

Desvelando misterios: un viaje por la depresión y las posibles soluciones

Unveiling mysteries: a journey through depression and possible solutions

Andrea Mondragón García, Fabiola Hernández Vázquez, Carmen Daniela Francia Ramírez, Julieta Garduño y Salvador Hernández López

Resumen

La depresión es uno de los trastornos mentales más comunes de nuestra época, se espera que en el 2030 sea la segunda causa de discapacidad a nivel mundial. Las principales emociones de la depresión son la tristeza y la desesperanza, asimismo, también se pueden presentar malestares físicos, como fatiga y pérdida de apetito. Una de las causas de la depresión es la disminución de los niveles de serotonina en el cerebro. Por ello, el principal tratamiento se basa en el empleo de medicamentos que inhiben selectivamente la recaptura de serotonina (SSRI). Sin embargo, el 30% de las personas con depresión presentan resistencia al tratamiento, viviendo incapacitadas por los síntomas. Dicha problemática es la que nos ha conducido a investigar un nuevo blanco terapéutico que brinde una mejor calidad de vida a las personas que viven con depresión. Un ejemplo es la mecamilamina, la cual se ha observado, tiene efectos antidepresivos en modelos animales de estrés crónico impredecible, esto debido a que aumenta la actividad de las células serotoninérgicas del núcleo dorsal del rafe (DRN). Los datos obtenidos de nuestra investigación abren la posibilidad de un nuevo tratamiento para pacientes que sufren de depresión mayor.

Palabras clave: depresión, tristeza, anhedonia, serotonina, modelos animales.

Abstract

Depression is currently one of the most disabling mental disorders and it is predicted to become the second leading cause of worldwide disability by 2030. Individuals affected by depression experience emotional ailments such as sadness and hopelessness, as well as physical discomforts like tiredness, and loss of appetite. One of the main causes of depression is the reduction of serotonin levels in the brain, making it susceptible to treatment through selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). However, 30% of the individuals with depression do not respond to the treatment, remaining disabled by the persisting symptoms. This challenge is the main motivation of our investigation. Our objective is to identify a new therapeutic drug capable of enhancing life quality for those who live with depression. Mecamylamine has been shown to exhibit antidepressant effects in animal models subjected to chronic unpredictable stress conditions. This positive outcome can be attributed to an increased activity of serotonergic neurons located in the dorsal raphe nucleus (DRN). These findings hold the potential to offer insights into a more optimistic future for individuals affected by major depressive disorder.

Keywords: depression, sadness, anhedonia, serotonin, animal models.

CÓMO CITAR ESTE TRABAJO

Mondragón García, Andrea, Hernández Vázquez, Fabiola, Francia Ramírez, Carmen Daniela, Garduño, Julieta, y Hernández López, Salvador. (2023, noviembre-diciembre). Desvelando misterios: un viaje por la depresión y las posibles soluciones. *Revista Digital Universitaria (RDU)*, 24(6). <http://doi.org/10.22201/cuaieed.16076079e.2023.24.6.16>

Andrea Mondragón García

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM

Licenciada en Bioquímica Diagnóstica de la UNAM y posteriormente Maestra en Ciencias Biológicas, enfocada en el área de neurociencias, principalmente en el funcionamiento de núcleos del sistema de recompensa y la participación de algunas drogas en estos mismos núcleos. Asimismo, su trabajo se enfoca en el estudio de los trastornos del estado de ánimo como la depresión, tema en el que desarrolló su tesis de maestría. Este trabajo se publicó en la revista Brain Res Bull con el título "Mechanisms of stimulatory effects of mecamylamine on the dorsal raphe neurons" en el año 2020. Actualmente, es candidata a Doctora en Ciencias Biológicas en la misma línea de investigación. Participa en el proyecto de un estudiante de Doctorado en Ciencias Biomédicas titulado "Regulación nicotínica de la actividad neuronal del núcleo arqueado". Ha asistido a congresos nacionales e internacionales para la presentación de su proyecto de doctorado.

 mogar.andrea@gmail

Fabiola Hernández Vázquez

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM

Estudió la carrera de Biología en la Facultad de Ciencias de la UNAM investigando el efecto del alcohol sobre la conducta motriz en ratas. Posteriormente, realizó la maestría en Ciencias Biológicas en la misma línea de investigación. Después, ingresó al Doctorado en Ciencias Biomédicas en el laboratorio de Electrofisiología de la Facultad de Medicina en la UNAM, estudiando los efectos de la nicotina sobre las corrientes GABAérgicas. Acabando el doctorado, realizó una estancia postdoctoral en el Instituto de Fisiología Celular en un proyecto de Modelo Parkinsoniano en ratón. Desde el 2010 es profesora en la Facultad de Ciencias impartiendo la materia de Fisiología Animal Comparada. Ha dado varias pláticas de divulgación, participado en Congresos Nacionales e Internacionales y revisado varias tesis de licenciatura. Actualmente, está contratada como Técnico Asociado C en el laboratorio de Electrofisiología de la Facultad de Medicina.

 fabiolahv@facmed.unam.mx

Carmen Daniela Francia Ramírez

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM

Estudiante de la carrera de Psicología en la Facultad de Psicología de la UNAM con interés en el área de Psicobiología y Neurociencias, adscrita al Laboratorio de Electrofisiología de la Facultad de Medicina de la UNAM. Actualmente trabaja en el proyecto en el proyecto de "Efectos de la mecamilamina sobre las neuronas serotoninérgicas del núcleo dorsal del rafé" donde se dedica a la investigación y la realización de modelos conductuales.

 daniela.francia.rmz@gmail.com

Julieta Garduño

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM

Estudió Biología en la Universidad Autónoma Metropolitana, unidad Xochimilco, realizó su maestría y doctorado en el departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN (Cinvestav), enfocándose en el estudio de un sistema neurosecretor de crustáceos, análogo al eje hipotálamo – neurohipófisis de los mamíferos. Realizó su estancia posdoctoral en el Instituto Cajal en Madrid, España. Durante esos años trabajó en el entendimiento de los mecanismos que regulan la excitabilidad de las neuronas hipocampales. Desde el año 2005 es académica del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), en donde actualmente es profesora de tiempo completo y además se desempeña como jefa del departamento. Imparte la asignatura de Fisiología a los estudiantes del segundo año de la carrera de Médico Cirujano y desarrolla líneas de investigación que involucran el estudio de los mecanismos sinápticos y extrasinápticos que regulan la actividad eléctrica en diversas áreas cerebrales.

 julietagt@unam.mx

Salvador Hernández López

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM

Estudió la carrera de Psicología en la Escuela Nacional de Estudios Profesionales (ENEP) Zaragoza (UNAM). Realizó su maestría en Neuropsicología en la Facultad de Psicología (UNAM) y el doctorado en el departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (CINVESTAV-IPN). Realizó una estancia posdoctoral de 2 años en el Instituto de Fisiología Celular (UNAM) trabajando en el área de neurociencias. Posteriormente, hizo otra estancia postdoctoral de 5 años en la Universidad Northwestern en Chicago, Illinois (EUA), centrándose en el estudio de los mecanismos de acción de la dopamina en los ganglios basales. Desde el año 2004 es académico de la Facultad de Medicina (UNAM). Actualmente, es Profesor Titular B de tiempo completo y dirige un laboratorio de investigación en el Departamento de Fisiología de la misma Facultad. Sus principales líneas de investigación son el estudio de los efectos de la nicotina en el núcleo arqueado hipotalámico y en el núcleo dorsal del rafe. Así como el estudio de los efectos de la insulina sobre las neuronas piramidales de la corteza prefrontal. Las técnicas que más utiliza en su laboratorio son el registro electrofisiológico de células nerviosas en rebanadas de tejido cerebral, la inmunocitoquímica y la imagenología de calcio.

 salvadorhl@comunidad.unam.mx

Introducción

Con frecuencia, nos enteramos de que alguno de nuestros amigos y/o familiares la está pasando mal, que se siente desanimado, triste. El impulso natural que tenemos es recomendarle que le “eche ganas”, que todo va a estar bien. Sin embargo, en muchos casos la persona implicada lejos de sentirse mejor empeora. En este artículo abordaremos qué es la depresión, cuáles son sus posibles causas, cómo se diagnostica y cómo se trata. Asimismo, discutiremos las bases fisiológicas que la explican y por qué su tratamiento resulta a veces complicado. Finalmente, reflexionaremos la importancia de que este trastorno sea estudiado y entendido para poder brindar una ayuda efectiva que promueva que las personas que la padecen tengan una vida plena.

¿Qué es la depresión?

El reconocimiento y la comprensión de la depresión como una condición médica se remontan a tiempos antiguos (300 a.C.) y han evolucionado a lo largo de la historia. Inicialmente, se pensaba que los trastornos mentales estaban influenciados por fenómenos naturales y por espíritus. Posteriormente, Hipócrates, en su doctrina humoralista, empleó el término “melancolía” para describir un profundo y persistente sentimiento de tristeza acompañado de un estado de ánimo bajo y pérdida de interés. No fue sino hasta finales del siglo XVIII que se utilizó el término moderno “depresión”, acuñado por Sir Richard Blackmore (Rodríguez, 2010). Pero, ¿cuál es el panorama actual de este padecimiento?

La tristeza es una de las emociones asociadas a la depresión, y diferenciarla de esta última puede ser complicado. Comenzaremos mencionando algunos puntos importantes que ayudarán a entender ambos conceptos. La tristeza produce malestar emocional desencadenado por un evento percibido como negativo; esta emoción puede ser una forma temporal de afrontar situaciones, como cuando esperas aprobar un examen y ocurre lo contrario. Sin embargo, esta sensación puede desaparecer en un periodo corto, y no afecta tu rendimiento ni está acompañada de síntomas físicos (Pérez, 2012; Alcocer, 2016). Por el contrario, la depresión se caracteriza por la presencia de síntomas persistentes. Entre los más comunes se encuentran la pérdida de interés por cosas o actividades que antes generaban placer, trastornos del sueño, fatiga permanente, pérdida de apetito y pérdida de peso. La depresión también se caracteriza por la presencia de emociones como tristeza e irritabilidad, así como pensamientos negativos, por ejemplo, de desesperanza y culpa, e incluso ideación suicida. Entonces, la depresión se ha definido como un trastorno mental que afecta la vida cotidiana de las personas, alterando su estado de ánimo y sus relaciones con otras personas (WHO, 2023).

Distintos tipos de depresión

Como en todo padecimiento mental, no podemos generalizar y mucho menos pensar que todas las personas que padecen depresión sienten o experimentan exactamente lo mismo. Se reconoce la existencia de varios tipos de depresión, todos caracterizados por emociones que guardan similitud con la tristeza, pero que difieren en función de síntomas específicos.

Por ejemplo, uno de estos tipos es el *trastorno depresivo persistente*, en el cual se presentan síntomas tales como sensación de desesperanza, baja autoestima y falta de concentración. Dichos síntomas se manifiestan de manera crónica, con una duración de al menos dos años. Existe también el *trastorno depresivo mayor*, el cual se diagnostica cuando el paciente presenta síntomas durante al menos dos semanas, aunque pueden prolongarse durante meses o años e incapacitan al individuo social y laboralmente. Este tipo de depresión, el más común, presenta resistencia al tratamiento, con medicamentos antidepresivos convencionales, en muchos pacientes.

Otro tipo destacado es la depresión relacionada con el embarazo o postparto, una condición que afecta a una significativa proporción de mujeres. Cerca de la mitad de las mujeres experimenta síntomas, que suelen desaparecer en dos semanas, pero si persisten, se consideran síntomas de *depresión postparto* (Henshaw, 2003). Además, existen trastornos de depresión asociados con las estaciones del año, donde la luz natural desempeña un papel crucial; no es sorprendente sentir melancolía en días nublados.

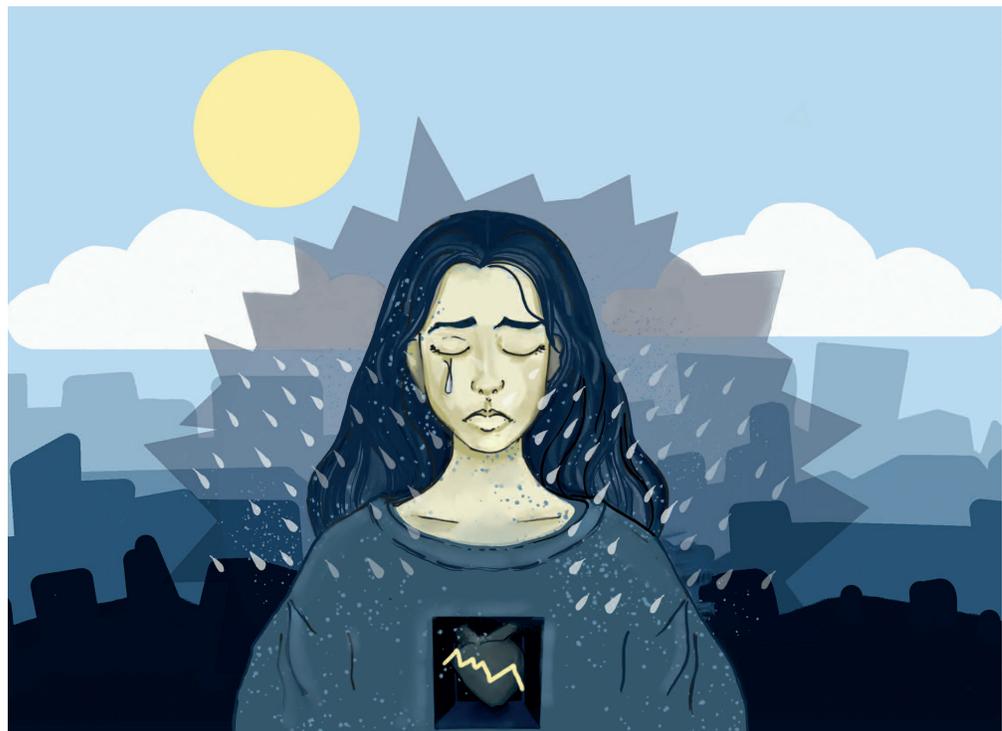


Figura 1. La persona con depresión experimenta un sentimiento abrumador de desesperanza y tristeza, que persiste ante cualquier entorno. Crédito: elaboración propia.

En nuestro círculo social, comúnmente se escucha que alguien tiene depresión. Sin embargo, ¿cuántas personas realmente han recibido un diagnóstico de este trastorno? A nivel mundial, se estima que el 3.8 % de la población vive con depresión, siendo más prevalente en mujeres. Y en personas jóvenes, el riesgo de suicidio es una de las consecuencias más graves de este trastorno (WHO, 2023). Cada 40 segundos, una persona pierde la vida por esta causa a nivel global. En México, las estadísticas son aún más alarmantes, ya que el 15.4 % de la población padece depresión, con una tasa de suicidio de 6.5 personas por cada 100 mil habitantes, siendo la cuarta causa de muerte en personas de 15 a 29 años (INEGI, 2021). Se pronostica que para el 2030, la depresión se convertirá en la segunda causa de discapacidad a nivel mundial (Otte, 2008). Ante el creciente impacto de este trastorno a nivel global, es crucial explorar su etiología, es decir, comprender cómo se desarrolla esta condición mental.

Aspectos biológicos de la depresión y su posible tratamiento

Antes de adentrarnos en las teorías que explican el desarrollo de esta enfermedad mental, es esencial comprender algunos aspectos fundamentales de la fisiología de nuestro cerebro, el órgano que controla nuestras emociones y otras funciones. Aunque el cerebro consta de diversas células, las neuronas representan la unidad estructural y funcional más importante, siendo la comunicación entre ellas clave para el adecuado funcionamiento de nuestro organismo. La comunicación neuronal puede asemejarse a una llamada telefónica: una persona (neurona 1) marca un número para compartir información relevante, siendo las palabras de esta persona los neurotransmisores liberados por la neurona 1. La información llega a otra persona (neurona 2), quien procesa la información y emite una respuesta. A diferencia de una llamada telefónica entre dos personas, la comunicación entre neuronas es prácticamente instantánea, ocurriendo en milisegundos.

Habiendo explicado cómo se comunican las neuronas, exploraremos los neurotransmisores clave (mensajes enviados por las neuronas) implicados en la depresión y las teorías que explican su desarrollo.

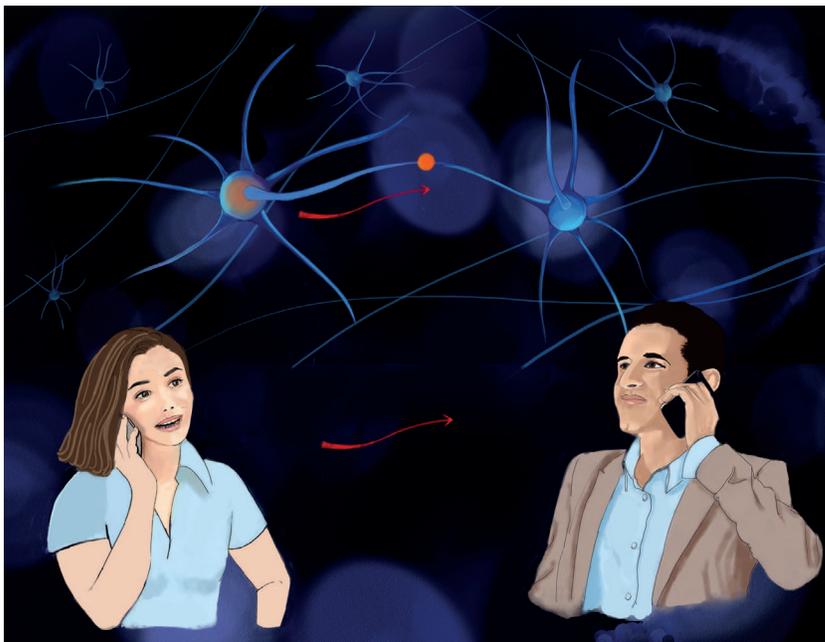


Figura 2. Analogía de la comunicación telefónica entre dos personas y la comunicación entre dos neuronas. Crédito: elaboración propia.

La teoría serotoninérgica, considerada la más aceptada, destaca el papel crucial de la serotonina, conocida como el “neurotransmisor de la felicidad”.

Un aumento de la serotonina genera bienestar, mientras que su disminución constante se asocia con la depresión. Esta teoría respalda tratamientos que buscan incrementar la serotonina, como la inhibición de su recaptura por las terminales nerviosas.

Otra teoría implica a la dopamina, relacionada con el placer; su aumento provoca sensaciones placenteras, además de un incremento en la actividad motora, mientras que su disminución se asocia con la pérdida de interés y placer, síntomas depresivos. Otro neurotransmisor implicado en este trastorno es la noradrenalina. Los fármacos antidepresivos que aumentan la concentración de este neurotransmisor en áreas específicas del cerebro han demostrado mejorar los síntomas asociados con la depresión.

Además, se reconoce la relevancia de la acetilcolina, una molécula endógena que activa receptores nicotínicos. Estos últimos, denominados así debido a su activación también por la nicotina, principal componente psicoactivo del tabaco, desempeñan un papel crucial. Se ha sugerido que el acto de fumar podría representar una forma de automedicación para la depresión, ya que se ha observado una reducción significativa de los síntomas asociados con este trastorno en quienes fuman (Fluharty, 2013).

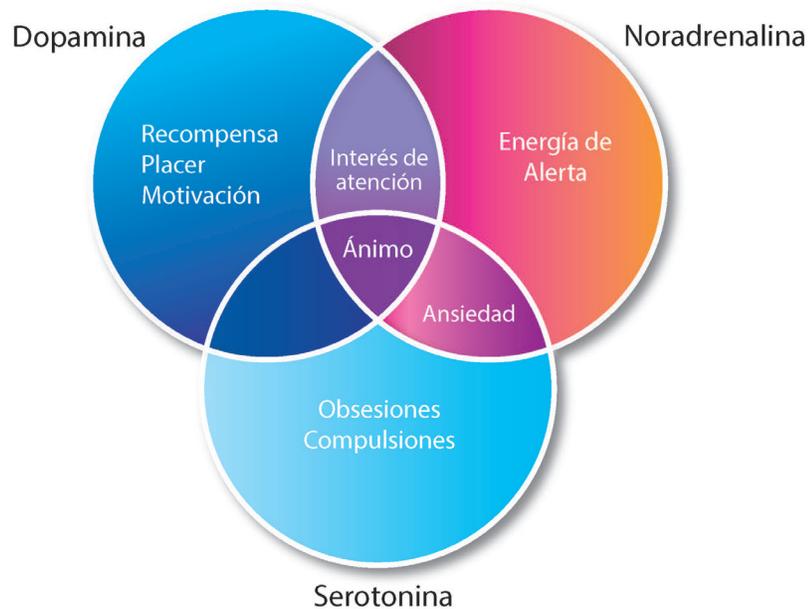


Figura 3. Neurotransmisores que participan en la depresión (Modificada de: Nutt, 2008).

Considerando la información presentada, surge la pregunta de por qué el número de personas afectadas por la depresión está en aumento a pesar de que se conocen las causas de esta enfermedad. La respuesta a esta interrogante no es sencilla, ya que la depresión es una enfermedad multifactorial que involucra aspectos ambientales, sociales, genéticos, psicológicos y biológicos. Además, el tratamiento para la depresión no siempre es personalizado ni efectivo para todos los pacientes, lo que puede requerir una combinación de enfoques terapéuticos.

En casos leves a moderados, la terapia psicológica se erige como la primera línea de tratamiento. Sin embargo, cuando no se evidencia mejoría, la intervención de un psiquiatra y la prescripción de medicamentos pueden ser necesarias para restablecer el equilibrio en los niveles de neurotransmisores en el sistema nervioso central. Por consiguiente, la colaboración entre el psicólogo y el psiquiatra emerge como clave para mejorar el estado de ánimo del paciente con depresión. Este hecho resalta la importancia de adoptar un enfoque integral y personalizado para el manejo y tratamiento de esta enfermedad.

Como se mencionó, los medicamentos más utilizados para tratar la depresión son los inhibidores de la recaptura de serotonina (SSRI). Sin embargo, el porcentaje de remisión de los síntomas en pacientes tratados con estos fármacos es bajo, ya que aproximadamente el 30% de ellos muestra resistencia al tratamiento, es decir, no experimenta una disminución de los síntomas depresivos al recibir el medicamento (Levinstein y Samuels, 2014). Resulta preocupante que un porcentaje significativo de pacientes sea resistente al tratamiento. Por lo tanto, desde el área de la investigación en ciencia básica, con el uso de modelos animales, se están realizando importantes esfuerzos para desentrañar los mecanismos fisiológicos que originan la enfermedad y encontrar soluciones efectivas que mejoren los síntomas y, en general, la vida de las personas que padecen dicho trastorno.

Uno de nuestros objetivos, como equipo de investigación, es evaluar los efectos antidepresivos de la mecamilamina en un modelo animal de depresión. En el sistema nervioso central, la mecamilamina actúa como un antagonista de los receptores de acetilcolina, un neurotransmisor implicado en la depresión. Podemos imaginar esto como una puerta con una cerradura que se abre con una llave específica (agonista) y permite el paso de personas. Si la cerradura está bloqueada con una llave rota, porque alguien insertó una llave incorrecta, entonces la llave correcta no podrá abrirla. De manera similar, las neuronas actúan como puertas con cerraduras, representadas por los receptores nicotínicos, donde la acetilcolina actúa como la llave correcta. Estos receptores se abren en presencia de un agonista (como la acetilcolina), pero si hay un antagonista, es decir, una “llave incorrecta”, no permitirá que el agonista tenga efecto, evitando que el receptor se abra y permita el paso de señales.

Algunos de los grandes hallazgos en la ciencia han ocurrido por serendipia, y el caso de la mecamilamina no es la excepción. Inicialmente utilizada como antihipertensivo, se observó que, en pacientes con síndrome de Tourette, además de reducir la presión arterial, a bajas dosis también disminuía los síntomas depresivos, lo que llevó al inicio de su estudio (Phillip et al., 2010). Como se mencionó, la teoría predominante de la depresión, centrada en la disminución de los niveles de serotonina, orientó la investigación del mecanismo de acción de la mecamilamina hacia el núcleo dorsal del rafe (NDR), una región cerebral donde el 50 % de las neuronas son serotonérgicas y constituyen la principal fuente de serotonina hacia el cerebro anterior (Dahlström y Fuxe, 1964). Entre

las funciones destacadas de este núcleo se encuentran el procesamiento de estímulos emocionales y la regulación del estado de ánimo. A nivel celular, se ha observado que la mecamilamina promueve la actividad de las neuronas serotoninérgicas en el NDR, sugiriendo un aumento en los niveles de serotonina en todo el cerebro. Probablemente, este mecanismo subyace en los efectos antidepressivos de la mecamilamina.

Una vez conocidos los efectos del fármaco a nivel celular, es crucial evaluarlo mediante el uso de un modelo animal que simule las características del proceso biológico de la enfermedad en los seres humanos. Para el estudio de la depresión, el animal comúnmente utilizado es la rata de la cepa Wistar. Este animal presenta características anatómicas y fisiológicas semejantes al humano, permitiendo la extrapolación de resultados para comprender los mecanismos fisiológicos que explican la depresión (Pangemanan et al., 2023).

Sabemos que una persona que sufre estrés de manera constante, puede padecer depresión. Para estudiar este fenómeno en animales, se utiliza el modelo de estrés crónico impredecible (ECI). Éste consiste en la aplicación de distintos estresores a la rata durante al menos 3 semanas. La condición es que cada estresor se aplique de manera aleatoria y no se repita en un lapso de 48 horas. Se denomina estresor a un estímulo que desencadena una respuesta biológica, como la liberación de cortisol, conocido como la hormona del estrés (Godoy et al., 2018).

La aplicación de estos estresores busca aproximar las condiciones que padece un humano en el animal. Se prevé que los estresores no se repitan constantemente para evitar la habituación, una situación en la que el animal ya sabe el estresor que vendrá y se encuentra preparado. Un ejemplo de habituación en humanos puede ser cuando al terminar las actividades del día tomamos el transporte público en la hora “pico” para regresar a casa. Las primeras veces, nos genera estrés e incomodidad, pero con el paso de los días ya sabemos que el transporte estará lleno, por lo que nos acostumbramos y ahora no representa un sentimiento tan negativo como al inicio.

Volviendo a los estudios en animales de laboratorio, el estresor que más se utiliza para generar el modelo de ECI es la restricción de movimiento. En este caso, se inmoviliza a la rata en un cilindro durante 1 hora, cuidando que no sufra dolor. Se ha comprobado que este modelo produce conductas tipo depresivo en las ratas (Ampuero et al., 2015).

Este estresor, simula el contexto vivido durante la pandemia por COVID-19, en donde debíamos quedarnos en casa. Múltiples estudios han mostrado el impacto que el aislamiento social provocó sobre la salud mental de las personas y muestran que la incidencia de la depresión incrementó (WHO, 2022; Chen et al., 2021).

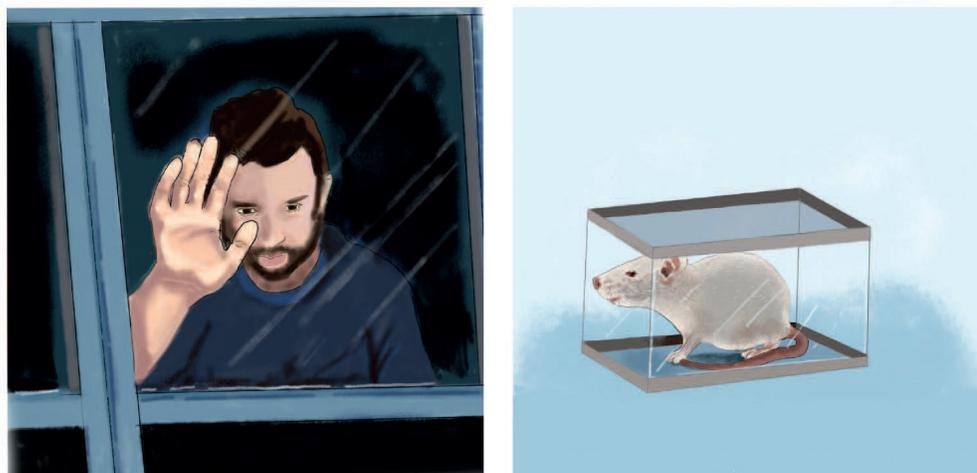


Figura 4. Modelo animal de restricción de movimiento que simula el encierro en un humano. Crédito: elaboración propia.

Mediante el uso de este modelo, hemos observado que la mecamilamina mejora los síntomas tipo depresivos, sugiriendo su potencial como un nuevo tratamiento farmacológico. Además, podría considerarse en combinación con otros medicamentos antidepresivos cuando los pacientes presentan resistencia a dichos fármacos.

Conclusión

La depresión es un problema importante de salud pública y su estudio se ha abordado desde tiempo atrás. Sin embargo, los esfuerzos por atacar esta enfermedad parecen poco funcionales, ya que su incidencia va en aumento. Dada su naturaleza multifactorial como trastorno mental, su estudio resulta complejo.

En el ámbito de la investigación básica, dedicamos considerables recursos para ampliar el entendimiento de la depresión y desarrollar terapias farmacológicas alternativas que contribuyan al tratamiento de quienes la padecen. Nuestro trabajo se ha enfocado en el estudio de las propiedades antidepresivas de la mecamilamina. Esta podría utilizarse como un medicamento para tratar este padecimiento, ya que su uso en modelos animales, ha arrojado resultados alentadores. No obstante, el camino hacia su aplicación en seres humanos es extenso, demandando una continua dedicación al estudio de sus efectos específicos sobre la depresión.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo y financiamiento del proyecto DGAPA-PAPIIT, IN216319 del Doctor Salvador Hernández López. Agradecemos a los estudiantes Yaremi Rojano Posada, Adriana Animas Fernández, Enrique Ramírez Sánchez y César Sandoval González que han participado en la realización de los experimentos en modelos animales. Así como al Dr. Omar Hernández González por el apoyo técnico en el trabajo experimental. Finalmente, agradecemos a Roselia Garduño Torres por la elaboración de las figuras que se muestran en el artículo.

Referencias

- ❖ Alcocer, M. I. L. I. (2016). Tristeza versus depresión: sentimientos cotidianos versus trastornos del humor y el valor adaptativo de la tristeza. En *Anales de la Real Academia de Doctores*, 1(1). 103-112. Real Academia de Doctores de España.
- ❖ Ampuero, E., Luarte, A., Santibañez, M., Varas-Godoy, M., Toledo, J., Diaz-Veliz, G., Cavada, G., Rubio, F. J., y Wyneken, U. (2015). Two Chronic Stress Models Based on Movement Restriction in Rats Respond Selectively to Antidepressant Drugs: Aldolase C As a Potential Biomarker. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 18(10), pyv038. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv038>
- ❖ Chen, P., Pusica, Y., Sohaei, D., Prassas, I. y Diamandis, E. (2021). An overview of mental health during the COVID-19 pandemic. *Diagnosis*, 8(4), 403-412. <https://doi.org/10.1515/dx-2021-0046>
- ❖ Dahlström, A., y Fuxe, K. (1964). Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. *Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons*. *Suppl* 232:1-55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14229500>
- ❖ Fluharty, M., Taylor, A. E., Grabski, M., y Munafò, M. R. (2016). The association of cigarette smoking with depression and anxiety: a systematic review. *Nicotine y Tobacco Research*, 19(1), 3-13.
- ❖ Godoy, L. D., Rossignoli, M. T., Pereira, P. D., Garcia-Cairasco, N., y De Lima Umeoka, E. H. (2018). A comprehensive overview on stress Neurobiology: basic concepts and clinical implications. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00127>
- ❖ Henshaw, C. (2003). Mood disturbance in the early puerperium: a review. *Archives of Women's Mental Health*, 6(0), s33-s42. <https://doi.org/10.1007/s00737-003-0004-x>
- ❖ INEGI. (2021, 8 septiembre). *Estadísticas a propósito del día mundial para la prevención del suicidio*. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/Suicidios2021_Nal.pdf
- ❖ Levinstein, M. R., y Samuels, B. A. (2014). Mechanisms underlying the antidepressant response and treatment resistance. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00208>
- ❖ *Modelo animal*. (s. f.). *Genome.gov*. <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Modelo-animal>
- ❖ Nutt, D. J. (2008). Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 69 Suppl E1, 4-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18494537/>
- ❖ Otte, C. (2008). Incomplete remission in depression: role of psychiatric and somatic comorbidity. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(4), 453-460. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.4/cotte>
- ❖ Pangemanan, L., Irwanto, I., y Maramis, M. M. (2023). Psychological dominant stressor modification to an animal model of depression with chronic unpredictable

- mild stress. *Veterinary world*, 16(3), 595–600. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2023.595-600>
- ❖ Pérez, G. C. (2012). De la tristeza a la depresión. *Revista electrónica de psicología Iztacala*, 15(4), 1310. <https://www.revistas.unam.mx/index.php/repi/article/view/34739>
 - ❖ Phillip, N., Carpenter, L., Tyrka, A., Price, L. (2010). Nicotinic acetylcholine receptors and depression: a review of the preclinical and clinical literature. *Psychopharmacology (Berl.)* 212 (1), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1932-6>
 - ❖ Rodríguez, E. A. A. (2010). Melancolía, asco y lenguaje corporal en la anorexia. *CIENCIA ergo-sum*, 17(1), 8-18. <https://cienciaergosum.uaemex.mx/article/view/7794>
 - ❖ World Health Organization. (2023, 31 marzo). *Who.int. Depresión*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
 - ❖ World Health Organization. (2022, 2 marzo). *COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide*. <https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>