencialmente metiladas demostró el papel de la neuroplasticidad a través de la vía de señalización *Wnt/fzd* mediada por β -catenina [Penner-Goeke y Binder, 2019].

6.1.4.1.2 Modificación de histonas

Las modificaciones de histonas hacen referencia a la unión o remoción enzimática de grupos químicos de los residuos de lisina y arginina en el extremo N-terminal del núcleo de la histona en los nucleosomas, a continuación, se describe cada uno de los mecanismos [Hack et al., 2019].

6.1.4.1.2.1 Metilación

La metilación de las histonas ocurre mediante la adición de uno, dos o tres grupos metilo a los residuos de lisina o arginina en las histonas. Ejemplos de metilación de histonas para activación de genes es la trimetilación residuo 4 en la histona 3 (H3K4)

[Penner-Goeke y Binder, 2019], mientras que para la represión son metilaciones en la posición 9 (H3K9) o 27 (H3K27) (Figura 29), también se ha descrito la metilación en el residuo 36 (H3K36) asociada con la elongación durante la transcripción [Chmielewska et al., 2019]. La metilación de las histonas se ha relacionado con la activación o represión de genes dependiendo del residuo metilado [Vialou et al., 2013].

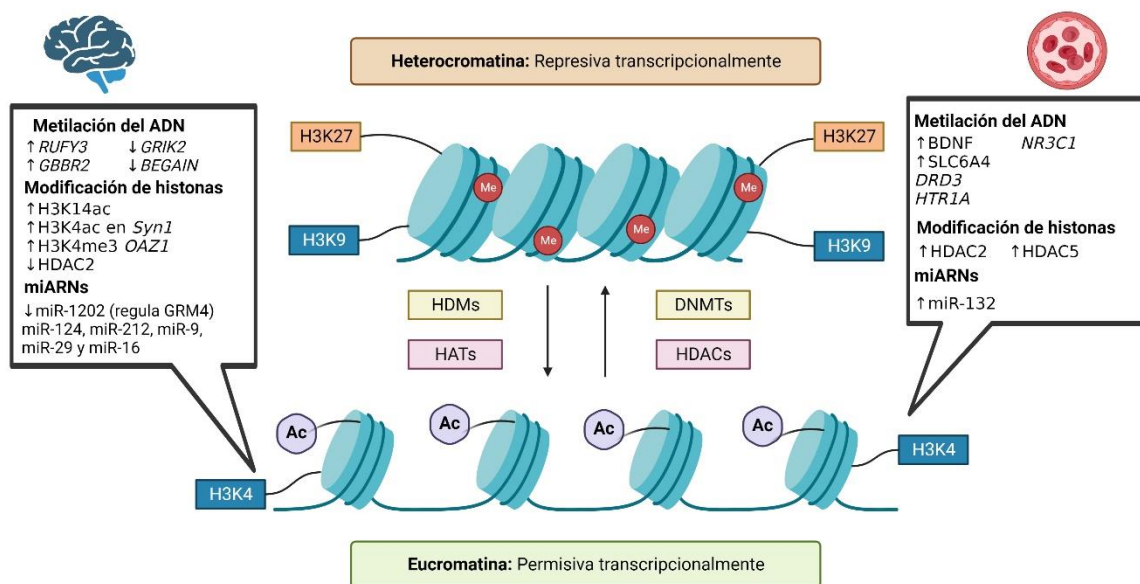


Figura 29. Mecanismos y anomalías epigenéticas observadas en depresión. Tomado y modificado de Chmielewska et al., 2019 y Penner-Goeke y Binder, 2019. Creado con BioRender.com

6.1.4.1.2.2 Acetilación

La modificación de histonas más común es el proceso de acetilación [Hack et al., 2019]. Las histonas son acetiladas por medio de las HATs utilizando Acetil Coenzima A como cosustrato, las HATs se encargan de la adición de un grupo acetilo en los residuos de lisina del extremo N-terminal de la histona permitiendo la transcripción a través de la neutralización de cargas positivas, y en consecuencia su interrupción con el ADN cargado negativamente. Por lo tanto, la acetilación de histonas está relacionada con la activación transcripcional, mientras que la ausencia de acetilación implica represión genética [Chmielewska et al., 2019; Vialou et al., 2013]. Por otra parte, el grupo de las HDAC comprende dos familias, las HDAC clásicas y la familia de sirtuinas SIRT2 de HDAC dependientes de NAD⁺; la primera

incluye tres clases de enzimas, las clases I y II regulan la desacetilación de la mayoría de los genes, mientras que la clase III o SIRT se encarga de desacetilar sustratos nucleares y citoplasmáticos además de las histonas en las células [Uchida et al., 2018; Vialou et al., 2013].

Se han realizado diversos estudios que relacionan la exposición a estrés crónico y estrés a temprana edad con alteraciones en los niveles celulares de histonas acetiladas en regiones específicas del sistema límbico, el nivel de acetilación depende de la sensibilidad genética del individuo y que a su vez aumentan la vulnerabilidad a presentar ansiedad o depresión [Chmielewska et al., 2019; Nestler, 2014; Torres-Berrío et al., 2019].

6.1.4.1 MicroARN (miARNs)

La expresión genética está regulada a diferentes niveles, uno de ellos es mediante ARN no codificante, éste se divide de acuerdo con su tamaño en ARN largo y corto [Lopez, Kos y Turecki, 2018]. Un factor importante en la regulación de los mecanismos epigenéticos es el micro ARN (miARN), un tipo de ARN no codificante corto, de cadena sencilla, que está formado por menos de 200 nucleótidos cuyos precursores son generados principalmente en las células piramidales [Lin y Tsai, 2019; Serafini et al., 2012]. Después de su transcripción y maduración, los miARNs son cargados en un complejo silenciador inducido por ARN (RISC), en dicho complejo el miARN actúa como cebador dirigiendo a RISC hacia regiones complementarias en el mRNA transcrito [Lopez, Kos y Turecki, 2018]. Por lo que, a pesar de no codificar proteínas, el miARN tiene un papel fundamental en la traducción, principalmente reprimiendo la síntesis de proteínas por degradación enzimática o como obstáculo estérico de los factores de traducción [Chmielewska et al., 2019; Vialou et al., 2013].

También se conoce su participación en la regulación neuronal, la plasticidad sináptica y por lo tanto la memoria y el aprendizaje cuando se presentan en altos niveles en el cerebro, de manera que la deficiencia en el comportamiento, aprendizaje, espinas dendríticas y potenciación a largo plazo (LTP) es ocasionada por la pérdida de la proteína FMRP (*Fragile X Mental Retardation Protein*), la cual

interactúa con los componentes de RISC [Serafini et al., 2012]. Además, los miARN son susceptibles al estrés ambiental y el uso de antidepresivos, cambiando sus niveles de expresión [Serafini et al., 2012; Uchida et al., 2018]. Algunos de los miARNs involucrados en depresión son miR-1202, miR-132, miR-124, miR-212, miR-9, miR-29 y miR-16 (Figura 29). El miR-124 en conjunto con el miR-18 son reguladores de GR [Lopez, Kos y Turecki, 2018; Serafini et al., 2012; Torres-Berrío et al., 2019], además se ha observado que su incremento en el hipocampo inhibe los comportamientos depresivos inducidos por estrés, generando resiliencia [Uchida et al., 2018].

Ma y cols. analizaron los niveles de expresión de miARN y mRNA en el NAcc, observando 17 miARN regulados positivamente (*upregulated*), mientras 12 fueron regulados negativamente (*downregulated*), por su parte la expresión de mRNA dio como resultado 10 de ellos regulados positivamente y 29 regulados negativamente. Entre los genes involucrados se encontraban: *Bdnf*, *Atg13*, *Aspa*, *Atg2b*, *Hba-a1*, entre otros, comprendiendo rutas de señalización de MAPK, sinapsis GABAérgica y dopaminérgica, vía apoptótica, autofagia, interacción de receptores citocinas-citocinas, entre otras, siendo algunas de ellas representativas en la fisiopatología de la depresión. Finalmente, Ma y cols. reportaron una relación inversa entre los niveles de mRNA y miARN, por lo que mRNA incrementados suponen miARN disminuidos. Malki y cols. reportaron resultados similares al asociar los genes *CREB* y *MAKP1* con depresión. Por su parte, Zhang, Lui y cols. en 2020 analizaron el miR-134 a nivel central y periférico con el objetivo de determinar si los niveles plasmáticos de este miARN pueden ser utilizados como marcador para TDM. Los resultados mostraron que el miARN-134 plasmático se encuentra regulado negativamente durante la fase depresiva aguda del TDM, los sujetos con concentraciones bajas de este miARN presentan resistencia a los antidepresivos y, además, los niveles de miARN-134 se ven incrementados después de 8 semanas de tratamiento farmacológico, por lo que puede ser usado como biomarcador en el diagnóstico de la depresión. Otra aplicación del miARN es en respuesta al tratamiento con antidepresivos, se ha observado que los miARN-16 y miARN-135

aumentan su expresión después del tratamiento con fluoxetina, teniendo un papel fundamental en las neuronas serotoninérgicas [Lopez, Kos y Turecki, 2018].

6.1.4.2 Endofenotipos y polimorfismos

Un endofenotipo es un concepto utilizado para simplificar el entendimiento sobre una enfermedad heterogénea, puede definirse como una característica común heredable entre el genotipo y la enfermedad que ayuda en el diagnóstico de esta. Se estima que susceptibilidad para desarrollar TDM por factores genéticos es del 35 % de heredabilidad. La participación de miARNs de espermatozoides en fenotipos inducidos por estrés se ha investigado, considerando que éstos son parcialmente transmitidos a la descendencia por mecanismos epigenéticos [Torres-Berrío et al., 2019]. Otro tipo de fenotipos suicidas también se han considerado, los comportamientos suicidas varían desde una baja letalidad hasta altos intentos de suicidio, éstos últimos concuerdan con mayores anormalidades en el cerebro, Galfalvy y cols. analizaron la presencia de polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP) asociados con el suicidio, encontrando 22 posibles SNPs localizados en 19 genes cuya principal relación es con el sistema inmune como el que codifica para CD44. CD44 participa como inhibidor de la unión de TNF en el proceso inflamatorio y destrucción celular, aunque se han propuesto algunas teorías del sistema inmunológico y la depresión, su papel en el suicidio aún no ha sido elucidado.

A continuación (Figura 30), se muestra la relación entre genes asociados con fenotipos de depresión, tratamiento antidepresivo y neurogénesis del hipocampo:

Carol García Olvera
 TEORÍAS Y RUTAS INVOLUCRADAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

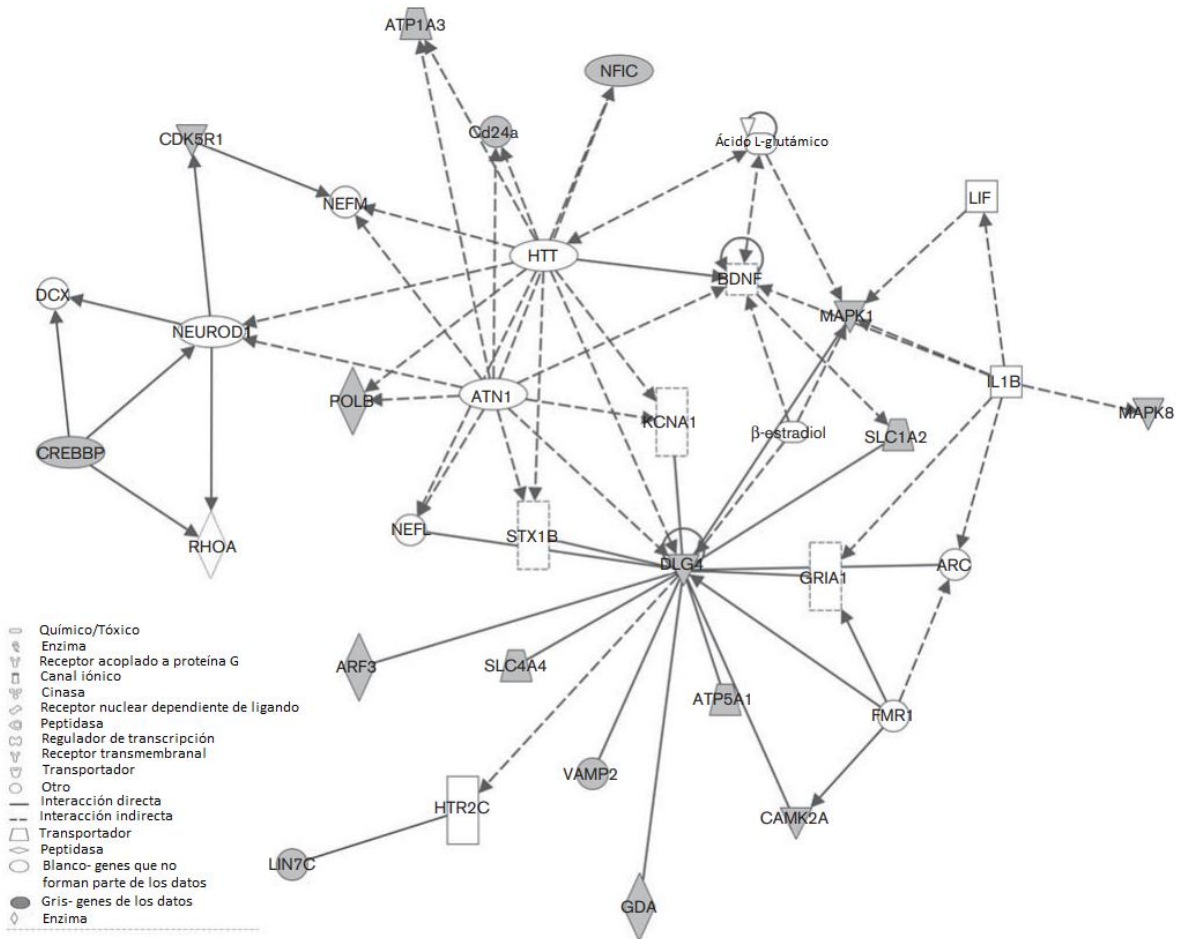


Figura 30: Interacción entre genes expresados en respuesta a antidepresivos (Nortriptilina y el Escitalopram) asociados al desarrollo y función del sistema nervioso central. Se observa el papel de CREB, BDNF y MAPK1. Tomado y modificado de Malki et al., 2012.

Un polimorfismo se define como la presencia de dos o más variantes de una secuencia de ADN. Un polimorfismo de especial interés en TDM es el asociado a la región promotora del transportador de serotonina *SLC6A4* en los cromosomas 17 y 8, este gen puede ser corto o largo (s/l), de acuerdo con la presencia (l) o ausencia (s) del fragmento 44 bp [Coplan et al., 2014; Lozupone y Panza, 2020; Shadrina, Bondarenko y Slominsky, 2018], sugiriendo un mayor riesgo de presentar el trastorno en aquellas personas con el alelo “s” como consecuencia de la disminución en la expresión del transportador, de igual forma se observó una alta correlación en la probabilidad de desarrollar TDM cuando dos copias del alelo “s” se encuentra presente [Shyn y Hamilton, 2010]. Además, se ha sugerido que el estrés incrementa la metilación del *SLC6A4* reduciendo la expresión del transportador y con ello la

recaptura de serotonina, dando lugar a elevadas concentraciones de serotonina en el espacio sináptico y la desregulación del sistema serotoninérgico [Park, Rosenblat et al., 2019]. Por otra parte, en estudios familiares, el polimorfismo *SLC6A4* da lugar al TDM como fenotipo clínico [Shadrina, Bondarenko y Slominsky, 2018].

En relación con la hipótesis de las monoaminas, también se han analizado otros genes para conocer la relación de la epigenética con el TDM, identificando variantes polimórficas asociadas a mutaciones puntuales o con repeticiones en tandem, entre ellos: genes de los receptores a dopamina (*DRD3*), a serotonina (*HTR1A*, *HTR2A*, *HTR1B*, *HTR2C*), para las enzimas *MAOA*, *TH* y *TPH1*. Por otra parte, algunos polimorfismos relacionados con la hipótesis corticotrópica se encuentran en los genes de receptores a glucocorticoides (*GR*; *NR3C1*), receptores a mineralocorticoides (*MCR*; *NR3C2*), *CRH1* rs242939 y *CRH2* [Shadrina, Bondarenko y Slominsky, 2018]. Por su parte Tartter y cols., analizaron la interacción entre la exposición al estrés y polimorfismos de respuesta inflamatoria para predecir síntomas depresivos, encontrando correlación entre la expresión de polimorfismos en genes *IL6* (-174G>C, rs1800795) y *IL1b* (-511C>T, rs16944) que aumentan el riesgo de desarrollar depresión en personas con exposición a estrés interpersonal. Wigner y cols., demostraron que polimorfismos específicos de genes involucrados en el estrés oxidativo y nitrosativo pueden impactar en el riesgo de desarrollar depresión, entre ellos los genes de enzimas *SOD* y *GHS-Px4* (glutación peroxidasa 4).

Otro polimorfismo de vital importancia es el asociado al gen *BDNF* (Val66Met, rs6265) cuya variante Met afecta la maduración de la proteína, disminuyendo la actividad de BDNF y en consecuencia aumentando el riesgo de susceptibilidad al estrés, experiencias adversas en la infancia y por lo tanto a depresión en la etapa adulta [Hosang et al., 2014; Nagy, Vaillancourt y Turecki, 2018; Bondarenko y Slominsky, 2018; Torres-Berrío et al., 2019]. Además, debido a la importancia de las deacetilasas, se han estudiado polimorfismos en *SIRT1* (rs12413112 y rs10997875) asociadas a depresión [Penner-Goeke y Binder, 2019].

Gonda y cols. realizaron un estudio de comparación entre diversos polimorfismos en genes asociados previamente a TDM, los resultados mostraron que en conjunto los genes estudiados contribuyen de forma aditiva al riesgo de desarrollar depresión en individuos expuestos a estrés ambiental, el nivel de relevancia brindado por los autores fue *GALR2* > *BDNF* > *P2RX7* > *HTR1A* > *SLC6A4* > *CB1* > *HTR2A*, siendo los primeros cuatro los más importantes.

El estudio de la epigenética en depresión ha permitido entrecruzar diversos mecanismos moleculares, vías de señalización y funciones específicas de regiones cerebrales y periféricas, confirmando una vez más la heterogeneidad del TDM, y como la desregulación epigenética explica la relación entre fenotipos neuropsiquiátricos y las interacciones ambientales [Januar, Saffery y Ryan, 2015].

6.1.5 Desregulación del ciclo circadiano

Cambios en diversos ciclos biológicos, principalmente el del sueño-vigilia en pacientes deprimidos han permitido el desarrollo de esta teoría [Gold et al., 1988]. Se han reportado alteraciones en las fases del ciclo circadiano que están estrechamente relacionadas con el estado de ánimo, siendo la resincronización del reloj biológico una forma de aliviar los síntomas depresivos dando lugar a la teoría circadiana [Norman, 2013; Robillard et al., 2018]. Además, se han encontrado cambios en una gran variedad de variables biológicas del ciclo como perfiles diarios de temperatura corporal, cortisol, tirotrópina, prolactina, hormona del crecimiento y melatonina. Anteriormente no se había encontrado algún polimorfismo genético que se pudiera asociar directamente al TDM con el ciclo circadiano [Massart et al., 2012], sin embargo, en estudios más recientes algunos genes que son parte de los ciclos pueden ser utilizados como marcadores biológicos, entre ellos *CLOCK*, *BMAL1*, *NPAS2*; *PERIOD* (*PER1*, *PER2*, *PER3*), *CRY1*, *CRY2* [Satyanarayanan et al., 2019], donde los primeros activan y los segundos inhiben la transcripción de otros genes (Figura 31) [Landgraf, McCarthy y Welsh, 2014; Nováková et al., 2015]. McCarthy y Welsh recopilaron una serie de estudios que identificaron polimorfismos relacionados con desordenes del estado de ánimo, en el caso de la depresión los genes involucrados son *CLOCK*, *ARNTL*, *PER2* y *RORA*. Por su parte, Utge y cols.

demonstraron la asociación significativa del gen TIMELESS con TDM, en mujeres aumenta el riesgo de presentar depresión asociada a fatiga, mientras que en hombres se observó como síntoma el despertar temprano por las mañanas.

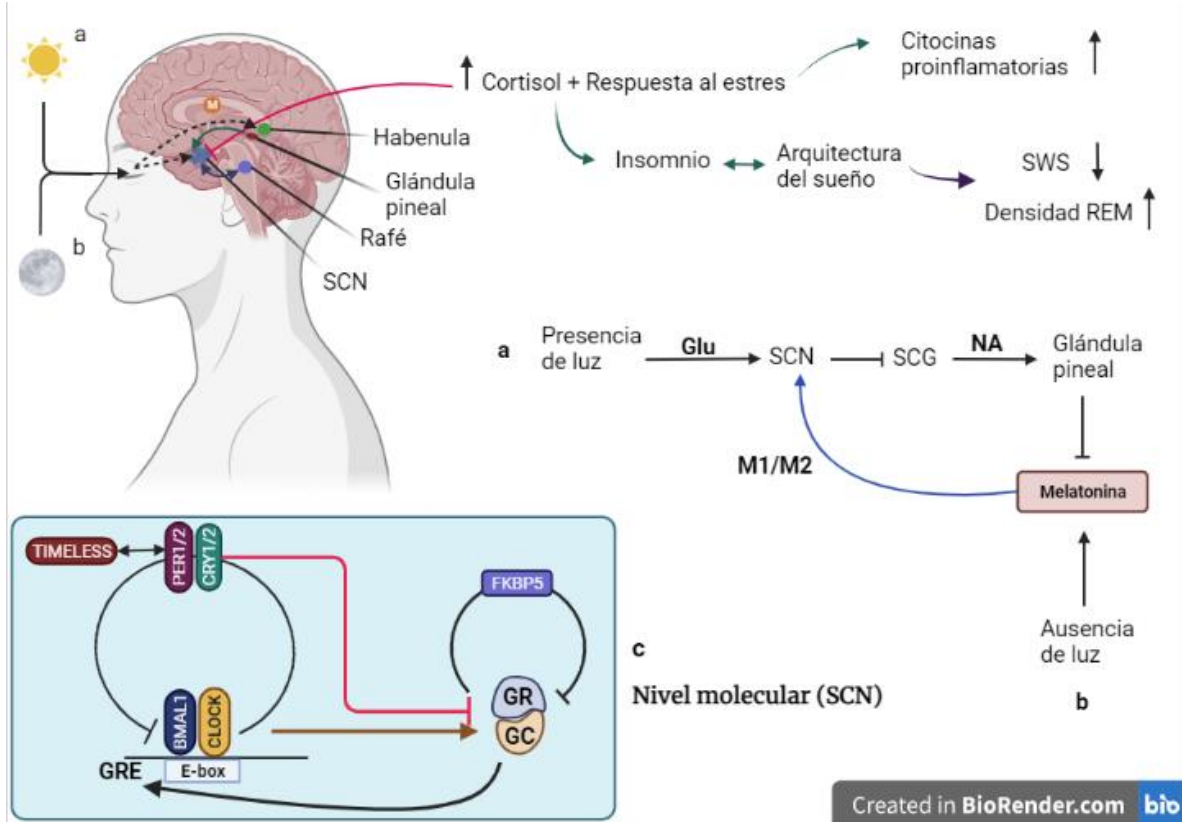


Figura 31: Ciclo circadiano. **a)** En presencia de luz se libera glutamato (Glu) que viaja desde la retina hasta el núcleo supraquiasmático (SCN) por medio de la vía retinohipotalámica. El Glu actúa sobre las neuronas del SCN enviando una señal inhibitoria al Ganglio superior cervical (SCG) que suprime la producción de melatonina en la glándula pineal a través de la señalización con noradrenalina (NE). **b)** En ausencia de luz, la vía retinohipotalámica se encuentra inactiva permitiendo así la producción y liberación de melatonina. La melatonina actúa sobre los receptores a melatonina M1 y M2 en las neuronas del SCN para su activación. El SCN se encuentra altamente inervado por neuronas serotoninérgicas provenientes del núcleo de Rafé, los receptores 5-HT_{2C} contribuyen a la integración fotónica y no-fotónica en la modulación de los ciclos circadianos. **c)** A nivel molecular el ciclo circadiano es regulado por genes reloj asociados a elementos de respuesta a los glucocorticoides (GRE), dichos genes forman un bucle de transcripción a través de retroalimentación negativa, donde BMAL1 y CLOCK se encuentran unidos a los elementos E-box en sus promotores y activan a los genes PER1/2 y CRY1/2 que a su vez actúan inhibiendo los primeros. El gen TIMELESS está estrechamente relacionado a PER1/2 regulando su expresión. SWS: Sueño de ondas lentas. Tomado y modificado de Landgraf, McCarthy y Welsh, 2014. Creado con BioRender.com.

El ciclo circadiano es el proceso que regula los ritmos diarios del cuerpo y del cerebro, encontrándose patrones de actividad de 24 horas en órganos e incluso en células de forma individual [Nechita, Pirlog y Chirita, 2015], está relacionado a la

rotación de la tierra y a los cambios ambientales cíclicos o estacionales [Lee, Son y Geum, 2013]. Entre el 70 y 90 % de las personas con depresión presenta alteraciones en el sueño e insomnio [Satyanarayanan et al., 2019]. La principal región encargada de regular y controlar el ciclo circadiano es el núcleo supraquiasmático (SCN) actuando como un marcapasos, el cual tiene inervaciones a regiones talámicas e hipotalámicas siendo las señales luminosas uno de los desencadenantes en el ciclo diario luz-obscuridad a través de la vía retinohipotalámica cuyo principal neurotransmisor es el glutamato [De Bodinat et al., 2010; Nechita, Pirlog y Chirita, 2015]. Otras regiones cerebrales como el núcleo hipotalámico, hipocampo, bulbos olfatorios, glándula pineal y corteza también han presentado oscilaciones autónomas capaces de generar ritmos circadianos [Nechita, Pirlog y Chirita, 2015]. La habenula lateral (LHb) también juega un papel importante como reloj biológico que puede afectar el estado de ánimo, las neuronas en esta región cerebral son sensibles a la luz, mostrando respuestas nocturnas de forma similar a las neuronas en el SCN [McCarthy y Welsh, 2012].

Por otra parte, la señalización con el resto del cuerpo ocurre mediante tres vías principales: simpática, parasimpática y por secreción hormonal [Bao, Meynen y Swaab, 2008]. Los factores ambientales y sociales también influyen directamente en la respuesta y regulación de los ciclos circadianos, Bonilla-Jaime y cols. observaron que la exposición a eventos estresantes genera una desregulación del eje HPA aumentando las concentraciones séricas de corticosterona, la cual altera la respuesta a la estimulación colinérgica modificando los ritmos circadianos de los receptores muscarínicos generando síntomas depresivos. El sueño se divide en dos categorías, movimiento ocular rápido (REM) y movimiento ocular no rápido (NREM) [Kudlow et al., 2013]. Se han observado cambios en los estados del sueño en pacientes con depresión como acortamiento del periodo REM, mayor latencia del sueño, aumento de REM al inicio de la noche o hiperactividad, entre otros [Frey et al., 2012; Landgraf, McCarthy y Welsh, 2014]. Uno de los índices relacionados al REM es la densidad, la cual está estrechamente relacionada con alteraciones neurocognitivas en la depresión como rumiación, pensamientos negativos y suicidas [McNamara et al., 2010]. El estudio realizado por McNamara y cols. mostró

la relación entre la consolidación de pensamientos negativos y experiencias desagradables después del sueño REM en pacientes deprimidos, con el sueño NREM no se encontró relación alguna.

Los principales síntomas depresivos asociados a la desregulación del ciclo circadiano son principalmente fatiga, insomnio, variación del humor, cambios en apetito, despertar precoz, anergia y apatía [San Molina et al., 2011]. De igual forma, la secreción y síntesis de hormonas y neurotransmisores como las monoaminas y sus transportadores [Pang, Holschneider y Miller, 2012] son reguladas por ritmos circadianos a través de la expresión local de genes reloj (*clock genes*) así como vías de señalización [Lee, Son y Geum, 2013]. Los genes BMAL1 y CLOCK están involucrados en la expresión de TH, que a su vez también es controlada por glucocorticoides como el cortisol. Éste último a su vez también presenta un ciclo circadiano, aumentando su liberación durante el periodo activo, es decir por la mañana y disminuyendo durante la tarde (variación diurna del cortisol) [Landgraf, McCarthy y Welsh, 2014]. Sin embargo, en mujeres post menopáusicas sanas se observó la disminución en los niveles de cortisol durante la noche en comparación con aquellas que presentaban depresión donde los niveles de dicha hormona estaban incrementados [Antonijevic et al., 2003]. Un estudio realizado por Pössel y cols. mostró la relación negativa entre los síntomas depresivos y la variación diurna del cortisol, de igual forma se observó que los síntomas depresivos intervienen en la asociación de la desesperanza (punto de vista negativo del futuro) y los niveles circadianos de cortisol. Otro estudio realizado demostró la correlación entre depresión y sus efectos en la mala calidad del sueño, estando involucradas regiones cerebrales como la corteza lateral orbitofrontal, el giro angular y el precúneo [Cheng, Rolls, Ruan y Feng, 2018].

6.1.5.1 Sistema de melatonina

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una hormona endógena secretada por la glándula pineal que participa en el ciclo circadiano de sueño-vigilia, adaptación estacional, secreción hormonal, termorregulación, reproducción, entre otras; en condiciones fisiológicas debido a que presenta periodicidad tiene un pico

máximo de producción durante las noches tanto en mamíferos diurnos como nocturnos [De Bodinat et al., 2010; Dmitrzak-Weglarz y Reszka, 2017]. Otros órganos como el intestino, médula ósea, folículos pilosos epiteliales, piel y glándulas salivales producen melatonina en proporciones pequeñas [Spadoni et al, 2011]. La melatonina es sintetizada a partir de la vía del triptófano (Figura 32). Al finalizar su síntesis la melatonina actúa sobre los receptores a melatonina M1 y M2. Estos receptores se encuentran localizados en el SCN, hipocampo, núcleo *accumbens* y corteza frontal y se han relacionado con la regulación del estado de ánimo. Los receptores a melatonina se encuentran acoplados a proteínas G [Dmitrzak-Weglarz y Reszka, 2017]. Se ha relacionado al receptor M2 con la regulación aguda del sueño mediada por melatonina [Spadoni et al, 2011]. Así mismo, el tratamiento exógeno con melatonina en ratas ha demostrado efectos antidepresivos, incrementando la ingesta de sacarosa, lo cual es interpretado como disminución de anhedonia y regulando positivamente diferentes parámetros relacionados a la neurogénesis hipocampal a través de la microglía, como la proliferación, supervivencia y complejidad de las dendritas en células marcadas positivamente con doblecortina (DCX), esto ocurre al ser la melatonina la que favorece la arborización de las dendritas en el giro dentado, además, modula la organización de los microtúbulos permitiendo la maduración de las dendritas en células positivas a DCX [Vega-Rivera et al., 2020]. Por su parte, Nosedá y cols. investigaron las propiedades antidepresivas del receptor M2 al utilizar un antagonista y bloquear su función, los resultados mostraron el efecto antidepresivo esperado y permitieron inferir el papel de la dopamina como mecanismo compensatorio en la región nigroestriatal.

La agomelatina, un antidepresivo de especial interés en los últimos años actúa como antagonista de los receptores a serotonina 5-HT_{2C} y 5-HT_{2B}, de igual forma actúa sobre los receptores M1 y M2 como agonista, el agonismo en estos receptores promueve aumento del sueño de ondas lentas (SWS) que se encuentran disminuidas en pacientes con TDM (Figura 31) [Gahr, 2014; Guardiola-Lemaitre et al., 2014]; el sinergismo de la actividad melatoninérgica (resincronización del ciclo circadiano) con el receptor 5-HT_{2c} mostrado por la agomelatina mejora los síntomas

depresivos [Chenu, El Mansari y Blier, 2013; De Bodinat et al., 2010; Norman, 2013]. Chenu, El Mansari y Blier observaron el aumento en la actividad de las neuronas dopaminérgicas en la región VTA, así como en la tasa de disparos de las neuronas noradrenérgicas en el LC a corto plazo, mientras que a largo plazo la tasa de disparos de las neuronas serotoninérgicas se ve incrementada.

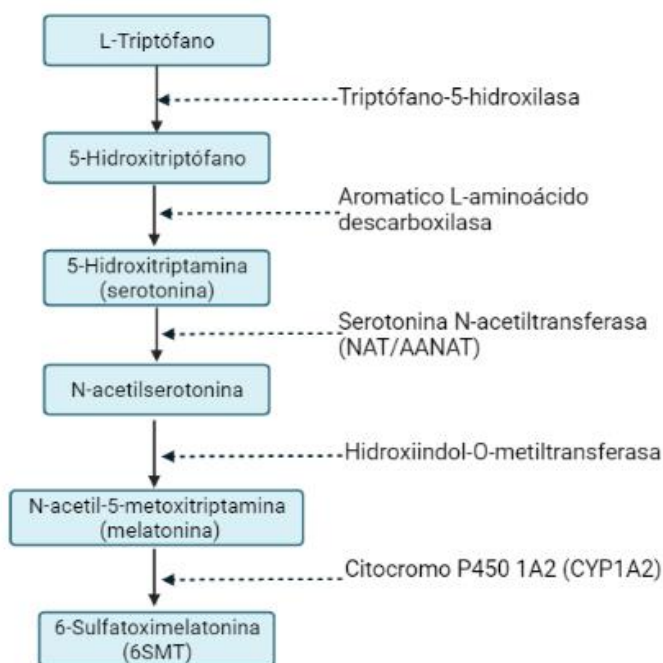


Figura 32: Síntesis de melatonina. Los pinealocitos toman el L-triptófano de los vasos cerebrales y lo convierte en serotonina con ayuda de la Triptófano-5-hidroxilasa a través de 5-hidroxilación y la aromático L-aminoácido descarboxilasa por descarboxilación. Posteriormente la serotonina es transformada en N-acetilserotonina por la enzima limitante NAT/AANAT para finalmente ser convertida a melatonina por la Hidroxiindol-O-metiltransferasa. Una vez sintetizada es liberada al torrente sanguíneo y distribuido por todos los tejidos del cuerpo. Después de haber ejercido su efecto la melatonina es metabolizada por el Citocromo P450 CYP1A2 en el hígado y conjugada con ácido sulfúrico para ser excretada en la

orina como 6-sulfatoximelatonina. En el cerebro la melatonina es metabolizada a un derivado de la quinurenina *N*₁-acetil-5-metoxiquinurenina. Tomado y traducido de Dmitrzak-Weglarz y Reszka, 2017.

A nivel celular, el tratamiento con agomelatina induce la maduración, proliferación y supervivencia de las células en el hipocampo, así como el incremento de BDNF en hipocampo y corteza prefrontal [Gahr, 2014]. La administración crónica de melatonina también interviene en la regulación de genes como *Per1* en la corteza prefrontal y está asociada al incremento en la neurogénesis principalmente del hipocampo, además interviene en la señalización de glutamato, reduciendo su liberación de los sinaptosomas hipocámpales y disminuyendo la acumulación del complejo SNARE, en la vía de la quinurenina y en la respuesta inflamatoria sistémica [Guardiola-Lemaitre et al., 2014].

Al igual que la melatonina, la agomelatina es metabolizada por el CYP1A2 hepático a su metabolito primario 6-hidroxi melatonina, que conjugada con sulfato (6-sulfatoxi melatonina) es excretada en la orina [Dmitrzak-Weglarz y Reszka, 2017]. El tratamiento con fluoxetina también ejerce efecto en los genes reloj, incrementando la expresión de *clock*, *bmal1* y *npas2*, y disminuyendo la expresión de *per1* y *per2* [Norman, 2013].

Los pacientes con depresión presentan una producción menor de melatonina en comparación con las personas sanas, dicha disminución a su vez genera alteraciones en el ciclo circadiano como los síntomas mencionados anteriormente [De Bodinat et al., 2010]. La melatonina también está involucrada en la neurogénesis, Cupri y cols. reportaron la mejora de comportamientos depresivos en modelos animales bajo administración de corticosterona después del tratamiento con melatonina, de igual forma encontraron cambios significativos en la densidad de las espinas en células granulares del Giro dentado. Por otra parte, se ha observado que los síntomas depresivos que acompañan al desorden afectivo estacional (SAD) ocurren con mayor frecuencia en otoño e invierno y están inversamente relacionados con el tiempo de exposición a la melatonina, ocasionado por la duración de los días, siendo más largos en primavera y verano en comparación con el otoño e invierno, por lo que durante los últimos meses del año la exposición a la luz solar es menor y en consecuencia la producción de melatonina aumenta [Aubrecht, Weil y Nelson, 2014; Zauderer y Ganzer, 2015].

6.1.6 Anormalidades inmunológicas

La presencia de inflamación crónica de bajo grado en pacientes con TDM está estrechamente relacionada con el aumento de moléculas prooxidantes y proinflamatorias que a largo plazo activan mecanismos de defensa que no son benéficos para el organismo y en su lugar aceleran la progresión de la enfermedad [Bakunina et al., 2015], pudiendo desencadenar la susceptibilidad a procesos infecciosos o neoplásicos [Brigitta, 2002]. Además, dicha inflamación promueve que las células del sistema inmune cambien la forma de generar energía, pasando de procesos oxidativos con mayor eficiencia de energía, como glucólisis, a menos

eficientes, pero más rápidos en producción; en pacientes con depresión se requiere de la presencia de proteína C reactiva y anhedonia para observar dichos cambios en las vías metabólicas [Goldsmith et al., 2020]. De manera similar, se cree que el sistema inmune actúa como un mediador de las interacciones entre el cerebro y el cuerpo, ya que las citocinas están involucradas en diversas funciones del SNC que se encuentran desreguladas en el TDM [Brigitta, 2002; Raison, Lowry y Rook, 2010]. Esta idea ha sido apoyada por la relación entre una gran variedad de genes con función inmunológica desregulados en la depresión [Tubbs et al., 2020].

Es bien conocido que las células del sistema inmune son capaces de infiltrarse en el tejido nervioso, de manera similar las moléculas inflamatorias pueden atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) o ser producidas en el SNC por astrocitos, microglía o incluso neuronas [Shadrina, Bondarenko y Slominsky, 2018]. Se ha prestado interés en conocer como las citocinas atraviesan la BHE, proponiéndose dos vías principales: la humoral y la neural, así como una tercera vía celular (Figura 33) [Miller y Raison, 2016]. Por lo tanto, desde hace más de una década se han detectado diversos biomarcadores inflamatorios en personas con depresión, como: niveles plasmáticos elevados de citocinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, TNF- α e interferón gamma (IFN- γ); señales de respuesta de fase aguda como niveles incrementados de proteínas y disminución de zinc; así como indicadores de triptófano plasmático disminuido [Maes, 2008]. El zinc, por ejemplo, es de vital importancia no solo como marcador de fase aguda, sino que interactúa con todos los sistemas monoaminérgicos y presenta actividad antidepresiva [Doboszewska et al., 2017; Szewczyk, Kubera, Nowak, 2011; Vargas-Visentin et al., 2020]. Además, es necesario para el desarrollo y función de la inmunidad mediada por células, ya que su deficiencia afecta el número de linfocitos T, aumentando la susceptibilidad a infecciones virales; el zinc participa en el desarrollo de células T al ser parte de integral de la hormona específica del timo: timulina. De forma similar la deficiencia de zinc inhibe la proliferación y/o función de células B, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas y natural killers (NK) [Szewczyk, Kubera, Nowak, 2011]. El sistema inmune se clasifica dependiendo del tipo de respuesta que se presente: una innata, que ocurre rápidamente cuyo principal mecanismo es la inflamación y con

especificidad limitada; y una adaptativa, lenta pero específica [Ramírez et al., 2018]. Sin embargo, se ha propuesto la existencia de un puente entre ambas al observarse que las interacciones entre ambos sistemas a nivel periférico y en el SNC puede resultar en la inhibición de células T o NK [Haapakoski et al., 2016].

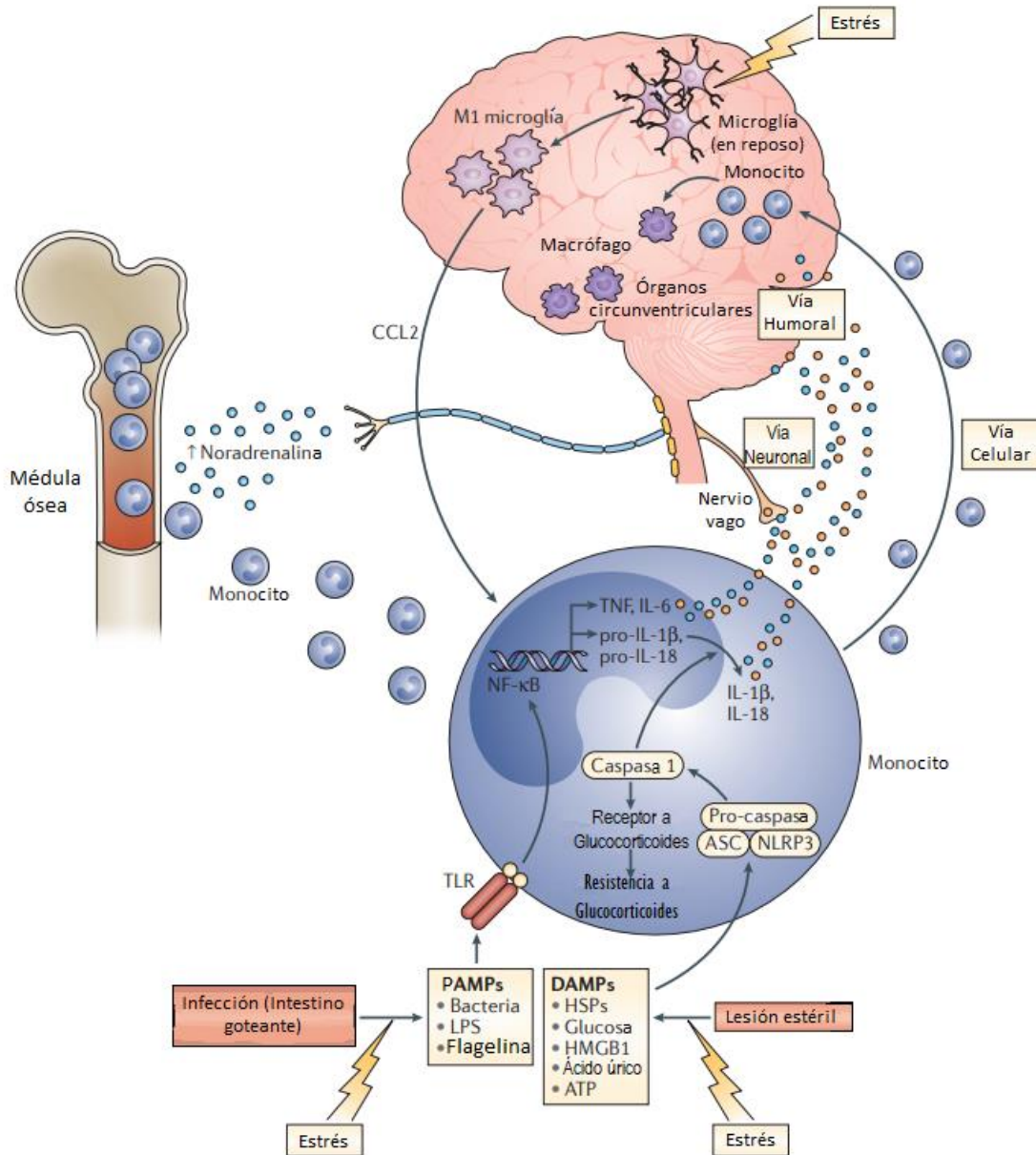


Figura 33: Señales inflamatorias en el SNC. En la vía neuronal, las fibras viscerales aferentes viajan a través de los nervios autónomos, principalmente el nervio vago, expresando sitios de unión a citocinas. Las células presentadoras de antígenos presentes en los sitios de inflamación envían señales a las fibras viscerales aferentes a través de vías de señalización dependientes e independientes de citocinas. Por su parte, la vía humoral involucra PAMPs circulantes y citocinas que activan a las células endoteliales y algunas en las meninges, los plexos coroideos y los órganos circunventriculares. Finalmente, en la vía celular, los monocitos migran hacia el cerebro debido a las señales quimioatrayentes liberadas por la microglía durante periodos de estrés. Una vez en el

cerebro, estos se diferencian en macrófagos lo cual promueve señalización inflamatoria cascada abajo. Tomado y traducido de Figueroa-Hall, 2020; Miller y Raison, 2016.

6.1.6.1 Inmunidad innata

La activación de la inmunidad innata ocurre mediante receptores en la membrana extracelular que detectan daño celular a través de patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) [Ramírez et al., 2018]. Los DAMPs se pueden clasificar en dos grupos, el primero incluye proteínas intracelulares, como la proteína 1 del grupo de alta movilidad (HMGB1) y las proteínas de clase S-100; el segundo grupo comprende ácidos nucleicos y derivados de nucleótidos, algunos ejemplos son el ADN mitocondrial (mtADN), adenosin trifosfato (ATP) y ácido úrico [Kaufmann et al., 2017]. Los DAMPs se unen a receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) expresados en el citosol o en la membrana de las células inmunes innatas, éstos pueden ser tipo NOD (NLR) o tipo Toll (TLR), el aumento de DAMPs activa la microglía e incrementa la expresión de citocinas proinflamatorias [Vargas-Visentin et al., 2020]. El modelo de daño propuesto en 1994 postulaba que la función del sistema inmune era proteger al organismo de potenciales daños endógenos y exógenos más que diferenciar entre lo propio de lo ajeno [Hodes et al., 2015]. Sin embargo, actualmente se ha identificado que los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) son reconocidos como moléculas no propias y los DAMPs como propias por los PRRs [McCusker y Kelley, 2013]. Además, se ha observado que los DAMPs liberados por las células epiteliales del cuerpo y las células endoteliales de la BHE, en conjunto con el sistema nervioso simpático activan al eje HPA como mecanismo de regulación negativa contra la inflamación periférica [Hodes et al., 2015]. Los DAMPs también activan al inflamasoma NLRP3 [Miller y Raison, 2016], del cual se hablará en la sección Hipótesis microbiota-inflamasoma.

Los TLR reconocen PAMPs, uno de los más estudiado es el lipopolisacárido (LPS), componente de las paredes celulares de bacterias Gram negativas [Young, Bruno y Pomara, 2014]. Su unión da lugar al inicio de cascadas de señalización intracelulares mediadas por dos vías: la primera está asociada a la respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (MyD88), el cual es un adaptador universal que recluta proteínas intracelulares para iniciar la activación de NF- κ B. La

traslocación de esta molécula activa genes de transcripción de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e IFN- γ . Otra vía es la del TIRF (dominio del receptor tipo Toll/IL-1 que contiene el adaptador de inducción de IFN- β), éste activa al factor regulador de IFN3, que directamente induce la expresión de interferones tipo I como IFN- α . Aunque se presenta el entrecruzamiento de ambas vías, se ha observado que la MyD88 actúa contra infecciones bacterianas con mayor eficacia, mientras que el TIRF contra infecciones virales [Figuroa-Hall, 2020; McCusker y Kelley, 2013]. Se han descrito entre nueve y once subtipos de TLRs (TLR1-10), seis de ellos de tipo extracelular y los cuatro restantes intracelulares, siendo únicamente el receptor TLR-4 capaz de usar ambas vías MyD88 y TIRF produciendo tanto citocinas inflamatorias como interferones [Figuroa-Hall, 2020; Hanke y Kielian, 2011; Hung et al., 2014]. Los TLRs son expresados tanto a nivel periférico en células mononucleares, así como en el cerebro, siendo el TLR3 el único presente en todas las células neuronales; por su parte la microglía expresa todos los subtipos de TLR, siendo TLR-4 el predominante en comparación con los demás [Figuroa-Hall, 2020; Hanke y Kielian, 2011].

Es importante destacar que se ha demostrado que el TLR-4 es capaz de estimular el eje HPA y por lo tanto sería un factor regulador importante de las consecuencias del estrés crónico en el cerebro [Aboul-Fotouh et al., 2018; Figuroa-Hall, 2020]. Por lo que la activación del receptor TLR-4 a través de LPS juega un papel importante en la inflamación y el daño oxidativo-nitrosativo después de la exposición a dichos factores estresantes, incluyendo el aumento en la permeabilidad gastrointestinal y en consecuencia permitiendo la traslocación de bacterias Gram negativas; lo anterior permite relacionar a la inmunidad innata con los síntomas depresivos. Hung y cols. observaron niveles de mRNA para TLR-4, 3, 5 y 7 aumentados en pacientes con TDM en comparación con pacientes sanos. Además, se ha observado que la administración exógena de endotoxinas como el LPS o citocinas modifican vías neuro inmunes dando lugar a síntomas depresivos [Hodes et al., 2015; Wohleb et al., 2016]. El uso de antagonistas del receptor TLR-4 ha demostrado una actividad antidepresiva en modelos animales, mejorando las aberraciones generadas por la resistencia al estrés crónico (CRS), la hiperactividad

del eje HPA y la reducción de la masa corporal, incrementando los niveles de BDNF y el balance GABA/Glutamato [Aboul-Fotouh et al., 2018; Ramírez et al., 2018; Young, Bruno y Pomara, 2014]. Por otra parte, el estrés crónico juega un papel importante en la activación de la inmunidad innata al desencadenar la cascada de cambios inflamatorios que impactan al cerebro directamente, lo anterior ocurre al generar citocinas proinflamatorias de macrófagos y monocitos reactivos a nivel periférico. En el cerebro, otra fuente de citocinas proinflamatorias además de las liberadas por la glía y microglía es a través de la BHE, al impactar las moléculas de la periferia con el endotelio de la BHE. Este entrecruzamiento (cross-talk) entre los cambios inmunológicos cerebrales y periféricos involucran a los sistemas simpático y parasimpático que a su vez actúan directamente en las células inmunológicas activando receptores adrenérgicos y colinérgicos en sus membranas [Leonard, 2015]. En conjunto, se ha sugerido que la desregulación de la respuesta innata puede aumentar la susceptibilidad al estrés y contribuir directamente en el desarrollo de la depresión [Hodes et al., 2015].

Las células periféricas de la inmunidad innata incluyen células mieloides como granulocitos, monocitos, macrófagos y células dendríticas; así como linfocitos innatos, que son las células NK o Natural killers (NK) (Figura 34) [Hodes et al., 2015]. Estas últimas son un tipo de linfocitos cuya función principal es defender al organismo contra virus y células tumorales. La serotonina participa en la activación de estas células aumentando su citotoxicidad (NKCC), lo que permite protegerlas del daño oxidativo. Además, se ha observado que con la remisión de la depresión los niveles de NKCC aumentan, por lo que el tratamiento con SSRIs podría mejorar la inmunidad de pacientes con TDM [Jansen et al., 2016]. Por otra parte, en condiciones patológicas como estrés psicológico y lesiones asociadas a trauma se ve aumentado el número de neutrófilos rápidamente (granulopoyesis), seguido por el incremento de monocitos [Hodes et al., 2015]. También se ven incrementadas citocinas proinflamatorias, proteínas de fase aguda, quimiocinas, células presentadoras de antígenos y NK [Haapakoski et al., 2016]. Las citocinas y quimiocinas liberadas en el sitio de daño reclutan a neutrófilos y monocitos, éstos últimos se diferencian en macrófagos, sin embargo, durante inflamación crónica

este proceso se vuelve un círculo vicioso que puede afectar los circuitos neuronales dando lugar a depresión [Hodes et al., 2015], ya que al mantenerse la neuroinflamación de forma prolongada, se da lugar a cambios en el comportamiento que dependen de la actividad neuronal; si la respuesta inflamatoria se resuelve completamente y no involucra muerte neuronal, el comportamiento regresa a la normalidad. Sin embargo, la muerte celular en el SNC resulta en pérdida irreversible de la función en el área afectada, siendo uno de los signos de la inflamación aguda [McCusker y Kelley, 2013].

6.1.6.2 Inmunidad adaptativa

La inmunidad adaptativa involucra a los linfocitos T y B como parte de su mecanismo de defensa, además de numerosas respuestas mejoradas en los órganos linfoides secundarios como nódulos linfáticos y el bazo (Figura 34). Una de las más importantes es la capacidad de memoria de los plasmocitos, se ha propuesto que el sistema inmune puede mantener protegidas a las células de memoria en caso de estrés crónico y promover resiliencia [Hodes et al., 2015].

La depresión ha sido relacionada con alteraciones en la respuesta inmune adaptativa viral y en la inmunidad generada por las vacunas, Ford y cols. analizaron la seropositividad a sarampión en la etapa adulta de individuos con TDM y sin el trastorno que fueron vacunados contra esta enfermedad infecciosa. Los resultados mostraron disminución en la seropositividad en aquellos individuos con depresión y menor aun para quienes estaban bajo tratamiento farmacológico; la pérdida de anticuerpos contra agentes infecciosos durante la depresión puede ocurrir debido a las alteraciones endócrinas, inmunológicas y el estrés que las genera. Además, los episodios depresivos pueden resultar en la pérdida permanente de linfocitos B y anticuerpos de memoria [Ford et al., 2019]. También se ha observado el incremento en los radios celulares de linfocitos T CD4+/CD8+, aumento o disminución en la proporción de células periféricas con marcadores de activación CD2+ CD25+, CD3+ CD25+ y HLA-DR+, así como respuesta proliferativa disminuida de células T en pacientes con depresión comparado con el grupo control [Haapakoski et al., 2016; Patas et al., 2018; Raison, Lowry y Rook, 2010; Zorrilla et al., 2001].

A continuación (Figura 34), se observa el entrecruzamiento de la inmunidad innata, adaptativa en depresión:

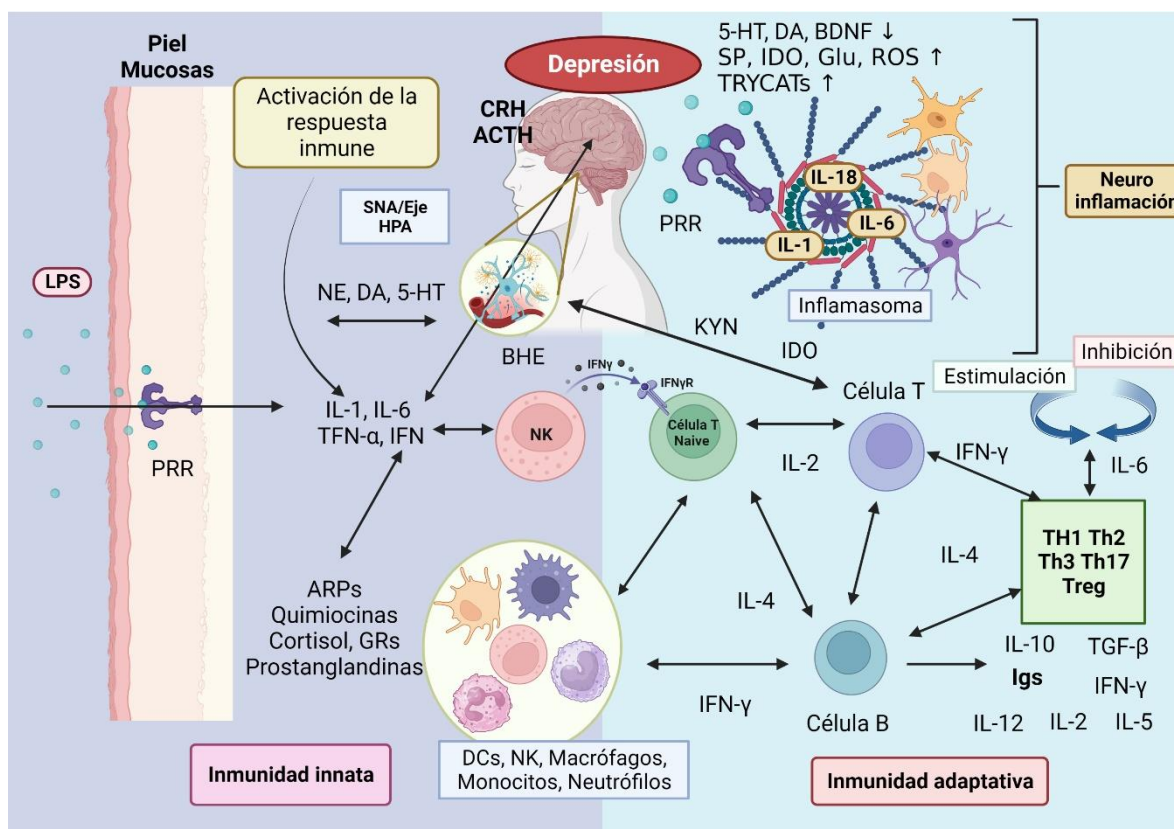


Figura 34: Inmunidad innata y adaptativa en depresión. La activación de la respuesta inmune y la producción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y proteínas de fase aguda pueden ser inducidas por la exposición a componentes virales o bacterianos o por la reacción a estrés fisiológico o psicosocial, ejercicio, inflamación, traumatismos o daño tisular. El entrecruzamiento entre la inmunidad innata y adaptativa incluye células inmunes, moléculas de señalización endocrina e inflamatoria, así como procesos neuromodulatorios no solo en la periferia sino también en el SNC, teniendo un papel importante en las alteraciones del comportamiento y por lo tanto en el desarrollo de la depresión. Tomado y modificado de Haapakoski et al., 2016. Creado con BioRender.com.

6.1.6.3 Hipótesis inflamatoria y neurodegenerativa (I&ND)

Esta hipótesis propone que la neurodegeneración y la disminución en la neurogénesis es causada por inflamación, activación de la inmunidad adaptativa y sus secuelas a largo plazo [Galfalvy et al., 2013; Kubera et al., 2011]. Los pioneros de esta teoría Maes y cols. en 2009 se apoyan en evidencia que la depresión está asociada con tanto procesos inflamatorios como neurodegenerativos y neurogénesis reducida, involucrando vías de señalización relacionadas a la

producción de estrés oxidativo y nitrosativo, catabolitos del triptófano a través de la vía de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) conocidos como TRYCATs por sus siglas en inglés, citocinas proinflamatorias y bajo nivel de ácidos ω 3 (Figura 35).

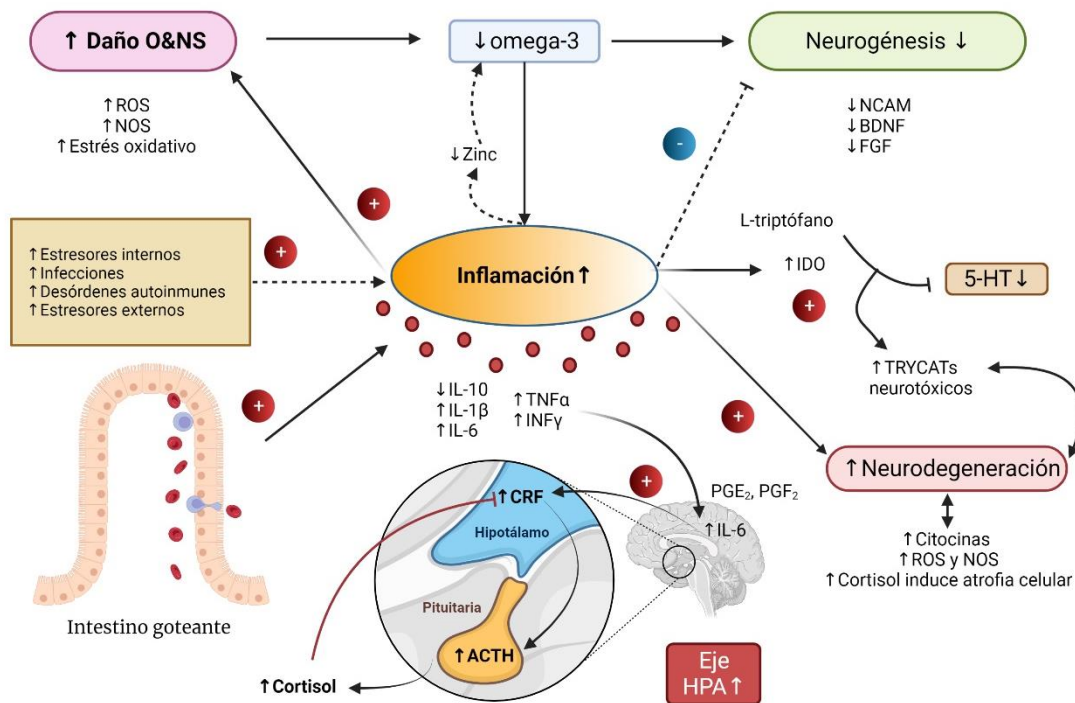


Figura 35: Vías de señalización en la hipótesis I&ND. Estresores internos y externos, en conjunto con la translocación de LPS en el intestino desencadenan depresión disminuyendo la disponibilidad del triptófano que en consecuencia genera la depleción de serotonina y generando una respuesta inflamatoria a la patología. Ésta a su vez desregula el eje HPA, incrementa el estrés oxidativo y nitrosativo, TRYCATs y disminuye la neurogénesis debido a la producción elevada de citocinas proinflamatorias, disminución de zinc y ácidos ω 3. La microbiota intestinal también participa en la regulación de la inflamación y es susceptible a factores externos estresantes lo cual puede generar una desregulación de la misma y permitir el desarrollo del intestino goteante. LPS: Lipopolisacárido. Tomado y modificado de Maes et al., 2009. Creado con BioRender.com

La neurodegeneración puede observarse en diferentes niveles, la principal vía de señalización causante de este fenómeno es la de caspasa-9 influenciando la liberación del citocromo C en la mitocondria, Gardner y Boles, realizaron una revisión sobre como los síndromes mitocondriales están relacionados con la depresión concluyendo que la función y estructura mitocondrial es anormal en pacientes con trastornos del estado de ánimo incluyendo TDM. De manera similar, Kuffner y cols. analizaron los mecanismos patológicos relacionados con la disfunción mitocondrial y el desbalance bioenergético en TDM, es importante mencionar que el estado bioenergético de las células funciona como indicador de la

función mitocondrial; sus resultados mostraron que los fibroblastos de personas con depresión presentan menores tasas de consumo de oxígeno, capacidad respiratoria, entre otros parámetros de la función mitocondrial, lo que refleja falta de energía cuando se presenta alta demanda de la misma. La mitocondria participa no solo en la producción de energía y ROS, sino en la homeostasis del calcio y la apoptosis; la disfunción mitocondrial mencionada anteriormente es generada debido al aumento de calcio intracelular como consecuencia de la producción de TRYCATs.

6.1.6.4 Citocinas y factores de inflamación

Las citocinas son un grupo heterogéneo de moléculas mediadoras producidas como reguladores en la respuesta inmune por células inmunocompetentes como linfocitos y macrófagos. Se sabe que las citocinas tienen acción fuera del sistema inmune y además pueden ser sintetizadas por células no pertenecientes al mismo, por ejemplo, su efecto sobre el sistema neuroendocrino está relacionado a su acción sobre los GR y la resistencia a los mismos [Sang y Yong-Ku, 2018]. De acuerdo con su mecanismo de acción se clasifican en dos tipos: proinflamatorias y antiinflamatorias [Chopra, Kumar y Kuhad, 2011; Shadrina, Bondarenko y Slominsky, 2018]. Las proinflamatorias incluyen a IL-1, IL-6, IFN- γ y TNF- α , mientras que las antiinflamatorias son IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGF- β [Villas-Boas et al., 2019]. La IL-6 es la única citocina que presenta actividad tanto proinflamatoria como antiinflamatoria. La IL-8 es una citocina quimiotáctica (quimiocina) neutrofílica que participa en el reclutamiento e infiltración de neutrófilos hacia los sitios inflamados durante inflamación aguda y ha sido implicada en episodios depresivos [Young, Bruno y Pomara, 2014]. Otra quimiocina de vital importancia es la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1 por sus siglas en inglés) al afectar directamente la inmunidad innata y adaptativa a través de la regulación de monocitos y células T colaboradoras o “helpers” (Th). Su papel en la depresión se relaciona con las monoaminas, al observarse su producción en los astrocitos inducida por NE, cuyo propósito es actuar como agente neuroprotector bajo condiciones de estrés generadas por la actividad inhibitoria de glucocorticoides, así como contra la toxicidad neuronal. Sin embargo, la MCP-1 también está asociada con cascadas de señalización celular de quimiotaxis microglial que dan lugar a

neurodegeneración. Por otra parte, la MCP-1 estimula la expresión de IL-4 en células Th-2 y regula a IL-6 e IL-8 [Pae, 2014].

También, las citocinas tienen un papel importante en la homeostasis celular al eliminar las células dañadas, así como en procesos de reparación y neuro regeneración. Para la maduración de las citocinas es necesaria la presencia de caspasa-1 y además interactúan con la mitocondria en la producción de ROS que a bajas concentraciones actúan como moléculas de señalización y participan en la regulación de la actividad celular, sin embargo, como se mencionó anteriormente en altas concentraciones causan daño y muerte celular [Gardner y Boles, 2011]

Por lo anterior, se ha propuesto otra hipótesis donde las citocinas son las causantes de la depresión, originalmente llamada teoría de macrófagos y después hipótesis de monocitos-linfocitos T [Devorak et al., 2015; Li, Soczynska y Kennedy, 2011], ésta se basa en observaciones clínicas y experimentales donde personas con depresión presentan deficiencia en la función inmune. Así como mayor prevalencia del TDM en personas con alguna enfermedad que afecte al sistema inmune, por ejemplo, cáncer o enfermedades infecciosas como la hepatitis C. La hipótesis sugiere que la depresión es inducida por factores externos (estresores psicológicos) e internos (condiciones inflamatorias) lo cual genera la respuesta inflamatoria incrementando los niveles de citocinas proinflamatorias y afectando de manera negativa el cerebro [Chopra, Kumar y Kuhad, 2011; Maes, 2008; Sang y Yong-Ku, 2018]. Adicionalmente, se ha observado un efecto conocido como comportamiento enfermizo o “sickness behavior”, un conjunto de señales de enfermedad como letargia, pérdida del apetito, somnolencia, pérdida de energía o fatiga, anhedonia, entre otras, las cuales se presentan en depresión [Devorak et al., 2015; González-Parra y Daudén, 2019; Hashmi et al., 2013; Lee y Giuliani, 2019; Li, Soczynska y Kennedy, 2011; Raedler, 2011]. Este comportamiento enfermizo se considera como una respuesta adaptativa ventajosa en términos evolutivos para asegurar que el organismo sobreviva durante periodos de enfermedad [Haase y Brown, 2015]. Adicionalmente, el comportamiento enfermizo se ha asociado con tres moléculas proinflamatorias importantes: IL-1 β , IL-6 e TNF- α al activar las mismas vías de

señalización MAPK, NF- κ B y JAK \rightarrow STAT dando lugar a la respuesta inflamatoria y en particular a mayor producción de citocinas proinflamatorias [McCusker y Kelley, 2013]

En personas con sobrepeso y obesidad el estado crónico de baja inflamación contribuye significativamente a disminuir la respuesta inmune [Capuron, Lasselin y Castanon, 2017]. González-Parra y Daudén describieron el papel de la depresión asociada a enfermedades dermatológicas como psoriasis cuya inflamación crónica aporta mayor evidencia del papel de factores proinflamatorios como las citocinas en este trastorno. Por su parte, Valkanova, Ebmeier y Allan en 2013 analizaron el efecto de la edad en la relación entre la depresión e inflamación, sus resultados mostraron que el aumento en los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (CRP por sus siglas en inglés) precede el desarrollo de síntomas depresivos y apoya las vías desde la inflamación hasta la depresión; ciertos estudios sugieren que niveles de CRP > 3 mg/L alteran el circuito de recompensa y el metabolismo de glutamato en depresión y podrían predecir episodios depresivos subsecuentes [Miller y Raison, 2016]. Sin embargo, debido a la baja especificidad de la CRP estudios en depresión usando marcadores inflamatorios más específicos son necesarios para poder elucidar los mecanismos involucrados. Otra observación importante que sustenta esta hipótesis es que algunos de los antidepresivos más utilizados como fluoxetina, reboxetina, Imipramina presentan actividad antiinflamatoria, disminuyendo los niveles de IFN- γ y/o aumentando los niveles de IL-10. También se ha considerado que la depresión en adultos mayores se ve influenciada por el estado proinflamatorio permanente en dicha población [Alexopoulos y Morimoto, 2011; Hashmi et al., 2013; Raedler, 2011].

En conjunto con lo anterior, una gran variedad de estudios ha demostrado niveles elevados de IL-1, IL-6 y TNF- α durante el TDM, [Xu et al., 2016] principalmente en hipocampo [Abuezz, Hendawy y Magdy, 2017] y a nivel periférico [Alexopoulos y Morimoto, 2011; Capuron, Lasselin y Castanon, 2017; Hashmi et al., 2013; Lee y Giuliani, 2019; Liu et al., 2019; Raedler, 2011; Ryan et al., 2017; Sang y Yong-Ku, 2018], lo que permite considerar a las citocinas como biomarcadores no solo en la

detección de la depresión sino en su severidad. En contraste, Devorak y cols. observaron la activación del sistema de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CIRS por sus siglas en inglés), el cual incluye mecanismos regulatorios no limitados a la producción de factores como antagonista del receptor a interleucina 1 β , glucocorticoides y proteínas de fase aguda que actúan como inmunosupresores [Szewczyk, Kubera, Nowak, 2011]. La activación deIDO y generación de TRYCATs se consideran también parte de este sistema, al atenuar la activación y proliferación de células T, lo que a su vez afecta el número y función de monocitos y macrófagos.

En la revisión realizada por Sang y Yong-Ku en 2018, se mencionan los tres principales mecanismos por los cuales las citocinas participan en la depresión, el primero es por la vía de la quinurenina (véase sección 6.1.6.6 para más información), el segundo a través de la desregulación del eje HPA mencionado anteriormente y en tercer lugar mediante la alteración de la actividad cerebral a nivel local (véase sección 2.1.3.7 para más información). Por su parte Vargas-Visentin y cols. en 2020 mencionan que las citocinas periféricas pueden afectar directa o indirectamente el metabolismo de los neurotransmisores al llegar al cerebro por tres distintas vías: a través de la BHE, por medio de los órganos circunventriculares o mediante el nervio vago del que forma parte de los núcleos del tracto solitario. Como resultado se incrementa la apoptosis y disminuye la neurogénesis.

6.1.6.5 Glía y microglía

Anteriormente se consideraba que el SNC se encontraba aislado de la actividad inmunológica debido a la barrera hematoencefálica (BHE), sin embargo, ahora se sabe que el SNC tiene su propio sistema inmune, regulado por la glía (macroglía) y microglía [Alexopoulos y Morimoto, 2011; Haase y Brown, 2015; Zhou et al., 2021]. Las células gliales incluyen a los astrocitos, microglía, oligodendrocitos y células endoteliales (Figura 36), siendo los astrocitos los más abundantes en el SNC constituyendo del 20 al 40 % de la glía [Edgar y Sibille, 2012; Marathe et al., 2018; a) Rudzki y Maes, 2020].

Los astrocitos son reconocidos por su capacidad no solo de proporcionar apoyo estructural y metabólico a las neuronas, sino también por ser capaces de regular la función neuronal a través de una variedad de mecanismos, además se ha observado que las moléculas secretadas por los astrocitos son importantes para la sinaptogénesis, extensión de las neuritas y sobrevivencia neuronal durante el desarrollo [Khakh y North, 2012; Marathe et al., 2018]. Las zonas terminales de los astrocitos en conjunto con la lámina basal de la matriz extracelular y el endotelio neurovascular forman la BHE; el endotelio neurovascular regula la entrada de nutrientes esenciales, salida de sustancias tóxicas, mantiene la homeostasis iónica del fluido intersticial cerebral y previene la entrada al cerebro de sustancias neuroactivas periféricas, neurotransmisores y moléculas solubles en agua. Por su parte los astrocitos se encargan del flujo sanguíneo, permeabilidad de la BHE, metabolismo energético y señalización neuronal [Meyer, 2017; Najjar et al., 2013]. Es necesario mencionar que los astrocitos expresan receptores monoaminérgicos en sus membranas, principalmente adrenoreceptores $\alpha 2A$ y $\beta 1$, así como receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{5A} por lo que son fundamentales blancos farmacológicos en el tratamiento del TDM. Además, liberan diversos factores de crecimiento como BDNF, neurotrofina 3 (NT-3), VEGF, VGF, GDNF, entre otros [Marathe et al., 2018]. Adicionalmente, como se mencionó en la sección -Sistema glutamatérgico- los astrocitos están profundamente involucrados en la actividad del glutamato [Jun et al., 2014]. Se ha observado que bajo estrés prolongado, la capacidad de los astrocitos por mantener los niveles extracelulares de Glu adecuados disminuye en consecuencia de la reducción de células gliales o de la actividad y expresión de EAATs [Meyer, 2017; Valentine y Sanacora, 2009]. La depresión por su parte está asociada a la pérdida de astrocitos, disminución de marcadores gliales como la proteína fibrilar ácida glial (GFAP) en áreas como CFP dorsolateral, ACC, COF e hipocampo, así como la disminución del volumen astrocítico [Hodes et al., 2015; Meyer, 2017].

Por otra parte, la microglía juega un papel importante en mantener la homeostasis bioquímica, la maduración de los circuitos neuronales durante el desarrollo y la remodelación dependiente de experiencias en los circuitos en la etapa adulta [Illes,

Verkhratsky y Tang, 2019]. Se ha observado una elevada densidad de microglía en la corteza prefrontal dorsolateral, corteza cingulada anterior dorsal (dACC) y tálamo mediodorsal de pacientes suicidas [Woelfer et al., 2019]. La microglía puede permanecer en dos estados diferentes, “preparado” y “no preparado”, el primero se caracteriza por procesos cortos, y expresión de marcadores celulares de membrana, además puede inducir rápidamente la secreción de citocinas en comparación con el segundo estado (Figura 36). Una vez activada la microglía da lugar a fagocitos, similares a los macrófagos de la periferia, los cuales liberan citocinas, factores de crecimiento, ROS, RNS, neurotransmisores y enzimas proteolíticas, no obstante, su activación puede ser neuro protectora o neurotóxica [Alexopoulos y Morimoto, 2011; Meyer, 2017]. En situaciones de permanente activación y proliferación de la microglía (APM) puede desencadenarse la alta hiperpermeabilidad de la BHE, lo que genera el entrecruzamiento de la inmunidad innata y adaptativa resultando en retroalimentación positiva para mantener la APM, ésta a su vez activa a iNOS aumentando la producción de ROS y promoviendo la expresión de COX-2 [Najjar et al., 2013]. La microglía presenta receptores a Glu, GABA, acetilcolina y NE, por lo que las fluctuaciones de estos neurotransmisores afectan la función y morfología de la microglía [Wohleb et al., 2016].

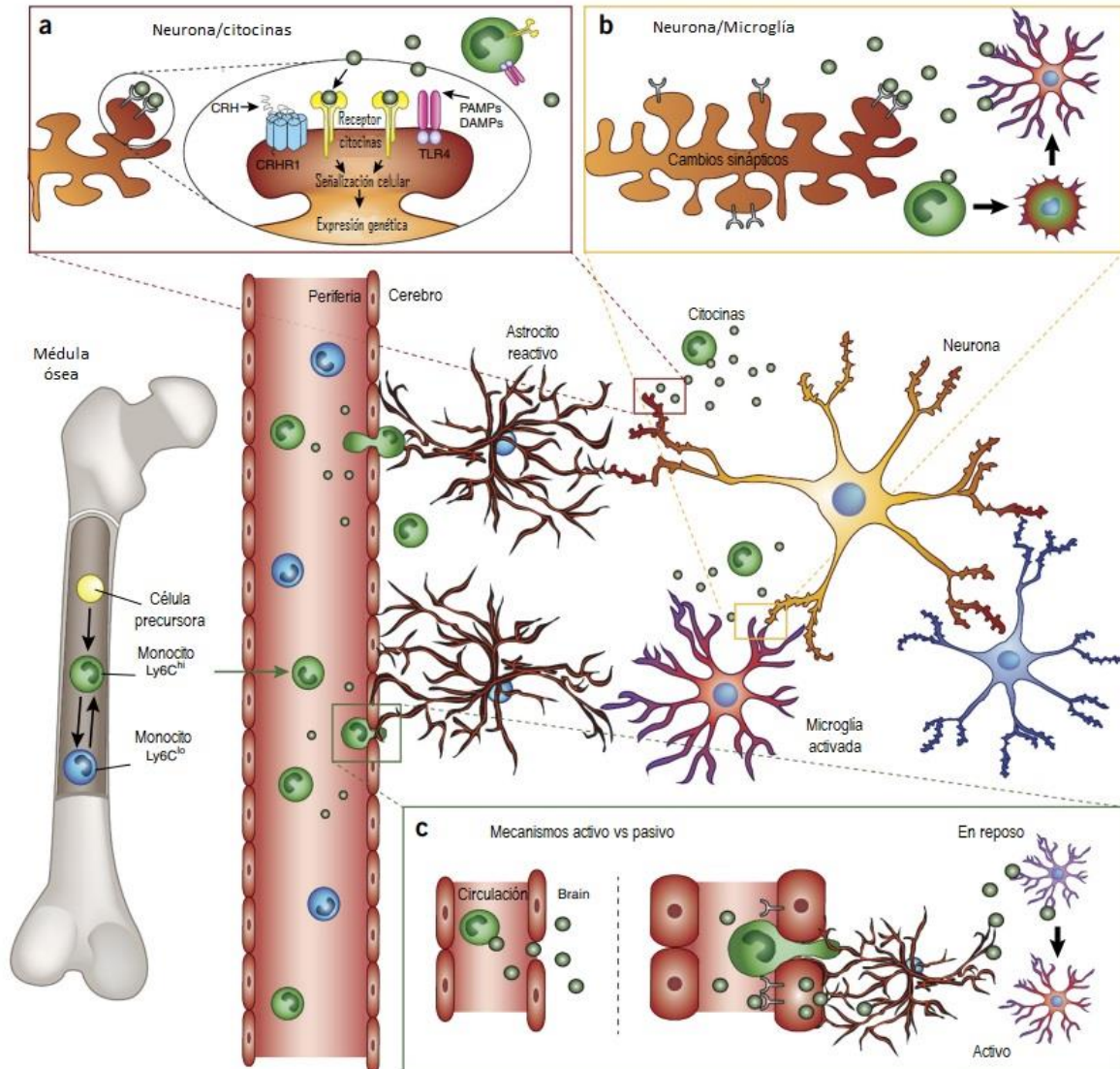


Figura 36: Papel de la glía y microglía en la depresión. **a.** En el cerebro, los monocitos en conjunto con las citocinas afectan la plasticidad neuronal al modificar la señalización celular y la expresión de genes a través de la activación de receptores a citocinas, CRHR1 o tipo Toll como TLR4. Estos receptores se activan ya sea por las citocinas, CRH, DAMPs o PAMPs. **b.** Posteriormente, los cambios sinápticos como la desregulación de CX3CL1 son detectados por la microglía, induciendo la liberación de citocinas y el reclutamiento de más monocitos, algunos de ellos permanecerán en el cerebro y adoptarán propiedades de la microglía. **c.** Las citocinas por su parte pueden atravesar la BHE por mecanismos activos o pasivos. La alteración en la expresión de proteínas de unión da lugar a la formación de orificios que permiten el paso pasivo de citocinas entre las células endoteliales. La unión de citocinas a sus receptores específicos permite la producción y liberación de mediadores inflamatorios en el cerebro y finalmente, si la BHE se debilita se vuelve más permeable, permitiendo el paso de monocitos, que afectan a la microglía que rodea la barrera y dando lugar a la activación de una respuesta al estrés microglial que induce cambios sinápticos definitivos. Tomado y modificado de Hodes et al, 2015.

Vega-Rivera y cols. reportaron cambios en el número y morfología de la microglía después de siete semanas en modelos animales sometidos a estrés crónico moderado. La comunicación del sistema inmune con el cerebro permite la activación de la microglía y en consecuencia la liberación de citocinas en respuesta a daño celular, infección o inflamación; la producción de estas citocinas a nivel local activa el eje HPA y en condiciones patológicas a la desregulación de este como se mencionó anteriormente. Además, la inflamación activa enzimas específicas en monocitos, macrófagos y microglía, un ejemplo es GTP-ciclohidrolasa la cual actúa sobre la tetrahidrobiopterina (BH₄) un importante cofactor en la síntesis de serotonina y dopamina [Capuron, Lasselin y Castanon, 2017; Rawdin et al., 2013; Woelfer et al., 2019], el BH₄ también juega un papel importante en el estrés oxidativo al ser oxidado por el peroxinitrito, disminuyendo sus niveles y actividad [Najjar et al., 2013]. El estrés también puede activar a la microglía y aumentar la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC II) [Alexopoulos y Morimoto, 2011]. De forma similar, la liberación de IL-1 β de las células gliales contribuye a las acciones del estrés, se ha mostrado que la activación de la enzima AMS es necesaria para la formación de micropartículas que permiten la liberación de esta citocina [Kornhuber et al., 2009]. Otras moléculas que activan a la microglía son los PAMPs y DAMPs a través de los receptores TLR y receptores de productos finales de glicación avanzada (RAGE), esta unión inicia el proceso de liberación de mediadores inflamatorios y su posterior respuesta mediante señalización celular [Wohleb et al., 2016].

Finalmente, la última línea celular son los oligodendrocitos, células mielinizadoras del SNC, en los mamíferos el linaje celular incluye a las células progenitoras de oligodendrocitos (OPCs) y a los oligodendrocitos, estos últimos se encargan de generar la capa aislante de mielina que rodea a los axones, permitiendo la rápida y efectiva comunicación entre las neuronas a través de la propagación “saltatoria” de los potenciales de acción [Edgar y Sibille, 2012; Park, Rosenblat et al., 2019; Zhou et al., 2021]. Los oligodendrocitos están formados por un cuerpo celular redondo y cerca de cuatro a seis prolongaciones (axones y dendritas) permitiendo la mielinización de hasta 60 axones dependiendo del diámetro. La mielinización es

crucial para el desarrollo cerebral y la plasticidad [Wang, Luo et al., 2020], ya que permite la formación de la sustancia blanca que es el mayor componente del SNC, por lo anterior también podría considerarse que un daño o alteración de la conectividad en esta sustancia daría lugar a depresión; evidencia de ello es la disminución de la sustancia blanca en modelos animales de depresión [Zhou et al., 2021]. Se han demostrado cambios epigenéticos y desregulación en la transcripción de mielina en personas con TDM; también, se ha observado la disminución en la proliferación de oligodendrocitos y en marcadores celulares de proliferación NG2+ en modelos animales, lo cual es reversible con el uso de antidepresivos [Edgar y Sibille, 2012; Park, Rosenblat et al., 2019; Wang, Luo et al., 2020]. Adicionalmente, la disminución o alteración del gen *CNP1* que codifica a la proteína paranodal del mismo nombre ha sido implicada con el TDM, Wang, Luo y cols., observaron la reducción significativa de células CNPasa⁺ en las regiones CA1, CA3 y el giro dentado de hipocampo de modelos animales con depresión, de igual manera observaron el incremento de dichas células después del tratamiento con fluoxetina por tres semanas en CA1 y CA3. La destrucción de la proteína CNP1 genera desorganización estructural en el paradono, lo que da lugar a cambios electrofisiológicos en el axón [Edgar y Sibille, 2012].

Además de promover la conducción axonal y regular las propiedades neuronales, los oligodendrocitos presentan una gran variedad de receptores que les permite participar en la actividad neuronal, entre ellos, glutamatérgicos (AMPA, NMDA y kainato), GABAérgicos (GABA_A), dopaminérgicos (D2 y D3), serotoninérgicos (5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}), receptores a glucocorticoides, receptores purinérgicos a adenosina P1 y P2 [Edgar y Sibille, 2012; Zhou et al., 2021]. La activación del receptor P1 inhibe la proliferación y estimula la diferenciación y la formación de mielina de las OPCs; por su parte el receptor P2X7 del que se hablará más adelante (véase Hipótesis purinérgica) regula la proliferación celular del linaje oligodendrocítico, migración y diferenciación [Zhou et al., 2021]. Finalmente, los oligodendrocitos también forman parte de la respuesta inflamatoria al observarse la presencia de moléculas inmunomoduladoras como las MHC clase I y II, citocinas y quimiocinas (IL-1 β , IL-18, CCL2, CXCL10), entre otras; sin embargo, aún no se tiene evidencia suficiente

para demostrar el efecto directo de los oligodendrocitos en la inflamación durante el TDM [Zhou et al., 2021].

6.1.6.6 Vía de la Quinurenina

En condiciones fisiológicas el triptófano además de ser catabolizado para sintetizar 5-HT, es necesario para la producción melatonina [Gałecki y Talarowska, 2018]. Por otra parte, este aminoácido también es el sustrato de la quinurenina, cuya conversión es catalizada por medio de la IDO, enzima limitante en la vía de señalización y susceptible al estrés oxidativo ya que su expresión es inducida por IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α e INF- γ , se considera que el 95 % del triptófano es degradado por medio de esta vía [Abuelezz, Hendawy y Magdy, 2017; Alexopoulos y Morimoto, 2011; Anders, Tanaka y Kinney, 2013; Capuron, Lasselin y Castanon, 2017, Doboszevska et al., 2017; Sang y Yong-Ku, 2018]. La activación de la vía de la quinurenina genera disminución en la biodisponibilidad sérica del triptófano hacia el cerebro y en consecuencia la síntesis de 5-HT se ve reducida [Doboszevska et al., 2017], la quinurenina es producida en altas cantidades en los astrocitos debido a la estimulación de citocinas proinflamatorias sobre la quinureninasa [Coplan et al., 2014; Maes et al., 2019; Raedler, 2011]. La IDO está presente en la microglía, astrocitos y neuronas [Gałecki y Talarowska, 2018].

Más tarde, en condiciones normales (Figura 37) la quinurenina es convertida al intermediario 3-hidroxiquinurenina (3-HK) por medio de la quinurenina monooxigenasa (KMO) enzima dependiente de NADPH predominante en la microglía; también puede ser convertida en ácido quinurénico (KA), antagonista del receptor a NMDA, en los astrocitos a través de la quinurenina aminotransferasa (KAT) debido a la deficiencia en reserva enzimática [Parrot et al., 2016; Sang y Yong-Ku, 2018; Vargas-Visentin et al., 2020]; el ácido quinurénico actúa como metabolito neuroprotector de la quinurenina y en TDM se observa disminuido a nivel periférico [Allen et al., 2018; Tang, Tang y Leonard, 2017]. Posteriormente la 3-HK es transformada en ácido 3-hidroxiantranílico (3-HAA) donde se presentan dos vías de degradación, una parte del 3-HAA es oxidada completamente para formar ATP y ácido picolínico en pequeñas cantidades; el ATP formado por esta vía, así como

el 3-HAA activan la glucólisis al participar en el almacenamiento de glucógeno y en la producción de NAD indispensable para el SNC [Réus et al. 2015].

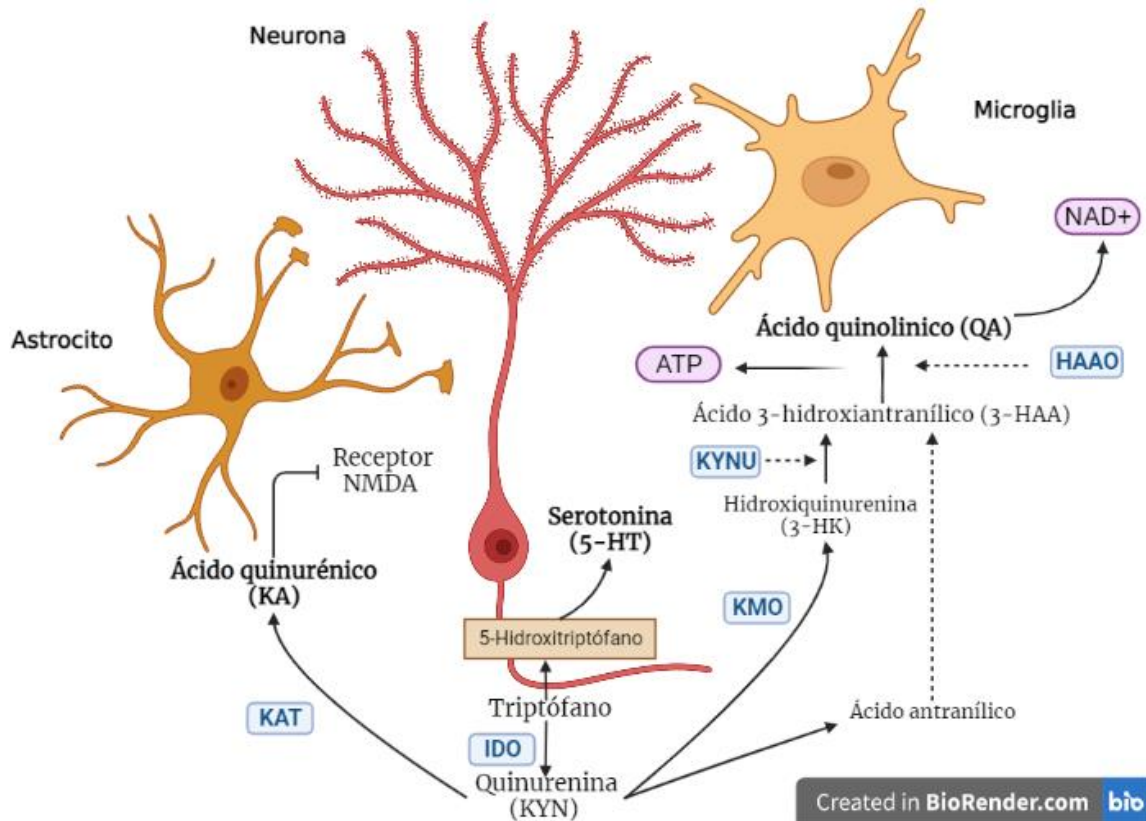


Figura 37: Vía de la quinurenina. HAAO: 3-hidroxi-antranilato 3,4-dioxigenasa; IDO: Indolamina 2,3-dioxigenasa; KA: Ácido quinurénico; KAT: Quinurenina aminotransferasa; KMO: Quinurenina monooxigenasa; KYN: Quinurenina; KYNU: Quinureninasa; QA: Ácido quinolinico. Creado con BioRender.com.

Sin embargo, en condiciones patológicas, como daño celular o inflamación, así como en la depresión, la vía predominante lidera la producción de ácido quinolinico (QA) en la microglía, un agonista del receptor a NMDA, al cual se le ha atribuido actividad proinflamatoria, reducción de los circuitos colinérgicos y efectos neurotóxicos, desregulando la neurotransmisión glutamatérgica en TDM. En conjunto, la quinurenina y el ácido quinolinico son ejemplos de TRYCATs [Coplan et al., 2014; Maes et al., 2019; Parrot et al., 2016; Steiner et al., 2011; Young, Bruno y Pomara, 2014]. El QA a su vez es regulado positivamente en la corteza cingulada anterior de personas que murieron por suicidio y en el hipocampo se ha propuesto que esta molécula promueve daño neuronal y apoptosis [Alexopoulos y Morimoto, 2011; Hashmi et al., 2013; Raedler, 2011; Vargas-Visentin et al., 2020]. Además, el

gen *KYNU* que codifica para la quinureninasa ha sido relacionada con el estrés, presentándose incrementada en la amígdala y disminuida en la corteza medial prefrontal de ratas expuestas a un estresor psicológico agudo [Tubbs et al., 2020]. Otros estudios han mostrado que los niveles de quinurenina y ácido quinolítico son mayores en pacientes con TDM que han tenido intentos suicidas en comparación con aquellos que no los han tenido, de igual forma se ha observado la correlación positiva de las concentraciones de estos metabolitos con la inflamación y el aumento de citocinas proinflamatorias. También, se ha propuesto que el desbalance de la vía de la quinurenina puede inducir el deterioro de las redes neuronales y gliales contribuyendo significativamente a la recurrencia y cronicidad de la depresión [Réus et al. 2015].

El antidepresivo de mayor estudio en esta vía ha sido la ketamina, ya que se ha propuesto a la vía de la quinurenina como uno de sus blancos farmacológicos en la depresión, Allen y cols. observaron mayores concentraciones plasmáticas de quinurenina en aquellos pacientes con TDM en comparación con los pacientes sanos, 2 horas después del tratamiento con ketamina se observó la disminución de quinurenina, aunque no fue estadísticamente significativa. En conclusión, la neurotoxicidad generada por la desregulación de la vía de la quinurenina afecta a regiones cerebrales como el hipocampo relacionando a esta vía de señalización con neurodegeneración y condiciones inflamatorias patológicas [Parrot et al., 2016].

6.1.6.7 Otras teorías inflamatorias

Algunas hipótesis similares se han agrupado en esta sección. Una de ellas denominada hipótesis inflamatoria de la depresión sugiere que la patología es vista como el comportamiento enfermizo mal adaptativo inducido por procesos inflamatorios crónicos que no pueden ser eliminados [Woelfer et al., 2019]. La hipótesis de los macrófagos en depresión propuesta por Smith señala que “la fase aguda de la inflamación causada por una infección responde a los mismos mecanismos que la anhedonia y la disforia observadas durante la depresión” [Ramírez et al., 2018, p. 440]. De forma similar, Anders, Tanaka y Kinney propusieron su hipótesis de infección-defensa, la cual considera que la

vulnerabilidad inmunológica a infecciones genera el estado depresivo estimulando comportamientos que ayudan a proteger a los individuos vulnerables y su familia contra enfermedades infecciosas. Además, teniendo en cuenta que la sobreposición de la depresión con el comportamiento enfermizo permite conservar energía y evitar poner al sistema inmune bajo otros retos, se propone que la depresión pudiera actuar como una línea de defensa complementaria en casos donde el individuo presente vulnerabilidad inmunológica o cuando la inmunidad innata no pueda mantenerse por periodos largos de tiempo.

Por otra parte, Camacho en 2013 propone la hipótesis ansiedad-depresión como estado inflamatorio basado en la comorbilidad de los desórdenes del estado de ánimo con enfermedades inflamatorias como diabetes, obesidad, fibromialgia, dolor crónico, entre otras; siendo en todas ellas el sistema inmune mediador de la inflamación. Raison, Lowry y Rook analizaron la relación de la teoría “viejos amigos” con la depresión, la cual relaciona a comensales intestinales, bacterias tolerantes, virus y helmintos, con la capacidad del sistema inmune de mediar una respuesta inflamatoria para combatir infecciones y de esta forma permitir la tolerancia del sistema inmune a patógenos, pero en países desarrollados al no haber contacto con estos microorganismos y parásitos, se genera una respuesta a factores ambientales de forma intolerante (como el estrés psicosocial), dando lugar a alergias, síndromes autoinmunes e inflamatorios y depresión [Miller y Raison, 2016]. Finalmente, otra teoría propuesta es llamada Defensa de Huésped-Patógeno o PATHOS-D (por su nombre en inglés Pathogen Host Defense), esta teoría propone que los síntomas depresivos son componentes integrales de la defensa del huésped mediada por el sistema inmune para combatir patógenos en ambientes ancestrales. La teoría PATHOS-D se basa en que la depresión está asociada con el incremento de la inflamación y la activación de la inflamación induce depresión, también, variantes alélicas que aumentan el riesgo de presentar TDM mejoran los mecanismos de defensa del huésped en general y la inmunidad innata en particular. Además, considera que los factores de riesgo ambientales para el TDM podrían asociarse con el riesgo de infección y los síntomas depresivos mejoran la supervivencia en infecciones agudas [Miller y Raison, 2016; Raison y Miller, 2013].

6.1.7 Otras teorías

6.1.7.1 Hipótesis de neurogénesis

La neurogénesis hipocampal es una forma de plasticidad estructural que ocurre en el hipocampo de cerebros adultos de mamíferos, la cual incluye el nacimiento, maduración e integración de nuevas neuronas durante la etapa adulta, lo anterior es posible debido al nicho neuronal de células madre presentes en la zona subgranular del giro dentado adulto [Marathe et al., 2018; Micheli et al., 2018; Naoi, Maruyama y Shamoto-Nagai, 2018]. Las funciones de la neurogénesis en el giro dentado incluyen el proveer una reserva neurogénica, determinar el patrón de separación, proporcionar memoria contextual y espacial, llevar a cabo funciones ejecutivas, regular el eje HPA y afrontar situaciones estresantes [Park, 2019]. Otra zona importante para la neurogénesis es la región subventricular (SVZ) que genera nuevas neuronas en los bulbos olfatorios [Arias-Carrión, Olivares-Bañuelos y Drucker-Colín, 2007; Kubera, et al., 2011; Voleti y Duman, 2011]. Las Wnts, una familia de glucoproteínas que señalizan a través de receptores frizzled (Fzd) son de vital importancia para la regulación de las células madre durante el desarrollo embrionario y adulto, por ejemplo, se ha observado que Wnt3 regula la neurogénesis hipocampal adulta y el bloqueo de esta molécula elimina la neurogénesis y da lugar al mal funcionamiento de la memoria de reconocimiento de objetos y la espacial dependiente del hipocampo [Voleti y Duman, 2011]. La neurogénesis además es regulada por factores internos y externos de forma positiva o negativa, incluyendo la expresión de genes, neurotransmisores, hormonas, factores de crecimiento y el envejecimiento, en este último, la tasa de neurogénesis disminuye conforme aumenta la edad [Arias-Carrión, Olivares-Bañuelos y Drucker-Colín, 2007].

La relación observada entre la disminución del volumen hipocampal en pacientes con TDM y las alteraciones en los circuitos neuronales de la Corteza Prefrontal (CPF), amígdala y NAcc, ha jugado un papel importante en el desarrollo de las técnicas en imagenología [Sahay y Hen, 2007]. El uso de antidepresivos ha demostrado contrarrestar la reducción del volumen hipocampal [Park, 2019],

permitiendo la postulación de esta hipótesis, que indica que las experiencias estresantes influyen de forma negativa en la neurogénesis, mientras que el uso de antidepresivos influye positivamente [Bewernick y Schlaepfer, 2013]. Sang y Yong-Ku en su revisión de 2018 mencionan que toma aproximadamente entre 3 y 4 semanas para la mayoría de los antidepresivos generar un efecto, lo cual equivale al tiempo necesario para que nuevas neuronas maduren y salgan del hipocampo.

Además, se ha observado que el número de células progenitoras en el giro dentado se encuentra disminuida en personas deprimidas [Naoi, Maruyama y Shamoto-Nagai, 2018]. Elevados niveles de glucocorticoides pueden causar atrofia en las células piramidales del hipocampo y de la CPF medial (mCPF), contribuyendo al desarrollo de síntomas depresivos, además de que se ve disminuida la plasticidad del bucle trisináptico hipocámpal, como consecuencia el individuo presenta menos interés por su vida cotidiana [Iwata, Ota y Duman, 2013]. Por otra parte, se ha demostrado la participación de 5-HT en la neurogénesis, ya que el hipocampo recibe innervaciones de fibras serotoninérgicas, a través de la sobreexpresión del receptor 5-HT_{1A} postsináptico es posible mejorar la neurogénesis adulta [Naoi, Maruyama y Shamoto-Nagai, 2018]. Esta hipótesis está estrechamente relacionada con la de neuroplasticidad siendo el BDNF el puente entre ellas, del cual se hablará con mayor detalle en la siguiente sección. Otro estudio ha mostrado que la neurogénesis podría ser aumentada o suprimida dependiendo del nivel de actividad de la microglía [Sang y Yong-Ku, 2018]. Además, se ha observado la participación del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en la neurogénesis, al actuar en conjunto con el tratamiento antidepresivo y electroconvulsivo, aumentando la proliferación neuronal de células madre en el hipocampo de ratas [Marathe et al., 2018; Tang, Tang y Leonard, 2017]. También se ha sugerido que los antidepresivos aumentan la neurogénesis mediante la regulación de cascadas de señalización AMPc-CREB. Éste último induce la activación de PKA aumentando la expresión de BDNF que se unirá a su receptor. Otra vía es a través de la activación de receptores NMDA, los cuales juegan un papel importante en la proliferación de células progenitoras y en mantener la tasa de neurogénesis en el giro dentado adulto [Amidfar et al., 2019]. Adicionalmente, se ha observado que el tratamiento crónico con antidepresivos,

incluidos SSRIs y SNRIs, así como la terapia electroconvulsiva aumenta la expresión de Wnt2 y Wnt3 en el hipocampo, dando lugar al aumento en la fosforilación de GSK-3 β , una serina/treonina proteína cinasa que actúa como regulador negativo de la vía Wnt y cuya actividad es modulada por los algunos sistemas monoaminérgicos (serotoninérgico, dopaminérgico y glutamatérgico) [Pilar-Cuéllar et al., 2014]. Micheli y cols. describieron como el tratamiento con fluoxetina y el ejercicio físico (correr principalmente) aumentan la neurogénesis en el giro dentado del cerebro adulto y mejoran la plasticidad de nuevas neuronas al incrementar la complejidad dendrítica y la densidad de las espinas. Finalmente, se ha mostrado que el zinc es esencial en la modulación de la neurogénesis hipocámpal y la sinaptogénesis a través de mecanismos moleculares dependientes de p-53, los cuales controlan la proliferación y supervivencia celular de precursores neuronales [Szewczyk, Kubera, Nowak, 2011].

6.1.7.2 Hipótesis de neuroplasticidad

La plasticidad neuronal, neuroplasticidad o plasticidad cerebral se define como la capacidad del sistema nervioso para modificar la estructura y funciones de las redes neuronales como mecanismo de adaptación en respuesta a estímulos y experiencias ambientales [Castrén, 2013; Gulyaeva, 2017; Kuhn et al., 2016; McEwen et al., 2010; Wolf et al, 2016]. La plasticidad neuronal puede ocurrir tanto en sitios sinápticos como en sitios no sinápticos [Sehgal et al., 2013] e incluye diversas formas como la plasticidad sináptica, crecimiento y remodelación neuronal y neurogénesis [Duman et al., 2019], siendo la plasticidad sináptica, un mecanismo molecular de la memoria y el aprendizaje [Ito et al., 2014]. La plasticidad sináptica se define como el cambio dependiente de actividad en la fuerza de la información entre neuronas, es decir, los cambios originados en un sitio sináptico, cuyo periodo crítico de actividad, es durante el desarrollo neuronal [Kuhn et al., 2014; Wolf et al, 2016; Umemori et al., 2018]. Además de la memoria, la plasticidad sináptica juega un papel importante en la neurotransmisión, al intensificar las señales que permiten la comunicación entre neuronas [Ito et al., 2014]. La plasticidad sináptica puede ser aumentada o disminuida en función de la actividad, ocurriendo estos cambios en milisegundos, segundos, minutos e incluso periodos aún más largos [Citri y

Malenka, 2008]. Debido a que el primer lugar donde se observó la plasticidad neuronal fue el hipocampo, se han propuesto diversos tipos de plasticidad dependientes de hipocampo siendo las más estudiadas la potenciación y depresión a largo plazo (LTP y LTD respectivamente) [Andersen et al., 2006].

La potenciación a largo plazo (LTP) es de gran interés debido a la asociación del hipocampo con la memoria a largo plazo, incluye vías de señalización dependientes de cinasas como CaMKII, PKM, PKA, ERK, así como una vía de señalización independiente de cinasas a través de la familia de receptores Eph y sus ligandos, las efrinas. Los procesos glutamatérgicos también se involucran en la inducción de LTP y formación de memorias [Kuhn, 2016; McEwen et al., 2010]. Se ha observado que el tratamiento con el antidepresivo Imipramina mejora la LTP y su inducción en el giro dentado del hipocampo a través de la vía perforante es suficiente para generar efectos antidepresivos en ratas. Además, el VGEF aumenta la LTP en el giro dentado mejorando la plasticidad sináptica [Marathe et al., 2018]. De forma similar, la LTD participa en la consolidación de la memoria y en la plasticidad sináptica en conjunto con la LTP. Las fosfatasa son responsables de inducir la LTD e iniciar la cascada de señalización con un flujo lento de iones Ca^{2+} hacia las neuronas. Ämmälä y cols. observaron correlación entre genes involucrados en la vía de señalización de LTD, el sueño y la depresión debido a que, para la plasticidad sináptica la LTP es favorecida en el día y contribuye a la consolidación de la sinapsis, mientras que la LTD es inducida por las SWS atenuando la sinapsis. El proceso anterior genera homeostasis sináptica y permite que información nueva sea consolidada mientras la información previa se conserva. Los receptores noradrenérgicos participan tanto en la LTP como en la LTD mediante diversos mecanismos, ya sea directamente activando a los receptores NMDA (NMDARs), los cuales liberan proteínas Wnt, principalmente Wnt3 que a su vez actúa sobre el hipocampo mejorando la neurotransmisión excitatoria y por lo tanto potenciando la LTP posiblemente a través del entrecruzamiento de la señalización Wnt/ Ca^{2+} y β -catenina [Amidfar et al., 2019; Pilar-Cuéllar et al., 2014; Voleti y Duman, 2011]. Durante la LTP la estimulación repetitiva y de alta frecuencia de los NMDARs da como resultado el fortalecimiento sináptico y su activación puede ser mediada por

el BDNF, mientras que la estimulación repetitiva y de baja frecuencia da lugar al debilitamiento de las sinapsis (LTD) [Amidfar et al., 2019]. O bien activando cinasas que eventualmente permiten la inserción de receptores AMPA a la membrana postsináptica (mecanismo propuesto de la LTP) [Salgado, Treviño y Atzori, 2016].

Otro tipo de plasticidad como lo es la estimulación a corto plazo, la cual es desencadenada por ráfagas cortas de actividad está involucrada en ciertos procesos antidepresivos. Se ha observado que este tipo de actividad sobre las células piramidales de la mCPF de forma endógena y a frecuencias lentas sincroniza el circuito entre *NAcc*, la amígdala y el VTA, y que además esta sincronización presenta efectos antidepresivos [Post y Warden, 2018]. Las ráfagas también incrementan la concentración de dopamina en el *NAcc*, que a su vez a través de la activación de receptores D1 y D2 repercute en la excitabilidad de las neuronas del estriado y la regulación de su plasticidad [Hsu, McCutcheon y Roitman, 2018].

Se ha propuesto que además de la proliferación neuronal, la aparición de cambios en la plasticidad sináptica y en los factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) están involucrados en el desarrollo de TDM [Duman y Li, 2012; Pilar-Cuéllar et al., 2014], proponiendo además la hipótesis neurotrófica de la depresión, la cual postula que niveles bajos de BDNF dan lugar a la patología [Neto et al., 2011]. La hipótesis de las neurotrofinas o neurotrófica antecede a la de neurogénesis y de neuroplasticidad y está estrechamente relacionada con ambas, otros autores también mencionan que esta teoría postula que el TDM es secundario a la neurogénesis aberrante en regiones cerebrales discretas sirviendo en la regulación de las emociones y la memoria, siendo el BDNF la neurotrofina involucrada de mayor importancia, además considera la relación entre los cambios inducidos por el estrés y como las neurotrofinas actúan en la supervivencia y función neuronal. La familia de las neurotrofinas incluye factor de crecimiento nervioso (NGF), neurotrofina-3 (NT-3) y neurotrofina 4 (NT-4) [Neto et al., 2011; Pilar-Cuéllar et al., 2014]. Otras neurotrofinas que participan en esta teoría son GDNF, VEGF, FGF2, EFG e IGF-1, las cuales contribuyen a la maduración y mantenimiento del

desarrollo neuronal y la neurogénesis adulta. En TDM, los niveles de GDNF e VEGF se encuentran disminuidos significativamente, mientras que los de IGF-1 están aumentados [Pilar-Cuéllar et al., 2014; Sharma, Soares et al., 2016; Wang et al., 2017; Zhou et al., 2021].

Como se mencionó anteriormente, el BDNF es un miembro de la familia de las neurotrofinas, está presente en el cerebro y en conjunto con su receptor tropomiosina cinasa B (TrkB), también conocido como Ntrk2, participan en vías de señalización que promueven la supervivencia celular, migración, prolongación de axones y dendritas, sinaptogénesis y remodelación sináptica [Kubera et al., 2011; Serafini et al., 2012; Umemori et al., 2018], y en exposición al estrés los niveles de este receptor pueden encontrarse disminuidos en el hipocampo [Malki et al., 2012]. La sinaptogénesis es regulada por una compleja variedad de vías y su interrupción está relacionado con la susceptibilidad a desarrollar depresión [Duman et al., 2016].

Además, se plantea que el BDNF es sensible al estrés, por lo que la disminución en su actividad da como resultado disfunción en las regiones límbicas, dicha disminución se ha observado en el hipocampo de modelos animales con depresión o personas con TDM reforzando la hipótesis [Guardiola-Lemaitre et al., 2014; Hosang et al., 2014; McEwen et al., 2010], así mismo se ha descrito el papel del BDNF en la regulación de las neuronas serotoninérgicas, ya que mantiene la diferenciación y supervivencia de las mismas [Shadrina, Bondarenko y Slominsky, 2018]. También está relacionado con SERT, se ha demostrado que el BDNF y el transportador se regulan el uno al otro generando bucles de retroalimentación recíprocos bajo condiciones fisiológicas [Haase y Brown, 2015]. La acción del BDNF depende del sitio de acción observándose efectos depresivos cuando actúa sobre el sistema mesolímbico de dopamina, como el VTA; mientras que en el hipocampo sus efectos antidepresivos son conservados, esta relación entre el BDNF y las monoaminas permite relacionar ambas teorías de la depresión [Chopra, Kumar y Kuhad, 2011; Duman y Aghajanian, 2012; Leggio et al., 2013; Villas-Boas et al., 2019]. Se ha observado que el BDNF generado por los astrocitos en respuesta al tratamiento crónico con antidepresivos impulsa la plasticidad sináptica en las

terminales presinápticas al incrementar la liberación de neurotransmisores, proteínas asociadas a vesículas sinápticas como las sinapsinas y mediar la fusión vesicular con la membrana neuronal. Todo lo anterior da como resultado la neurogénesis hipocampal adulta [Marathe et al., 2018].

De la misma manera, el desarrollo de nuevos antidepresivos como la ketamina, un bloqueador del ionoreceptor NMDA-glutamatérgico [John, 2019; Pochwat, Nowak y Szewczyk, 2019; Voleti y Duman, 2011] ha contribuido a esta teoría, sugiriendo que el tratamiento con antidepresivos ayuda a incrementar los contactos sinápticos a través de la vía mTOR, no sólo donde la neurogénesis se lleva a cabo, sino en cualquier parte del cerebro como la CPF [Castrén y Rantamäki, 2010; Doboszewska et al., 2017; Pilar-Cuéllar et al., 2014; Prins, Olivier y Korte, 2011], incrementando la síntesis de BDNF. Además, una potencial teoría para el mecanismo de acción farmacológico de la ketamina es que actúa preferentemente sobre los receptores NMDA en las interneuronas glutamatérgicas conocida como “teoría directa” ya que son más activas metabólicamente que las neuronas piramidales, esto permite que se aumente la probabilidad de mantener en estado abierto los receptores. Por otra parte, la “teoría indirecta” propone que la ketamina inicialmente bloquea a los receptores NMDA en las neuronas glutamatérgicas inhibitorias dando lugar a la desinhibición indirecta del Glu [Dale, Bang-Andersen y Sánchez, 2015; Duman et al., 2019]. La ACC es una de las regiones de mayor importancia para la acción de ketamina debido a la distribución de los receptores NMDA y AMPA [Amidfar et al., 2019]. Resultados similares fueron observados con el uso de agomelatina a corto plazo, mostrando el aumento de niveles de mRNA de BDNF en corteza prefrontal de modelos animales [Guardiola-Lemaitre et al., 2014].

A continuación (Figura 38), se describen las hipótesis de neurogénesis y neuroplasticidad:

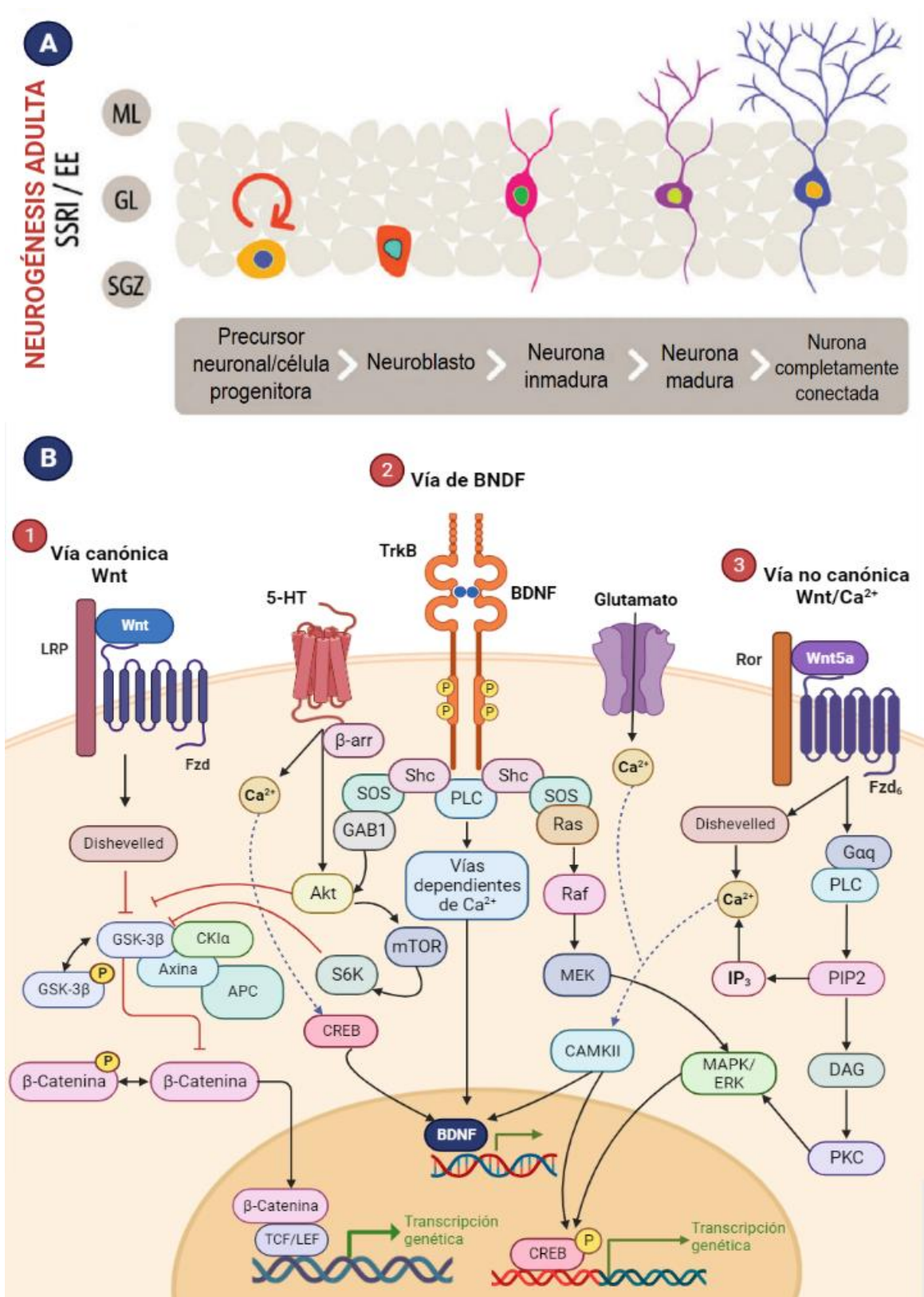


Figura 38: Hipótesis de neurogénesis y neuroplasticidad. A. Neurogénesis adulta. B. Entrecruzamiento de vías de señalización, canónica y no canónica de Wnt, así como BDNF durante

la neurogénesis y neurplasticidad en el cerebro. Tomado y modificado de Pilar-Cuéllar et al., 2014, Umemori et al., 2018, Villas-Boas et al., 2019 y Voleti y Duman, 2011. Creado con Biorender.com.

6.1.7.3 Hipótesis microbiota-inflamasoma

La relación entre la microbiota intestinal y el desarrollo de enfermedades metabólicas [De Clercq et al., 2017; Farzi et al., 2019], neurodegenerativas como Parkinson [Mulak y Bonaz, 2015] y Alzheimer [Kowalski y Mulak, 2019]; así como en desórdenes del estado del ánimo [Castañeda-Guillot, 2020; Dinan y Cryan, 2017; Farzi et al., 2019; Foster y McVey Neufeld, 2013; Zheng et al., 2016], especialmente en la depresión ha sido investigada en los últimos años [Averina et al., 2020; Du et al., 2020; Evrensel y Ceylan, 2015; Ohlsson et al., 2019; a), b) Rudzki y Maes, 2020].

La microbiota intestinal es de vital importancia para la homeostasis y salud del organismo, tanto en los seres humanos como en otros seres vivos, ya que su composición y funcionalidad está relacionada con la respuesta al estrés, factores ambientales, además de en la regulación del comportamiento y del estado de ánimo [Averina et al., 2020; Dinan y Cryan, 2017]. La composición de la microbiota intestinal varía a lo largo de la vida de los seres humanos, siendo en la infancia los filos *Actinobacteria* y *Proteobacteria* los predominantes [Gómez-Eguílaz et al., 2019], mientras que en la edad adulta está formada principalmente por *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, ocupando entre el 70 y el 75 % de la microbiota [Du et al., 2020; Foster y McVey Neufeld, 2013]. Se ha observado que estos últimos filos, en conjunto con *Actinobacteria* se encuentran desregulados en pacientes con TDM respecto a individuos sanos [Dinan y Cryan, 2017; Evrensel y Ceylan, 2015; Inserra et al., 2018], además la disminución de *Firmicutes* en individuos con depresión permitió discriminarlos de aquellos sin patología [Averina et al., 2020; Zheng et al., 2016]. El 15 % restante de la microbiota está formado por otros filos, entre ellos *Actinobacteria*, *Bifidobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia* [Du et al., 2020; Foster y McVey Neufeld, 2013], los cuales se han encontrado en distintas proporciones en pacientes con TDM y en modelos animales de depresión [Du et al., 2020; a) Rudzki y Maes, 2020].

Por lo anterior, se ha propuesto una teoría que involucra a la microbiota, haciendo énfasis en el eje microbiota-intestino-cerebro (MGBA, por sus siglas en inglés *microbiota-gut-brain axis*), el cual se basa en la comunicación bidireccional entre las bacterias intestinales y el sistema nervioso central (SNC), involucrando señalización neuronal a través del sistema nervioso entérico (SNE), endócrina y del sistema inmunológico (Figura 39) [Averina et al., 2020; Du et al., 2020; Farzi et al., 2019; Inserra et al., 2018]. Se ha observado que el MGBA está involucrado en la homeostasis energética, la regulación del sistema inmune, del comportamiento y la función cerebral [De Clercq et al., 2017]. Como se mencionó anteriormente, el SNE también está involucrado en esta teoría, ya que las neuronas sensoriales en el plexo mesentérico del SNE son el primer punto de contacto de la microbiota intestinal residente en el intestino, y son ellas las encargadas de la sinapsis en las neuronas motoras entéricas que regulan la motilidad [Foster y McVey Neufeld, 2013]. De igual forma, distintos estudios han evidenciado la relación entre el MGBA y los sistemas encargados de la neuroplasticidad [Farzi et al., 2019; Foster y McVey Neufeld, 2013], ya que la microbiota intestinal juega un papel importante en la maduración de la microglia, la neurogénesis, la regulación de la expresión de receptores a neurotransmisores y de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) [a) Rudzki y Maes, 2020]. El nervio vago, el principal nervio del sistema nervioso autónomo (SNA) también está presente en la señalización del MGBA, se encarga de percibir la respuesta inmune e inflamatoria. Las fibras vagales aferentes modulan regiones cerebrales encargadas del estado de ánimo y de la motivación como el hipotálamo y la amígdala, y su activación depende de citocinas proinflamatorias como IL-1 β y TNF- α [McCusker y Kelley, 2013; a) Rudzki y Maes, 2020]. Además, el nervio vago está influenciado por los metabolitos bacterianos producidos en el microbioma intestinal [Inserra et al., 2018].

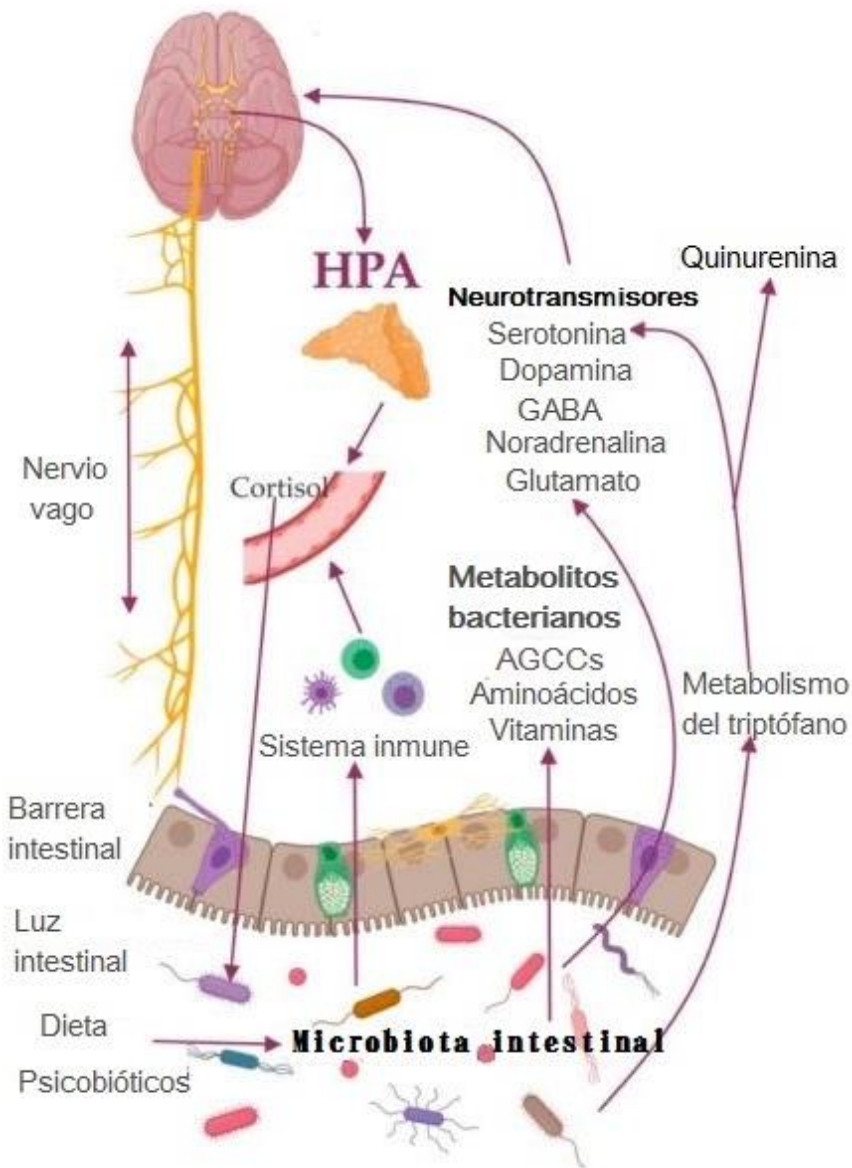


Figura 39: Eje microbiota-intestino-cerebro (MGBA). La microbiota intestinal es influenciada por factores externos como la dieta. La regulación del SNC puede ocurrir a través de la liberación de neurotransmisores vía TLR, que a su vez están involucrados en distintas vías de señalización o por la activación neural de circuitos de estrés mediante el nervio vago. Estos estímulos en conjunto con la liberación de citocinas por la activación del sistema inmune en una infección, por ejemplo, permiten modular la función del eje HPA en respuesta al estrés. El uso de psicobióticos, los cuales son probióticos o prebióticos que benefician la salud mental y pueden disminuir síntomas de patologías psiquiátricas se han usado como tratamiento novedoso en pacientes con depresión. SNC: Sistema nervioso central, TLR: Receptor tipo Toll, HPA: Eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal, AGCCs: Ácidos grasos de cadena corta. Tomado y modificado de Averina et al., 2020.

La microbiota genera distintos metabolitos bacterianos, incluidos neurotransmisores como serotonina, dopamina, GABA y acetilcolina, que se han utilizado como biomarcadores en pacientes con depresión, dado que intervienen en procesos de inmunomodulación, regulación del estado de ánimo, entre otros [Averina et al., 2020, Du et al., 2020]. Por ejemplo, cerca del 90 % de la serotonina producida en el organismo se genera en el intestino por las células enterocromafinas, células presentes en el epitelio del tracto digestivo, cuya función es regular la secreción y movilidad intestinal [Averina et al., 2020; Du et al., 2020]. Además, se ha reportado

que distintas bacterias como *Candida* spp, *Escherichia* spp, entre otros, que contienen la enzima triptófano descarboxilasa son capaces de tomar triptófano de la dieta para transformarlo en triptamina, indol, 5-HT y otros metabolitos a través de la vía de la quinurenina. Lo anterior corresponde a lo observado en pacientes deprimidos, es decir, una desregulación en el sistema serotoninérgico intestinal a través de la vía triptófano-quinurenina [Averina et al., 2020; Du et al., 2020; Farzi et al., 2019; b) Rudzki y Maes, 2020].

Por otra parte, otros metabolitos bacterianos importantes son los ácidos grasos de cadena corta (AGCCs): butirato, propionato y acetato, y en menor cantidad *iso*-butirato, valerato e *iso*-valerato, cuya obtención es a través de la fermentación de carbohidratos no digeribles, principalmente la fibra [Averina et al., 2020; Castañeda-Guillot, 2020; De Clercq et al., 2017; Dinan y Cryan, 2017]. Los AGCCs, tienen un papel muy importante para el MGBA, puesto que regulan la inmunidad adaptativa a través de mecanismos antiinflamatorios, mantienen la integridad de la barrera gastrointestinal evitando al mismo tiempo cambios en su permeabilidad y estimulan el desarrollo de la barrera hematoencefálica y la microglía [Farzi et al., 2019; Inserra et al., 2018; a), b) Rudzki y Maes, 2020]. Se ha observado que niveles bajos de AGCCs son característicos de la disbiosis de la microbiota, es decir, de la alteración en la composición bacteriana, que podría ser una de las causas de la inflamación presente en pacientes deprimidos [Averina et al., 2020].

Debido a que se conoce el papel de la microbiota intestinal en distintas patologías intestinales como síndrome de colon irritable, enfermedades autoinmunes o colonizaciones bacterianas, [Evrensel y Ceylan, 2015; Inserra et al., 2018; a) Rudzki y Maes, 2020], se ha demostrado que la microbiota puede desencadenar respuestas inflamatorias en respuesta a estímulos externos como la dieta o el estrés y en consecuencia aumentar la permeabilidad intestinal [a), b) Rudzki y Maes, 2020; Foster y McVey Neufeld, 2013] permitiendo el incremento en la translocación de diversas sustancias, incluyendo al lipopolisacárido (LPS) y otros factores antigénicos que pueden activar procesos inflamatorios mediados por macrófagos [Miller y Raison, 2016; Simeonova et al., 2020], molécula de acción inflamatoria de

las bacterias Gram negativas que ha sido reportada como responsable de síntomas depresivos a través de la regulación del SERT *in vivo* e *in vitro* [Schwamborn, Brown, y Haase, 2016; Zhao et al., 2015]; y alterar distintas rutas metabólicas [Averina et al., 2020; Du et al., 2020], incluyendo las mencionadas anteriormente. Un claro ejemplo en la depresión es la alta incidencia del síndrome de colon irritable en pacientes con TDM [Averina et al., 2020].

Para entender el mecanismo inflamatorio que involucra al MGBA, se ha propuesto la teoría microbiota-inflamasoma, la cual considera que la exposición de la microbiota intestinal al estrés físico y psicológico, así como a niveles elevados de moléculas proinflamatorias como el LPS, afecta las vías de señalización del nervio vago y del inflamasoma NLRP3, generando en consecuencia altos niveles de IL-1 β e IL-18, que no solo desregulan la función cerebral, sino que al ser un eje bidireccional también perjudica al microbioma intestinal promoviendo el desarrollo de síntomas depresivos [Inserra et al., 2018; Pitsillou et al., 2020; Zhang et al., 2013].

Los inflamasomas forman parte de la familia de receptores tipo NOD (por sus siglas en inglés *nucleotide binding and oligomerization domain-like*), son complejos proteicos formados por este receptor tipo NOD (NLR), el precursor procaspasa-1 que actúa como efector y la proteína adaptadora ASC [Alcocer-Gómez et al., 2016; Wang et al., 2016; Zhang, Sun et al., 2020]. Una de las funciones de los inflamasomas es la regulación de la necrosis inflamatoria o piroptosis de las células, la cual induce muerte celular bajo condiciones patológicas de estrés e inflamación [Wang et al., 2020; Zhang et al., 2015]. La piroptosis también puede ocurrir como respuesta a la exposición constante al LPS. Se han caracterizado tres tipos de inflamasomas en el SNC: NLRP1, NLRP2 y NLRP3 [Kaufmann et al., 2017; Zhang et al., 2020], siendo el inflamasoma NLRP3 el más estudiado. Éste es un sensor intracelular del sistema inmune, localizado principalmente en monocitos y macrófagos a nivel periférico y en la microglía y astrocitos en el SNC [Iwata, Ota y Duman, 2013; Zhang, Sun et al., 2020]; se activa en respuesta a patrones moleculares de reconocimiento a una gran variedad de patógenos (PAMPs) y al

daño celular (DAMPs), en consecuencia, regula la síntesis y liberación IL-1 β e IL-18 [Inserra et al., 2018; Kajitani et al., 2020; Wang et al., 2020]. El NLRP3 tiene una estructura tripartita, que consiste en un dominio de repeticiones ricas en leucina C-terminal (LRR por sus siglas en inglés), un centro de oligomerización de unión a nucleótidos (NACHT) y un dominio de pirina (PYD) [Iwata, Ota y Duman, 2013; Shao, Cao y Liu, 2018].

La activación del inflamasoma ocurre mediante dos vías de señalización (Figura 40), la primera a través de la señalización vía NF- κ B y la segunda mediante la oligomerización del NLRP3 y su unión a procaspasa-1 y a la proteína ASC, siendo un potente activador de esta última señal el ATP extracelular [Du, et al., 2016; Kaufmann et al., 2017; Zhang et al., 2020]. En células no estimuladas el NLRP3 presenta auto inhibición a través de la unión del dominio LRR al dominio NACHT, bloqueando la oligomerización y la unión de ASC y Caspasa-1 [Iwata, Ota y Duman, 2013]. Además, se ha observado que el inflamasoma se encuentra regulado por el receptor nuclear a estrógenos ER β (Figura 40), el cual actúa inhibiendo a NF- κ B y en consecuencia suprime la síntesis de IL-1 β e IL-18 principalmente en el hipocampo. Por lo anterior, la neuroinflamación en pacientes deprimidos contribuye a la depleción de estrógenos, y la disfunción ovárica a su vez da lugar a la activación de la microglía mediante el inflamasoma NLRP3 generando la inflamación del SNC [Wang et al., 2016; Xu et al., 2016].

Por otra parte, se ha observado que un importante activador del inflamasoma NLRP3 es el receptor purinérgico tipo 2X7 (P2X7) que responde a niveles elevados de ATP extracelular, el cual es liberado durante inflamación por plaquetas, leucocitos y células dañadas [Iwata, Ota y Duman, 2013; Kaufmann et al., 2017; Sharma y Akundi, 2019; Wang et al., 2020] y es considerado una señal de daño en hipocampo y CPF, puesto que es liberado por los astrocitos [Kajitani et al., 2020; Wang et al., 2020]. Otra ruta involucrada en la activación de los inflamasomas en el SNC es la vía de la quinurenina, la cual regula de forma positiva al NLRP2 en astrocitos y al NLRP3 en la microglía [Kaufmann et al., 2017; Zhang, Sun et al., 2020].

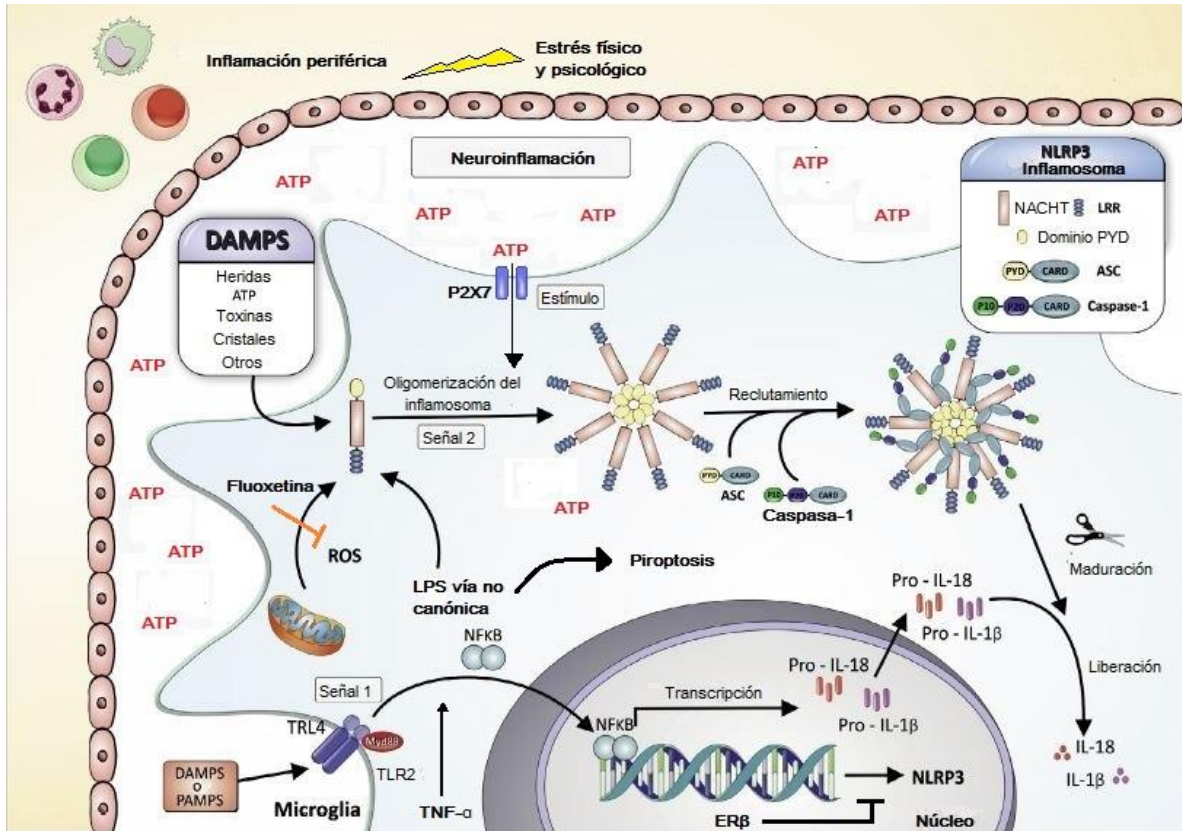


Figura 40: Señalización y regulación del inflamasoma. El inflamasoma NLRP3 se encuentra principalmente en la microglía del SNC. La activación del inflamasoma en condiciones fisiológicas ocurre por dos vías señalización, en primer lugar, el reconocimiento de DAMPs o PAMPs por los receptores TLR4 y TLR2 induce la señalización intracelular en la microglía, cuyo fin es la traslocación y transcripción del NF- κ B (Señal 1) al núcleo, dando lugar a la síntesis de los precursores pro-IL-18 y pro-IL-1 β . La segunda señal es activada por DAMPs, ROS, entre otros estímulos generados en respuesta a estrés físico, psicológico y biológico para alertar al sistema inmune de daño en el organismo, como el incremento de ATP extracelular, que inducen la oligomerización de los NLR seguida por el reclutamiento y activación de la proteína ASC y caspasa-1. Posteriormente el inflamasoma NLRP3 interviene en la maduración de IL-1 β e IL-18 para que sean liberadas de la célula como mediadores proinflamatorios. Una vía adicional no canónica que da lugar a la activación del inflamasoma es inducida por el lipopolisacárido de las bacterias Gram negativas, éste puede ser reconocido por el TLR4 o ingresar a la microglía directamente y desencadenar la piroptosis celular. Además, se ha observado que la desregulación mitocondrial aumenta la producción de ROS, los cuales también son un potente activador del inflamasoma. El NLRP3 presenta una autorregulación inducida por la unión del dominio LRR al dominio NACHT en células no estimuladas. Además, el ER β actúa como regulador de la función del inflamasoma al inhibir la señal 1, evitando la transcripción de NF- κ B y disminuyendo la síntesis de los precursores de citocinas. Sin embargo, cuando la exposición al estresor es prolongada o repetida, como ocurre en la depresión, el organismo no puede dar lugar a la homeostasis, por lo que el aumento de moléculas proinflamatorias mantiene una inflamación de bajo grado que exacerba los síntomas depresivos. SNC: Sistema nervioso central. DAMPs: Patrones moleculares asociados a daño. PAMPs: Patrones moleculares asociados a patógenos. ROS: Especies reactivas de oxígeno. Tomado y modificado de Kaufmann et al., 2017.

Diversos estudios han demostrado la activación del inflamasoma NLRP3 en pacientes deprimidos [Kaufmann et al., 2017], así mismo se ha observado que el

tratamiento con antidepresivos como fluoxetina y ketamina [Alcocer-Gómez et al., 2017; Du, et al., 2016; Li et al. 2019], así como con otros compuestos novedosos inhiben la activación del inflamasoma [Fu et al., 2019; Kajitani et al., 2020; Tong et al., 2020]. La participación de otros tipos de inflamasomas en el desarrollo de síntomas depresivos como el NLRP2 en astrocitos también se ha estudiado recientemente [Zhang, Sun et al., 2020].

La glía tiene un importante papel en esta teoría, debido a su interacción con el MGBA, por lo que se ha propuesto un nuevo eje involucrado en la fisiopatología de la depresión: el eje inmunológico microbiota-intestino-glía (MGIG), el cual hace énfasis en como los astrocitos, microglía y oligodendrocitos intervienen en la regulación de diversas rutas de señalización en el SNC y a nivel intestinal, incluyendo la neurogénesis, activación en respuesta a DAMPs y PAMPs, inflamación, permeabilidad, entre otros. En condiciones fisiológicas, la microbiota se encuentra en simbiosis con el ser humano y mantiene la homeostasis celular. Sin embargo, como se mencionó anteriormente el estrés crónico afecta a la microbiota, generando a largo plazo disbiosis y aumentando la permeabilidad intestinal y de la BHE a través de la activación de mastocitos CRH-dependiente, lo que da lugar al aumento en la translocación de metabolitos bacterianos y agentes estresores como el LPS generando la activación anormal de la respuesta inmune e inflamatoria, en la que se presenta una sobre reactividad de la glía característica de diversas patologías incluido el TDM [a), b) Rudzki y Maes, 2020].

6.1.7.4 Hipótesis purinérgica

El sistema de señalización purinérgica que comprende una gran variedad de receptores y enzimas que degradan el adenosin trifosfato (ATP) en adenosina e inosina, está involucrado en la regulación de la neurotransmisión en circunstancias tanto fisiológicas como el desarrollo neuronal, así como patológicas, incluyendo diferenciación y proliferación celular, inflamación, entre otros [Cheffer et al., 2018]. De igual forma, se ha observado su papel en desordenes del estado de ánimo como la depresión [Ortiz et al., 2015; Deussing y Artz, 2018]. Esta señalización esta mediada por la acción de nucleótidos y nucleósidos sobre los receptores

purinérgicos P1 (P1R) y P2 (P2R) [Ribeiro et al., 2019]. Los receptores P1 están acoplados a proteínas G y son activados por adenosina, presentándose los subtipos A1, A2A, A2B y A3 [Cheffer et al., 2018; Sharma y Akundi, 2019]. Mientras que los receptores P2 se subdividen en metabotrópicos (P2YR) y ionotrópicos (P2XR), cuyos ligandos son principalmente ATP, adenosin difosfato (ADP), uracil trifosfato (UTP), uracil difosfato (UDP) y glucosa-UDP [Cheffer et al., 2018; Ribeiro et al., 2019; Sharma y Akundi, 2019]. Los receptores ionotrópicos se presentan en trímeros de distintas subunidades P2X1-P2X7, éstos pueden ser homotrímeros o heterotrímeros, además, se encuentran en mayor cantidad en el SNC en comparación con los metabotrópicos [Cheffer et al., 2018; Ortiz et al., 2015].

En condiciones homeostáticas (Figura 41), el ATP es sintetizado en la mitocondria mediante la fosforilación oxidativa y es almacenado en el citoplasma donde es utilizado como molécula energética para el metabolismo celular, los niveles elevados de ATP intracelular son necesarios para la supervivencia de la célula; una parte del ATP citoplasmático es resguardado en vesículas junto a otros neurotransmisores [Sperlagh et al., 2012]. El ATP puede ser liberado al espacio extracelular en respuesta a la actividad neuronal fisiológica, la activación de los receptores presinápticos P2X aumentan la liberación de neurotransmisores debido a la entrada de calcio contribuyendo a la neuromodulación y a la regulación de la actividad en la microglía y astrocitos [Bartoli et al., 2020; Khakh y North, 2012]. La señalización del ATP es rápidamente finalizada por la acción de ectonucleotidasas, una familia de enzimas que se encarga de desfosforilar los nucleótidos de purina dando lugar a la formación de adenosina [Ribeiro et al., 2019; Sperlagh et al., 2012].

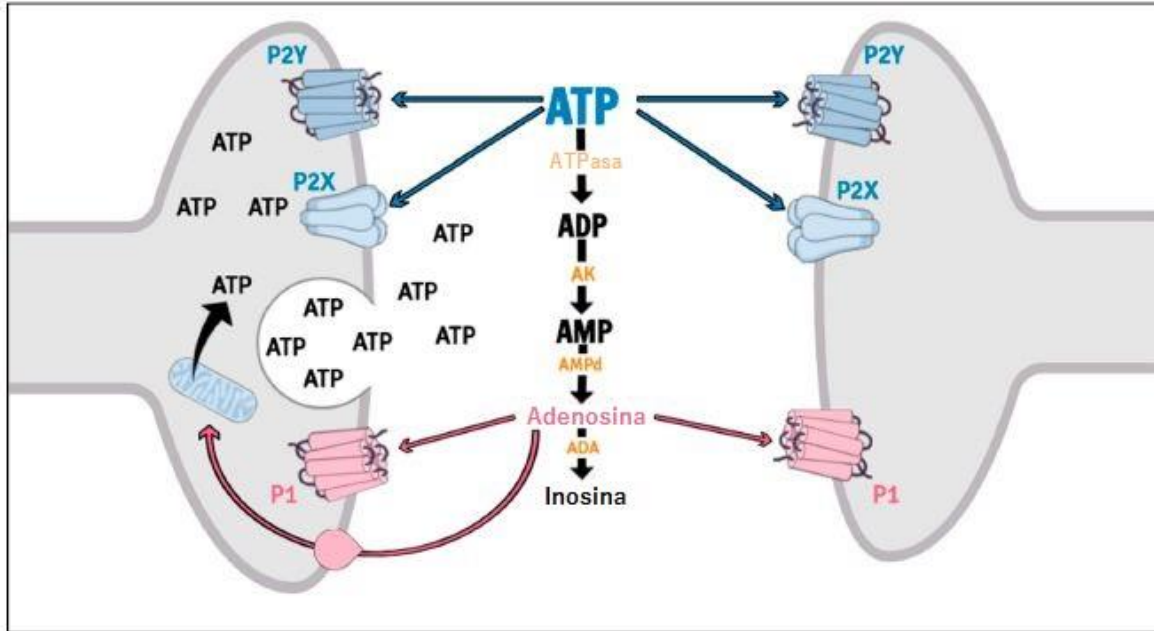


Figura 41: Sistema purinérgico. El ATP es producido en la mitocondria mediante fosforilación oxidativa para posteriormente permanecer en el citoplasma como molécula energética, es liberado al espacio extracelular debido a un estímulo fisiológico o patológico por medio de exocitosis, canales transmembranales o apoptosis celular. El ATP extracelular puede actuar sobre sus receptores P2 o ser rápidamente metabolizado en ADP, posteriormente en AMP para dar lugar a la adenosina. Las moléculas de adenosina a su vez interactúan sobre los receptores P1, las cuales pueden ser transportadas nuevamente al interior de la célula para su posterior transformación a ATP o seguir la ruta de las purinas degradándose en inosina por la enzima adenosin deaminasa (ADA). Tomado y modificado de Ribeiro et al., 2019.

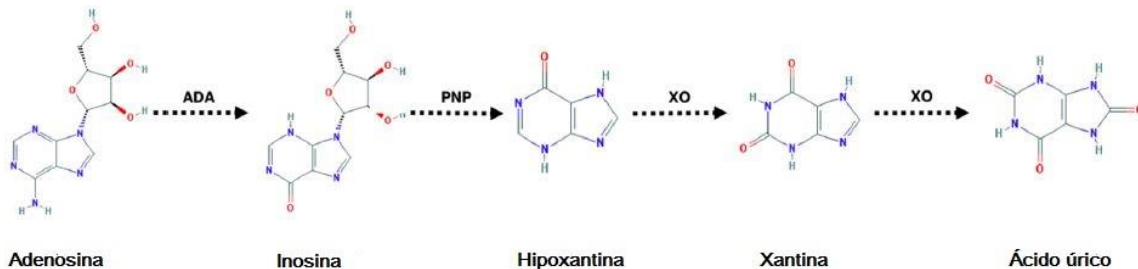


Figura 42: Catabolismo de las purinas. Después de su transformación de adenosina a inosina por la ADA, continúa la degradación de las purinas en hipoxantina y xantina hasta dar lugar al metabolito final: ácido úrico. Tomado y modificado de Bartoli et al., 2020.

La adenosina puede actuar sobre los receptores P1 o continuar su camino a la degradación por la enzima adenosin deaminasa (ADA) para dar lugar a inosina, la cual mediante catabolismo producirá como metabolito final ácido úrico (Figura 42). No obstante, niveles elevados de ATP extracelular liberados en respuesta a señales patológicas como hipoxia, hipoglicemia, isquemia, inflamación, estrés y daño celular actúan como DAMPs que son reconocidos tanto por los TLR como por los P2R

generando una activación permanente del sistema inmune [Deussing y Artz, 2018; Sperlagh et al., 2012].

De los receptores purinérgicos, es de especial interés para este trabajo el receptor P2X7, debido a su distribución y su importante papel tanto en patologías crónicas degenerativas como en el TDM. El receptor P2X7 es un canal catiónico activado por ligando dependiente de Ca^{2+} formado por 3 subunidades iguales, es decir, un homotrímero, cualidad que lo diferencia de otros receptores de la misma familia [Deussing y Artz, 2018; Sperlagh et al., 2012]. Se encuentra en la membrana de células inmunológicas de la línea hematopoyética, como monocitos, macrófagos, linfocitos y células dendríticas [Illes, Verkhratsky y Tang, 2019; Sperlagh et al., 2012], así como en el SNC, principalmente en la glía, incluyendo tanto a astrocitos, microglía y oligodendrocitos [Khakh y North, 2012], en los que regula en primer lugar la proliferación y en segundo lugar la apoptosis [Illes, Verkhratsky y Tang, 2019; Sperlagh et al., 2012]. Además, algunos estudios muestran su expresión en neuronas, cuya función aún no ha sido del todo elucidada [Wang et al., 2020]. Para su activación el P2X7 requiere de una proteína accesoria: panexina-1 [Khakh y North, 2012] y altas concentraciones de ATP (micromolar), que bajo condiciones fisiológicas no se consiguen. El P2X7 está involucrado en la regulación del sueño y del aprendizaje y memoria, por lo que se ha estudiado su papel en la liberación de neurotransmisores como glutamato en el hipocampo a través de las terminales nerviosas y de los astrocitos; GABA, 5-HT y noradrenalina, neuromoduladores como el NO y en la regulación de la vía de señalización del BDNF, entre otros, todos involucrados en la fisiopatología de la depresión [Ribeiro et al., 2019; Sperlagh et al., 2012]. Por lo tanto, se ha propuesto que el P2X7 en oligodendrocitos interviene en primer lugar mediante el control de la liberación y captura de neurotransmisores como 5-HT, Glu, GABA, NE y NO bajo condiciones de estrés; en segundo lugar la excesiva activación del receptor genera desmielinización y muerte celular de los oligodendrocitos mediada por Ca^{2+} ; finalmente, la eliminación genética del receptor P2X7 incrementa la producción del BDNF permitiendo observar un fenotipo antidepressivo [Zhou et al., 2021]

Como se mencionó anteriormente, bajo condiciones de inflamación aguda, crónica, estrés y daño celular se ha observado el incremento en los niveles de ATP extracelular, dando lugar a la sobre activación y expresión del receptor P2X7 en la microglía [Hong et al., 2020; Wang et al., 2020], en consecuencia, se inicia la cascada de señalización para la producción de IL-1 a través del inflamasoma NPLR3 que se describió a detalle en el apartado anterior. El uso de antagonistas del receptor P2X7 como el azul de Coomasie, ha mostrado prevenir el desarrollo de síntomas depresivos en roedores [Ribeiro et al., 2019; Yue et al., 2017], así como inhibir el comportamiento depresivo en ratas epilépticas y evitar la pérdida neuronal en el hipocampo [Hong et al., 2020]. Así mismo, estudios en ratones sin expresión del receptor P2X7 han generado un fenotipo antidepresivo de especial interés, ya que responden de mejor forma al tratamiento para el TDM [Bartoli et al., 2020].

También se ha documentado el papel de otros receptores purinérgicos en el TDM, entre ellos el P2X4, P2Y1, A1 y A2A [Sharma y Akundi, 2019], siendo los receptores A1 predominantes en el hipocampo, mientras que los A2A se encuentran en los ganglios basales [Huang et al, 2021]. La activación de los receptores A1 disminuye la liberación de serotonina en el hipocampo, mientras que la del receptor A2A produce el efecto contrario [Bartoli et al., 2020], por lo que se considera que presenta actividad antidepresiva y puede ser usado como blanco farmacológico [Burnstock, 2017; Cheffer et al., 2018]. Por otra parte, alteraciones en los niveles extracelulares de monoaminas también se han observado, considerándose el papel de los receptores P2X7, A1 y A2A en su regulación y por lo tanto en la depresión [Bartoli et al., 2020; Sperlagh et al., 2012]. Diversos polimorfismos en los receptores purinérgicos también han sido estudiados, como se mencionó en la teoría epigenética.

Finalmente, metabolitos del sistema purinérgico, por ejemplo, el ácido úrico se ha considerado como posible biomarcador para el diagnóstico del TDM [Bartoli et al., 2020; Huang et al, 2021]. Diversos estudios muestran una disminución de la concentración sérica de ácido úrico en pacientes deprimidos en comparación con personas sanas, dando lugar a una correlación negativa entre los síntomas

depresivos y los niveles de ácido úrico [Bartoli et al., 2018; Black et al., 2018; Li et al., 2019; Wen et al., 2012]. Debido a que el ácido úrico es un potente antioxidante, se considera que el alto estrés oxidativo en personas con depresión genera un gasto excesivo del metabolito en el intento de mantener la homeostasis [Meng et al., 2020], además la alteración en el catabolismo purinérgico puede ser otro contribuyente en la disminución del ácido úrico. De igual forma, se ha encontrado que el tratamiento con antidepresivos como fluoxetina y citalopram aumentaron los niveles séricos de ácido úrico en personas con TDM [Chaudhari et al., 2010]. Incluso se han observado diferencias significativas entre pacientes con trastorno bipolar y TDM, siendo los niveles de ácido úrico un buen marcador diferencial entre estas patologías [Meng et al., 2020].

6.1.7.5 Teoría de la transducción de señales sociales

Es una hipótesis de reciente aparición, con antecedentes basados en la relación entre el estrés, específicamente el causado por factores interpersonales, y el riesgo de desarrollar depresión. Indica que el estrés social regula el incremento de la actividad inflamatoria en el organismo, dando lugar al desarrollo de la depresión [Quinn et al., 2020; Raison, Lowry y Rook, 2010; Slavich e Irwin, 2014].

La propuesta de la Teoría de la transducción de señales sociales fue hecha por Slavich e Irwin en 2014, después de una extensa investigación acerca de cómo el estrés diario afecta al sistema inmune y desencadena una respuesta inflamatoria que está estrechamente relacionada con la depresión. Una de las bases en esta teoría es que el sistema inmunológico bajo condiciones inflamatorias crónicas causadas por un factor estresante externo genera una desregulación en la actividad del sistema nervioso simpático y en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). De igual forma se ve activada la función ancestral del sistema inmunológico denominada respuesta transcripcional conservada a la adversidad (CTRA), la cual responde a amenazas ambientales que pueden comprometer la integridad del ser humano (Figura 43). Sin embargo, esta activación a largo plazo puede incrementar el riesgo de presentar infecciones virales y patologías inflamatorias [Slavich e Irwin, 2014; Slavich y Sacher, 2019].



Figura 43: Respuesta transcripcional conservada a la adversidad. Tomado y modificado de Slavich e Irwin, 2014.

Por otra parte, otra de las bases de esta teoría recae en estudios previos que han demostrado que *eventos importantes de la vida* como la ruptura de una relación romántica o de amistad, pérdidas financieras significantes, el diagnóstico de enfermedades terminales, la muerte de personas cercanas o la pérdida de un trabajo son acompañados de agentes estresores que pueden dar lugar a desordenes cognitivos y la suspensión de los planes, metas y aspiraciones de una persona. Particularmente, los autores del estudio consideran a la pérdida interpersonal que involucra el rechazo social como el principal tipo de estrés emocional que aumenta el riesgo de desarrollar depresión, incluso tres veces más rápido cuando el rechazo social es intencional y causado por otra persona con quién se tenía una relación significativa. Así mismo, estos estresores sociales y algunos

otros como los conflictos sociales, aislamiento y la exclusión social causados principalmente por un bajo estado socioeconómico [Coulter et al., 2017; Roy y Campbell, 2013], están estrechamente relacionados con la regulación positiva de la actividad inflamatoria a nivel proteico, de señalización celular y en la expresión de genes, por ejemplo, se ha observado un polimorfismo en el promotor humano del *IL6* que regula los procesos inflamatorios en respuesta al estrés social [Slavich e Irwin, 2014; Tartter et al., 2015].

De la misma manera, los autores Slavich e Irwin resaltan el papel de la inflamación en la depresión como base para postular la teoría. La primera aproximación es la comorbilidad existente entre patologías proinflamatorias como asma, artritis reumatoide, síndrome metabólico, entre otras y la depresión. Además, diversos estudios han evidenciado un alto nivel de biomarcadores proinflamatorios en personas deprimidas al compararlas con aquellas sin depresión. Así mismo, se ha observado que estas moléculas proinflamatorias pueden preceder el desarrollo de la depresión. Finalmente, el sistema inmunológico juega un papel muy importante en el desarrollo de esta teoría, ya que está estrechamente relacionado con la respuesta proinflamatoria mediada por citocinas como IL-1, IL-6 y TNF- α , cuya desregulación desencadena síntomas neurovegetativos, así como cognitivos y afectivos particulares de la depresión [Slavich e Irwin, 2014].

Por lo anterior, Slavich e Irwin indican que la Teoría de la transducción de señales sociales (Figura 44) describe los mecanismos que convierten o *transductan*, experiencias del ambiente social externo al ambiente biológico interno en la fisiopatología de la depresión, señalando que se requiere tanto del ambiente estresor externo como de la vulnerabilidad cognitiva de una persona hacia esos factores para desarrollar un episodio depresivo. Además, remarcan que las vías en la transducción de señales sociales pueden iniciar de pensamientos simbólicos o anticipados, es decir, de situaciones o amenazas imaginarias que no han ocurrido o que nunca ocurrirán, pero que desencadenan una sensibilización neuroinflamatoria que compromete al organismo tiempo después de que la verdadera amenaza ha finalizado.

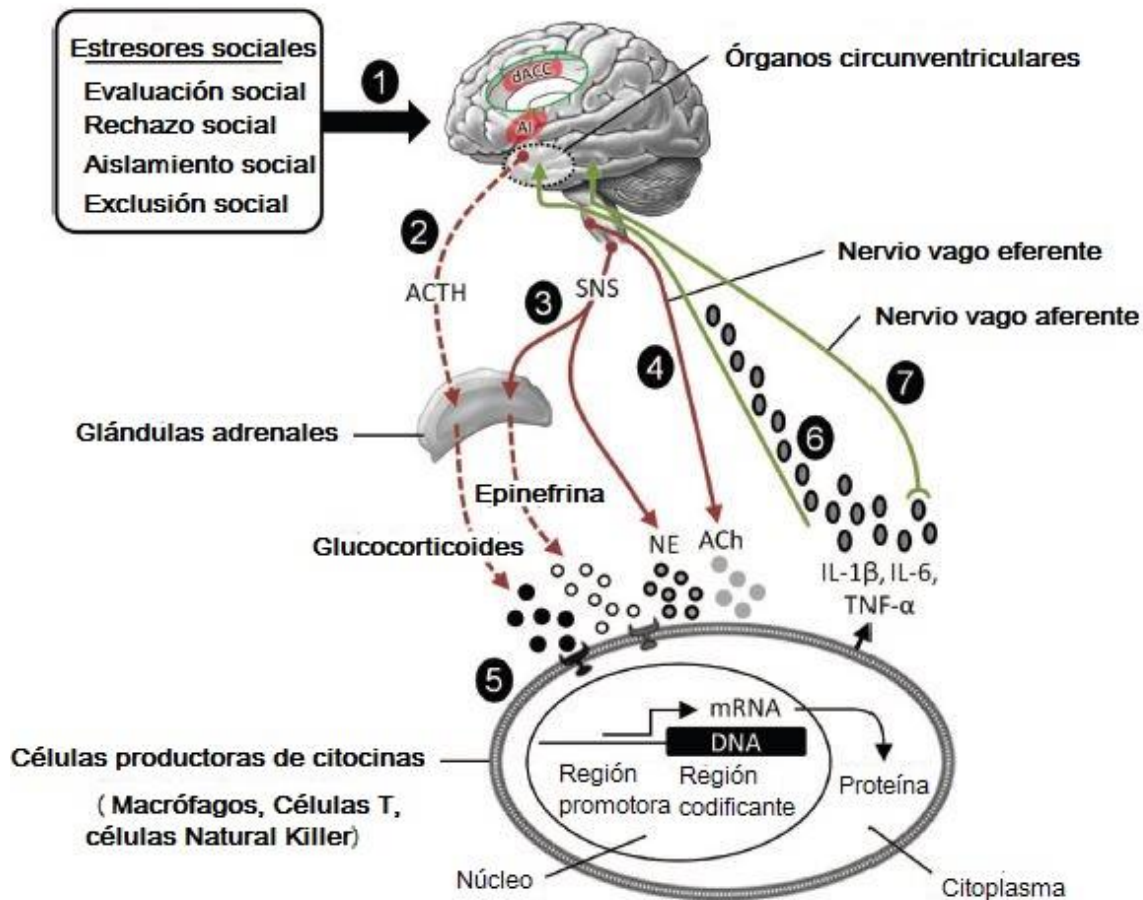


Figura 44: Teoría de la transducción de señales sociales. (1) Las experiencias sociales-ambientales que presenta un individuo (evaluación, rechazo, aislamiento y exclusión social, entre otras) son representadas de forma neuronal en los sistemas del cerebro que están relacionados con el dolor físico y social, que incluyen a la ínsula anterior (AI) y a la corteza cingulada anterior dorsal (dACC). Estas regiones presentan conexiones a áreas internas que tienen la capacidad de iniciar y regular la actividad inflamatoria a través de tres vías que incluyen (2) el eje HPA, (3) el Sistema Nervioso Simpático (SNS) y (4) el nervio vago eferente. (5) La activación de estas vías da lugar a la producción de glucocorticoides, epinefrina, noradrenalina (NE) y acetilcolina (ACh) que interactúan con sus receptores en las células productoras de citocinas. Mientras que los glucocorticoides y la ACh tienen un efecto antiinflamatorio, la epinefrina y la NE activan factores de transcripción (p.e. NF- κ B y proteína activadora 1 (AP1)) que se unen a secuencias reguladoras en cis- del ADN encargadas de incrementar la expresión de genes inflamatorios. El resultado posterior a la transcripción y traducción es la síntesis de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6 y TNF- α) cuya señalización induce alteraciones emocionales, cognitivas y del comportamiento que incluyen varios síntomas característicos de la depresión. Las citocinas pueden ejercer dichos efectos en el sistema nervioso central a través del (6) paso por la barrera hematoencefálica en ciertas regiones y (7) mediante la estimulación de las fibras del nervio vago aferente. ACTH: Hormona adrenocorticotrópica. Tomado y modificado de Slavich e Irwin, 2014.

Otros hallazgos que avalan esta teoría recaen en estudios en los que se muestra que el estrés a edad temprana, principalmente durante la niñez y el inicio de la adolescencia, aumenta el riesgo de una persona de desarrollar depresión a lo largo

de su vida, porque estos eventos promoverían la sensibilización del individuo al estrés y por lo tanto a un fenotipo proinflamatorio, es decir, el individuo tendría cambios cognitivos, biológicos y del comportamiento excesivos en respuesta al estrés durante situaciones adversas [Chaudhury et al., 2015; Kubera, et al., 2011; Slavich e Irwin, 2014]. La sensibilización al estrés también podría explicar la recurrencia de episodios depresivos o depresión crónica y por qué los desórdenes de ansiedad pueden preceder a los depresivos. Desde el punto de vista de la teoría de la transducción de las señales sociales, los factores genéticos, los rasgos de personalidad y las condiciones sociales-ambientales durante la niñez y adolescencia (Figura 45) juegan un papel muy importante en la formación de la respuesta neuroinflamatoria de un individuo al estrés, en la cual la inflamación, ansiedad y depresión están estrechamente relacionadas [Roy y Campbell, 2013; Slavich e Irwin, 2014].

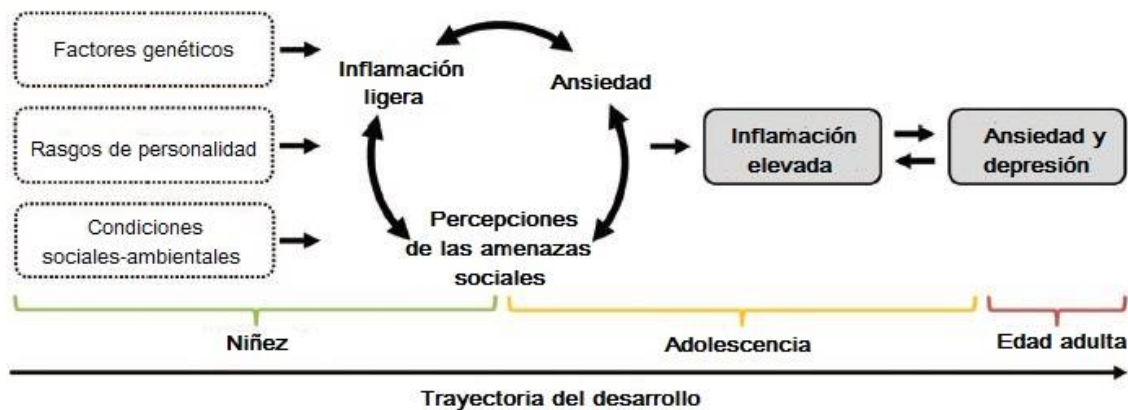


Figura 45: Hipótesis de la relación entre la inflamación, ansiedad y depresión. Tomado y modificado de Slavich e Irwin, 2014.

Slavich y Sacher en 2019 extendieron la teoría para identificar las causas de la mayor prevalencia del TDM en mujeres con respecto a hombres durante la pubertad y la adolescencia (Figura 46). La información revisada sugiere que la estrecha relación entre el estrés social y la inflamación son factores de riesgo en mujeres susceptibles a las fluctuaciones hormonales y por supuesto al desarrollo de síntomas depresivos. De hecho, las mujeres experimentan en mayor proporción distintos tipos de estresores sociales que desencadenan la actividad inflamatoria [Mitsushima, 2010; Slavich y Sacher, 2019], elevaciones de los niveles hormonales

en neuroinflamación, mayor reactividad del eje HPA ligada a estrógenos y aumento en la estimulación inflamatoria intracelular mediante la vía del estradiol (E2) [Fox y Lobo, 2019; Slavich y Sacher, 2019]. Así mismo, se ha observado que en la depresión postparto hay disminución de los niveles de las monoaminas causado por la depleción de estrógenos, indicando la influencia de las hormonas sexuales en la prevalencia de depresión dos veces mayor en mujeres que en hombres [Slavich y Sacher, 2019; Xu et al., 2016].

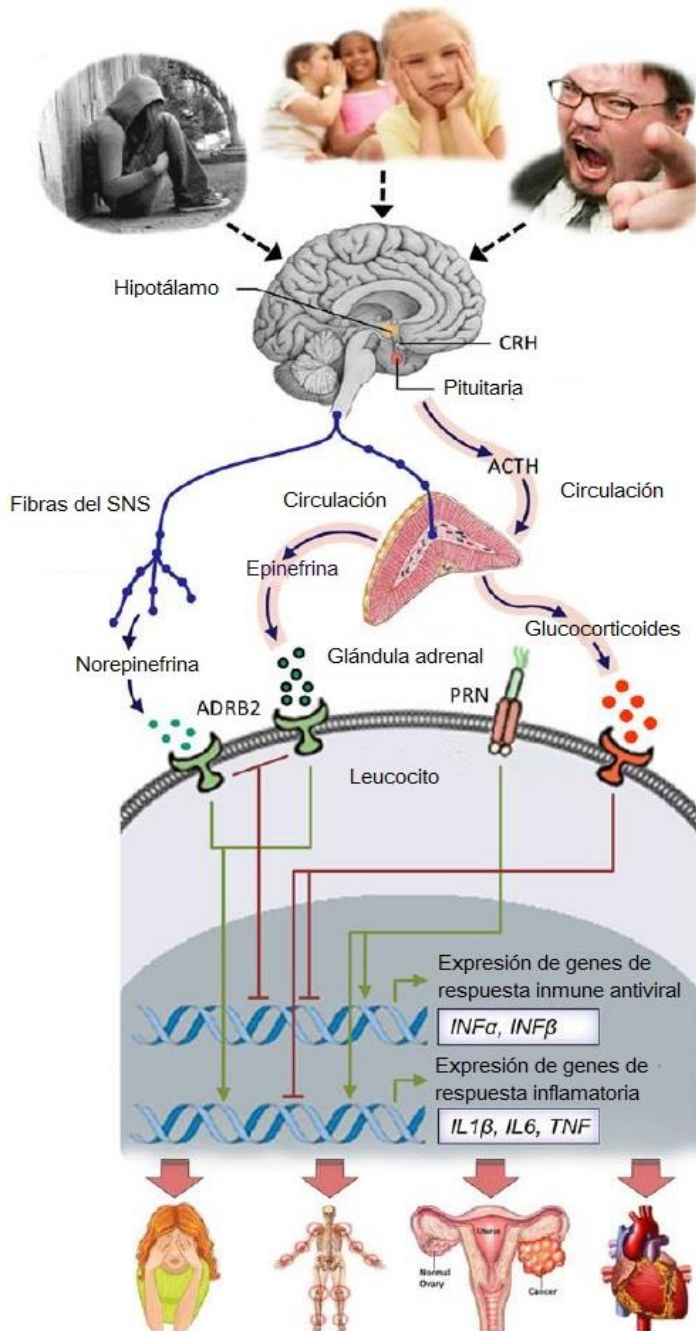


Figura 46: Papel de las hormonas sexuales en la Teoría de la transducción de señales sociales. Los eventos sociales adversos como conflictos, aislamiento, rechazo, entre otros, desencadenan respuestas biológicas a través de distintas vías de señalización, incluyendo la activación del eje HPA, el SNS y el nervio vago. Estas vías a su vez inducen la producción y liberación de moléculas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1 β , IL-6, TNF- α) que generan cambios a nivel sistémico, celular y molecular. Las hormonas sexuales se encargan de modular la respuesta a estímulos ambientales, por ejemplo, de forma defensiva o agresiva en situaciones de amenaza. De la misma forma, las hormonas sexuales también regulan (1) las cascadas de señalización internas en respuesta al miedo y al peligro, principalmente en regiones del cerebro ricas en receptores a neuroesteroides como la amígdala, corteza prefrontal e hipocampo. Además, influyen de forma directa e indirecta en los sistemas monoaminérgicos; (2) Modulan la reactividad del SNS y el eje HPA como respuesta al estrés psicosocial a través del aumento de cortisol e (3) influenciando la actividad de distintas señales de transducción que actúan directamente en la inmunidad innata y adaptativa, por ejemplo, la expresión de genes de respuesta inmune antiviral como IFN- γ y de respuesta inmune inflamatoria como los que codifican para las citocinas. Tomado y modificado de Slavich y Sacher, 2019.

Además de la información recopilada que respalda esta teoría, dos estudios en 2020 se han encargado de comprobarla. El primero realizado por Slavich y colaboradores es un estudio longitudinal en adolescentes femeninas con riesgo de psicopatologías, en el que se examinó como la exposición reciente al estrés cotidiano, así como la reactividad inflamatoria debida al estrés social están relacionadas con cambios en síntomas depresivos. Los resultados mostraron que la exposición al estrés interpersonal incrementa los niveles de citocinas proinflamatorias (IL-1 β y TNF- α), que a su vez aumenta la severidad de los síntomas depresivos. Sin embargo, no se encontró correlación alguna entre los niveles de IL-6 y el desarrollo de síntomas depresivos, ni tampoco cuando las adolescentes fueron expuestas a estrés no-interpersonal, aunque se presentará reactividad inflamatoria [Slavich et al., 2020]. El segundo estudio publicado por Quinn y colaboradores se realizó en una población de adultos sanos y busca probar que mientras mayor sea la respuesta inflamatoria inducida por estresores sociales, el número de síntomas depresivos aumentará de la misma forma. Además, incluye el control ejecutivo, el cual describe los procesos cognitivos que permiten a los individuos llevar a cabo tareas complejas como planeaciones y resolución de problemas. De acuerdo con lo anterior, Quinn y cols. relacionan la respuesta inflamatoria inducida por estresores sociales con el escaso control ejecutivo en situaciones de estrés agudo. Los resultados muestran que de acuerdo con la Teoría de la transducción de señales sociales existe una relación significativa entre los niveles de IL-6 después de la inducción de estrés social y la presencia de síntomas depresivos. De la misma forma, también se presenta mayor deterioro en el control ejecutivo asociado a un incremento de la actividad inflamatoria inducida por el estrés social, lo cual concuerda con la hipótesis sugerida por los autores [Quinn et al., 2020].

7 Discusión de resultados

La depresión es una patología heterogénea, de múltiple causalidad que involucra factores sociales, ambientales, psicológicos y biológicos; cuya prevalencia es mayor en mujeres y se puede presentar en conjunto con otras enfermedades, no solo mentales sino principalmente inflamatorias, aumentando su comorbilidad. El diagnóstico clínico del TDM puede realizarse de acuerdo con dos modelos, siendo el DSM-V el más utilizado. Aunque también es importante destacar el uso del CIE-10. Por otra parte, se ha observado que existe resistencia al tratamiento farmacológico, reincidencia incluso cuando se ha finalizado el tratamiento y carencia de antidepresivos que no sólo actúen sobre el sistema monoaminérgico como blanco terapéutico. Además, la salud mental es infravalorada en países en vías de desarrollo debido a la creencia de que una enfermedad sin causa aparente o generada por la mente no es una enfermedad real, estigmatizando los trastornos mentales o relacionados al estado de ánimo como “enfermedades de locos”. Sin embargo, los desórdenes mentales deben ser analizados y atendidos con suma importancia ya que pueden terminar en suicidio, como se ha observado en personas deprimidas o con TDM.

A nivel cerebral el sistema límbico juega un papel fundamental, siendo la corteza prefrontal, orbito frontal, los ganglios basales (estriado, VTA y NAcc), ACC, LHb, hipocampo y amígdala las principales regiones involucradas en la depresión, prueba de ello es la disminución en el volumen de la mayoría de estas áreas, pérdida de microglía o alteración en las conexiones y circuitos neuronales dando lugar a síntomas depresivos como la anhedonia. Además, se ha observado que en el hipocampo la región CA1 es la más susceptible al estrés. Para explicar la fisiopatología de la depresión se han propuesto diversas teorías desde los años 60. La primera fue la hipótesis de monoaminas la cual muestra todos los posibles blancos farmacológicos de los sistemas monoaminérgicos comenzando con los aminoácidos precursores de estos neurotransmisores: triptófano y tirosina, así como las enzimas que permiten su conversión a 5-HT, DA y NE, respectivamente. La participación de receptores, transportadores y otras enzimas reguladoras como la

MAO también juegan un papel importante en el desarrollo de la depresión, incluyendo su aumento, disminución, sensibilización o polimorfismos que relacionan esta teoría con la epigenética. Finalmente, los segundos mensajeros y factores de la transcripción comunes en las vías de señalización (AC, AMPc y CREB) participan de forma activa en la fisiopatología de la depresión. Por otra parte, la hipótesis corticotrófica involucra al eje HPA como principal regulador del estrés y como la primera línea de defensa en respuesta a amenazas, es importante destacar la participación de hormonas como CRH, ACTH, ADH y THS, así como glucocorticoides principalmente el cortisol, que además es fundamental en la regulación de los ciclos circadianos. Además, el papel del glutamato como neurotransmisor excitador del SNC y su relación con las monomanías, neurogénesis hipocampal, neuroplasticidad e incluso con minerales como zinc, permiten recopilar más información sobre su participación en la etiología de la depresión y su relación con otras teorías propuestas.

Es necesario recordar que el SNC es altamente susceptible al estrés oxidativo debido a la alta densidad de lípidos en el cerebro y a la presencia de metales de transición; los PUFAs, moléculas antiinflamatorias también se ven involucradas en la depresión, observándose niveles disminuidos de omega 3. Otro antioxidante como el óxido nítrico en bajas concentraciones también es importante por su papel como carroñero de radicales libres, moléculas sintetizadas a partir de factores estresantes, siendo el estrés psicosocial, biológico y experiencias adversas durante la infancia los que aumentan principalmente la predisposición de las personas a la depresión. De ahí surge la hipótesis del estrés oxidativo, la cual está estrechamente relacionada con las anomalías inmunológicas y la hipótesis de epigenética. El sistema inmunológico es una pieza central en la predisposición, desarrollo y mantenimiento de la depresión al ser un puente entre los factores externos y el organismo y actúa como mediador entre el cerebro y la periferia a través de la liberación de citocinas. Como se ha mencionado anteriormente, la inflamación crónica de baja intensidad (asociada a comorbilidad con sobrepeso, obesidad u otras patologías inflamatorias) aumenta la prevalencia de TDM generando la activación del sistema inmune de forma patológica. Por su parte la exposición a

estímulos ambientales (estrés) genera cambios en la expresión genética cuando el individuo es vulnerable. Diversas teorías inflamatorias se han propuesto desde el descubrimiento de los antidepresivos de primera generación, observándose que el estrés agudo y crónico activan la inmunidad innata, además existe el entrecruzamiento de la inmunidad innata con la adaptativa. Lo anterior coloca a la depresión como un factor importante de la susceptibilidad del sistema inmune a enfermedades, pérdida de su actividad o disminución en el número de linfocitos en la periferia. Adicionalmente, es importante mencionar que las citocinas son capaces de atravesar la BHE por medio de tres vías: celular, humoral y neuronal, siendo éstas las reguladoras de diversas rutas de señalización en la depresión, por ejemplo, vía de la quinurenina, eje HPA, circuitos neuronales, también contribuyen al desarrollo de “sickness behavior”, así como alteración en uniones estrechas que favorecen mayor permeabilidad por la BHE y pueden afectar a los neurotransmisores si llegan al cerebro por medio de la BHE, órganos circunventriculares o el nervio vago.

Por otra parte, a nivel genético en depresión se ha observado el entrecruzamiento de genes en rutas de neuroseñalización y del sistema inmune e inflamación, la teoría de epigenética brinda información acerca de los mecanismos epigenéticos involucrados, siendo la metilación del ADN, modificación de histonas y el posicionamiento de nucleosomas los de mayor importancia. Esta teoría ha permitido proponer a los DEPgenes o genes relacionados con TDM, el trastorno puede ser heredable en el 35 % de los casos y transgeneracional, además se ha observado que el riesgo incrementa cuando se transmite de madres a hijas. También se encontró que Glu tiene mayor importancia genéticamente en la regulación del TDM en comparación con las monoaminas, siendo las modificaciones en receptores a glucocorticoides o que los afectan las más importantes para la patología.

Finalmente, para explicar la relación entre la hipótesis del estrés oxidativo, la cual está estrechamente relacionada con las anomalías inmunológicas y la hipótesis de epigenética es importante señalar que a nivel cerebral la glía (macro y microglía) es el denominado “sistema inmune del SNC”, con los astrocitos como célula

predominante. El estrés, a través de DAMPs y PAMPs afectan a la microglía y está a su vez genera más estrés vía IL-1 β , activación del eje HPA, MHC II y BH₄, siendo este último el marcador final del estrés oxidativo celular, indicando que ROS y RNS se encuentran aumentados. Otra célula de vital importancia, aunque no tan estudiada, son los oligodendrocitos, células mielinizadoras que permiten el desarrollo cerebral y plasticidad, en pacientes con TDM se observa daño en proteínas paranodales y marcadores de proliferación oligodendrocítica.

Otra teoría mencionada en este trabajo es la teoría circadiana o de la desregulación del ciclo circadiano, la cual relaciona a Glu, el receptor 5-HT_{2C}, el cortisol y la melatonina en la regulación del ciclo sueño-vigilia (circadiano) en el núcleo supraquiasmático, las señales enviadas desde este núcleo se dirigen al tálamo e hipotálamo y posteriormente al resto del cuerpo por vía simpática, parasimpática y hormonal. Trastornos del sueño son un síntoma común en depresión, el sueño se divide en NREM y REM, siendo en este último donde más alteraciones se observan, principalmente la disminución del sueño de ondas lentas (SWS). La participación de melatonina en el ciclo circadiano ha permitido el desarrollo de antidepresivos como la agomelatina, que promueve el aumento de SWS actuando no solo sobre receptores M1 y M2, sino sobre 5-HT_{2C}. Además, existe una estrecha relación entre esta teoría y las teorías inflamatorias mencionadas anteriormente y la de monoaminas, al ser la melatonina producto de la vía del triptófano al igual que 5-HT y la quinurenina. La vía de la quinurenina es de vital importancia no solo por ser regulada por las citocinas, sino porque sus subproductos principalmente el ácido quinolínico deteriora las redes gliales y neuronales dando lugar a neurotoxicidad y estrés.

Otras teorías menos conocidas, pero también resumidas en este trabajo se describen a continuación. En primer lugar, se encuentran las hipótesis de neurogénesis y la hipótesis de neuroplasticidad, ambas fueron propuestas de forma separada, pero están estrechamente relacionadas, siendo la neurotrofina BDNF el puente entre ambas y también parte de una teoría predecesora: la teoría neurotrófica. La neurogénesis es un tipo de plasticidad neuronal y su teoría es

propuesta por resultados observados derivados de tratamientos antidepresivos, los cuales aumentan la neurogénesis hipocampal y aliviando los síntomas depresivos. Por su parte, la teoría de neuroplasticidad también involucra al hipocampo, al ser esta región donde se observó primero plasticidad. Es importante destacar que la plasticidad dependiente del hipocampo estudiada principalmente como LTP y LTD participan en la fisiopatología de la depresión y permite relacionar estas teorías con la desregulación del ciclo circadiano, la teoría de monoaminas y corticotrópica, por ejemplo, al observarse la LTP es favorecida durante la vigilia, mientras la LTD es inducida durante el sueño. Además, el BDNF es sensible al estrés, por lo que éste puede seguir considerándose común denominador con todas las teorías analizadas hasta el momento. En el caso de la teoría de monoaminas y corticotrópica, el BDNF participa en la regulación de neuronas serotoninérgicas, dopaminérgicas y glutamatérgicas.

Otra teoría revisada es la teoría microbiota-inflamasoma, la cual muestra cómo los mecanismos de regulación inflamatorios se ven afectados en respuesta al estrés físico, psicológico y biológico, lo que da como resultado una disbiosis intestinal, incrementando los metabolitos proinflamatorios e inhibiendo los antiinflamatorios. Además, al ser el MGBA un eje bidireccional, en patologías como el TDM, hay un aumento de la permeabilidad intestinal y de la BHE que exagera aún más la inflamación sistémica y por lo tanto la neuroinflamación y con ello la activación ininterrumpida del inflamasoma NLRP3 principalmente. Esta teoría está estrechamente relacionada con la hipótesis purinérgica, ya que el receptor purinérgico tipo 2X7 es un importante activador del inflamasoma NLRP3 y también con las teorías inflamatorias mencionadas con anterioridad al ser la vía de la quinurenina la que regula los inflasomas. La teoría purinérgica fue postulada al observar el papel del receptor P2X7 en TDM, al ser encontrado en la membrana de células inmunológicas y en el SNC principalmente la glía, y está estrechamente relacionado con vías de señalización de Glu, 5-HT, GABA, NE, NO y BDNF por mencionar algunos, puede ser considerado un posible blanco farmacológico. Esta teoría también incluye al catabolismo de las purinas y su relación con la depresión,

el ácido úrico, por ejemplo, se ha propuesto como biomarcador en la detección de la patología.

La última teoría revisada es la teoría de la transducción de señales sociales, siendo la de más recientemente propuesta. Esta teoría sugiere que el estrés social aumenta la actividad inflamatoria del organismo favoreciendo el desarrollo de la depresión, al no ser simplemente una teoría inflamatoria se decidió incluirla como otra teoría. Además, explica la relación entre el eje HPA (hipótesis corticotrópica), el sistema inmune, predisposición genética y por supuesto factores sociales como el principal desencadenante.

Averina y colaboradores recopilaron la siguiente tabla donde se muestran cómo se encuentran alterados los metabolitos en pacientes deprimidos. Con los resultados obtenidos en este trabajo se agregaron otros metabolitos y su participación en depresión.

Tabla 4: Biomarcadores alterados en depresión. Tomado y modificado de Averina et al., 2020.

Biomarcadores	Dirección del cambio	Referencia
4-HNE	Aumentado	Abuelezz, Hendawy y Magdy, 2017; Matchkov et al., 2015
5-HT _{1A}	Disminuido	Liu, Zhao y Guo, 2018
8-OHdG	Aumentado	Black et al., 2015; Lindqvist et al., 2017;
Ácido ascórbico	Disminuido	Bajpai et al., 2014
Ácido butírico	Disminuido	Bottiglieri et al., 2000
Ácido homovanílico	Disminuido	Leggio et al., 2013
Ácido propiónico	Disminuido	Skonieczna-Zydecka et al., 2018
Ácido quinolínico	Aumentado	Doboszewska et al., 2017; Jaglin et al., 2018; Steiner et al., 2011
Ácido quinurenico	Disminuido	Allen et al., 2018; Bryleva et al., 2017; Tang, Tang y Leonard, 2017
Ácido úrico	Disminuido	Bartoli et al., 2018; Black et al., 2018; Li et al., 2019
AGCCs	Disminuido	Averina et al., 2020
Akt	Disminuido	Pilar-Cuéllar et al., 2014

Carol García Olvera
TEORÍAS Y RUTAS INVOLUCRADAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

ATP	Aumentado	Deussing y Artz, 2018; Sperlagh et al., 2012
Autorreceptores $\alpha 2$	Aumentado	Liu, Zhao y Guo, 2018
BDNF	Disminuido	Guardiola-Lemaitre et al., 2014; Pilar-Cuéllar et al., 2014; Satyanarayanan et al., 2019
BH4	Disminuido	Ayano, 2016; Felger, 2016; Zahoor et al., 2018
Catalasa	Disminuida (Actividad enzimática) Aumentada (Concentración de la enzima)	Abuelezz, Hendawy y Magdy, 2017 Najjar et al., 2013
Células CNPasa+	Disminuido	Wang, Luo et al., 2020
Células NG2+	Disminuido	Edgar y Sibille, 2012
Ceruloplasmina	Disminuido	Bajpai et al., 2014
CNP1	Disminuido	Edgar y Sibille, 2012
Corticosterona	Aumentado	Bao, Meynen y Swaab, 2008; Bonilla-Jaime et al., 2010
Cortisol	Aumentado	Bao, Meynen y Swaab, 2008; Pitchot et al., 2005
CRH	Aumentado	Bao, Meynen y Swaab, 2008
Dopamina	Disminuido	Andrews et al., 2011; Brigitta, 2002; Heninger, 1996; Massart, 2012
Estrógeno	Disminuido	Wang et al., 2016; Xu et al., 2016
F2 isoprostanos	Aumentado	Black et al., 2015; Chung et al., 2013; Lindqvist et al., 2017
Fenilalanina	Disminuido	Maes, 2008; Ogawa et al., 2014
<i>Firmicutes</i>	Disminuido	Averina et al., 2020; Zheng et al., 2016
Folatos	Disminuido	Gawryluk et al., 2011
GABA	Disminuido	Szewczyk, Kubera, Nowak, 2011; Madeira et al., 2018

Carol García Olvera
TEORÍAS Y RUTAS INVOLUCRADAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

GDNF	Disminuido	Sharma, Soares et al., 2016; Wang et al., 2017
GFAP	Disminuido	Hodes et al., 2015; Meyer, 2017
GHS-Px	Disminuido	Wigner et al., 2018; Najjar et al., 2013
Glutamina	Disminuida	Valentine y Sanacora, 2009
Glutación total	Aumentado	Vargas-Visentin et al., 2020
GSH	Disminuido	Abuelezz, Hendawy y Magdy, 2017
GSK-3 β	Disminuido	Pilar-Cuéllar et al., 2014
IFN- γ	Aumentado	Maes, 2008; Satyanarayanan et al., 2019
IGF-1	Aumentado	Sharma, Soares et al., 2016
IL-18	Aumentado	Wang et al., 2016
IL-1 β	Aumentado	Maes, 2008; Satyanarayanan et al., 2019; Slavich et al., 2020
IL-6	Aumentado	Lindqvist et al., 2017; Maes, 2008; Satyanarayanan et al., 2019
Indol	Aumentado	Skonieczna-Zydecka et al., 2018
L-glutamato	Aumentado	Jun et al., 2014; Prins, Olivier y Korte, 2011; Szewczyk, Kubera, Nowak, 2011
MDA	Aumentado	Abuelezz, Hendawy y Magdy, 2017; Matchkov et al., 2015
Melatonina	Disminuida	De Bodinat et al., 2010; Frey et al., 2012
miARN-134	Disminuido	Zhang, Liu et al., 2020
miARN-135	Disminuido	Lopez, Kos y Turecki, 2018
miARN-16	Disminuido	Lopez, Kos y Turecki, 2018
Nitritos	Disminuido	Bajpai et al., 2014
NMDAR	Disminuido	Vargas-Visentin et al., 2020
nNOS	Disminuido	Amidfar et al., 2019

Carol García Olvera
TEORÍAS Y RUTAS INVOLUCRADAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

Noradrenalina	Disminuido	Andrews et al., 2011; Brigitta, 2002; Heninger, 1996; Massart, 2012; Montoya et al., 2016
Proteína C Reactiva	Aumentado	Miller y Raison, 2016; Valkanova, Ebmeier y Allan, 2013
PUFAS	Disminuido	Husted y Bouzinova, 2016; Su, 2015
Quinurenina	Aumentada	Allen et al., 2018; Coplan et al., 2014; Maes et al., 2019; Raedler, 2011; Réus et al. 2015
RNS	Aumentado	Abuelezz, Hendawy y Magdy, 2017; Wen et al., 2012
ROS	Aumentado	Abuelezz, Hendawy y Magdy, 2017; Wen et al., 2012
Serina, cistationina, arginina, prolina, valina, tirosina	Disminuido	Nagasawa et al., 2012
Serotonina	Disminuido	Andrews et al., 2011; Brigitta, 2002; Heninger, 1996; Massart, 2012
SERT	Disminuido	Chopra, Kumar y Kuhad, 2011
SOD	Disminuida (Fase crónica)	Bajpai et al., 2014; Fu et al., 2019
SOD	Aumentada (Fase aguda)	Kodydková et al., 2009; Tsai y Huang, 2016
TNF- α	Aumentado	Lindqvist et al., 2017; Maes, 2008; Satyanarayanan et al., 2019; Slavich et al., 2020
Triptófano	Disminuido	Maes, 2008; Ogawa et al., 2014
TrkB	Disminuido	Malki et al., 2012; Pilar-Cuéllar et al., 2014
TRYCATs	Aumentado	Maes et al., 2009
VEGF	Disminuido	Pilar-Cuéllar et al., 2014

Carol García Olvera
TEORÍAS Y RUTAS INVOLUCRADAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

VEGF	Aumentado (mRNA) Disminuido	Tang, Tang y Leonard, 2017 Pilar-Cuéllar et al., 2014
Zinc	Disminuido	Szewczyk, Kubera, Nowak, 2011
β catenina	Disminuido	Pilar-Cuéllar et al., 2014

8 Conclusiones

Teoría unificada sobre la depresión

Este trabajo recopiló información sobre todas las teorías propuestas en la fisiopatología de la depresión permitiendo describir seis teorías principales de las que se derivan trece teorías secundarias y otras seis teorías adicionales, dando un total de 25 teorías propuestas desde el desarrollo de los antidepresivos de primera generación.

1. Hipótesis de monoaminas
 - 1.1. Hipótesis catecolaminérgica
2. Hipótesis corticotrópica
 - 2.1. Hipótesis de hipercortisolemia
 - 2.2. Teoría de depresión del NMDA
 - 2.3. Hipótesis del circuito neuronal extenso 5-HT/Glu/GABA
3. Hipótesis del estrés oxidativo
 - 3.1. Hipótesis de disfunción mitocondrial metabólica intracelular
4. Hipótesis de epigenética
5. Teoría de la desregulación del ciclo circadiano (Teoría circadiana)
6. Anormalidades inmunológicas
 - 6.1. Hipótesis inflamatoria y neurodegenerativa (I&ND)
 - 6.2. Hipótesis de macrófagos
 - 6.3. Hipótesis de monocitos-linfocitos T
 - 6.4. Hipótesis inflamatoria de la depresión
 - 6.5. Hipótesis de infección-defensa
 - 6.6. Hipótesis de ansiedad-depresión
 - 6.7. Teoría “viejos amigos”
 - 6.8. Teoría PATHOS-D o Defensa Huésped-Patógeno
7. Otras teorías
 - 7.1. Hipótesis de neurogénesis
 - 7.2. Hipótesis de neuroplasticidad
 - 7.2.1. Hipótesis de las neurotrofinas o neurotrófica

7.3. Hipótesis microbiota-inflamasoma

7.4. Hipótesis purinérgica

7.5. Teoría de la transducción de señales sociales

Estas 25 teorías interrelacionan 4 ejes a nivel sistémico, 4 sistemas, 4 circuitos neuronales y casi 40 rutas de señalización molecular, es importante destacar que para aproximaciones a nivel genético Jia y cols. presentaron detalladamente 12 vías significativamente enriquecidas con DEPgenes, entre ellas: la señalización de los receptores de serotonina y dopamina, activación de PXR/RXR, señalización de CREB en neuronas y el metabolismo del triptófano. De igual forma evaluaron el entrecruzamiento de las vías de señalización, mientras que Ma y cols., también evidenciaron la participación de rutas de señalización de MAPK, sinapsis GABAérgica y dopaminérgica, vía apoptótica, autofagia, interacción de receptores citocinas-citocinas.

Como otros autores han mencionado en la última década, en lugar de proponer teorías por separado para la fisiopatología de la depresión, sería más conveniente establecer una teoría unificada para explicar dicha patología y permitir el desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, así como nuevos blancos terapéuticos.

9 Referencias

- Aboul-Fotouh, S., Habib, M., Asaad, T., Kassim, S. K., & Ghanem, M. H. (2018). Behavioral effects of toll-like receptor-4 antagonist 'eritoran' in an experimental model of depression: role of prefrontal and hippocampal neurogenesis and γ -aminobutyric acid/glutamate balance. *Behavioural pharmacology*, 29(5), 413-42
- Abuelezz, S. A., Hendawy, N., & Magdy, Y. (2017). Targeting oxidative stress, cytokines and serotonin interactions via indoleamine 2, 3 dioxygenase by coenzyme Q10: role in suppressing depressive like behavior in rats. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 12(2), 277-291.
- Albert, P. R., Le François, B., & Vahid-Ansari, F. (2019). Genetic, epigenetic and posttranscriptional mechanisms for treatment of major depression: the 5-HT1A receptor gene as a paradigm. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 44(3), 164.
- Alcocer-Gómez, E., Casas-Barquero, N., Williams, M. R., Romero-Guillena, S. L., Cañadas-Lozano, D., Bullón, P., Sánchez-Alcazar, J. A., Navarro-Pando, J. M., & Cordero, M. D. (2017). Antidepressants induce autophagy dependent-NLRP3-inflammasome inhibition in Major depressive disorder. *Pharmacological research*, 121, 114-121.
- Alcocer-Gómez, E., Ulecia-Morón, C., Marín-Aguilar, F., Rybkina, T., Casas-Barquero, N., Ruiz-Cabello, J., Ryffel, B., Apetoh, L., Ghiringhelli, F., Bullón, P., Sánchez-Alcazar, J. A., Carrión, A. M., & Cordero, M. D. (2016). Stress-induced depressive behaviors require a functional NLRP3 inflammasome. *Molecular neurobiology*, 53(7), 4874-4882.
- Alexopoulos, G. S., & Morimoto, S. S. (2011). The inflammation hypothesis in geriatric depression. *International journal of geriatric psychiatry*, 26(11), 1109-1118.
- Allen, A. P., Naughton, M., Dowling, J., Walsh, A., O'Shea, R., Shorten, G., Scott, L., McLoughlin, D. M., Cryan, J. F., Clarke, G. & Dinan, T. G. (2018). Kynurenine pathway metabolism and the neurobiology of treatment-resistant depression: Comparison of multiple ketamine infusions and electroconvulsive therapy. *Journal of Psychiatric Research*, 100, 24-32.
- Altshuler, L. L., Abulseoud, O. A., Foland-Ross, L., Bartzokis, G., Chang, S., Mintz, J., Hellemann, G. & Vinters, H. V. (2010). Amygdala astrocyte reduction in subjects with major depressive disorder but not bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 12(5), 541-549.
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *BMC Med*, 17, 133-137.
- Amidfar, M., Woelfer, M., Reus, G. Z., Quevedo, J., Walter, M., & Kim, Y. K. (2019). The role of NMDA receptor in neurobiology and treatment of major depressive disorder: evidence from translational research. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 94, 109668.
- Ämmälä, A. J., Urrila, A. S., Lahtinen, A., Santangeli, O., Hakkarainen, A., Kantojärvi, K., ... & Paunio, T. (2019). Epigenetic dysregulation of genes related to synaptic long-term depression among adolescents with depressive disorder and sleep symptoms. *Sleep Medicine*, 61, 95-103.
- Anders, S., Tanaka, M., & Kinney, D. K. (2013). Depression as an evolutionary strategy for defense against infection. *Brain, behavior, and immunity*, 31, 9-22.
- Andersen, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss, T., & O'Keefe, J. (Eds.). (2006). *The hippocampus book*. Oxford university press.

Carol García Olvera
TEORÍAS Y RUTAS INVOLUCRADAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

Andrews, P., Kornstein, S., Halberstadt, L., Gardner, C., & Neale, M. C. (2011). Blue again: perturbational effects of antidepressants suggest monoaminergic homeostasis in major depression. *Frontiers in psychology*, 2, 159.

Antonijevic, I. A., Murck, H., Frieboes, R. M., Uhr, M., & Steiger, A. (2003). On the role of menopause for sleep-endocrine alterations associated with major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 28(3), 401-418.

Arias-Carrión, O., Olivares-Bañuelos, T., & Drucker-Colín, R. (2007). Neurogénesis en el cerebro adulto. *Rev Neurol*, 44(9), 541-50.

Artigas, F. (2013). Serotonin receptors involved in antidepressant effects. *Pharmacology & therapeutics*, 137(1), 119-131.

Aubrecht, T. G., Weil, Z. M., & Nelson, R. J. (2014). Melatonin treatment during early life interacts with restraint to alter neuronal morphology and provoke depressive-like responses. *Behavioural brain research*, 263, 90-97.

Averina, O. V., Zorkina, Y. A., Yunes, R. A., Kovtun, A. S., Ushakova, V. M., Morozova, A. Y., Kostyuk, G. P., Danilenko, V. N., & Chekhonin, V. P. (2020). Bacterial Metabolites of Human Gut Microbiota Correlating with Depression. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 9234.

Avila-Luna, A., & Bueno-Nava, A. (2014). Los ganglios basales: la participación dopaminérgica estriatal. *Investigación en discapacidad*, 3(1), 19-24.

Ayano, G. (2016). Dopamine: receptors, functions, synthesis, pathways, locations and mental disorders: review of literatures. *J Ment Disord Treat*, 2(120), 2.

Bajpai, A., Verma, A. K., Srivastava, M., & Srivastava, R. (2014). Oxidative stress and major depression. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 8(12), CC04.

Bakunina, N., Pariante, C. M., & Zunszain, P. A. (2015). Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression. *Immunology*, 144(3), 365-373.

Bao, A. M., Meynen, G., & Swaab, D. F. (2008). The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain research reviews*, 57(2), 531-553.

Bartoli, F., Burnstock, G., Crocamo, C., & Carrà, G. (2020). Purinergic signaling and related biomarkers in depression. *Brain sciences*, 10(3), 160.

Bartoli, F., Trotta, G., Crocamo, C., Malerba, M. R., Clerici, M., & Carrà, G. (2018). Antioxidant uric acid in treated and untreated subjects with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 268(2), 119-127.

Belujon, P., & Grace, A. A. (2017). Dopamine system dysregulation in major depressive disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(12), 1036-1046.

Bennabi, D., Yroni, A., Charpeaud, T., Genty, J. B., Destouches, S., Lancrenon, S., Allaili, N., Bellivier, F., Bougerol, T., Camus, V., Doumy, O., Dorey, J. M., Haesebaert, F., Holtzmann, J., Lançon, C., Lefebvre, M., Moliere, F., Nieto, I., Rabu, C., ... & Doumy, O. (2019). Clinical guidelines for the management of depression with specific comorbid psychiatric conditions French recommendations from experts (the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental). *BMC psychiatry*, 19(1), 50.

- Bennett, M. R. (2011). The prefrontal–limbic network in depression: Modulation by hypothalamus, basal ganglia and midbrain. *Progress in neurobiology*, 93(4), 468-487.
- Benjet, C., Albor, Y. C., Bocanegra, E. S., Borges, G., Méndez, E., Casanova, L., & Medina-Mora, M. E. (2020). Incidence and recurrence of depression from adolescence to early adulthood: A longitudinal follow-up of the Mexican Adolescent Mental Health Survey. *Journal of affective disorders*, 263, 540-546.
- Bewernick, B. H., & Schlaepfer, T. E. (2013). Chronic depression as a model disease for cerebral aging. *Dialogues in clinical neuroscience*, 15(1), 77.
- Bilici, M., Efe, H., Köroğlu, M. A., Uydu, H. A., Bekaroğlu, M., & Değer, O. (2001). Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *Journal of affective disorders*, 64(1), 43-51.
- Black, C. N., Bot, M., Scheffer, P. G., Cuijpers, P., & Penninx, B. W. (2015). Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 164-175.
- Black, C. N., Bot, M., Scheffer, P. G., Snieder, H., & Penninx, B. W. (2018). Uric acid in major depressive and anxiety disorders. *Journal of affective disorders*, 225, 684-690.
- Bonilla-Jaime, H., Retana-Marquez, S., Arteaga-Silva, M., Hernandez-Gonzalez, M., & Vazquez-Palacios, G. (2010). Circadian activity of corticosterone in an animal model of depression: response to muscarinic cholinergic stimulation. *Physiology & behavior*, 100(4), 311-315.
- Bora, E., Fornito, A., Pantelis, C., & Yücel, M. (2012). Gray matter abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Journal of affective disorders*, 138(1-2), 9-18.
- Borges, G., Orozco, R., Benjet, C., & Medina-Mora, M. E. (2010). Suicidio y conductas suicidas en México: retrospectiva y situación actual. *Salud pública de México*, 52(4), 292-304.
- Bowley, M. P., Drevets, W. C., Öngür, D., & Price, J. L. (2002). Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biological psychiatry*, 52(5), 404-412.
- Brady, S. (2011). *Basic neurochemistry: principles of molecular, cellular, and medical neurobiology*. Academic press.
- Brigitta, B. (2002). Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues in clinical neuroscience*, 4(1), 7
- Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Nazeer, A., Adil, J., Khan, S., Staib, L. H., & Charney, D. S. (2002). Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biological psychiatry*, 51(4), 273-279.
- Brenner, G. M., & Stevens, C. W. (2019). *Farmacología básica* (Quinta ed.). Barcelona, España: Elsevier.
- Bromek, E., Haduch, A., Golembiowska, K., & Daniel, W. A. (2011). Cytochrome P450 mediates dopamine formation in the brain in vivo. *Journal of neurochemistry*, 118(5), 806-815.
- Bunney, W. E., & Davis, J. M. (1965). Norepinephrine in depressive reactions: A review. *Archives of General Psychiatry*, 13(6), 483-494.

Buot, A., & Yelnik, J. (2012). Functional anatomy of the basal ganglia: limbic aspects. *Revue neurologique*, 168(8-9), 569-575.

Burnstock, G. (2017). Purinergic signalling: therapeutic developments. *Frontiers in pharmacology*, 8, 661.

Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C., & MacQueen, G. M. (2004). Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 161(4), 598-607.

Capuron, L., Lasselin, J., & Castanon, N. (2017). Role of adiposity-driven inflammation in depressive morbidity. *Neuropsychopharmacology*, 42(1), 115-128.

Cardinali, D. P. (2017). *Autonomic nervous system: basic and clinical aspects*. Springer.

Castañeda Guillot, C. (2020). Microbiota intestinal y trastornos del comportamiento mental. *Revista Cubana de Pediatría*, 92(2).

Castrén, E. (2013). Neuronal network plasticity and recovery from depression. *JAMA psychiatry*, 70(9), 983-989.

Castrén, E., & Rantamäki, T. (2010). The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: reactivation of developmental plasticity. *Developmental neurobiology*, 70(5), 289-297.

Castro-Sierra, E., Chico Ponce de León, F., Gordillo Domínguez, L. F., & Portugal Rivera, A. (2007). Neurotransmisores del sistema límbico. Hipocampo, GABA y memoria. Primera parte. *Salud mental*, 30(4), 7-15.

Castro-Sierra, E., Chico Ponce de León, F., & Portugal Rivera, A. (2005). Neurotransmisores del sistema límbico. I. Amígdala. Primera parte. *Salud mental*, 28(6), 27-32.

Castro-Sierra, E., Chico Ponce de León, F., & Portugal Rivera, A. (2006). Neurotransmisores del sistema límbico. Amígdala. Segunda parte. *Salud mental*, 29(1), 51-55.

Catani, M., Dell'Acqua, F., & De Schotten, M. T. (2013). A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1724-1737.

Champney, T. H. (2015). *Essential clinical neuroanatomy*. John Wiley & Sons.

Chaudhari, K., Khanzode, S., Dakhale, G., Saoji, A., & Sarode, S. (2010). Clinical correlation of alteration of endogenous antioxidant-uric acid level in major depressive disorder. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 25(1), 77-81.

Chaudhury, D., Liu, H., & Han, M. H. (2015). Neuronal correlates of depression. *Cellular and molecular life sciences*, 72(24), 4825-4848.

Chen, L., Wang, Y., Niu, C., Zhong, S., Hu, H., Chen, P., Zhang, S., Chen, G., Deng, F., Lai, S., Wang, J., Huang, L., & Huang, R. (2018). Common and distinct abnormal frontal-limbic system structural and functional patterns in patients with major depression and bipolar disorder. *NeuroImage: Clinical*, 20, 42-50.

Cheng, W., Rolls, E. T., Qiu, J., Xie, X., Lyu, W., Li, Y., Huang, C. C., Yang, A. C., Tsai, S. J., Lyu, F., Zhuang, K., Lin, C. P., Xie, P., & Feng, J. (2018). Functional connectivity of the human

Carol García Olvera
TEORÍAS Y RUTAS INVOLUCRADAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

amygdala in health and in depression. *Social cognitive and affective neuroscience*, 13(6), 557-568.

Chenu, F., El Mansari, M., & Blier, P. (2013). Electrophysiological effects of repeated administration of agomelatine on the dopamine, norepinephrine, and serotonin systems in the rat brain. *Neuropsychopharmacology*, 38(2), 275-284.

Chung, C. P., Schmidt, D., Stein, C. M., Morrow, J. D., & Salomon, R. M. (2013). Increased oxidative stress in patients with depression and its relationship to treatment. *Psychiatry research*, 206(2-3), 213-216.

Chmielewska, N., Szyndler, J., Maciejak, P., & Płaźnik, A. (2019). Epigenetic mechanisms of stress and depression. *Psychiatria polska*, 53(6), 1413-1428.

Chopra, K., Kumar, B., & Kuhad, A. (2011). Pathobiological targets of depression. *Expert opinion on therapeutic targets*, 15(4), 379-400.

Citri, A., & Malenka, R. C. (2008). Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 18-41.

Clark, D. L., Boutros, N. N., & Mendez, M. F. (2010). *The brain and behavior: an introduction to behavioral neuroanatomy*. Cambridge university press.

Coppen, A. (1967). The biochemistry of affective disorders. *The British Journal of Psychiatry*, 113(504), 1237-1264.

Commons, K. G., Connolley, K. R., & Valentino, R. J. (2003). A neurochemically distinct dorsal raphe-limbic circuit with a potential role in affective disorders. *Neuropsychopharmacology*, 28(2), 206-215.

Coplan, J. D., Gopinath, S., Abdallah, C. G., & Berry, B. R. (2014). A neurobiological hypothesis of treatment-resistant depression—mechanisms for selective serotonin reuptake inhibitor non-efficacy. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 189.

Cotter, D., Mackay, D., Chana, G., Beasley, C., Landau, S., & Everall, I. P. (2002). Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cerebral cortex*, 12(4), 386-394.

Cotter, D., Mackay, D., Landau, S., Kerwin, R., & Everall, I. (2001). Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Archives of general psychiatry*, 58(6), 545-553.

Coulter, L., Ibrahimi, M., Patel, R., & Agius, M. (2017). Linking the psychosocial aetiology and neurobiology of unipolar depression. *Psychiatr. Danub*, 29, 441-446.

Crupi, R., Mazzon, E., Marino, A., La Spada, G., Bramanti, P., Cuzzocrea, S., & Spina, E. (2010). Melatonin treatment mimics the antidepressant action in chronic corticosterone-treated mice. *Journal of pineal research*, 49(2), 123-129.

Cruzblanca Hernández, H., Lupercio Coronel, P., Collas Aguilar, J., & Castro Rodríguez, E. (2016). Neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico. *Salud mental*, 39(1), 47-58.

Dale, E., Bang-Andersen, B., & Sánchez, C. (2015). Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. *Biochemical pharmacology*, 95(2), 81-97.

TEORÍAS Y RUTAS INVOLUCRADAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

Dean, J., & Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian journal of psychiatry*, 27, 101-111.

De Bodinat, C., Guardiola-Lemaitre, B., Mocaër, E., Renard, P., Muñoz, C., & Millan, M. J. (2010). Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nature reviews Drug discovery*, 9(8), 628-642.

De Clercq, N. C., Frissen, M. N., Groen, A. K., & Nieuwdorp, M. (2017). Gut microbiota and the gut-brain axis: new insights in the pathophysiology of metabolic syndrome. *Psychosomatic Medicine*, 79(8), 874-879.

Del Arco, A., & Mora, F. (2009). Neurotransmitters and prefrontal cortex–limbic system interactions: implications for plasticity and psychiatric disorders. *Journal of neural transmission*, 116(8), 941-952.

Descarries, L., & Riad, M. (2012). Effects of the antidepressant fluoxetine on the subcellular localization of 5-HT1A receptors and SERT. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1601), 2416-2425.

Deussing, J. M., & Arzt, E. (2018). P2X7 receptor: a potential therapeutic target for depression?. *Trends in molecular medicine*, 24(9), 736-747.

Devorak, J., Torres-Platas, S. G., Davoli, M. A., Prud'homme, J., Turecki, G., & Mechawar, N. (2015). Cellular and molecular inflammatory profile of the choroid plexus in depression and suicide. *Frontiers in psychiatry*, 6, 138.

Díaz-Castro, L., Cabello-Rangel, H., Medina-Mora, M. E., Berenzon-Gorn, S., Robles-García, R., & Madrigal-de León, E. Á. (2019). Necesidades de atención en salud mental y uso de servicios en población mexicana con trastornos mentales graves. *salud pública de méxico*, 62(1, ene-feb), 72-79.

Díaz Villa, B. A., & González González, C. (2012). Actualidades en neurobiología de la depresión. *Revista latinoamericana de psiquiatría*, 11(3), 106-115.

Dillon, D. G., & Pizzagalli, D. A. (2018). Mechanisms of memory disruption in depression. *Trends in neurosciences*, 41(3), 137-149.

Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). Brain–gut–microbiota axis—mood, metabolism and behaviour. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 14(2), 69-70.

Dmitrzak-Weglarz, M., & Reszka, E. (2017). Pathophysiology of depression: Molecular regulation of melatonin homeostasis—current status. *Neuropsychobiology*, 76, 117-129.

Doboszewska, U., Wlaź, P., Nowak, G., Radziwoń-Zaleska, M., Cui, R., & Młyniec, K. (2017). Zinc in the monoaminergic theory of depression: Its relationship to neural plasticity. *Neural plasticity*.

Douillard-Guilloux, G., Lewis, D., Seney, M. L., & Sibille, E. (2017). Decrease in somatostatin-positive cell density in the amygdala of females with major depression. *Depression and anxiety*, 34(1), 68-78.

Du, Y., Gao, X. R., Peng, L., & Ge, J. F. (2020). Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. *Heliyon*, 6(6), e04097.

TEORÍAS Y RUTAS INVOLUCRADAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

Du, R. H., Tan, J., Sun, X. Y., Lu, M., Ding, J. H., & Hu, G. (2016). Fluoxetine inhibits NLRP3 inflammasome activation: implication in depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(9), pyw037.

Duman, R. S., & Aghajanian, G. K. (2012). Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *science*, 338(6103), 68-72.

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(3), 238-249.

Duman, R. S., & Li, N. (2012). A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1601), 2475-2484.

Duman, R. S., Shinohara, R., Fogaça, M. V., & Hare, B. (2019). Neurobiology of rapid-acting antidepressants: convergent effects on GluA1-synaptic function. *Molecular psychiatry*, 24(12), 1816-1832.

Dunlop, B. W., & Nemeroff, C. B. (2007). The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Archives of general psychiatry*, 64(3), 327-337.

Edgar, N., & Sibille, E. (2012). A putative functional role for oligodendrocytes in mood regulation. *Translational psychiatry*, 2(5), e109-e109.

Eren, I., Nazıroğlu, M., Demirdaş, A., Çelik, Ö., Uğuz, A. C., Altunbaşak, A., Özmen, I., & Uz, E. (2007). Venlafaxine modulates depression-induced oxidative stress in brain and medulla of rat. *Neurochemical research*, 32(3), 497-505.

Escobar, M. I., & Pimienta, H. J. (2019). *Sistema nervioso: Neuroanatomía funcional y clínica*. Programa Editorial UNIVALLE.

Evrensel, A., & Ceylan, M. E. (2015). The gut-brain axis: the missing link in depression. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 13(3), 239.

Farrell, C., & O'Keane, V. (2016). Epigenetics and the glucocorticoid receptor: A review of the implications in depression. *Psychiatry research*, 242, 349-356.

Farzi, A., Hassan, A. M., Zenz, G., & Holzer, P. (2019). Diabetes and mood disorders: Multiple links through the microbiota-gut-brain axis. *Molecular aspects of medicine*, 66, 80-93.

Fazel Nabavi, S., M Dean, O., Turner, A., Sureda, A., Daglia, M., & Mohammad Nabavi, S. (2015). Oxidative stress and post-stroke depression: possible therapeutic role of polyphenols?. *Current medicinal chemistry*, 22(3), 343-351.

Felger, J. C. (2017). The role of dopamine in inflammation-associated depression: mechanisms and therapeutic implications. *Inflammation-Associated Depression: Evidence, Mechanisms and Implications*, 199-219.

Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2013). Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS med*, 10(11), e1001547.

Ferrari, F., & Villa, R. F. (2017). The neurobiology of depression: an integrated overview from biological theories to clinical evidence. *Molecular neurobiology*, 54(7), 4847-4865.

Fettes, P., Schulze, L., & Downar, J. (2017). Cortico-striatal-thalamic loop circuits of the orbitofrontal cortex: promising therapeutic targets in psychiatric illness. *Frontiers in systems neuroscience*, 11, 25.

Figuroa-Hall, L. K., Paulus, M. P., & Savitz, J. (2020). Toll-like receptor signaling in depression. *Psychoneuroendocrinology*, 121, 104843.

Fitzgerald, P. J. (2020). Serious infection may systemically increase noradrenergic signaling and produce psychological effects. *Medical Hypotheses*, 109692.

Ford, B. N., Yolken, R. H., Dickerson, F. B., Teague, T. K., Irwin, M. R., Paulus, M. P., & Savitz, J. (2019). Reduced immunity to measles in adults with major depressive disorder. *Psychological medicine*, 49(2), 243.

Foster, J. A., & Neufeld, K. A. M. (2013). Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in neurosciences*, 36(5), 305-312.

Fox, M. E., & Lobo, M. K. (2019). The molecular and cellular mechanisms of depression: a focus on reward circuitry. *Molecular psychiatry*, 24(12), 1798-1815.

Frey, S., Birchler-Pedross, A., Hofstetter, M., Brunner, P., Götz, T., Münch, M., ... & Cajochen, C. (2012). Challenging the sleep homeostat: sleep in depression is not premature aging. *Sleep Medicine*, 13(7), 933-945.

Frodl, T., Meisenzahl, E. M., Zetzsche, T., Born, C., Groll, C., Jäger, M., Leinsinger, G., Bottlender, R., Hahn, K., & Möller, H. J. (2002a). Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1112-1118.

Frodl, T., Meisenzahl, E., Zetzsche, T., Bottlender, R., Born, C., Groll, C., Jäger, M., Leinsinger, G., Hahn, K., & Möller, H. J. (2002b). Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. *Biological psychiatry*, 51(9), 708-714.

Frodl, T., Reinhold, E., Koutsouleris, N., Reiser, M., & Meisenzahl, E. M. (2010). Interaction of childhood stress with hippocampus and prefrontal cortex volume reduction in major depression. *Journal of psychiatric research*, 44(13), 799-807.

Fu, S., Wang, J., Hao, C., Dang, H., & Jiang, S. (2019). Tetramethylpyrazine ameliorates depression by inhibiting TLR4-NLRP3 inflammasome signal pathway in mice. *Psychopharmacology*, 236(7), 2173-2185.

Gahr, M. (2014). Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an assessment of benefits and risks. *Current neuropharmacology*, 12(5), 387-398.

Galecki, P., & Talarowska, M. (2018). Inflammatory theory of depression. *Psychiatr Pol*, 52(3), 437-47.

Galfalvy, H., Zalsman, G., Huang, Y. Y., Murphy, L., Rosoklija, G., Dwork, A. J., Haghghi, F., Arango, V. & Mann, J. J. (2013). A pilot genome wide association and gene expression array study of suicide with and without major depression. *The world journal of biological psychiatry*, 14(8), 574-582.

García Collado, M., Elías Oquendo, Y., Romero Navarro, L., Fernández Pereira, B., Rubio Méndez, D., & Bory Vargas, N. (2005). Sistema límbico. ¿Algo más que olfacción?. *Revista Información Científica*, 47(3).

TEORÍAS Y RUTAS INVOLUCRADAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

Gardner, A., & Boles, R. G. (2011). Beyond the serotonin hypothesis: mitochondria, inflammation and neurodegeneration in major depression and affective spectrum disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(3), 730-743.

Gelenberg, A. J., Freeman, M. P., Markowitz, J. C., Rosenbaum, J. F., Thase, M. E., Trivedi, M. H., & Van Rhoads, R. S. (2010). American Psychiatric Association practice guidelines for the treatment of patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 167(Suppl. 10), 9-118.

Ghodake, S. R., Suryakar, A. N., Kulhalli, P. M., Padalkar, R. K., & Shaikh, A. K. (2012). A study of oxidative stress and influence of antioxidant vitamins supplementation in patients with major depression. *Curr Neurobiol*, 3(2), 107-111.

Gold, P. W., Goodwin, F. K., & Chrousos, G. P. (1988). Clinical and biochemical manifestations of depression. *New England Journal of Medicine*, 319(7), 413-420.

Goldsmith, D. R., Bekhbat, M., Le, N. A., Chen, X., Woolwine, B. J., Li, Z., Haroon, E. & Felger, J. C. (2020). Protein and gene markers of metabolic dysfunction and inflammation together associate with functional connectivity in reward and motor circuits in depression. *Brain, behavior, and immunity*.

Gómez-Eguilaz, M., Ramón-Trapero, J. L., Pérez-Martínez, L., & Blanco, J. R. (2019). El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Rev Neurol*, 68(3), 111-7.

González-Forteza, C., Solís Torres, C., Juárez García, F., Jiménez Tapia, A., Hernández Fernández, G., Fernández-Varela Mejía, H., & Medina-Mora, M. E. (2019). Depressive disorder and psychosocial indicators in high school and college students from Mexico City: data from two censuses. *Salud Mental*, 42(5), 243-249.

González-Parra, S., & Daudén, E. (2019). Psoriasis y depresión: el papel de la inflamación. *Actas dermo-sifiliográficas*, 110(1), 12-19.

Grace, A. A. (2016). Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(8), 524-532.

Granados Cosme, J. A., Gómez Landeros, O., Islas Ramírez, M. I., Maldonado Pérez, G., Martínez Mendoza, F. H. & Pineda Torres, A. M. (2020). Depresión, ansiedad y conducta suicida en la formación médica en una universidad en México. *Investigación en Educación Médica*, 9(35), 65-74.

Guadarrama, L., Escobar, A., & Zhang, L. (2006). Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 49(2), 66-72.

Guardiola-Lemaitre, B., De Bodinat, C., Delagrangé, P., Millan, M. J., Muñoz, C., & Mocaër, E. (2014). Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *British Journal of Pharmacology*, 171(15), 3604-3619.

Gudmand-Hoeyer, J., Timmermann, S., & Ottesen, J. T. (2014). Patient-specific modeling of the neuroendocrine HPA-axis and its relation to depression: Ultradian and circadian oscillations. *Mathematical biosciences*, 257, 23-32.

Gulyaeva, N. V. (2017). Molecular mechanisms of neuroplasticity: an expanding universe. *Biochemistry (Moscow)*, 82(3), 237-242.

Guridi, J., & Aldave, G. (2011). Dianas quirúrgicas en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas: Desde el movimiento a las emociones. *Neurocirugía*, 22(1), 5-22.

TEORÍAS Y RUTAS INVOLUCRADAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

Haapakoski, R., Ebmeier, K. P., Alenius, H., & Kivimäki, M. (2016). Innate and adaptive immunity in the development of depression: an update on current knowledge and technological advances. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *66*, 63-72.

Haase, J., & Brown, E. (2015). Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression—a central role for the serotonin transporter?. *Pharmacology & therapeutics*, *147*, 1-11.

Hack, L. M., Fries, G. R., Eyre, H. A., Bousman, C. A., Singh, A. B., Quevedo, J., John, V. P., Baune, B. T. & Dunlop, B. W. (2019). Moving pharmacoepigenetics tools for depression toward clinical use. *Journal of affective disorders*, *249*, 336-346.

Hamon, M., & Blier, P. (2013). Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *45*, 54-63.

Hale, M. W., Raison, C. L., & Lowry, C. A. (2013). Integrative physiology of depression and antidepressant drug action: implications for serotonergic mechanisms of action and novel therapeutic strategies for treatment of depression. *Pharmacology & therapeutics*, *137*(1), 108-118.

Hanke, M. L., & Kielian, T. (2011). Toll-like receptors in health and disease in the brain: mechanisms and therapeutic potential. *Clinical science*, *121*(9), 367-387.

Hans, J. (2011). *Clinical neuroanatomy: brain circuitry and its disorders*. Springer Science & Business Media.

Haroon, E., Fleischer, C. C., Felger, J. C., Chen, X., Woolwine, B. J., Patel, T., ... & Miller, A. H. (2016). Conceptual convergence: increased inflammation is associated with increased basal ganglia glutamate in patients with major depression. *Molecular psychiatry*, *21*(10), 1351-1357.

Hashmi, A. M., Aftab, M. A., Nauman Mazhar, M. U., & Butt, Z. (2013). The fiery landscape of depression: A review of the inflammatory hypothesis. *Pakistan journal of medical sciences*, *29*(3), 877.

Hathaway, W. R., & Newton, B. W. (2019). Neuroanatomy, Prefrontal Cortex. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

Hauser, T. U., Eldar, E., & Dolan, R. J. (2017). Separate mesocortical and mesolimbic pathways encode effort and reward learning signals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114*(35), E7395-E7404.

Heninger, G. R., Delgado, P. L., & Charney, D. S. (1996). The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry*, *29*(01), 2-11.

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), 1.

Hodes, G. E., Kana, V., Menard, C., Merad, M., & Russo, S. J. (2015). Neuroimmune mechanisms of depression. *Nature neuroscience*, *18*(10), 1386-1393.

Hodes, G. E., Walker, D. M., Labonté, B., Nestler, E. J., & Russo, S. J. (2017). Understanding the epigenetic basis of sex differences in depression. *Journal of neuroscience research*, *95*(1-2), 692-702.

Hong, S., Xin, Y., JiaWen, W., ShuQin, Z., GuiLian, Z., HaiQin, W., Gao, Z., HongWei, R., & YongNan, L. (2020). The P2X7 receptor in activated microglia promotes depression-and anxiety-like behaviors in lithium-pilocarpine induced epileptic rats. *Neurochemistry international*, 138, 104773.

Hosang, G. M., Shiles, C., Tansey, K. E., McGuffin, P., & Uher, R. (2014). Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis.

Hsu, T. M., McCutcheon, J. E., & Roitman, M. F. (2018). Parallels and overlap: the integration of homeostatic signals by mesolimbic dopamine neurons. *Frontiers in psychiatry*, 9, 410.

Huang, Z., Xie, N., Illes, P., Di Virgilio, F., Ulrich, H., Semyanov, A., Verkhatsky, A., Sperlagh, B., Yu, S. G., Huang, C., & Tang, Y. (2021). From purines to purinergic signalling: molecular functions and human diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 1-20.

Humo, M., Lu, H., & Yalcin, I. (2019). The molecular neurobiology of chronic pain-induced depression. *Cell and tissue research*, 377(1), 21-43.

Husted, K. S., & Bouzinova, E. V. (2016). The importance of n-6/n-3 fatty acids ratio in the major depressive disorder. *Medicina*, 52(3), 139-147.

Iijima, Y., Takano, K., Boddez, Y., Raes, F., & Tanno, Y. (2017). Stuttering thoughts: Negative self-referent thinking is less sensitive to aversive outcomes in people with higher levels of depressive symptoms. *Frontiers in psychology*, 8, 1333.

Illes, P., Verkhatsky, A., & Tang, Y. (2019). Pathological ATPergic signaling in major depression and bipolar disorder. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12.

Insera, A., Rogers, G. B., Licinio, J., & Wong, M. L. (2018). The microbiota-inflammasome hypothesis of major depression. *Bioessays*, 40(9), 1800027.

Ito, M., Yamaguchi, K., Nagao, S., & Yamazaki, T. (2014). Long-term depression as a model of cerebellar plasticity. *Progress in brain research*, 210, 1-30.

Iwata, M., Ota, K. T., & Duman, R. S. (2013). The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain, behavior, and immunity*, 31, 105-114.

Jansen, R., Penninx, B. W. J. H., Madar, V., Xia, K., Milaneschi, Y., Hottenga, J. J., Hammerschlag, A. R., Beekman, A., van der Wee, N., Smit, J. H., Brooks, A. I., Tischfield, J., Posthuma, D., Schoevers, R., van Grootheest, G., Willemsen, G., de Geus, E. J., ..., & Brooks, A. I. (2016). Gene expression in major depressive disorder. *Molecular psychiatry*, 21(3), 339-347.

Januar, V., Saffery, R., & Ryan, J. (2015). Epigenetics and depressive disorders: a review of current progress and future directions. *International journal of epidemiology*, 44(4), 1364-1387.

Jesulola, E., Micalos, P., & Baguley, I. J. (2018). Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model-are we there yet? *Behavioural brain research*, 341, 79-90.

Jia, P., Kao, C. F., Kuo, P. H., & Zhao, Z. (2011). A comprehensive network and pathway analysis of candidate genes in major depressive disorder. *BMC systems biology*, 5(S3), S12.

John, F. O. (2019). The emergence of new antidepressants for clinical use: Agomelatine paradox versus other novel agents. *IBRO reports*.

TEORÍAS Y RUTAS INVOLUCRADAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

Jucevičiūtė, N., Žilaitienė, B., Aniulienė, R., & Vanagienė, V. (2019). The link between thyroid autoimmunity, depression and bipolar disorder. *Open Medicine*, 14(1), 52-58.

Jun, C., Choi, Y., Lim, S. M., Bae, S., Hong, Y. S., Kim, J. E., & Lyoo, I. K. (2014). Disturbance of the glutamatergic system in mood disorders. *Experimental Neurobiology*, 23(1), 28.

Kajitani, N., Iwata, M., Miura, A., Tsunetomi, K., Yamanashi, T., Matsuo, R., Nishiguch, T., Fukuda, S., Nagata, M., Shibushita, M., Yamauchi, T., Pu, S., Shirayama, Y., Watanabe, K., & Kaneko, K. (2020). Prefrontal cortex infusion of beta-hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inflammasome inhibitor, produces antidepressant-like effects in a rodent model of depression. *Neuropsychopharmacology reports*, 40(2), 157-165.

Kambeitz, J. P., & Howes, O. D. (2015). The serotonin transporter in depression: Meta-analysis of in vivo and post mortem findings and implications for understanding and treating depression. *Journal of affective disorders*, 186, 358-366.

Kaster, M. P., Moretti, M., Cunha, M. P., & Rodrigues, A. L. S. (2016). Novel approaches for the management of depressive disorders. *European Journal of Pharmacology*, 771, 236-240.

Kaufmann, F. N., Costa, A. P., Ghisleni, G., Diaz, A. P., Rodrigues, A. L. S., Peluffo, H., & Kaster, M. P. (2017). NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: clinical and preclinical findings. *Brain, behavior, and immunity*, 64, 367-383.

Kempton, M. J., Salvador, Z., Munafo, M. R., Geddes, J. R., Simmons, A., Frangou, S., & Williams, S. C. (2011). Structural neuroimaging studies in major depressive disorder: meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*, 68(7), 675-690.

Kern, N., Sheldrick, A. J., Schmidt, F. M., & Minkwitz, J. (2012). Neurobiology of depression and novel antidepressant drug targets. *Current pharmaceutical design*, 18(36), 5791-5801.

Khakh, B. S., & North, R. A. (2012). Neuromodulation by extracellular ATP and P2X receptors in the CNS. *Neuron*, 76(1), 51-69.

Kim, T., Xu, C., & Amsterdam, J. D. (2019). Relative effectiveness of tricyclic antidepressant versus monoamine oxidase inhibitor monotherapy for treatment-resistant depression. *Journal of affective disorders*, 250, 199-203.

Knowland, D., & Lim, B. K. (2018). Circuit-based frameworks of depressive behaviors: The role of reward circuitry and beyond. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 174, 42-52.

Kodytková, J., Vávrová, L., Zeman, M., Jiráček, R., Macáček, J., Staňková, B., Tvrzická, E. & Žák, A. (2009). Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. *Clinical biochemistry*, 42(13-14), 1368-1374.

Köhler, S., Cierpinsky, K., Kronenberg, G., & Adli, M. (2016). The serotonergic system in the neurobiology of depression: Relevance for novel antidepressants. *Journal of Psychopharmacology*, 30(1), 13-22.

Korgaonkar, M. S., Grieve, S. M., Koslow, S. H., Gabrieli, J. D., Gordon, E., & Williams, L. M. (2011). Loss of white matter integrity in major depressive disorder: Evidence using tract-based spatial statistical analysis of diffusion tensor imaging. *Human brain mapping*, 32(12), 2161-2171.

Kornhuber, J., Reichel, M., Tripal, P., Groemer, T. W., Henkel, A. W., Mühle, C., & Gulbins, E. (2009). The role of ceramide in major depressive disorder. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 259(2), 199-204.

- Kowalski, K., & Mulak, A. (2019). Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 25(1), 48.
- Kreisel, T., Frank, M. G., Licht, T., Reshef, R., Ben-Menachem-Zidon, O., Baratta, M. V., Maier, S. F., & Yirmiya, R. (2014). Dynamic microglial alterations underlie stress-induced depressive-like behavior and suppressed neurogenesis. *Molecular psychiatry*, 19(6), 699-709.
- Kroeze, Y., Zhou, H., & Homberg, J. R. (2012). The genetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacology & therapeutics*, 136(3), 375-400.
- Kronenberg, G., van Elst, L. T., Regen, F., Deuschle, M., Heuser, I., & Colla, M. (2009). Reduced amygdala volume in newly admitted psychiatric in-patients with unipolar major depression. *Journal of psychiatric research*, 43(13), 1112-1117.
- Kubera, M., Obuchowicz, E., Goehler, L., Brzeszcz, J., & Maes, M. (2011). In animal models, psychosocial stress-induced (neuro) inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(3), 744-759.
- Kudlow, P. A., Cha, D. S., Lam, R. W., & McIntyre, R. S. (2013). Sleep architecture variation: a mediator of metabolic disturbance in individuals with major depressive disorder. *Sleep medicine*, 14(10), 943-949.
- Kuffner, K., Triebelhorn, J., Meindl, K., Benner, C., Manook, A., Sudria-Lopez, D., Siebert, R., Nothdurfter, C., Baghai, T. C., Drexler, K., Berneburg, M., Rupprecht, R., Milenkovic, V. M. & Wetzel, C. W. (2020). Major Depressive Disorder is Associated with Impaired Mitochondrial Function in Skin Fibroblasts. *Cells*, 9(4), 884.
- Kuhn, M., Höger, N., Feige, B., Blechert, J., Normann, C., & Nissen, C. (2014). Fear extinction as a model for synaptic plasticity in major depressive disorder. *PLoS One*, 9(12), e115280.
- Kuhn, M., Mainberger, F., Feige, B., Maier, J. G., Mall, V., Jung, N. H., Reis, J., Klöppel, S., Normann, C. & Nissen, C. (2016). State-dependent partial occlusion of cortical LTP-like plasticity in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 41(6), 1521-1529.
- Kyu-Man, H., Woo-Suk, T., Aram, K., Youbin, K., Wooyoung, K., June, K., Yong-Ku, K., Bongcheol, K., Jae Young, S., & Byung-Joo, H. (2020). Serum FAM19A5 levels: A novel biomarker for neuroinflammation and neurodegeneration in major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*.
- Landgraf, D., McCarthy, M. J., & Welsh, D. K. (2014). Circadian clock and stress interactions in the molecular biology of psychiatric disorders. *Current psychiatry reports*, 16(10), 483.
- Lee, C. H., & Giuliani, F. (2019). The role of inflammation in depression and fatigue. *Frontiers in immunology*, 10, 1696.
- Lee, E. H., & Han, P. L. (2019). Reciprocal interactions across and within multiple levels of monoamine and cortico-limbic systems in stress-induced depression: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 101, 13-31.
- Lee, H. J., Son, G. H., & Geum, D. (2013). Circadian rhythm hypotheses of mixed features, antidepressant treatment resistance, and manic switching in bipolar disorder. *Psychiatry investigation*, 10(3), 225.

TEORÍAS Y RUTAS INVOLUCRADAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

- Leggio, G. M., Salomone, S., Bucolo, C., Platania, C., Micale, V., Caraci, F., & Drago, F. (2013). Dopamine D3 receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression. *European journal of pharmacology*, 719(1-3), 25-33.
- Leistedt, S. J., & Linkowski, P. (2013). Brain, networks, depression, and more. *European neuropsychopharmacology*, 23(1), 55-62.
- Leonard, B. E. (2015). Pain, depression and inflammation: are interconnected causative factors involved?. In *Pain in psychiatric disorders* (Vol. 30, pp. 22-35). Karger Publishers.
- Lewis, M. D., & Todd, R. M. (2007). The self-regulating brain: Cortical-subcortical feedback and the development of intelligent action. *Cognitive Development*, 22(4), 406-430.
- Li, J. M., Liu, L. L., Su, W. J., Wang, B., Zhang, T., Zhang, Y., & Jiang, C. L. (2019). Ketamine may exert antidepressant effects via suppressing NLRP3 inflammasome to upregulate AMPA receptors. *Neuropharmacology*, 146, 149-153.
- Li, M., Soczynska, J. K., & Kennedy, S. H. (2011). Inflammatory biomarkers in depression: an opportunity for novel therapeutic interventions. *Current psychiatry reports*, 13(5), 316-320.
- Li, Y. F. (2020). A hypothesis of monoamine (5-HT)–glutamate/GABA long neural circuit: aiming for fast-onset antidepressant discovery. *Pharmacology & Therapeutics*, 208, 107494.
- Li, Y., Zhao, L., Yu, D., & Ding, G. (2019). Associations between serum uric acid and depression among middle-aged and elderly participants in China. *Psychology, health & medicine*, 24(10), 1277-1286.
- Lim, S. J., Fiez, J. A., & Holt, L. L. (2014). How may the basal ganglia contribute to auditory categorization and speech perception?. *Frontiers in neuroscience*, 8, 230.
- Lin, E., & Tsai, S. J. (2019). Epigenetics and depression: an update. *Psychiatry investigation*, 16(9), 654.
- Lindqvist, D., Dhabhar, F. S., James, S. J., Hough, C. M., Jain, F. A., Bersani, F. S., Reus, V. I., Verhoeven, J. E., Epel, E. S., Mahan, L., Rosser, R., Wolkowitz, O. M. & Mellon, S. H. (2017). Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 76, 197-205.
- Liu, B., Liu, J., Wang, M., Zhang, Y., & Li, L. (2017). From serotonin to neuroplasticity: evolution of theories for major depressive disorder. *Frontiers in cellular neuroscience*, 11, 305.
- Liu, C. H., Zhang, G. Z., Li, B., Li, M., Woelfer, M., Walter, M., & Wang, L. (2019). Role of inflammation in depression relapse. *Journal of neuroinflammation*, 16, 1-11.
- Liu, Y., Zhao, J., & Guo, W. (2018). Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders. *Frontiers in psychology*, 9, 2201.
- Lockwood, L. E., Su, S., & Youssef, N. A. (2015). The role of epigenetics in depression and suicide: A platform for gene–environment interactions. *Psychiatry research*, 228(3), 235-242.
- a) Loonen, A. J., & Ivanova, S. A. (2016a). Circuits regulating pleasure and happiness—mechanisms of depression. *Frontiers in human neuroscience*, 10, 571.
- b) Loonen, A. J., & Ivanova, S. A. (2016b). Circuits regulating pleasure and happiness: the evolution of the amygdalar-hippocampal-habenular connectivity in vertebrates. *Frontiers in neuroscience*, 10, 539.

- Lopez, J. P., Kos, A., & Turecki, G. (2018). Major depression and its treatment: microRNAs as peripheral biomarkers of diagnosis and treatment response. *Current opinion in psychiatry*, 31(1), 7-16.
- López-León, S., Janssens, A. C. J. W., Ladd, A. G. Z., Del-Favero, J., Claes, S. J., Oostra, B. A., & Van Duijn, C. M. (2008). Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Molecular psychiatry*, 13(8), 772-785.
- López-León, S., Rosales-Mariscal, K., Ayuzo Del Valle, C., Villegas-Pichardo, L. O., & Huante-Salceda, A. (2019). Depresión en madres médicas en México: un estudio transversal. *Revista CONAMED*, 24(S1), 3-7.
- Lozupone, M., & Panza, F. (2020). Social determinants of late-life depression epigenetics.
- Ma, K., Zhang, H., Wei, G., Dong, Z., Zhao, H., Han, X., Song, X., Zhang, H., Baloch, Z. & Wang, S. (2019). Identification of key genes, pathways, and miRNA/mRNA regulatory networks of CUMS-induced depression in nucleus accumbens by integrated bioinformatics analysis. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 15, 685.
- Maes, M. (2008). The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. *Neuroendocrinol Lett*, 29(3), 287-291.
- Maes, M., Yirmiya, R., Noraberg, J., Brene, S., Hibbeln, J., Perini, G., Kureba, M., Bob, P., Lerer, B. & Maj, M. (2009). The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metabolic brain disease*, 24(1), 27-53.
- Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Front Biosci*, 14, 5291-338.
- Malki, K., Lourdasamy, A., Binder, E., Payá-Cano, J., Sluyter, F., Craig, I., Keers, R., McGuffin, P., Uher, R. & Schalkwyk, L. C. (2012). Antidepressant-dependent mRNA changes in mouse associated with hippocampal neurogenesis in a mouse model of depression. *Pharmacogenetics and genomics*, 22(11), 765-776.
- Marathe, S. V., D'almeida, P. L., Virmani, G., Bathini, P., & Alberi, L. (2018). Effects of monoamines and antidepressants on astrocyte physiology: implications for monoamine hypothesis of depression. *Journal of Experimental Neuroscience*, 12, 1179069518789149.
- Marazziti, D., Consoli, G., Masala, I., Catena Dell'Osso, M., & Baroni, S. (2010). Latest advancements on serotonin and dopamine transporters in lymphocytes. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 10(1), 32-40.
- Marchand, W. R., Lee, J. N., Suchy, Y., Johnson, S., Thatcher, J., & Gale, P. (2012). Aberrant functional connectivity of cortico-basal ganglia circuits in major depression. *Neuroscience letters*, 514(1), 86-90.
- Maria Michel, T., Pulschen, D., & Thome, J. (2012). The role of oxidative stress in depressive disorders. *Current pharmaceutical design*, 18(36), 5890-5899.
- Marsden, W. N. (2011). Stressor-induced NMDAR dysfunction as a unifying hypothesis for the aetiology, pathogenesis and comorbidity of clinical depression. *Medical hypotheses*, 77(4), 508-528.

Massart, R., Mongeau, R., & Lanfumey, L. (2012). Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1601), 2485-2494.

Matchkov, V. V., Kravtsova, V. V., Wiborg, O., Aalkjaer, C., & Bouzinova, E. V. (2015). Chronic selective serotonin reuptake inhibition modulates endothelial dysfunction and oxidative state in rat chronic mild stress model of depression. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 309(8), R814-R823.

Mathers, C. D., & Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine*, 3(11), e442.

Mathews, D. C., Henter, I. D., & Zarate, C. A. (2012). Targeting the glutamatergic system to treat major depressive disorder. *Drugs*, 72(10), 1313-1333.

McCarthy, M. J., & Welsh, D. K. (2012). Cellular circadian clocks in mood disorders. *Journal of biological rhythms*, 27(5), 339-352.

McCorvy, J. D., & Roth, B. L. (2015). Structure and function of serotonin G protein-coupled receptors. *Pharmacology & therapeutics*, 150, 129-142.

McCusker, R. H., & Kelley, K. W. (2013). Immune–neural connections: how the immune system’s response to infectious agents influences behavior. *Journal of Experimental Biology*, 216(1), 84-98.

McEwen, B. S., Chattarji, S., Diamond, D. M., Jay, T. M., Reagan, L. P., Svenningsson, P., & Fuchs, E. (2010). The neurobiological properties of tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. *Molecular psychiatry*, 15(3), 237-249.

McNamara, P., Auerbach, S., Johnson, P., Harris, E., & Doros, G. (2010). Impact of REM sleep on distortions of self-concept, mood and memory in depressed/anxious participants. *Journal of affective disorders*, 122(3), 198-207.

Medina-Mora, M. E., Borges, G., Lara, C., Benjet, C., Blanco, J., Fleiz, C., Villatoro, J., Rojas, E., & Zambrano, J. (2005). Prevalence, service use, and demographic correlates of 12-month DSM-IV psychiatric disorders in Mexico: results from the Mexican National Comorbidity Survey. *Psychological Medicine*, 35(12), 1773-1783.

Medina-Mora, M. E., Borges, G., Benjet, C., Lara, M. C., Rojas, E., Fleiz, C., & Aguilar-Gaxiola, S. (2009). Estudio de los trastornos mentales en México: resultados de la Encuesta Mundial de Salud Mental. En: Rodríguez J., Kohn R., Aguilar-Gaxiola S., editors. *Epidemiología de la salud mental en Latinoamérica y el Caribe*. Washington, DC: PAHO (Organización Panamericana de la Salud), 79-89.

Meng, X., Huang, X., Deng, W., Li, J., & Li, T. (2020). Serum uric acid a depression biomarker. *PloS one*, 15(3), e0229626.

Meyer, J. H. (2017). Neuroprogression and immune activation in major depressive disorder. In *Neuroprogression in Psychiatric Disorders* (Vol. 31, pp. 27-36). Karger Publishers.

Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature reviews immunology*, 16(1), 22.

Milne, A. M., MacQueen, G. M., & Hall, G. B. (2012). Abnormal hippocampal activation in patients with extensive history of major depression: an fMRI study. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 37(1), 28.

Mitsushima, D. (2010). Sex steroids and acetylcholine release in the hippocampus. In *Vitamins & Hormones* (Vol. 82, pp. 263-277). Academic Press.

Montoya, A., Bruins, R., Katzman, M. A., & Blier, P. (2016). The noradrenergic paradox: implications in the management of depression and anxiety. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 12, 541.

Moriguchi, S., Yamada, M., Takano, H., Nagashima, T., Takahata, K., Yokokawa, K., Ito, T., Ishii, T., Kimura, Y., Zhang, M. R., Mimura, M. & Suhara, T. (2017). Norepinephrine transporter in major depressive disorder: a PET study. *American Journal of Psychiatry*, 174(1), 36-41.

Moschny, N., Jahn, K., Bajbouj, M., Maier, H. B., Ballmaier, M., Khan, A. Q., ... & Neyazi, A. (2020). ADN Methylation of the t-PA Gene Differs Between Various Immune Cell Subtypes Isolated From Depressed Patients Receiving Electroconvulsive Therapy. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 571.

Mtui, E., Gruener, G., & Dockery, P. (2020). *Fitzgerald's Clinical Neuroanatomy and Neuroscience E-Book*. Elsevier.

Mulak, A., & Bonaz, B. (2015). Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21(37), 10609.

Nagasawa, M., Ogino, Y., Kurata, K., Otsuka, T., Yoshida, J., Tomonaga, S., & Furuse, M. (2012). Hypothesis with abnormal amino acid metabolism in depression and stress vulnerability in Wistar Kyoto rats. *Amino acids*, 43(5), 2101-2111.

Najjar, S., Pearlman, D. M., Devinsky, O., Najjar, A., & Zagzag, D. (2013). Neurovascular unit dysfunction with blood-brain barrier hyperpermeability contributes to major depressive disorder: a review of clinical and experimental evidence. *Journal of neuroinflammation*, 10(1), 906.

Naoi, M., Maruyama, W., & Shamoto-Nagai, M. (2018). Type A monoamine oxidase and serotonin are coordinately involved in depressive disorders: from neurotransmitter imbalance to impaired neurogenesis. *Journal of Neural Transmission*, 125(1), 53-66.

Nagy, C., Vaillancourt, K., & Turecki, G. (2018). A role for activity-dependent epigenetics in the development and treatment of major depressive disorder. *Genes, Brain and Behavior*, 17(3), e12446.

Nechita, F., Pirlog, M. C., & Chirita, A. L. (2015). Circadian malfunctions in depression-neurobiological and psychosocial approaches. *Rom J Morphol Embryol*, 56(3), 949-955.

Nestler, E. J. (2014). Epigenetic mechanisms of depression. *JAMA psychiatry*, 71(4), 454-456.

Neto, F. L., Borges, G., Torres-Sanchez, S., Mico, J. A., & Berrocoso, E. (2011). Neurotrophins role in depression neurobiology: a review of basic and clinical evidence. *Current neuropharmacology*, 9(4), 530-552.

Nordquist, N., & Oreland, L. (2010). Serotonin, genetic variability, behaviour, and psychiatric disorders-a review. *Upsala journal of medical sciences*, 115(1), 2-10.

Norman, T. R. (2013). Agomelatine, melatonin and depressive disorder. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 22(4), 407-410.

Nováková, M., Praško, J., Látalová, K., Sládek, M., & Sumová, A. (2015). The circadian system of patients with bipolar disorder differs in episodes of mania and depression. *Bipolar disorders*, 17(3), 303-314.

Ohlsson, L., Gustafsson, A., Lavant, E., Suneson, K., Brundin, L., Westrin, Å., Ljunggren, L., & Lindqvist, D. (2019). Leaky gut biomarkers in depression and suicidal behavior. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 139(2), 185-193.

Olivares Hernández, J. D., Juárez Aguilar, E., y García García, F. (2015). El hipocampo: neurogénesis y aprendizaje. *Rev Med UV*, 21-28.

Onyewuenyi, I. C., Muldoon, M. F., Christie, I. C., Erickson, K. I., & Gianaros, P. J. (2014). Basal ganglia morphology links the metabolic syndrome and depressive symptoms. *Physiology & behavior*, 123, 214-222.

Organización Mundial de la Salud. (2013). Plan de acción sobre salud mental 2013-2020.

Ortiz, R., Ulrich, H., Zarate Jr, C. A., & Machado-Vieira, R. (2015). Purinergic system dysfunction in mood disorders: a key target for developing improved therapeutics. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 57, 117-131.

Ospina-García, N., Pérez-Lohman, C., Vargas-Jaramillo, J. D., Cervantes-Arriaga, A., & Rodríguez-Violante, M. (2017). Ganglios Basales y Conducta. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 18(6), 74-86.

Pae, C. U. (2014). The potential role of monocyte chemoattractant protein-1 for major depressive disorder. *Psychiatry investigation*, 11(3), 217.

Palta, P., Samuel, L. J., Miller III, E. R., & Szanton, S. L. (2014). Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies. *Psychosomatic medicine*, 76(1), 12.

Pang, R. D., Holschneider, D. P., & Miller, J. D. (2012). Circadian rhythmicity in serotonin transporter knockout mice. *Life sciences*, 91(11-12), 365-368.

Pannekoek, J. N., van der Werff, S. J., van den Bulk, B. G., van Lang, N. D., Rombouts, S. A., van Buchem, M. A., Vermeiren, R. R. J. M., & van der Wee, N. J. (2014). Reduced anterior cingulate gray matter volume in treatment-naïve clinically depressed adolescents. *NeuroImage: Clinical*, 4, 336-342.

Paradiso, S., Ostedgaard, K., Vaidya, J., Ponto, L. B., & Robinson, R. (2013). Emotional blunting following left basal ganglia stroke: the role of depression and fronto-limbic functional alterations. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 211(2), 148-159.

Park, S. C. (2019). Neurogenesis and antidepressant action. *Cell and tissue research*, 1-12.

Park, C., Rosenblatt, J. D., Brietzke, E., Pan, Z., Lee, Y., Cao, B., ... & McIntyre, R. S. (2019). Stress, epigenetics and depression: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 102, 139-152.

Parrott, J. M., Redus, L., Santana-Coelho, D., Morales, J., Gao, X., & O'connor, J. C. (2016). Neurotoxic kynurenine metabolism is increased in the dorsal hippocampus and drives distinct depressive behaviors during inflammation. *Translational psychiatry*, 6(10), e918-e918.

Patas, K., Willing, A., Demiralay, C., Engler, J. B., Lupu, A., Ramien, C., Schäfer, T., Gach, C., Stumm, L., Chan, K., Vignali M., Arck P. C., Friese, M. A., Pless, O., Wiedemann, K., Agorastos A.

Carol García Olvera
TEORÍAS Y RUTAS INVOLUCRADAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

- & Gold, S. M. (2018). T cell phenotype and T cell receptor repertoire in patients with major depressive disorder. *Frontiers in immunology*, 9, 291.
- Peedicayil, J., & Kumar, A. (2018). Epigenetic drugs for mood disorders. In *Progress in molecular biology and translational science* (Vol. 157, pp. 151-174). Academic Press.
- Penner-Goeke, S., & Binder, E. B. (2019). Epigenetics and depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(4), 397.
- Peng, L., Verkhatsky, A., Gu, L., & Li, B. (2015). Targeting astrocytes in major depression. *Expert review of neurotherapeutics*, 15(11), 1299-1306.
- Peng, Y. L., Liu, Y. N., Liu, L., Wang, X., Jiang, C. L., & Wang, Y. X. (2012). Inducible nitric oxide synthase is involved in the modulation of depressive behaviors induced by unpredictable chronic mild stress. *Journal of neuroinflammation*, 9, 1-12.
- Perez-Caballero, L., Torres-Sanchez, S., Romero-López-Alberca, C., González-Saiz, F., Mico, J. A., & Berrocoso, E. (2019). Monoaminergic system and depression. *Cell and tissue research*, 1-7.
- Pérez-Padilla, E. A., Cervantes-Ramírez, V. M., Hijuelos-García, N. A., Pineda-Cortés, J. C., & Salgado-Burgos, H. (2017). Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor. *Revista biomédica*, 28(2), 73-98.
- Pilar-Cuellar, F., Vidal, R., Díaz, Á., Castro, E., dos Anjos, S., Vargas, V., Romero, B., & M Valdizan, E. (2014). Signaling pathways involved in antidepressant-induced cell proliferation and synaptic plasticity. *Current pharmaceutical design*, 20(23), 3776-3794.
- Piser, T. M. (2010). Linking the cytokine and neurocircuitry hypotheses of depression: a translational framework for discovery and development of novel anti-depressants. *Brain, behavior, and immunity*, 24(4), 515-524.
- Pitchot, W., Hansenne, M., Pinto, E., Reggers, J., Fuchs, S., & Ansseau, M. (2005). 5-Hydroxytryptamine 1A receptors, major depression, and suicidal behavior. *Biological psychiatry*, 58(11), 854-858.
- Pitsillou, E., Bresnahan, S. M., Kagarakis, E. A., Wijoyo, S. J., Liang, J., Hung, A., & Karagiannis, T. C. (2020). The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. *Molecular biology reports*, 47(1), 753-770.
- Pochwat, B., Nowak, G., & Szewczyk, B. (2019). An update on NMDA antagonists in depression. *Expert review of neurotherapeutics*, 19(11), 1055-1067.
- Pössel, P., Mitchell, A. M., Sjögren, E., & Kristenson, M. (2015). Do depressive symptoms mediate the relationship between hopelessness and diurnal cortisol rhythm?. *International Journal of Behavioral Medicine*, 22(2), 251-257.
- Post, R. J., & Warden, M. R. (2018). Melancholy, anhedonia, apathy: the search for separable behaviors and neural circuits in depression. *Current opinion in neurobiology*, 49, 192-200.
- Price, J. L., & Drevets, W. C. (2010). Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 192-216.
- Prins, J., Olivier, B., & Korte, S. M. (2011). Triple reuptake inhibitors for treating subtypes of major depressive disorder: the monoamine hypothesis revisited. *Expert opinion on investigational drugs*, 20(8), 1107-1130.

TEORÍAS Y RUTAS INVOLUCRADAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

Proulx, C. D., Hikosaka, O., & Malinow, R. (2014). Reward processing by the lateral habenula in normal and depressive behaviors. *Nature neuroscience*, 17(9), 1146-1152.

Quinn, M. E., Stanton, C. H., Slavich, G. M., & Joormann, J. (2020). Executive control, cytokine reactivity to social stress, and depressive symptoms: Testing the social signal transduction theory of depression. *Stress*, 23(1), 60-68.

Raedler, T. J. (2011). Inflammatory mechanisms in major depressive disorder. *Current opinion in psychiatry*, 24(6), 519-525.

Rafful, C., Medina-Mora, M. E., Borges, G., Benjet, C., & Orozco, R. (2012). Depression, gender, and the treatment gap in Mexico. *Journal of affective disorders*, 138(1-2), 165-169.

Raison, C. L., Lowry, C. A., & Rook, G. A. (2010). Inflammation, sanitation, and consternation: loss of contact with coevolved, tolerogenic microorganisms and the pathophysiology and treatment of major depression. *Archives of general psychiatry*, 67(12), 1211-1224.

Raison, C. L., & Miller, A. H. (2013). The evolutionary significance of depression in Pathogen Host Defense (PATHOS-D). *Molecular psychiatry*, 18(1), 15-37.

Rajkowska, G., & Stockmeier, C. (2013). Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue. *Current drug targets*, 14(11), 1225-1236.

Rajkumar, R., & Dawe, G. S. (2018). OBscure but not OBsolete: Perturbations of the frontal cortex in common between rodent olfactory bulbectomy model and major depression. *Journal of chemical neuroanatomy*, 91, 63-100.

Rakofsky, J., & Rapaport, M. (2018). Mood disorders. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 24(3), 804-827.

Ramírez, L. A., Pérez-Padilla, E. A., García-Oscos, F., Salgado, H., Atzori, M., & Pineda, J. C. (2018). Nueva teoría sobre la depresión: un equilibrio del ánimo entre el sistema nervioso y el inmunológico, con regulación de la serotonina-quinurenina y el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. *Biomédica*, 38(3), 437-450.

Ramirez-Mahaluf, J. P., Perramon, J., Otal, B., Villoslada, P., & Compte, A. (2018). Subgenual anterior cingulate cortex controls sadness-induced modulations of cognitive and emotional network hubs. *Scientific reports*, 8(1), 1-16.

Rapsey, C. M., Lim, C. C., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Bruffaerts, R., Caldas-de-Almeida, J. M., Florescu, S., de Girolamo, G., Hu, C., Kessler, R. C., Kovess-Masfety, V., Levinson, D., Medina-Mora, M. E., Murphy, S., Ono, Y., Piazza, M., Posada-Villa, J., ... & Scott, K. M. (2015). Associations between DSM-IV mental disorders and subsequent COPD diagnosis. *Journal of psychosomatic research*, 79(5), 333-339.

Rawdin, B. J., Mellon, S. H., Dhabhar, F. S., Epel, E. S., Puterman, E., Su, Y., Burke, H. M., Reus, V. I., Rosser, R., Hamilton, S. P., Nelson, J. C. & Wolkowitz, O. M. (2013). Dysregulated relationship of inflammation and oxidative stress in major depression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 31, 143-152.

Regiane Joca, S., Araujo Moreira, F., & Wegener, G. (2015). Atypical neurotransmitters and the neurobiology of depression. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 14(8), 1001-1011.

TEORÍAS Y RUTAS INVOLUCRADAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

Réus, G. Z., Jansen, K., Titus, S., Carvalho, A. F., Gabbay, V., & Quevedo, J. (2015). Kynurenine pathway dysfunction in the pathophysiology and treatment of depression: Evidences from animal and human studies. *Journal of psychiatric research*, 68, 316-328.

Ribeiro, D. E., Roncalho, A. L., Glaser, T., Ulrich, H., Wegener, G., & Joca, S. (2019). P2X7 receptor signaling in stress and depression. *International journal of molecular sciences*, 20(11), 2778.

Rice, P. J., & Stocco, A. (2017). Basal ganglia-inspired functional constraints improve the robustness of Q-value estimates in model-free reinforcement learning. In *15th International Conference on Cognitive Modeling* (p. 67).

Robbins, T. W., & Roberts, A. C. (2007). Differential regulation of fronto-executive function by the monoamines and acetylcholine. *Cerebral cortex*, 17(suppl_1), i151-i160.

Robillard, R., Carpenter, J., Feilds, K. L., Hermens, D. F., White, D., Naismith, S. L., Bartlett, D., Whitwell, B., Southan, J., Scott, E. M., & Hickie, I. B. (2018). Parallel Changes in Mood and Melatonin Rhythm Following an Adjunctive Multimodal Chronobiological Intervention with Agomelatine in People with Depression; a Proof of Concept Open Label Study. *Frontiers in psychiatry*, 9, 624.

Rodríguez, M. E. (Enero de 2018). *Foro Consultivo Científico y Tecnológico*. Obtenido de Notas INCyTU: https://www.foroconsultivo.org.mx/INCyTU/documentos/Completa/INCYTU_18-007.pdf

Rohleder, N., Wolf, J. M., & Wolf, O. T. (2010). Glucocorticoid sensitivity of cognitive and inflammatory processes in depression and posttraumatic stress disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(1), 104-114.

Rolls, E. T., Cheng, W., Gong, W., Qiu, J., Zhou, C., Zhang, J., Lv, W., Ruan, H., Wei, D., Cheng, K., Meng, J., Xie, P., & Feng, J. (2019). Functional connectivity of the anterior cingulate cortex in depression and in health. *Cerebral Cortex*, 29(8), 3617-3630.

Ronzoni Blázquez, G. (2017). *Corteza prefrontal, amígdala y estrés: estudio de la noradrenalina, corticosterona y memoria aversiva en la rata* (Doctoral dissertation, Universidad Complutense de Madrid).

Roxo, M. R., Franceschini, P. R., Zubarán, C., Kleber, F. D., & Sander, J. W. (2011). The limbic system conception and its historical evolution. *TheScientificWorldJOURNAL*, 11.

Roy, A., & Campbell, M. K. (2013). A unifying framework for depression: bridging the major biological and psychosocial theories through stress. *Clinical and investigative medicine*, E170-E190.

a) Rudzki, L., & Maes, M. (2020a). The microbiota-gut-immune-glia (MGIG) axis in major depression.

b) Rudzki, L., & Maes, M. (2020b). From "leaky gut" to impaired glia-neuron communication in depression.

Ryan, J., Pilkington, L., Neuhaus, K., Ritchie, K., Ancelin, M. L., & Saffery, R. (2017). Investigating the epigenetic profile of the inflammatory gene IL-6 in late-life depression. *Bmc Psychiatry*, 17(1), 354.

Rybka, J., Kędziora-Kornatowska, K., Banaś-Leżańska, P., Majsterek, I., Carvalho, L. A., Cattaneo, A., Anacker, C. & Kędziora, J. (2013). Interplay between the pro-oxidant and

TEORÍAS Y RUTAS INVOLUCRADAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

antioxidant systems and proinflammatory cytokine levels, in relation to iron metabolism and the erythron in depression. *Free Radical Biology and Medicine*, 63, 187-194.

Saavedra Torres, J. S., Díaz Córdoba, W. J., Zúñiga Cerón, L. F., Navia Amézquita, C. A., & Zamora Bastidas, T. O. Z. (2015). Correlación funcional del sistema límbico con la emoción, el aprendizaje y la memoria. *Morfología*, 7(2), 29-44.

Sahay, A., & Hen, R. (2007). Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nature neuroscience*, 10(9), 1110-1115.

Salgado, H., Treviño, M., & Atzori, M. (2016). Layer-and area-specific actions of norepinephrine on cortical synaptic transmission. *Brain research*, 1641, 163-176.

Sanacora, G., Treccani, G., & Popoli, M. (2012). Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*, 62(1), 63-77.

Sánchez-García, S., Juárez-Cedillo, T., Gallegos-Carrillo, K., Gallo, J. J., Wagner, F. A., & García-Peña, C. (2012). Frecuencia de los síntomas depresivos entre adultos mayores de la Ciudad de México. *Salud mental*, 35(1), 71-77.

Sang, J. W., & Yong-Ku K. (2018). The role of neuroinflammation and neurovascular dysfunction in major depressive disorder. *Journal of inflammation research*, 11, 179.

San Molina, L., Montes-Rodríguez, J. M., Caballero-Martínez, F., Lozano, F. Á., & Manrique, M. G. (2011). Síntomas depresivos relacionados con la alteración de los ritmos circadianos. Concordancia entre la percepción de médicos y pacientes sobre prevalencia, impacto clínico y su respuesta a los fármacos antidepresivos actuales. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 4(1), 19-27.

Santana, M. M., Rosmaninho-Salgado, J., Cortez, V., Pereira, F. C., Kaster, M. P., Aveleira, C. A., Ferreira M., Álvaro A. R. & Cavadas, C. (2015). Impaired adrenal medullary function in a mouse model of depression induced by unpredictable chronic stress. *European Neuropsychopharmacology*, 25(10), 1753-1766.

Satyanarayanan, S. K., Chien, Y. C., Chang, J. P. C., Huang, S. Y., Guu, T. W., Su, H., & Su, K. P. (2020). Melatonergic agonist regulates circadian clock genes and peripheral inflammatory and neuroplasticity markers in patients with depression and anxiety. *Brain, behavior, and immunity*, 85, 142-151.

Sawyer, K. M., Zunszain, P. A., Dazzan, P., & Pariante, C. M. (2019). Intergenerational transmission of depression: clinical observations and molecular mechanisms. *Molecular psychiatry*, 24(8), 1157-1177.

Schmaal, L., Hibar, D. P., Sämann, P. G., Hall, G. B., Baune, B. T., Jahanshad, N., Cheung, J. W., van Erp, T. G. M., Bos, D., Ikram, M. A., Vernooij, M. W., Niessen, J. W., Tiemeier, H., Hofman, A., Wittfeld, K., Grabe, H. J., Janowitz, D., Bülow, R., Selonke, M., ... & Vernooij, M. W. (2017). Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Molecular psychiatry*, 22(6), 900-909.

Schildkraut, J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American journal of Psychiatry*, 122(5), 509-522.

Schildkraut, J. J., Kopin, I. J., Schanberg, S. M., & Durell, J. (1968). Norepinephrine metabolism and psychoactive drugs in the endogenous depressions. *Pharmacopsychiatry*, 1(02), 69-92.

Carol García Olvera
TEORÍAS Y RUTAS INVOLUCRADAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

Schutter, D. J. (2012). The cerebello-hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation hypothesis in depressive disorder. *Medical hypotheses*, 79(6), 779-783.

Schwamborn, R., Brown, E., & Haase, J. (2016). Elevation of cortical serotonin transporter activity upon peripheral immune challenge is regulated independently of p38 mitogen-activated protein kinase activation and transporter phosphorylation. *Journal of neurochemistry*, 137(3), 423-435.

Scott, K. M., Lim, C., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Bruffaerts, R., Caldas-de-Almeida, J. M., Florescu, S., de Girolamo, G., Hu, C., de Jonge, P., Kawakami, N., Medina-Mora, M. E., Moskalewicz, J., Navarro-Mateu, F., O'Neill, S., Piazza, M., Posada-Villa, J., ... & Kessler, R. C. (2016). Association of mental disorders with subsequent chronic physical conditions: world mental health surveys from 17 countries. *JAMA psychiatry*, 73(2), 150-158.

Sehgal, M., Song, C., Ehlers, V. L., & Moyer Jr, J. R. (2013). Learning to learn—intrinsic plasticity as a metaplasticity mechanism for memory formation. *Neurobiology of learning and memory*, 105, 186-199.

Serafini, G., Pompili, M., Innamorati, M., Giordano, G., Montebovi, F., Sher, L., Dwivedi, Y. & Girardi, P. (2012). The role of microRNAs in synaptic plasticity, major affective disorders and suicidal behavior. *Neuroscience research*, 73(3), 179-190.

Shad, M. U., Muddasani, S., & Rao, U. (2012). Gray Matter Differences Between Healthy and Depressed Adolescents: A Voxel-Based Morphometry Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 22(3), 190.

Shadrina, M., Bondarenko, E. A., & Slominsky, P. A. (2018). Genetics factors in major depression disease. *Frontiers in psychiatry*, 9, 334.

Shao, A., Lin, D., Wang, L., Tu, S., Lenahan, C., & Zhang, J. (2020). Oxidative stress at the crossroads of aging, stroke and depression. *Aging and disease*, 11(6), 1537.

Shao, B. Z., Cao, Q., & Liu, C. (2018). Targeting NLRP3 inflammasome in the treatment of CNS diseases. *Frontiers in molecular neuroscience*, 11, 320.

Sharma, A. (2016). Systems genomics support for immune and inflammation hypothesis of depression. *Current Neuropharmacology*, 14(7), 749-758.

Sharma, S., & Akundi, R. S. (2019). Mitochondria: a connecting link in the major depressive disorder jigsaw. *Current neuropharmacology*, 17(6), 550-562.

Sharma, A. N., Soares, J. C., Carvalho, A. F., & Quevedo, J. (2016). Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: A comprehensive review of human studies. *Journal of affective disorders*, 197, 9-20.

Shimada, M., Otowa, T., Miyagawa, T., Umekage, T., Kawamura, Y., Bundo, M., Iwamoto, K., Ikegame, T., Tochigi, M., Kasai, K., Kaiya, H., Tani, H., Okazaki, Y., Tokunaga, K. & Sasaki, T. (2018). An epigenome-wide methylation study of healthy individuals with or without depressive symptoms. *Journal of human genetics*, 63(3), 319-326.

Shinohara, K., Efthimiou, O., Ostinelli, E. G., Tomlinson, A., Geddes, J. R., Nierenberg, A. A., Ruhe, H. G., Furukawa, T. A., & Cipriani, A. (2019). Comparative efficacy and acceptability of antidepressants in the long-term treatment of major depression: protocol for a systematic review and networkmeta-analysis. *BMJ open*, 9(5), e027574.

Shyn, S. I., & Hamilton, S. P. (2010). The genetics of major depression: moving beyond the monoamine hypothesis. *Psychiatric Clinics*, 33(1), 125-140.

Sibille, E., Wang, Y., Joeyen-Waldorf, J., Gaiteri, C., Surget, A., Oh, S., Belzung, C., Tseng, G. C., & Lewis, D. A. (2009). A molecular signature of depression in the amygdala. *American journal of psychiatry*, 166(9), 1011-1024.

Simeonova, D., Stoyanov, D., Leunis, J. C., Carvalho, A. F., Kubera, M., Murdjeva, M., & Maes, M. (2020). Increased serum immunoglobulin responses to gut commensal Gram-negative bacteria in unipolar major depression and bipolar disorder type 1, especially when melancholia is present. *Neurotoxicity research*, 37(2), 338-348.

Simons, R. L., Lei, M. K., Beach, S. R., Cutrona, C. E., & Philibert, R. A. (2017). Methylation of the oxytocin receptor gene mediates the effect of adversity on negative schemas and depression. *Development and psychopathology*, 29(3), 725.

Simonyan, K. (2019). Recent advances in understanding the role of the basal ganglia. *F1000Research*, 8.

Singh, V. (2014). *Textbook of clinical neuroanatomy*. Elsevier Health Sciences.

Slachevsky Chonchol, A., Pérez, C., Silva, J., Orellana, G., Prenafeta, M. L., Alegria, P., & Peña, M. (2005). Córtex prefrontal y trastornos del comportamiento: Modelos explicativos y métodos de evaluación.

Slavich, G. M., Giletta, M., Helms, S. W., Hastings, P. D., Rudolph, K. D., Nock, M. K., & Prinstein, M. J. (2020). Interpersonal life stress, inflammation, and depression in adolescence: Testing Social Signal Transduction Theory of Depression. *Depression and anxiety*, 37(2), 179-193.

Slavich, G. M., & Irwin, M. R. (2014). From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychological bulletin*, 140(3), 774.

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*, 1-17.

Solberg, L. C., Olson, S. L., Turek, F. W., & Redei, E. (2001). Altered hormone levels and circadian rhythm of activity in the WKY rat, a putative animal model of depression. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 281(3), R786-R794.

Spadoni, G., Bedini, A., Rivara, S., & Mor, M. (2011). Melatonin receptor agonists: new options for insomnia and depression treatment. *CNS neuroscience & therapeutics*, 17(6), 733-741.

Spellman, T., & Liston, C. (2020). Toward circuit mechanisms of pathophysiology in depression. *American Journal of Psychiatry*, 177(5), 381-390.

Sperlagh, B., Csolle, C., Ando, R. D., Goloncser, F., Kittel, A., & Baranyi, M. (2012). The role of purinergic signaling in depressive disorders. *Neuropsychopharmacol Hung*, 14(4), 231-238.

Stefanescu, C., & Ciobica, A. (2012). The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. *Journal of affective disorders*, 143(1-3), 34-38.

Steiner, J., Walter, M., Gos, T., Guillemin, G. J., Bernstein, H. G., Sarnyai, Z., Mawrin, C., Brisch, R., Bielau, H., Meyer zu Schwabedissen, L., Bogerts, B., & Myint A. M. (2011). Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior

cingulate gyrus: evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission?. *Journal of neuroinflammation*, 8(1), 1-9.

Stephani, C. (2014). Limbic System. En R. B. Daroff, & M. J. Aminoff, *Encyclopedia of the neurological sciences* (Vol. 2, págs. 887-900). Oxford: Elsevier.

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(9), 640-650.

Stratmann, M., Konrad, C., Kugel, H., Krug, A., Schöning, S., Ohrmann, P., Uhlmann, C., Postert, C., Suslow, T., Heindel, W., Arolt, V., Kircher, T., & Dannlowski, U. (2014). Insular and hippocampal gray matter volume reductions in patients with major depressive disorder. *PLoS one*, 9(7), e102692.

Su, K. P. (2015). Nutrition, psychoneuroimmunology and depression: the therapeutic implications of omega-3 fatty acids in interferon- α -induced depression. *BioMedicine*, 5(4).

Szczepanski, S. M., & Knight, R. T. (2014). Insights into human behavior from lesions to the prefrontal cortex. *Neuron*, 83(5), 1002-1018.

Szczypiński, J. J., & Gola, M. (2018). Dopamine dysregulation hypothesis: the common basis for motivational anhedonia in major depressive disorder and schizophrenia?. *Reviews in the Neurosciences*, 29(7), 727-744.

Szebeni, A., Szebeni, K., DiPeri, T., Chandley, M. J., Crawford, J. D., Stockmeier, C. A., & Ordway, G. A. (2014). Shortened telomere length in white matter oligodendrocytes in major depression: potential role of oxidative stress. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(10), 1579-1589.

Szewczyk, B., Kubera, M., & Nowak, G. (2011). The role of zinc in neurodegenerative inflammatory pathways in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(3), 693-701.

Tang, S. W., Tang, W. H., & Leonard, B. E. (2017). Multitarget botanical pharmacotherapy in major depression: a toxic brain hypothesis. *International clinical psychopharmacology*, 32(6), 299-308.

Tartter, M., Hammen, C., Bower, J. E., Brennan, P. A., & Cole, S. (2015). Effects of chronic interpersonal stress exposure on depressive symptoms are moderated by genetic variation at IL6 and IL1 β in youth. *Brain, behavior, and immunity*, 46, 104-111.

Teffer, K., & Semendeferi, K. (2012). Human prefrontal cortex: evolution, development, and pathology. In *Progress in brain research* (Vol. 195, pp. 191-218). Elsevier.

Tiger, M., Farde, L., Rück, C., Varrone, A., Forsberg, A., Lindefors, N., Halldin, C., & Lundberg, J. (2016). Low serotonin_{1B} receptor binding potential in the anterior cingulate cortex in drug-free patients with recurrent major depressive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 253, 36-42.

Tobe, E. H. (2013). Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and major depressive disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 9, 567.

Tomlinson, A., Efthimiou, O., Boaden, K., New, E., Mather, S., Salanti, G., Imai, H., Ogawa, Y., Tajika, A., Kishimoto, S., Kikuchi, S., Chevance, A., Furukawa, T. A., & Cipriani, A. (2019). Side

effect profile and comparative tolerability of 21 antidepressants in the acute treatment of major depression in adults: protocol for a network meta-analysis. *Evidence-Based Mental Health*, 22(2), 61-66.

Tong, Y., Fu, H., Xia, C., Song, W., Li, Y., Zhao, J., Zhang, X., Gao, X., Yong, J., Liu, Q., Yang, C., & Wang, H. (2020). Astragalin exerted antidepressant-like action through SIRT1 signaling modulated NLRP3 inflammasome deactivation. *ACS chemical neuroscience*, 11(10), 1495-1503.

Torres-Berrío, A., Issler, O., Parise, E. M., & Nestler, E. J. (2019). Unraveling the epigenetic landscape of depression: focus on early life stress. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(4), 341.

Tsai, M. C., & Huang, T. L. (2016). Increased activities of both superoxide dismutase and catalase were indicators of acute depressive episodes in patients with major depressive disorder. *Psychiatry research*, 235, 38-42.

Tubbs, J. D., Ding, J., Baum, L., & Sham, P. C. (2020). Systemic neuro-dysregulation in depression: Evidence from genome-wide association. *European Neuropsychopharmacology*, 39, 1-18.

Tye, K. M., Mirzabekov, J. J., Warden, M. R., Ferenczi, E. A., Tsai, H. C., Finkelstein, J., Kim, S.Y., Adhikari, A., Thompson, K. R., Andalman, A. S., Gunaydin, L. A., Witten, I.B., & Deisseroth, K. (2013). Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour. *Nature*, 493(7433), 537-541.

Uchida, S., Yamagata, H., Seki, T., & Watanabe, Y. (2018). Epigenetic mechanisms of major depression: targeting neuronal plasticity. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 72(4), 212-227.

Umemori, J., Winkel, F., Didio, G., Llach Pou, M., & Castrén, E. (2018). iPlasticity: Induced juvenile-like plasticity in the adult brain as a mechanism of antidepressants. *Psychiatry and clinical neurosciences*.

Uranova, N. A., Vostrikov, V. M., Orlovskaya, D. D., & Rachmanova, V. I. (2004). Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophrenia research*, 67(2-3), 269-275.

Utge, S. J., Soronen, P., Loukola, A., Kronholm, E., Ollila, H. M., Pirkola, S., ... & Paunio, T. (2010). Systematic analysis of circadian genes in a population-based sample reveals association of TIMELESS with depression and sleep disturbance. *PloS one*, 5(2), e9259.

Valentine, G. W., & Sanacora, G. (2009). Targeting glial physiology and glutamate cycling in the treatment of depression. *Biochemical pharmacology*, 78(5), 431-439.

Vales, L. (2012). Sistema límbico. *Manual de bases biológicas del comportamiento humano*.

Valkanova, V., Ebmeier, K. P., & Allan, C. L. (2013). CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of affective disorders*, 150(3), 736-744.

Van Cauwenberge, M. G. A., Bouckaert, F., Vansteelandt, K., Adamson, C., De Winter, F. L., Sienaert, P., Van den Stock, J., Dols, A., Rhebergen, D., Stek, M. L., Emsell, L., & Vandenbulcke, M. (2021). A longitudinal study of the association between basal ganglia volumes and psychomotor symptoms in subjects with late life depression undergoing ECT. *Translational psychiatry*, 11(1), 1-10.

Van Eijndhoven, P., van Wingen, G., van Oijen, K., Rijpkema, M., Goraj, B., Verkes, R. J., Voshaar, R. O., Fernández, G., Buitelaar, J. & Tendolkar, I. (2009). Amygdala volume marks the acute state in the early course of depression. *Biological psychiatry*, 65(9), 812-818.

Vargas-Visentin, A. P., Colombo, R., Scotton, E., Fracasso, D. S., da Rosa, A. R., Branco, C. S., & Salvador, M. (2020). Targeting inflammatory-mitochondrial response in major depression: current evidence and further challenges. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020.

Vega-Rivera, N. M., Ortiz-López, L., Granados-Juárez, A., Estrada-Camarena, E. M., & Ramírez-Rodríguez, G. B. (2020). Melatonin reverses the depression-associated behaviour and regulates microglia, fractalkine expression and neurogenesis in adult mice exposed to chronic mild stress. *Neuroscience*.

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. *American Journal of Psychiatry*, 161(11), 1957-1966.

Villas-Boas, G. R., Boerngen de Lacerda, R., Meirelles Paes, M., Gubert, P., da Cruz Almeida, W. L., Rescia, V. C., Galdino de Carvalho, P. M., Valladao de Carvalho, A. A., & Aparecida Oesterreich, S. (2019). Molecular aspects of depression: a review from neurobiology to treatment. *European journal of pharmacology*, 851, 99-121.

Voisin, A. N., Mnie-Filali, O., Giguère, N., Fortin, G. M., Vigneault, E., El Mestikawy, S., Descarries, L. & Trudeau, L. É. (2016). Axonal segregation and role of the vesicular glutamate transporter VGLUT3 in serotonin neurons. *Frontiers in neuroanatomy*, 10, 39.

Voleti, B., & Duman, R. S. (2012). The roles of neurotrophic factor and Wnt signaling in depression. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 91(2), 333-338.

Wagner, F. A., González-Forteza, C., Sánchez-García, S., García-Peña, C., & Gallo, J. J. (2012). Enfocando la depresión como problema de salud pública en México. *Salud mental*, 35(1), 3-11.

Wang, D., Wang, H., Gao, H., Zhang, H., Zhang, H., Wang, Q., & Sun, Z. (2020). P2X7 receptor mediates NLRP3 inflammasome activation in depression and diabetes. *Cell & bioscience*, 10(1), 1-9.

Wang, J., Luo, Y., Tang, J., Liang, X., Huang, C., Gao, Y., Qi, Y., Yang, C., Chao, F., Zhang, Y., & Tang, Y. (2020). The effects of fluoxetine on oligodendrocytes in the hippocampus of chronic unpredictable stress-induced depressed model rats. *Journal of Comparative Neurology*, 528(15), 2583-2594.

Wang, Q., Jie, W., Liu, J. H., Yang, J. M., & Gao, T. M. (2017). An astroglial basis of major depressive disorder? An overview. *Glia*, 65(8), 1227-1250.

Wang, Y., Xu, Y., Sheng, H., Ni, X., & Lu, J. (2016). Exercise amelioration of depression-like behavior in OVX mice is associated with suppression of NLRP3 inflammasome activation in hippocampus. *Behavioural brain research*, 307, 18-24.

Wen, S., Cheng, M., Wang, H., Yue, J., Wang, H., Li, G., Zheng, L., Zhong, Z., & Peng, F. (2012). Serum uric acid levels and the clinical characteristics of depression. *Clinical biochemistry*, 45(1-2), 49-53.

TEORÍAS Y RUTAS INVOLUCRADAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

Wigner, P., Czarny, P., Synowiec, E., Białek, K., Talarowska, M., Galecki, P., Szemraj, J. & Sliwinski, T. (2018). Variation of genes involved in oxidative and nitrosative stresses in depression. *European Psychiatry*, 48(1), 38-48.

Witkin, J. M., Knutson, D. E., Rodriguez, G. J., & Shi, S. (2018). Rapid-acting antidepressants. *Current pharmaceutical design*, 24(22), 2556-2563.

Woelfer, M., Kasties, V., Kahlfuss, S., & Walter, M. (2019). The role of depressive subtypes within the neuroinflammation hypothesis of major depressive disorder. *Neuroscience*, 403, 93-110.

Wolf, E., Kuhn, M., Normann, C., Mainberger, F., Maier, J. G., Maywald, S., Bredl, A., Klöppel, S., Biber, K., van Calker, D., Riemann, D., Sterr A., & Nissen, C. (2016). Synaptic plasticity model of therapeutic sleep deprivation in major depression. *Sleep Medicine Reviews*, 30, 53-62.

Wohleb, E. S., Franklin, T., Iwata, M., & Duman, R. S. (2016). Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(8), 497-511.

World Health Organization. (2017). *Depression and other common mental disorders: global health estimates* (No. WHO/MSD/MER/2017.2). World Health Organization.

World Health Organization. (2011a). Guía de intervención mhGAP para los trastornos mentales, neurológicos y por uso de sustancias en el nivel de atención de la salud no especializada.

World Health Organization. (1992). International classification of mental and behavioural disorders. *ICD-10*.

World Health Organization (2011). *Mental health*. Retrieved 2020, from WHO-AIMS Country Reports:
https://www.who.int/mental_health/who_aims_country_reports/who_aims_report_mexico_es.pdf?ua=1

Wu, H., Sun, H., Xu, J., Wu, Y., Wang, C., Xiao, J., She, S., Huang, J., Zou, W., Peng, H., Lu, X., Huang, G., Jiang, T., Ning, Y., & Wang, J. (2016). Changed hub and corresponding functional connectivity of subgenual anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Frontiers in neuroanatomy*, 10, 120.

Xu, Y., Sheng, H., Bao, Q., Wang, Y., Lu, J., & Ni, X. (2016). NLRP3 inflammasome activation mediates estrogen deficiency-induced depression and anxiety-like behavior and hippocampal inflammation in mice. *Brain, behavior, and immunity*, 56, 175-186.

Yang, Y., Wang, H., Hu, J., & Hu, H. (2018). Lateral habenula in the pathophysiology of depression. *Current opinion in neurobiology*, 48, 90-96.

Yirmiya, R., Rimmerman, N., & Reshef, R. (2015). Depression as a microglial disease. *Trends in neurosciences*, 38(10), 637-658.

Yohn, C. N., Gergues, M. M., & Samuels, B. A. (2017). The role of 5-HT receptors in depression. *Molecular brain*, 10(1), 28.

Young, J. J., Bruno, D., & Pomara, N. (2014). A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 169, 15-20.

Yue, N., Huang, H., Zhu, X., Han, Q., Wang, Y., Li, B., Liu, Q., Wu, G., Zhang, Y., & Yu, J. (2017). Activation of P2X7 receptor and NLRP3 inflammasome assembly in hippocampal glial cells

mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors. *Journal of neuroinflammation*, 14(1), 1-15.

Zauderer, C., & Ganzer, C. A. (2015). Seasonal affective disorder: an overview. *Mental Health Practice*, 18(9).

Zhang, H. P., Liu, X. L., Chen, J. J., Cheng, K., Bai, S. J., Zheng, P., Zhou, C. J., Wang, W., Wang, H. Y., Zhong, L. M. & Xie, P. (2020). Circulating microRNA 134 sheds light on the diagnosis of major depressive disorder. *Translational psychiatry*, 10(1), 1-9.

Zhang, Q., Sun, Y., He, Z., Xu, Y., Li, X., Ding, J., Lu, M., & Hu, G. (2020). Kynurenine regulates NLRP2 inflammasome in astrocytes and its implications in depression. *Brain, behavior, and immunity*, 88, 471-481.

Zhang, Y., Liu, L., Liu, Y. Z., Shen, X. L., Wu, T. Y., Zhang, T., Wang, W., Wang, Y. X., & Jiang, C. L. (2015). NLRP3 inflammasome mediates chronic mild stress-induced depression in mice via neuroinflammation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(8), pyv006.

Zhang, Y., Liu, L., Peng, Y. L., Liu, Y. Z., Wu, T. Y., Shen, X. L., Zhou, J. R., Sun, D. Y., Huang, A. J., Wang, X., Wang, Y. X., & Jiang, C. L. (2014). Involvement of inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced mice depressive-like behaviors. *CNS neuroscience & therapeutics*, 20(2), 119-124.

Zhao, R., Wang, S., Huang, Z., Zhang, L., Yang, X., Bai, X., Zhou, D., Qin, Z., & Du, G. (2015). Lipopolysaccharide-induced serotonin transporter up-regulation involves PKG-I and p38MAPK activation partially through A3 adenosine receptor. *Bioscience trends*, 9(6), 367-376.

Zheng, K. Z., Wang, H. N., Liu, J., Xi, Y. B., Li, L., Zhang, X., Li, J. M., Yin, H., Tan, Q. R., Lu, H. B. & Li, B. J. (2018). Incapacity to control emotion in major depression may arise from disrupted white matter integrity and OFC-amygdala inhibition. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 24(11), 1053-1062.

Zheng, P., Zeng, B., Zhou, C., Liu, M., Fang, Z., Xu, X., Zheng, L., Chen, J., Fan, S., Du, X., Zhang, X., Yang, D., Yang, Y., Meng, H., Li, W., Melgiri, N. D., Licino, J., ... & Xie, P. (2016). Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Molecular psychiatry*, 21(6), 786-796.

Zhou, X. Y., Zhang, F., Ying, C. J., Chen, J., Chen, L., Dong, J., Shi, Y., Tang, M., Hu, X. T., Pan, Z. H., Xu, N. N., Zheng, K., Y., Tang, R. X & Song, Y. J. (2017). Inhibition of iNOS alleviates cognitive deficits and depression in diabetic mice through downregulating the NO/sGC/cGMP/PKG signal pathway. *Behavioural Brain Research*, 322, 70-82.

Zhou, B., Zhu, Z., Ransom, B. R., & Tong, X. (2021). Oligodendrocyte lineage cells and depression. *Molecular psychiatry*, 26(1), 103-117.

Zorrilla, E. P., Luborsky, L., McKay, J. R., Rosenthal, R., Houldin, A., Tax, A., McCorkle, R., Seligman, D. A. & Schmidt, K. (2001). The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain, behavior, and immunity*, 15(3), 199-226.