

TRABAJO DE GRADO

TESIS

REVISIÓN DOCUMENTAL SOBRE LOS ASPECTOS BIOQUÍMICOS Y NUTRICIONALES
DETERMINANTES DE LA SÍNTESIS Y ACCIÓN DE LA SEROTONINA Y MELATONINA
EN PACIENTES CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

LEIDY JOHANA SERNA HIGUITA

FRANK CAMILO JIMENEZ

Nutricionista Dietista
Asesor de tesis

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE ORIENTE
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
NUTRICIÓN Y DIETÉTICA
RIONEGRO, ANTIOQUIA
2020

1. CONTENIDO

CONTENIDO.....	2
1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. ANTECEDENTES.....	8
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
5. JUSTIFICACIÓN	15
6. OBJETIVOS.....	18
6.1. Objetivo general.....	18
6.2. Objetivos específicos.....	18
7. MARCO TEÓRICO	19
7.1. Trastorno depresivo mayor.....	19
7.2. Epidemiología de la depresión.....	21
7.3. Etiología	22
7.3.1. Factores sociales	22
7.3.2. Factores psicológicos	25
7.3.3. Factores biológicos.....	27
7.4. Diagnóstico.....	36
7.5. Tratamientos antidepresivos	38
7.5.1. Psicotrópicos	38
7.5.2. Psicológicos	39
7.5.3. Nutricionales	39
8. DISEÑO METODOLÓGICO.....	42
9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	43
9.1. Síntesis y utilización de serotonina.....	43
9.1.1 Triptófano	44
9.1.2. Sodio – Potasio y funcionamiento neuronal.....	45
9.1.3. Calcio, modulador de la comunicación sináptica.....	47
9.2. Sustancias proinflamatorias.....	48
9.2.1. Glutamato monosódico	49
9.2.2. Tartrazina	50
9.2.3. Acrilamidas.....	52
9.3. Sustancias antioxidantes.....	54

9.3.1. Vitaminas antioxidantes.....	54
9.3.2. Vitamina D.....	55
9.3.3. Vitaminas del complejo B.....	56
9.3.4. Ácidos grasos poliinsaturados n-3	57
9.3.5. Microbiota y psicobióticos.....	58
9.4 Melatonina y serotonina en la salud mental	59
10. CONCLUSIONES.....	63
11. BIBLIOGRAFÍA.....	66

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Relación eje HPA y sistema inmunológico	29
Figura 2 Fórmula química de la Serotonina.....	31
Figura 3 Síntesis de melatonina	34
Figura 4 Eje intestino cerebro	36
Figura 5 Síntesis de serotonina	44
Figura 6 Fases del potencial de acción de las neuronas.....	46
Figura 7 Sinapsis neuronal.....	48
Figura 8 Niveles de serotonina en respuesta a la administración de tartrazina, jalea real y aceite de bacalao.....	51
Figura 9 Relación moléculas y emociones.....	62

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Clasificación de los trastornos depresivos	20
Tabla 2 Funciones de la serotonina.....	31
Tabla 3 Alimentos que presentan radicales libres.....	52

1. INTRODUCCIÓN

Con una prevalencia del 16% a nivel mundial, la depresión se ha convertido en un problema de salud pública caracterizado por generar síntomas psicológicos y físicos que implican el deterioro funcional de la persona (Cunningham, Stamp, & M. Shapiro, 2019). Por lo general, los tratamientos para mitigar esta patología han sido medicamentos de orden psiquiátrico que, confrontados con placebo, resultan tener efectos mínimos y un alto porcentaje de efectos secundarios (Saleem et al., 2020) (Soler, Martín, & Lacal, 2008). Entre los subgrupos de psicotrópicos más utilizados por médicos se encuentran los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o ISRS, que afectan la recaptación por parte de la proteína transportadora específica para la serotonina, produciendo que su tiempo en el espacio sináptico sea mucho mayor y por ende mayor expresión (Moustafa, 2021). Sin embargo, la expresión de la serotonina en el espacio sináptico depende de cofactores, principalmente minerales, tales como calcio, sodio y potasio (Askari, 2019) (Contreras, 2018); a raíz de ello varios estudios han dirigido sus objetivos a investigar formas alternas de tratamiento o como coadyudantes en la depresión a partir de suplementación dietaria (Bahrami et al., 2017) (Bennett, Dolin, & Blaser, 2017). Otras investigaciones han hecho énfasis en la administración oral de L-triptófano, aminoácido esencial precursor de serotonina, obteniendo resultados satisfactorios (Murray & Pizzorno, 2020). Es así como esta investigación surge del interés sobre conocer los aspectos bioquímicos y nutricionales que influyen en la producción y utilización de serotonina en pacientes con depresión, los factores que la condicionan e identificar la influencia de la serotonina y melatonina sobre la salud mental. Esto, para que el profesional en nutrición participe activamente en el tratamiento de la depresión con terapias nutricionales bien enfocadas.

Artículos similares a esta investigación, han demostrado fuerte daños neuronales por sustancias ingeridas durante la alimentación, que promueven el desarrollo de citoquinas proinflamatorias (Hernández, Ayman, Königsberg, & Guerrero, 2018), esto se debe a que las neuronas son significativamente susceptibles a las especies reactivas de oxígeno, lo que promueve peroxidación lipídica (Carvajal, 2019). Sin embargo, también se han evidenciado efectos protectores y regeneradores de antioxidantes como vitamina C, E, D, A y DHA, cuando pasan la barrera hematoencefálica (Mina Kaviania, Zandb, Yaghmaeia, & Neyestanib, 2020) (Shivavedigullanki, Charan, Neogiprasanta, & Nayak, 2019). Evidencia importante sustenta lo anterior como una relación directa y bidireccional entre el intestino o microbiota y el cerebro a través del nervio vago, denominado eje intestino – cerebro (Margolis & Gershon, 2016). Otro factor importante para este estudio es el comportamiento del cortisol en el ciclo circadiano, pues la hiperactividad del eje hipotalámico hipofisario suprarrenal (HPA por sus siglas en inglés), promueve niveles perjudiciales de cortisol que con el tiempo generan deformación cerebral, neuroinflamación y mala calidad del sueño, traducido en insomnio crónico (Tartar et al., 2015). Finalmente, cuando no hay una correcta homeostasis de estos factores, la correlación bidireccional incurre en el trastorno depresivo mayor (TDM).

2. ANTECEDENTES

Alrededor de los años 50's la depresión despertó el interés de los investigadores convirtiéndose en protagonista de diferentes estudios dirigidos a mejorar la calidad de vida de pacientes con riesgo padecerla.

Desde entonces el enfoque biológico de la depresión ha sido dominado por la hipótesis de las monoaminas presentes en el organismo, éstas son neurotransmisores y neuromoduladores derivados de aminoácidos esenciales aromáticos tales como la fenilalanina, tirosina y triptófano; algunas de ellas son la histamina, catecolaminas y triptaminas (CNA, 2020). El planteamiento de la hipótesis sugirió que la carencia de los neurotransmisores noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT) causan alteraciones en el estado de ánimo a lo que posteriormente denominaron depresión. Este hallazgo luego fue respaldado por el efecto secundario de la Reserpina (Fármaco antihipertensivo alcaloide), que impide la conducción del impulso eléctrico y por ende inhibe la vasoconstricción. (Baumeister, Hawkins, & Uzelac, 2013). De tal modo Pérez y colaboradores (2017) resaltan en su artículo de revisión “que los fármacos antidepresivos ejercen su acción terapéutica mediante el aumento de la disponibilidad extracelular de estos neurotransmisores” (Pérez et al, 2017 p.77)

De este modo se continuó con la búsqueda de conceptos y teorías alternas para ampliar el conocimiento de esta enfermedad. Un ejemplo de esto, es la amplia evidencia científica que hay sobre los altos niveles de cortisol en personas deprimidas. Así lo afirman Park y colaboradores en su revisión sistemática sobre estrés, epigenética y depresión, donde estudios clínicos han demostrado que la exposición prolongada al estrés participa en los cambios de genoma, produciendo comportamientos de depresión: El estrés crónico causa plasticidad adaptativa en el

cerebro, en el cual los neurotransmisores y hormonas sistemáticas interactúan para producir cambios estructurales y funcionales. Estos cambios pueden contribuir al desarrollo de desórdenes psiquiátricos (Park et al., 2019). Otros ensayos clínicos evidencian la aparición de episodios depresivos en ratas macho Wistar adultas que fueron sometidas a pruebas de natación forzada durante 15 minutos para medir la eficacia de fármacos antidepresivos. (Kamin Alexander, 2019). Por ello se entiende las situaciones de estrés como una amenaza a la homeostasis del organismo.

Es de vital importancia entender el estrés como un mecanismo natural que, en condiciones normales, fomenta que el organismo pueda enfrentarse a las situaciones adversas del medio ambiente y por consiguiente adaptarse a ello. Los problemas fisiológicos aparecen cuando hay exceso de estimulación de este mecanismo o falla en los procesos de sueño – vigilia, pues el estrés es regulado directamente por los ritmos o ciclos circadianos (Dauta & Fonkenb, 2019). Por ejemplo, hay amplia evidencia que refleja cómo la exposición constante a la luz en ratones interrumpe los ritmos circadianos causando crono disrupción interna de las células del núcleo supraquiasmático bilateral (NCS) o también llamado reloj maestro. Así, el desacoplamiento celular del SCN por las condiciones de constatación de luz puede conducir a la alteración de los ritmos hormonales y de comportamiento y luego a un comportamiento depresivo (Mendoza, 2019)

El estrés no siempre se origina por un estímulo externo y no siempre es de carácter psicológico; también existe el estrés bioquímico mediado no solo por el cortisol, sino por diversas sustancias endógenas y exógenas como los mediadores de la inflamación, los radicales libres y otros compuestos pro oxidativos.

Recientes estudios mencionan la estrecha relación entre depresión y procesos inflamatorios debido a la incidencia relativamente alta de depresión en pacientes con enfermedades infecciosas o autoinmunes que eran sometidos a terapia de citoquinas, la cual

consistía en suministrar Interferón (IFN) a pacientes con hepatitis C o cáncer. Demostraron que el IFN disminuye la utilización de la serotonina y por ende induce episodios depresivos. Esta relación se refuerza con los hallazgos de niveles elevados de interleucina (IL)-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que son típicas sustancias pro inflamatorias (Sang Won Jeon, 2017), luego del suministro del IFN.

En cuanto a manejo terapéutico alternativo, en 2015 Stuart realizó un ensayo clínico el cual consistía en administrar 1-2g/día de L-Triptófano a pacientes con depresión, entre los resultados se obtuvo mejoría del sueño, disminución de tendencias suicidas y mayor compromiso social. La mejoría del estado de ánimo no fue significativa en casos de depresión severa. Stuart concluye que los datos sugieren seguir explorando y documentando el L-triptófano como agente antidepresivo (Thomas, 2015).

Otro estudio encaminado hacia nuevos tratamientos para la depresión fue realizado por Afsane Bahrami y colaboradores, el cual tuvo como metodología suministrar semanalmente 50.000 UI de Vitamina D en cápsulas a niñas adolescentes con depresión durante nueve semanas. Los resultados mostraron muchos aspectos de la función del metabolito de la vitamina D en el cerebro, tales como neuroprotección, inmunomodulación, biosíntesis de los neurotransmisores y desarrollo del cerebro (Afsane Bahrami, 2017). Este estudio tuvo como conclusión que las puntuaciones de depresión en adolescentes mejoraron significativamente con la suplementación de Vit D durante 9 semanas.

Como se ha observado, estos estudios apuntan a la gran importancia que tienen diferentes procesos en la síntesis y el funcionamiento de la serotonina y por ende, en la salud mental y estado de ánimo de un individuo. No obstante, se requiere mayor investigación para hacer una

relación fundamentada en la evidencia, entre la nutrición y la modulación de estos procesos bioquímicos que se reflejan en el correcto funcionamiento del organismo.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Organización Mundial de la Salud calcula que actualmente la depresión afecta a más de 300 millones de personas en el mundo, situándose como la principal causa mundial de discapacidad y la cual contribuye de forma muy importante a la carga general de morbilidad. Situación que ha agudizado la preocupación por el incremento de suicidios en los últimos años (800.000 en promedio) atribuidos a esta patología (OMS, 2020)

Entre los trastornos mentales en América Latina a depresión es la más común (5%), seguida por los trastornos de ansiedad (OPS, 2019). Esta se caracteriza por la discapacidad para ejercer diferentes actividades laborales, escolares o familiares, producto de la apatía y la falta de energía física y mental, además de agravar las patologías de base (APA, 2014).

En América Latina, Brasil encabeza la lista con más depresión mientras que Colombia se ubica en el 5to puesto. Según el Estudio Nacional de Salud Mental, Colombia, 2013, el 40,1% de la población colombiana entre 18 y 65 años ha sufrido o está sufriendo trastorno psiquiátrico diagnosticado (Posada, 2013). A nivel departamental la prevalencia de riesgo de depresión en Antioquia es del 29.5%.

Además, los trastornos depresivos explican el 60% de los suicidios que se llevan a cabo alrededor del mundo (OMS, 2010). Su alta prevalencia implica un impacto económico no sólo para el desarrollo del país, sino a nivel mundial, puesto que supone el 7,8% del total de los años perdidos por discapacidad y el desequilibrio entre la carga total causada por trastornos mentales y el gasto total en salud asignado a la salud mental (Salud, 2018).

Por otro lado, la extensa complejidad en cuanto a etiología ha condicionado su manejo a psicofármacos o terapias interpersonales. En cuanto a esto, fuerte evidencia sugiere respuestas

negativas tras la administración de antidepresivos especialmente en adultos mayores que ingieren medicamentos para otras enfermedades (Castañeda, 2018). La depresión puede tener un origen genético, nutricional, fisiológico o ser provocada por condiciones de estrés y/o factores psicosociales (Pérez-Padilla, Cervantes-Ramírez, Hijuelos-García, Pineda-Cortés, & Salgado-Burgos, 2017). A modo fisiológico, la depresión se ha relacionado fuertemente con escasos niveles de serotonina (5-hidroxitriptamina) en el organismo (Daubert & Condron, 2010). Considerando que el elemento fundamental en la formación de la 5-HT es el triptófano (aminoácido esencial encontrado en los alimentos) (Robaina-Jiménez et al., 2014), se estima una sólida influencia de los alimentos y la nutrición en este proceso bioquímico. Por lo tanto, se entiende a la falta de conocimiento e información que relacione nutrición y depresión como el principal problema a tratar en el presente trabajo. Bajo este criterio y con el ánimo de buscar opciones efectivas como terapia coadyudante en la depresión se plantean las siguientes preguntas de investigación:

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles aspectos bioquímicos y nutricionales influyen en la producción y utilización de la serotonina en pacientes con depresión?

¿Cómo se relaciona la síntesis de melatonina con la serotonina en el trastorno depresivo mayor?

5. JUSTIFICACIÓN

El TDM es una de las alteraciones del estado de ánimo que viene afectando exponencialmente a la población, convirtiéndose así en un problema de salud pública. Ésta, además de ser considerada una enfermedad “silenciosa” representa la principal causa de suicidios a nivel mundial, tasa que también viene en aumento. A pesar de que la etiología es considerablemente amplia con fundamentos investigativos, sigue siendo considerada una patología psicológica con tratamientos propios de esta rama.

Por ello se busca visualizar esta problemática desde la perspectiva de la nutrición, porque si bien la depresión es diagnosticada y tratada como un problema de salud mental, no deja de ser un proceso orgánico y natural que se expresa mediante la bioquímica, la cual, a su vez, es alterada o controlada directamente por hábitos nutricionales. Es de esta forma como se pretende otorgarle la posición meritoria al nutricionista en la salud mental, fomentando tratamientos, promoción y prevención de los trastornos psicológicos.

Ante la falta de información que relacione depresión y nutrición humana y más propiamente la carencia de conocimiento sobre el impacto positivo o negativo que generan los hábitos alimentarios en la salud mental, se sitúa al personal de salud en una fuerte limitación a la hora de enfrentar esta enfermedad que no discrimina de raza, sexo, edad o estado socioeconómico y la cual genera consecuencias personales, familiares y sociales. Por lo tanto, resulta conveniente adoptar medidas eficaces fundamentadas en la bioquímica y en la química de alimentos que ayuden como terapia coadyudante en el TDM.

Asimismo, la presente investigación surge de la necesidad de obtener información que amplíe la relación entre la salud mental y la nutrición para que el personal de nutrición y

dietética pueda hacer intervenciones holísticas en pacientes depresivos para mejorar su calidad de vida, por medio del conocimiento de los factores que condicionan la producción y utilización de serotonina. Además de proporcionar información útil para todas las áreas afines sugiriendo formas alternativas de tratamiento, coadyudantes en tratamientos ya instaurados o prevención de episodios depresivos.

Los beneficios se verán reflejados en la calidad de vida de los pacientes, en la disminución de los casos de suicidios o intentos de los mismos, en el abordaje de tal enfermedad desde la perspectiva de la nutrición y en la economía general mundial. En la actualidad hay grandes pérdidas económicas a raíz de la depresión. La OPS menciona en la conferencia sobre el Día Mundial de la Salud Mental que “los hogares pierden financieramente cuando la gente no puede trabajar. Los empleadores sufren cuando los empleados se vuelven menos productivos y los gobiernos tienen que pagar mayores gastos de salud y bienestar”. Se estima cómo pérdidas anuales hasta de un billón de dólares. (OPS, 2019 p.1).

Otros posibles beneficios que se obtendrían luego de desarrollar un tratamiento nutricional para el TDM serían: el mantenimiento y mejoramiento de la flora intestinal, ausencia de efectos secundarios (insomnio, anhedonia, polidipsia), el tratamiento indirecto de otras patologías con orígenes en la deficiencia de micronutrientes, entre otros.

De igual modo, es relevante hallar la relación entre esta enfermedad con los estilos de vida modernos, pues si bien, el término “depresión” aparece no hace más de 70 años, hay una clara diferencia entre hábitos y estilos de vida de años atrás y los actuales. Por ejemplo, estudios retrospectivos afirman que las cohortes más jóvenes son más propensas a desarrollar depresión

con una edad más temprana de inicio. (W.Dressler, 2015). Los estilos de vida actuales especialmente de estratos altos dirigen al ser humano a un ritmo de vida saturado de información y consecuentemente al colapso mental, situación que expone al individuo a una falta de tiempo que impide el instante tradicional de compartir la mesa con la familia y en lugar de ello la alimentación pasa a un segundo plano y contrarreloj (Condron, 2010).

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo general

Determinar los aspectos bioquímicos y nutricionales que influyen en la producción y utilización de la serotonina en pacientes con depresión

6.2. Objetivos específicos

Describir la ruta de síntesis y utilización de la serotonina y los factores nutricionales que la condicionan.

Identificar algunas sustancias presentes en alimentos y productos procesados que se relacionan con la depresión (proinflamatorios y antioxidantes)

Identificar cómo los niveles de melatonina y serotonina influyen en la salud mental.

7. MARCO TEÓRICO

7.1. Trastorno depresivo mayor

La salud mental hace parte del contexto biopsicosocial al cual el ser humano está expuesto una vez se encuentra en sociedad, cuando ésta no se encuentra en condiciones idóneas se dificultan las actividades más sencillas y la libertad se ve comprometida, en términos sencillos, se vuelve complicado vivir. Algunas patologías que comprometen la salud mental y que han ganado protagonismo en los últimos años son la ansiedad, la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el Trastorno Depresivo Mayor (TDM).

El TDM, también llamado Depresión Clínica es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “un trastorno mental frecuente, que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño, sensación de cansancio y falta de concentración” (OMS, 2020 p.1). Los individuos con esta patología entran en un estado misantrópico en el cual las actividades cotidianas, incluyendo las más sencillas, se vuelven imposibles de ejecutar. Hay disminución del rendimiento académico y/o laboral y el peso corporal se ve directamente afectado gracias a las fluctuaciones del apetito. (Betina, 2020). Además, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría, 5 Edición (DSM-V) puntualiza las sensaciones de irritabilidad, estado de ánimo decaído y somatización física y cognitiva que repercuten en la capacidad funcional de las personas por un periodo mínimo de dos semanas. (APA, 2014). Se estima que la población en general ha experimentado depresión en algún momento de la vida, ya sea en la adolescencia por los cambios hormonales, rupturas de relaciones, consumo de drogas psicoactivas, pérdidas de seres queridos, enfermedades crónicas

(hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, cáncer), entre otros (Flórez, Rojas, & Bareño, 2020).

El DSM-V sugiere la siguiente clasificación del trastorno depresivo:

Tabla 1 Clasificación de los trastornos depresivos

CÓDIGO	TRASTORNO
CIE 10C	
F 32	Trastorno depresivo mayor
F 33	Trastorno depresivo recurrente
F 34.1	Trastorno depresivo persistente, Distímico
F 32.9	Trastorno depresivo no especificado
N 94.3	Trastorno disfórico premenstrual
F 06.3	Trastorno depresivo debido a otra afección médica
F 39.3	Trastorno depresivo inducido por sustancias/medicamentos

Fuente: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría, 5 Edición (APA, 2014)

No obstante, este trabajo se enfocará en el Trastorno Depresivo Mayor (TDM), el cual ha sido foco de investigaciones (Yohn, Gergues, & Benjamin, 2017)

7.2. Epidemiología de la depresión

Según la OMS, más de 300 millones de personas viven con depresión, además de haber un incremento superior al 18% entre 2005 y 2015 (OMS, 2020), en el último reporte sobre prevalencia de depresión llevado a cabo por medio de la Encuesta Mundial sobre Salud Mental en 14 países se encontró que 1 de cada 17 personas reportó al menos un episodio de depresión en el año anterior (Jesulola, Micalosa, & Baguleyb, 2018). Otro reporte arrojado por el Ministerio de Salud y Protección Social, 2017 menciona cifras mundiales para el TDM desde 1.4% a 11.7%. Sin embargo, es importante aclarar que frente a las desigualdades económicas, sociales, medioambientales y de conflicto interno que vive cada país, los datos varían fuertemente, por ejemplo “entre el 35,5% y el 50,3% de los casos graves de TDM hacen parte de países desarrollados y entre el 76,3% y el 85,4% en los países en vías de desarrollo” (OMS, 2010 p.3)

Un estudio transversal realizado en Colombia planteó que el 35% de la población que tuvo intentos suicidas presentaba antecedentes de depresión mayor, con dos picos principales de frecuencia de edad: entre 20 a 25 y 50 a 54, siendo las mujeres quienes predominaban las encuestas con una relación 2:1 (2 mujeres; 1 hombre) (Castillo, Blandón, & Chaves, 2020).

Debido a que el TDM es una de las patologías más relevantes e influyentes del siglo XXI es razonable que se vea relacionado con los sucesos actuales, participando de forma directa en la pandemia a raíz del COVID-19. La depresión se puede convertir en factor de riesgo en el marco de la contingencia de salud pública porque si el individuo se encuentra deprimido, paralelamente experimenta los síntomas propios de ésta: insomnio, mala alimentación,

sedentarismo por fatiga, entre otros, ocasionando una depleción del sistema inmune, convirtiendo así a la persona vulnerable o incapaz de superar el virus en caso de contagio. Por ejemplo, Palgui y colaboradores realizaron una investigación en la que encuestaron a 1059 personas que se encontraban cumpliendo por órdenes políticas el respectivo distanciamiento social, en este estudio se evaluó la influencia de la soledad en trastornos psiquiátricos, concluyendo que las personas con mayor aislamiento y exposición a la soledad eran 82% más susceptibles a padecer comorbilidades de depresión y ansiedad. (Palgi & Amit Shrira, 2020). Es así como resulta trascendental la socialización del ser humano para su salud mental. Cuando una persona es diagnosticada con TDM y paralelamente se encuentra en confinamiento por la pandemia se altera la nutrición al adoptar malos hábitos alimentarios, ocasionando deficiencias nutricionales, seguido a ello habrá compromiso en la producción de neurotransmisores por la alteración de los procesos bioquímicos, esto a su vez, estimula más depresión obteniendo como resultado final un dialelo (circulo vicioso) (Castañeda, 2018)

7.3. Etiología

El TDM es de etiología multicausal en el cual se pueden identificar factores causales a nivel social, psicológico y biológico.

7.3.1. Factores sociales

Uno de los problemas sociales más comunes que ha padecido el ser humano y que últimamente ha sido tema de investigaciones por considerarse un problema de salud pública y por las consecuencias en mayor proporción, perjudiciales, es el *bullying*, intimidación, acoso o también conocido como matoneo.

Anteriormente, cuando el acceso a internet era más limitado, la intimidación era predominante en el ambiente escolar. Ahora que el internet es parte fundamental de la sociedad, hubo cabida para transformar al acoso en ciberacoso, aumentando así la prevalencia del bullying. Se ha confirmado evidencia entre la relación de depresión y bullying, (Kanyinga, Roumeliotis, & Xu, 2014) caracterizándose por ser un factor mediador de la intimidación y viceversa, puesto que el acoso fomenta aún más la depresión. Reed (2015) reportó que las víctimas de acoso cibernético tuvieron tasas más altas de depresión, intentos suicidas y abuso de sustancias psicoactivas. Así como el bullying, otros estresantes de la vida temprana (EVT) estimulan significativamente el TDM para la vida adulta, por ejemplo, se ha confirmado que la depresión materna induce el maltrato infantil, además, el maltrato físico ha sido usual entre madres solteras comparado con familias compuestas por ambos padres. (Barnhart & Maguire-Jack, 2016). De igual forma, participantes adultos diagnosticados con depresión indicaron abuso físico, descuido, maltrato emocional y abuso sexual durante la infancia. (Humphreysa et al., 2020) (Sunley et al., 2020).

Graziano y colaboradores encontraron que el mapa de anisotropía fraccional (FA) era considerablemente menor en personas con depresión que tenían historial de intimidación o acoso, la FA disminuida sugiere una microestructura de materia blanca reducida y posiblemente la subsiguiente reducción de la conectividad entre las regiones del cerebro (Grazianoa, Brucea, Paula, & Korgaonkarc, 2019). Esto sucede porque durante el periodo de adolescencia el cerebro se encuentra en una fase crítica de desarrollo, especialmente la sustancia blanca (conjunto de axones mielinizados del cerebro), así que cuando hay EVT se fomenta la alteración del crecimiento o cambios estructurales mediados por la experiencia ambiental (Fields & Dutta,

2019). Asimismo, el bullying afecta los sistemas de respuesta al estrés neurobiológico, lo que resulta en una sobreactividad del eje hipotalámico-adrenal-pituitario (HPA) y una mayor vulnerabilidad para desarrollar la depresión en la edad adulta. (Graziano, Brucea, Paula, & Korgaonkar, 2019)

Otro problema social moderno es el uso desmedido de las redes sociales, éste ha generado una dificultad silenciosa donde la constante búsqueda de aprobación, el deseo de alejarse de la realidad, buscar entretenimiento online y evitar relaciones interpersonales; (Yoon, Kleinman, Mertz, & Brannick, 2019) ha alterado en mayor proporción el ritmo circadiano. Brailovskaia y colaboradores afirmaron en su estudio que el uso de redes sociales intensivo está positivamente asociado con la mala calidad del sueño y con insomnio (Brailovskaia, Schillack, & Margraf, 2020). El mecanismo de acción ocurre cuando el impulso lumínico proveniente de las pantallas de los dispositivos utilizados, estimula las neuronas fotorreceptoras de la retina, las cuales producen un potencial de acción que viaja por el tracto retinohipotalámico, estimulando al núcleo supraquiasmático, éste interpreta la información y la envía a la glándula pineal, allí gracias a la luz blanca de los dispositivos se inhibe la secreción de melatonina, lo cual genera cronodisfunción o roturas de los ciclos circadianos (Sollars & Pickard, *The Neurobiology of Circadian Rhythms*, 2018). Los efectos bidireccionales también resultan habituales en este tema: el uso excesivo de celulares inteligentes y redes sociales son causa de problemas de sueño y aumento de estrés (Elhai, Dvorak, Levine, & J.Hall, 2017), pero el uso de éstos a su vez es motivado por las psicopatologías para moderar las emociones negativas (Elhai, Hall, & Erwin, 2018).

Así, el estrés social crónico se convierte en un factor de riesgo para la patología del TDM, que induce daños en la señalización neuroprotectora afectando la integralidad intracelular del organismo en general. Sin embargo, las alteraciones mencionadas a causa de las experiencias socioambientales se fortalecen por medio del impacto psicológico que presente el individuo.

7.3.2. Factores psicológicos

Comprender la complejidad del ser humano, ubica a los investigadores en situaciones limitantes a pesar de objetivar los estudios, más aún en temas de estado de ánimo, que si bien tienen un fundamento social, su expresión exógena hace que sea un tema de difícil manejo en cuanto a tratamientos y a la exacta causalidad, gracias a la bidireccionalidad que juega en torno a las manifestaciones o consecuencias físicas (Guadarrama, Escobar, & Zhang, 2006). Tal como sucede en la prevalencia de esta patología luego de padecer enfermedades de base.

La falta de información y conocimiento sobre la fisiopatología de la depresión ha causado la normalización de los cuadros depresivos durante el proceso de envejecimiento, omitiendo la causalidad y por consiguiente un adecuado tratamiento (Mahan & Raymond, 2017).

Investigaciones recientes explican cómo las enfermedades crónicas suscitan al TDM, siendo el estrés mental por preservar la vida, el detonante principal. Por ejemplo en las cardiopatías, las alteraciones de la proteína C reactiva (PCR) y abundante cortisol en plasma fomentan procesos proinflamatorios, que a su vez induce a la hiperagregación plaquetaria (Jiang, 2018), proceso que forma y libera sustancias vasoactivas como tromboxano, adenosina, epinefrina, serotonina, entre otros, para favorecer la activación de otras plaquetas, (Esquivel, Franco-Pretto, & Correa, 2016) lo que significa una pérdida importante de catecolaminas.

Para el caso de la hipertensión se ha encontrado que algunas de las características de los pacientes con menor control de su presión arterial son la irritabilidad, el sentimiento de culpa, el rencor y la tristeza, mostrando mejorías significativas luego de asistir a terapia psicológica (Águila, García, Cortés, & Alonso, 2014). Sin embargo, la exposición a un estrés prolongado también genera respuestas neuroendocrinas donde el aumento de la presión arterial y el gasto cardíaco son las principales consecuencias (Boreu & Morzon, 2020). La concomitancia de la 5-Hidroxitriptamina con la hipertensión se presenta de forma directa cuando actúa sobre las células del músculo liso del vaso sanguíneo para constreñirlo, y de forma indirecta, fomentando la secreción de óxido nítrico de las células endoteliales vasculares, causando vasodilatación (Ritter, Flower, Henderson, Loke, & Rang, 2020). Sin embargo, la manifestación de la depresión a raíz de cualquier enfermedad de base está sujeta a la individualidad del ser humano, es decir, que la “presencia de variables personales como el estilo de afrontamiento al estrés, la vulnerabilidad biológica, la percepción de control o descontrol, la autoeficacia o el apoyo social percibido pueden modular la percepción” (Águila, García, Cortés, & Alonso, 2014 p.9) de las situaciones adversas, lo que también se conoce como resiliencia.

La resiliencia es un concepto multidimensional definido como un rasgo personal que modera los efectos negativos del estrés y sirve de amortiguador contra la adversidad (Nakazawa et al., 2018). En el estudio transversal realizado por Liu y colaboradores se evidenció la resiliencia como factor protector de la depresión en adolescentes chinos sometidos a eventos negativos de la vida (Liu et al., 2019). Por tanto, la resiliencia protagoniza dos campos integrales del ser humano, la psicología y la biología, así pues, cuando el individuo presenta estrés, baja autoestima o situaciones que alteran el estado de ánimo, el organismo inicia una serie de eventos bioquímicos, tales como la secreción de corticosteroides por medio del eje HPA (Nakazawa et

al., 2018), o la confluencia entre células inmunes del cerebro y periféricos para aumentar o bloquear la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo cual resulta en una susceptible resistencia al estrés (Tsyglakova & Hodes, 2019). Investigadores sugieren que una persona tiene perfil resiliente cuando sus niveles de dehidroepiandrosterona (DHEA), galanina, testosterona, receptor de serotonina 1A (5HT1A) y receptor de benzodiazepina aumentan en el momento en que los niveles hipotalámicos del eje HPA y las funciones del sistema locus coeruleus están disminuidas (Cruz, 2011).

Por consiguiente, todo proceso psicosocial que el ser humano vivencia, se expresa biológica y bioquímicamente en el organismo siendo la patología de la depresión un claro ejemplo de ello.

7.3.3. Factores biológicos

7.3.3.1. Eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal

Se ha evidenciado que el eje hipotalámico hipofisario suprarrenal (HPA), promueve el desarrollo del TDM (Eliwa et al., 2021). Este eje es el sistema por el cual el organismo logra adaptarse y enfrentarse a situaciones externas (Palma et al., 2020). Está mediado por el estrés que, si bien es un proceso natural y necesario de sobrevivencia, puede ser perjudicial cuando se prolonga. Y por el proceso sueño – vigilia o ciclo circadiano, la alteración de este ciclo fomenta la hiperactividad del eje HPA comprometiendo fisiológicamente el organismo (Androulakis, 2019) .

Aunque el proceso parte desde el hipotálamo estimulando la hipófisis y ésta a su vez estimula las glándulas suprarrenales, hay una comunicación bidireccional. Inicialmente hay una

liberación de la hormona CRH (hormona liberadora de corticotropina) que viaja por el torrente sanguíneo hacia la hipófisis y se une al receptor GPCR. Luego de varios procesos bioquímicos se obtiene como resultado la liberación de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en la circulación sistémica. Posteriormente son secretados glucocorticoides como cortisol, cortisona y corticosterona, que al unirse a sus receptores (GR) modulan la fisiología y el comportamiento. Siendo éste el efecto final del eje HPA (Ahmad, Rizvi, Fatima, & Mondal, 2021)

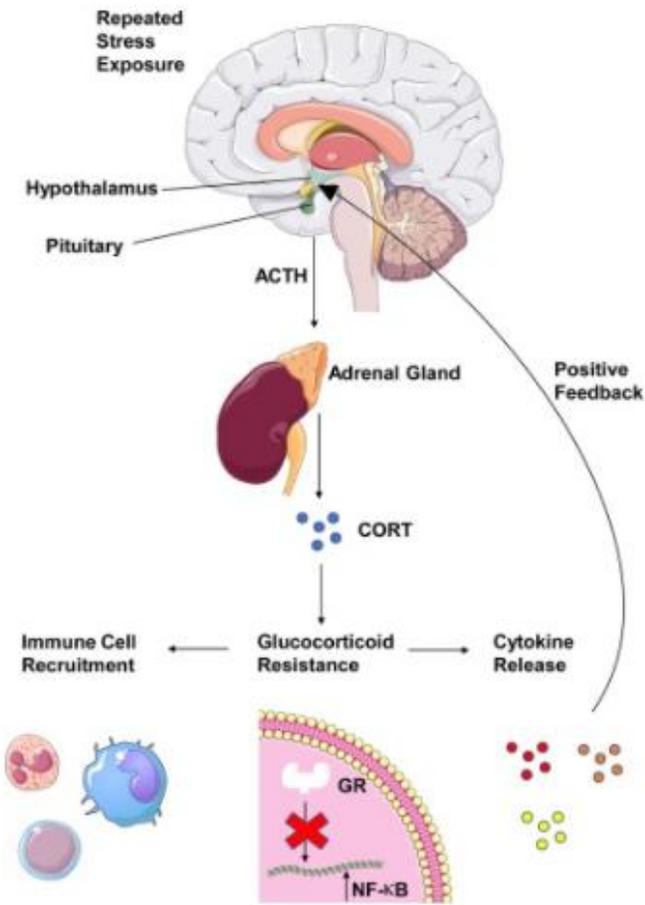
Por su parte, los glucocorticoides también estimulan la secreción de hormonas desde la parte más interna de las glándulas suprarrenal, tales como Adrenalina y Noradrenalina, que a su vez estimulan al hipotálamo para realizar de nuevo todo el proceso (Eliwa et al., 2021).

Como sistema biológico adaptativo, los glucocorticoides tras su posterior unión a los receptores regulan negativamente el eje HPA y apagan su actividad (Ahmad, Rizvi, Fatima, & Mondal, 2021) . La glándula suprarrenal inhibe la secreción de CRH en el hipotálamo y la secreción de ACTH en la hipófisis tras las altas concentraciones de glucocorticoides (Palma et al., 2020). El TDM está asociado a una mala ejecución de estos mecanismos reguladores, lo cual se traduce en una hiperactividad del eje HPA, esta hiperactividad puede deberse a la poca sensibilidad de los receptores GR que logra una respuesta reducida a los glucocorticoides (Villas et al., 2019)

Además, se ha evidenciado conexiones directas entre la amígdala (que genera emociones intensas y se activa ante situaciones amenazantes), el hipocampo (región que genera memoria) y el hipotálamo (Flandreau, Ressler, Owens, & Nemeroff, 2012). Por lo tanto, las experiencias intensas del pasado tienen la capacidad de activar el eje HPA sin necesidad de enfrentar

físicamente una amenaza, situación que logra explicar la depresión y otros trastornos del estado de ánimo.

Figura 1 Relación eje HPA y sistema inmunológico



Fuente: *Depression and chronic pain* (Fuentes, Ortiz, ÁlvaroWolfenson, & Schonfeldt, 2019)

7.3.3.2. Inflamación y depresión

Por otro lado la liberación permanente de corticoides, a causa de un estrés prolongado, favorece la aparición de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 1 e interleuquina 6 (TNF α , IL-1 y IL-6) (Ahmad, Rizvi, Fatima, & Mondal, 2021), sustancias que se encuentran elevadas en la sangre periférica de los pacientes deprimidos

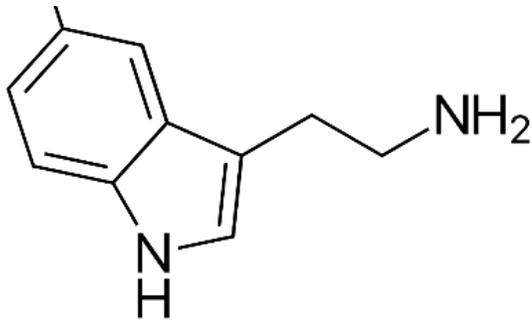
(Müller, Schwarz, & Myint, 2015). “En condiciones normales, el cortisol es el encargado de regular la liberación de las citoquinas y devolver la homeostasis” (Fuentes, Ortiz, ÁlvaroWolfenson, & Schonffeldt, 2019 p.462), sin embargo, los cambios negativos en el mecanismo regulador del eje HPA bloquean la regulación de citoquinas, generando un aumento de TNF α que normalmente se encuentra en el hipocampo (Fuentes, Ortiz, ÁlvaroWolfenson, & Schonffeldt, 2019). La secreción excesiva de cortisol a raíz de la hiperactividad del eje HPA contribuye a la deformación cerebral como reducción de los volúmenes hipocampales y disminución de la ramificación dendrítica (Tseilikman et al., 2019).

Las citoquinas también elevan la expresión de la hormona liberadora de corticotropina (Fuentes, Ortiz, ÁlvaroWolfenson, & Schonffeldt, 2019), que a su vez aumenta la secreción de citoquinas, convirtiéndose en un círculo vicioso y confundiendo posteriormente la causa y el efecto.

7.3.3.3. Serotonina

La serotonina (5-HT) es un mensajero químico o neuromodulador asociado a una amplia gama de efectos fisiológicos en el sistema sanguíneo, gastrointestinal y neuronal (Daubert & Condron, 2010). A pesar de que comparte varias características con las catecolaminas, no es una de ellas puesto que en su fórmula química no posee el grupo catecol. Se forma a partir del aminoácido esencial triptófano y es producida principalmente (95%) en las células enterocromafines del intestino. A nivel encefálico se produce en los núcleos Dorsal y Mediano del Rafé dirigiéndose a diferentes partes del cerebro por las vías serotoninérgicas (Daubert & Condron, 2010).

Figura 2 Fórmula química de la Serotonina



Fuente: La Unión Internacional de Química Pura y Aplicada IUPAC por sus siglas en inglés (International Union of Pure and Applied Chemistry)

Las funciones de la serotonina son mediadas por receptores y auto receptores que se encuentran distribuidos por todo el cuerpo, hasta ahora son 14 los receptores estudiados.

Tabla 2 Funciones de la serotonina

Área	Proyección	Función
Rafé Obscurus	Tallo cerebral y cerebelo	Respiración y movimiento
Rafé Magno	Médula espinal	Dolor

Rafé Dorsal	Hipotálamo y corteza cerebral	Movimiento, atención, memoria, pensamiento
Sistema entérico	Parácrina	Peristalsis, motilidad intestinal y secreción de moco
Sistema Nervioso Central	Neuronas serotoninérgicas	Regulación del sueño, regulación de la temperatura, control del apetito, comportamiento sexual
Sistema respiratorio	Músculo liso bronquial	Broncoconstrictor, hiperventilación
Sistema inmune	Endotelio, llamado de neutrófilos	Vasoconstricción, vasodilatación (NO) sensibilización de los nervios e inflamación
Plaquetas	Endotelio, músculo liso vascular	Aumento del tono

Fuente: *Basic neurochemistry: principles of molecular, cellular, and medical neurobiology 8th edición* (Brady, Siegel, Albers, & Price, 2011)

Se ha evidenciado que tanto la síntesis como la disponibilidad en los circuitos neuronales se encuentran disminuida en pacientes depresivos.

7.3.3.4. Melatonina

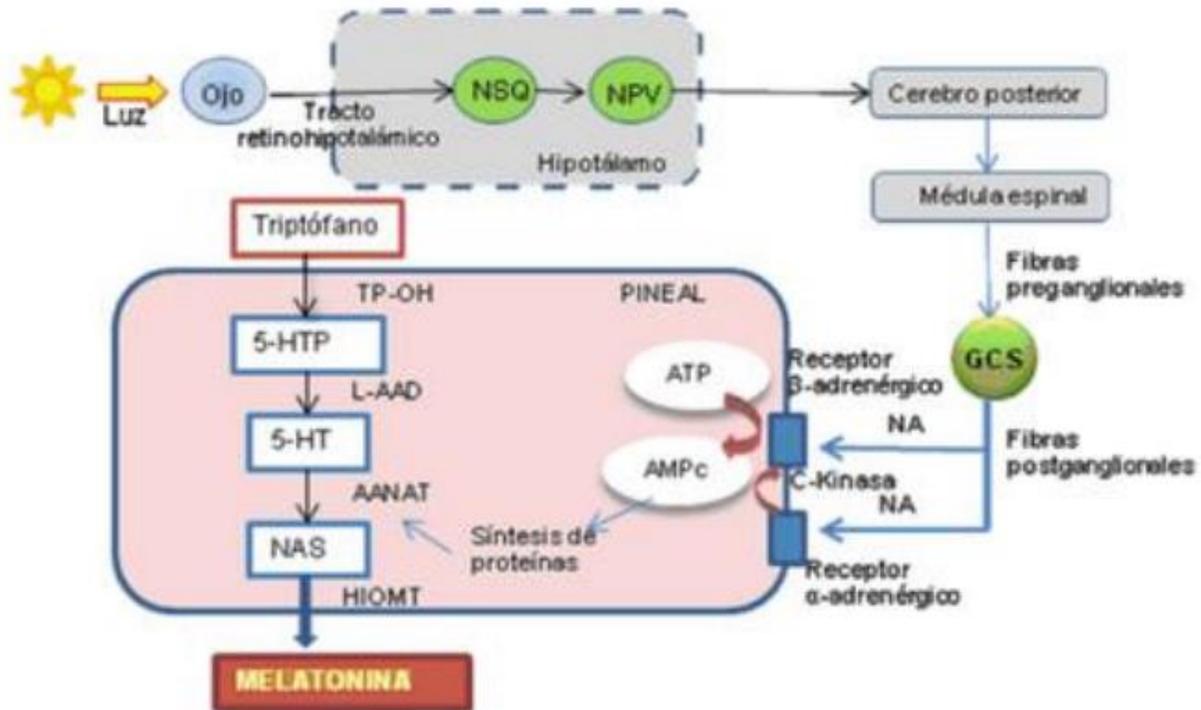
La melatonina o N-acetil-5-metoxitriptamina es una hormona perteneciente a la familia de los metoxiindoles, los cuales son sintetizados a partir del triptófano. Tiene gran variedad de funciones entre las cuales se destaca la regulación en los ritmos circadianos y acción antioxidante (Majidinia, Reiter, Shakouri, & Yousefi, 2018).

Se ha demostrado que la secreción de ésta cambia rítmicamente.

Al amanecer, el nivel de melatonina comienza a disminuir y alcanza su nivel mínimo aproximadamente a la 1 pm; inversamente, los niveles comienzan a aumentar después del anochecer, alcanzando un máximo entre las 11 p.m. y las 3 a.m. Luego se produce la inhibición por retroalimentación y disminuye nuevamente después del amanecer, un ciclo que continúa a diario (Zhu & Zee, 2012 p. 1181).

Su síntesis se genera a partir de la 5-HT almacenada en el citoplasma y en vesículas citoplasmáticas, siendo su concentración en la glándula pineal una de las más altas de todos los tejidos del organismo (Daubert & Condron, 2010). Esta amina es el sustrato inicial de tres vías diferentes: la ortometilación, desaminación y N-acetilación. En la vía de N-acetilación, la serotonina, mediante la enzima serotonina-N- acetiltransferasa (SNAT), pasa a N-acetilserotonina (NAS). Este compuesto es a su vez metilado por otra enzima, la hidroxindol-O-metiltransferasa (HIOMT). La función de esta enzima es transferir el grupo metilo, donado por SNAT, a la posición 5-hidroxi de la N-acetilserotonina, dando como resultado la formación de melatonina (Moreno, 2016)

Figura 3 Síntesis de melatonina



Fuente: Melatonina y ligandos, las plantas medicinales como fuente de melatonina

(Moreno, 2016)

El Núcleo Supraquiasmático (NSQ) es el centro de regulación de los ritmos circadianos y donde reside el reloj biológico principal. Mediante diversas proyecciones sincroniza los ritmos periféricos y estimula la secreción de melatonina por la glándula pineal (Sollars & Pickard, 2015)

Hay una conexión directa entre la glándula pineal y los ojos, de modo que la oscuridad es el motor para convertir serotonina en melatonina y liberarla al torrente sanguíneo. La melatonina es la que da las órdenes para que se produzcan los cambios fisiológicos que nos preparan para el sueño y aumentan la somnolencia: se ralentizan los ritmos del corazón y de la digestión, la temperatura corporal desciende y la presión sanguínea disminuye (Moreno, 2016).

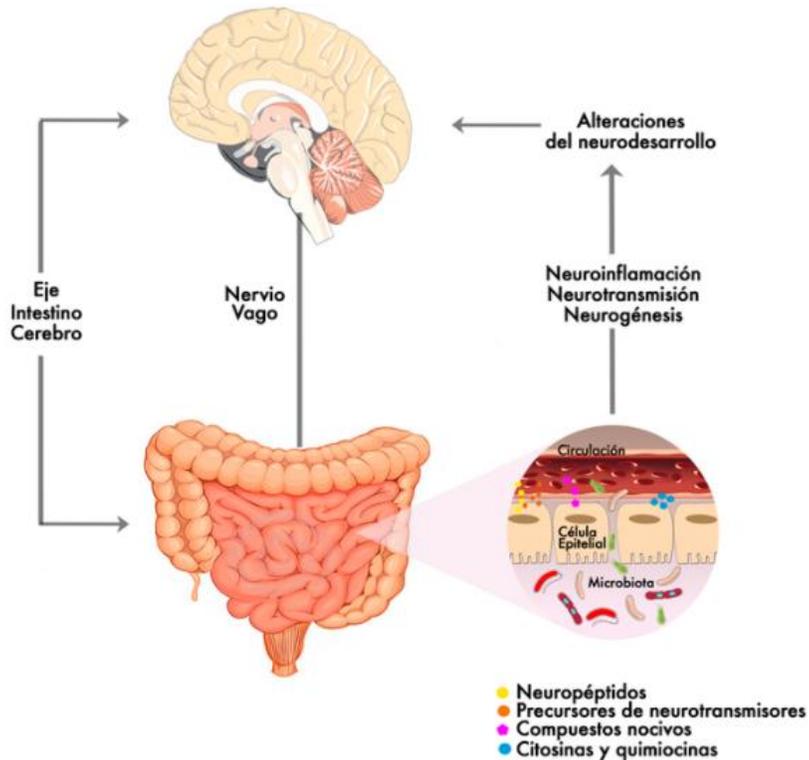
7.3.3.5. Eje intestino cerebro

Se denomina eje intestino cerebro (EIC) a la comunicación bidireccional entre SNC, tracto gastrointestinal y microbiota intestinal a través del nervio vago (Castillo & Marzo, 2019). Esto se debe a que el SNC y Sistema Nervioso Entérico (SNE) comparten varios neurotransmisores y mecanismos de neurotransmisión (Margolis & Gershon, 2016).

La serotonina por ejemplo, estimula la motilidad intestinal, ayuda en la secreción de moco y estimula el nervio vago aferente. Además, se ha encontrado niveles significativamente bajos de 5-HT en las neuronas entéricas de ratas depresivas, afectando de forma directa las funciones intestinales, tales como reducción de la motilidad y del vaciado gástrico, crecimiento epitelial intestinal y disminución de las vellosidades. (Liu et al., 2020). Otros hallazgos clínicos sugieren que la producción de 5-HT vincula la constipación con la disfunción del estado de ánimo (Pu et al., 2021).

La melatonina es otro neurotransmisor implicado en el EIC, las funciones de este en el SNE son impedir la ulceración de esta mucosa, reducir la secreción del ácido clorhídrico, estimular el sistema inmunológico, aumentar la microcirculación y favorecer la regeneración epitelial (Moreno, 2016).

Figura 4 Eje intestino cerebro



Fuente: Eje intestino – cerebro en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: papel de la microbiota (Richarte et al., 2018)

7.4. Diagnóstico

El DSM-V (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales) es un sistema diagnóstico y estadístico de clasificación de los trastornos mentales, destinado a la práctica clínica y a la investigación en psiquiatría, fue creado por la Asociación Psiquiátrica Americana (APA) (Ribeiro, Gonçalves, Teodoro, Batista, & Ferreira, 2020). Para diagnosticar un paciente con TDM, debe presentar 5 o más síntomas de los expuestos, los cuales han estado presentes durante dos semanas y representa cambios del funcionamiento. Algunos de los síntomas son: Disminución de interés o placer por las actividades del día, disminución o aumento del apetito,

insomnio o hipersomnias, fatiga o pérdida de energía, ideas suicidas, sentimiento de inutilidad o culpabilidad, entre otros (Shankman et al., 2017)

Entre los instrumentos más utilizados en investigaciones clínicas y psicológicas para medir y diagnosticar TDM se encuentra el Inventario de Depresión de Beck creado por el psiquiatra, investigador y fundador de la Terapia Cognitiva, Aaron T. Beck, actualmente existen tres versiones, la original publicada en 1961, la revisión de 1971 (BN1-1A) y la última publicada en 1996 (BDI-II) (Vázquez, 1998). La escala de Depresión CES-D desarrollado en 1977 por Laurie Radloff y revisado en 2004 (Liu et al., 2019). Y la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HAD), establecido por Zigmond y Snaith en 1983 (Cabrera, Martín-Aragón, Terol, Núñez, & Pastor, 2015)

Las pruebas bioquímicas que han sugerido los experimentos in vivo con ratas al ser sometidas a diferentes pruebas de estrés crónico para evaluar la eficacia de medicamentos antidepresivos, han sido de orden sanguíneo para medir niveles de serotonina, dopamina, hormona adrenocorticotropa, corticosterona y cortisol, las dos primeras tienden a disminuir y las últimas a incrementar. Así mismo el comportamiento cognitivo es un indicador de depresión puesto que se ha demostrado inmovilidad significativa prolongada durante las pruebas de natación forzada, asemejándose a uno de los criterios de DSM-V: retraso psicomotor (Shishkina, Kalinina, Berezova, Bulygina, & Dygalo, 2010) (Krzascika, Zajda, & Majewska, 2014).

7.5. Tratamientos antidepresivos

7.5.1. Psicotrópicos

Los antidepresivos funcionan aumentando la disponibilidad y la actividad de la serotonina y la norepinefrina en la sinapsis para estimular la neurona post-sináptica. Esto se hace mediante la unión directa a los receptores presinápticos y postsinápticos, bloqueando la recaptación del neurotransmisor o inhibiendo la descomposición enzimática del neurotransmisor. Debido a que los sistemas de norepinefrina y serotonina atraviesan grandes porciones del cerebro, se hipotetiza que la deficiencia de monoamina es la causa de la depresión. (Uykur et al., 2020) (Jesulola, Micalosa, & Baguleyb, 2018).

Tabla 3 Psicofármacos utilizados en el TDM

Primera generación		Segunda generación	
Inhibidores de la monoaminoxidasa IMAO	Iproniazida,	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ISRS	Fluoxetina,
	Moclobemida,		Paroxetina, Sertralina,
Antidepresivos tricíclicos ATC	Selegilina	Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina ISRN	Citalopram
	Imipramina,		Venlafaxina y
	Amitriptilina,		sus metabolitos
	Amoxapina,	Inhibidores de la recaptación de	Desvenlafaxina
	Nortriptilina		Duloxetina

noradrenalina y serotonina IRNS	Levomilnacipran
Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina IRND	Venlafaxina Bupropión

Fuente: Chapter 2 - Antidepressant medications (EmilyLeppien, TamaraBystrak, & BennettDoughty, 2021)

7.5.2. Psicológicos

Teniendo en cuenta los factores psicosociales se han planteado y evidenciado algunos métodos como el ejercicio, los grupos de apoyo y la terapia cognitivo-conductual (Liu et al., 2019). El principio de esta terapia se basa en que los síntomas depresivos son en parte una función de la inadaptación de pensamientos, sentimientos y comportamientos, por ello parte de esta estrategia incluye la resolución de problemas, las declaraciones de afrontamiento, la vigilancia del pensamiento, imágenes guiadas, distracción, entrenamiento autógeno, entrenamiento de relajación, hipnosis y relajación muscular progresiva (Fatmawati, Stang, Palutturi, Amiruddin, & Syafar, 2020)

7.5.3. Nutricionales

Los procesos pro inflamatorios hacen parte esencial de la fisiopatología del TDM, ya sean a raíz de situaciones psicosociales, sustancias nocivas derivadas de los alimentos o exceso de alcohol y tabaco. Por esta razón los tratamientos nutricionales direccionados a pacientes depresivos han tenido un fundamento antiinflamatorio o antioxidante. Por ejemplo la

administración de altas dosis de vitamina A, D, litio y magnesio mejoran significativamente los comportamientos depresivos, gracias a sus efectos neuroprotectores, neuromoduladores y antiinflamatorios (Bahrami et al., 2017) (Liang et al., 2020) (Arunagiri, Balamurugan, Saravanakumar, & Irene, 2017) .

La relación omega 3 y omega 6 también es vista como un tratamiento de índole nutricional cuando se cumplen las cantidades sugeridas, sin embargo, esta relación logra explicar por qué con la dieta se crean procesos proinflamatorios y principalmente por qué cuesta tanto compensarlo. La literatura sugiere una relación de 2:1, pero se ha evidenciado que actualmente se maneja 1:20, predominando el omega 6. La vía del omega 6 inicia derivando el ácido linoléico en GLA, el cual fomenta la producción de Prostaglandinas tipo 1 (antiinflamatorias). El GLA deriva en Acido Araquidónico (AA), que genera Prostaglandinas tipo 2 (Proinflamatorias). Cuando las células presentan daños, se activa la formación de eicosanoides a partir de AA, como prostaglandinas tipo 2, tromboxano y leucotrienos. El AA se encuentra en los alimentos de origen animal y el ácido linoléico en vegetales. Lo que sugiere que el alto consumo de alimentos de origen animal y bajo de origen vegetal fomenta las rutas inflamatorias. La vía del omega 3 deriva en EPA, el cual es precursor de Prostaglandinas tipo 3 (antiinflamatorio) y posteriormente deriva a DHA que tiene efectos neuroprotectores. Sin embargo para que se lleve a cabo la correcta funcionalidad de este proceso se requieren de los cofactores tales como vitaminas del complejo B y oligoelementos (Harris, 2018).

Otras sustancias estudiadas para el control del TDM han sido la vitamina C por sus efectos antioxidantes al disminuir la apoptosis de los linfocitos T e inmunomoduladores contribuyendo en la formación de neurotransmisores (Bennett, Dolin, & Blaser, 2017). La

vitamina E por sus efectos inmunológicos y antioxidantes genera respuestas positivas en comportamientos depresivos, de igual forma la administración de probióticos ha sido recomendada para éste y otros trastornos del estado de ánimo (esquizofrenia, bipolaridad, autismo) gracias a su capacidad para equilibrar la microbiota intestinal y su impacto en el SNC gracias al eje intestino cerebro, además de modular las respuestas inflamatorias y el estrés oxidativo en el organismo (Ghaderi et al., 2019).

Por otro lado, el bajo o nulo consumo de alimentos fuente de triptófano limita la producción de serotonina, lo cual induce a episodios depresivos principalmente en pacientes con antecedentes del TDM (Thomas, 2015). Los tratamientos más utilizados a nivel nutricional son la suplementación con l-triptófano o 5-HTP, subproducto del l-triptófano, diversas investigaciones han confirmado una efectividad superior del 5-HTP debido a que éste cruza con mayor facilidad la barrera hematoencefálica (Murray & Pizzorno, 2020) .

8. DISEÑO METODOLÓGICO

El diseño metodológico para esta investigación corresponde a una revisión documental narrativa. Para su realización se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Science Direct, Clinical Key, Scielo, PubMed, Medline, Google Academic y sitios web de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (MinSalud), Organización Panamericana de la Salud (OPS) y Organización Mundial de la Salud (OMS). La estrategia de búsqueda se construyó mediante la conjunción de Medical Subjects Headings (MeSH) como “5-HT”, “Circadian rhythms”, “Depression”, “N-acetyl-5-methoxytryptamine”, “inflammation”, “antioxidants” “HPA axis” “Pro-inflammatory cytokines” y operadores booleanos como “OR” y “AND”.

En la inclusión de artículos se tuvo en cuenta investigaciones clínico-epidemiológicas como estudios de casos y controles, cohortes, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y meta-análisis. Así mismo, se incluyeron estudios in vitro en líneas celulares, modelos animales in vivo y otras revisiones narrativas. Se excluyeron los escritos sin estas características. Igualmente, se priorizaron los artículos publicados de 2015 en adelante y en inglés. Una vez recolectada la información se tabularon las características principales de los estudios y sus hallazgos más relevantes para su posterior interpretación narrativa en los resultados.

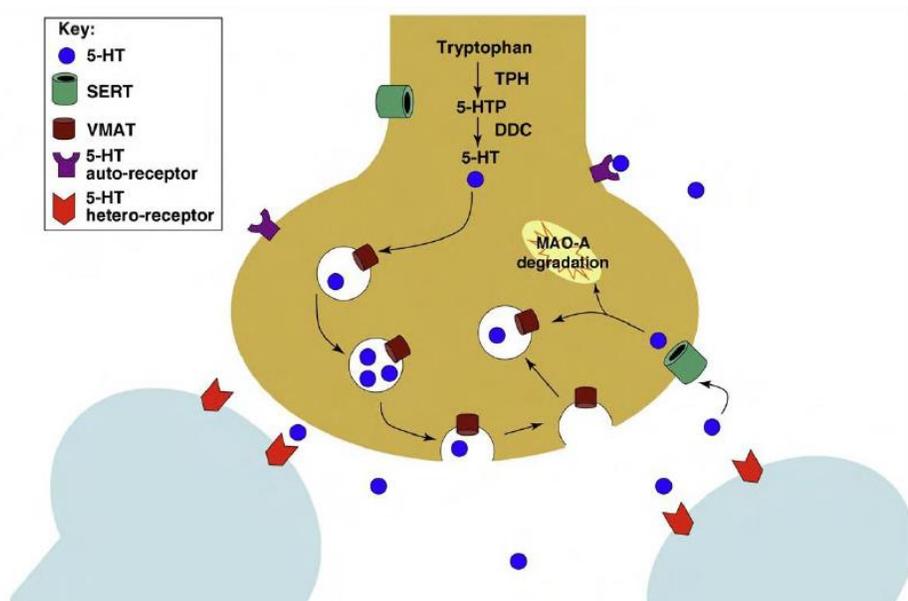
9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

9.1. Síntesis y utilización de serotonina

La serotonina se sintetiza a partir del triptófano, un aminoácido esencial, y adopta su forma activa en las terminaciones nerviosas. La serotonina secretada es inactivada en la hendidura sináptica por recaptación a través de un transportador específico de este neurotransmisor (Feldman, Friedman, & Brandt., 2017). La mayor parte de la serotonina plasmática deriva del intestino, donde se encuentran las células enterocromafines mucosas y el sistema nervioso entérico (Gurunathan & Grover, 2019). La serotonina media sus efectos por unión a receptores específicos (Daubert & Condrón, 2010)

Su síntesis comienza a partir del aminoácido L- triptófano en dos pasos enzimáticos. La hidroxilación del triptófano por el triptófano hidroxilasa 2 (TPH-2). El 5-hidroxitriptófano (5-HTP) se convierte en 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) por la DOPA-descarboxilasa (DDC). Después de la síntesis, el transportador de monoamina vesicular (VMAT) transporta 5-HT a las vesículas para su almacenamiento. Tras la fusión de la vesícula con la membrana plasmática, se libera 5-HT donde interactúa con los autoreceptores situados en la célula liberadora o con los heteroreceptores, receptores de serotonina situados en otros tipos de células. El transportador de serotonina (SERT) transporta el 5-HT de vuelta a la célula liberadora donde es probable que sea reempacado para ser liberado por el VMAT o degradado por la monoamino oxidasa A (MAO-A) localizada en la membrana mitocondrial externa (Daubert & Condrón, 2010).

Figura 5 Síntesis de serotonina



Fuente: Serotonin: a regulador of neuronal morphology and circuitry (Daubert & Condrón, 2010)

Se ha evidenciado que la disminución del 60% al 80% de los niveles de 5-HT en el Sistema Nervioso Central (SNC), se asocian a los comportamientos del TDM (Daubert & Condrón, 2010), como alteración en el apetito, en el sueño, en la conducta sexual, en la respuesta al dolor, en la temperatura corporal y en el ritmo circadiano (Yohn, Gergues, & Benjamin, 2017).

Entre los factores nutricionales que condicionan la síntesis y utilización de serotonina se encuentran:

9.1.1 Triptófano

La disponibilidad del triptófano para la síntesis de serotonina se puede ver disminuida por la poca ingesta, la baja absorción intestinal, pérdidas renales o malabsorción como sucede en la enfermedad celiaca, esto suscita defectos en el transporte de los aminoácidos neutros, a través de la mucosa intestinal y los túbulos renales (Kliegman et al., 2020). La descarboxilasa de L-

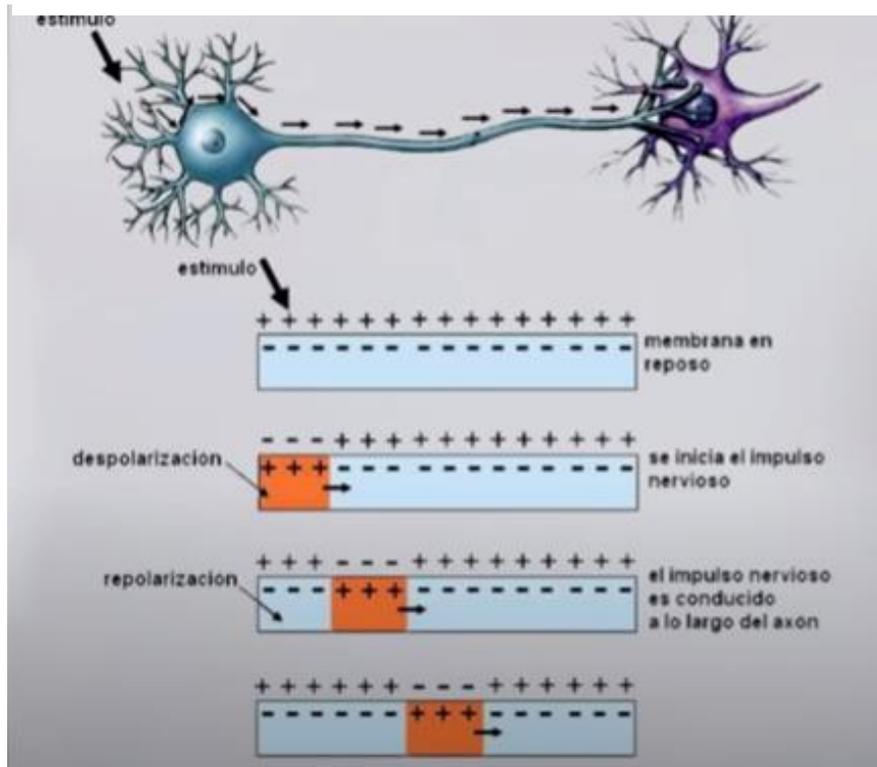
aminoácidos aromáticos (DCAA) es una enzima dependiente de la vitamina B₆ que cataliza la descarboxilación del 5-hidroxitriptófano para formar serotonina (Nelson, 2019)

Las pruebas analíticas muestran concentraciones disminuidas de serotonina y sus metabolitos y contrariamente aumento de concentración de 5-HT y sus metabolitos en sangre y orina, esto refleja los mecanismos compensadores necesarios para mantener el transporte y la utilización normal de los aminoácidos (Kliegman et al., 2020)

9.1.2. Sodio – Potasio y funcionamiento neuronal

El potencial de acción de las neuronas presenta diferentes etapas, cuando la neurona está en reposo, los iones de sodio y potasio se mueven a favor de gradiente, esto sucede porque el sodio extracelular se encuentra en mayor concentración por lo que tiende a entrar y viceversa, como el potasio intracelular presenta mayor concentración, tiende a salir, sin gasto de energía (Guyton & Hall, 2010). La neurona entra en estado de despolarización gracias a un impulso nervioso suficientemente fuerte o excitación neuronal, con lo cual entra más sodio y sale más potasio. Posteriormente, el impulso atraviesa el axón promoviendo la etapa de repolarización, cuando ésta se encuentra en el pico máximo se inactivan los canales de sodio regulados por voltaje y se abren los canales de potasio para evitar que el sodio invada la célula (Leenen, Wang, & Hamlyn, 2019). Luego aparece la etapa de hiperpolarización gracias al cierre lento de los canales de potasio. Este proceso culmina volviendo al estado de reposo, por medio de la bomba sodio-potasio. Esta bomba Na/K ubica a todos los iones, contra gradiente, en el lugar correspondiente utilizando el adenosintrifosfato (ATP) como fuente de energía, para mantener el equilibrio electroquímico de la neurona, evitando así edema intracelular (Askari, 2019)

Figura 6 Fases del potencial de acción de las neuronas



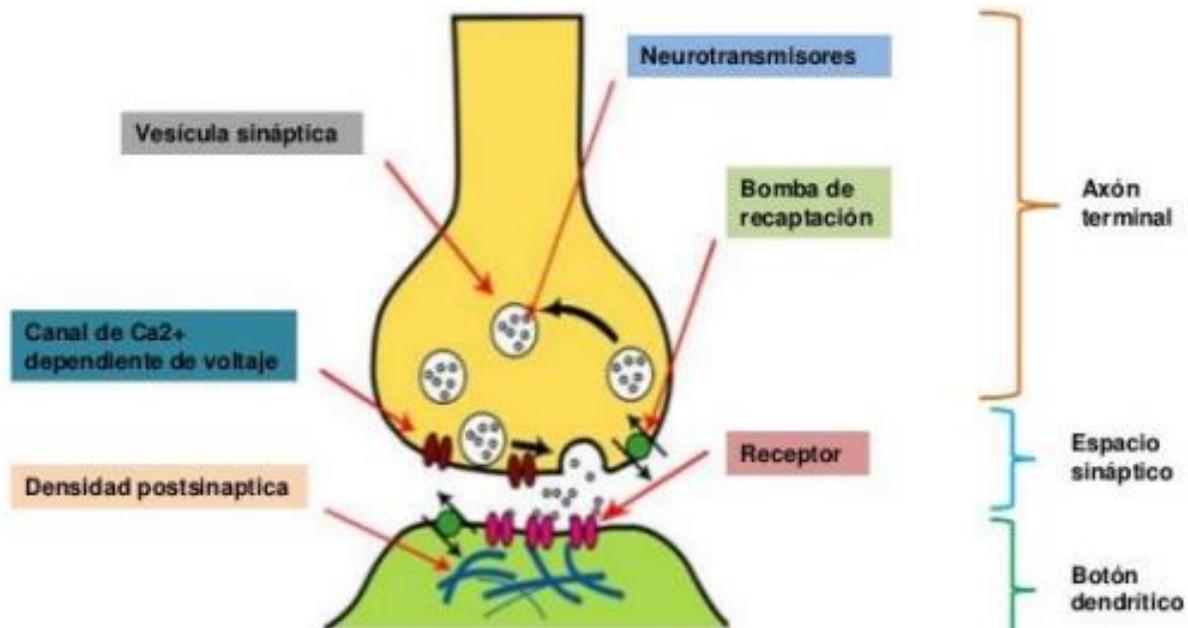
Fuente: Principios de Neurociencia (Kandel, Schwartz, & Jessell, 2001)

De forma independiente el sodio potencia la transmisión de los impulsos nerviosos y el potasio fomenta la conducción de los mismos (Guzmán, García, & Mejía, 2015), el desbalance intracelular de estos cationes repercute de forma negativa en la membrana celular limitando así la comunicación sináptica (Leenen, Wang, & Hamlyn, 2019). Por otra parte varios estudios evidenciaron que la enzima Na^+ , K^+ ATPasa (responsable del transporte activo de cationes dentro y fuera de la membrana celular) sufría una fuerte disminución gracias al estrés oxidativo, además la inhibición de la enzima Na^+ , K^+ ATPasa induce la liberación de aminoácidos excitadores en el SNC, entre los que se encuentran la serotonina y su metabolito 5-HIAA6, lo que genera gasto adicional de este neurotransmisor (Guzmán, García, & Mejía, 2015).

9.1.3. Calcio, modulador de la comunicación sináptica

El potencial de acción generado en la neurona presináptica genera la apertura de canales de calcio en el terminal axónico. En este caso, el canal de calcio se activa por voltaje (Normann et al., 2017). Gracias a este proceso, el calcio generará la fusión de las vesículas que contienen el neurotransmisor con la membrana del terminal axónico, con lo cual éste se liberará al espacio sináptico. Así se activarán los receptores del neurotransmisor en la especialización postsináptica, lugar donde se encuentran canales activados por ligandos (Contreras, 2018). Se ha demostrado que el estrés mediado por el eje HPA fomenta el aumento de los canales de calcio gracias a su capacidad por generar plasticidad sináptica, dando lugar a una excesiva utilización de 5-HT y posteriormente a una depresión tardía (Normann et al., 2018)

Figura 7 Sinapsis neuronal



Fuente: Programa de acompañamiento y acceso efectivo a la educación superior.

(Contreras, 2018)

9.2. Sustancias proinflamatorias

La producción nociva de citoquinas proinflamatorias denota una parte fundamental en la fisiopatología del TDM (Payne, Susan E. Steck, George, & Steffens, 2012) , éstas son estimuladas durante la alimentación por una amplia gama de componentes no nutritivos presentes en los alimentos, tales como aditivos, conservantes y colorantes artificiales que se expresan en el organismo como radicales libres .

“Los radicales libres son especies reactivas que poseen un electrón desapareado, provenientes de nitrógeno y oxígeno principalmente, este último ha sido implicado en mecanismos de disfunción del cerebro con desórdenes neurodegenerativos” (Guzmán, García, & Mejía, 2015 p.32). Las neuronas poseen alta susceptibilidad al daño producido por especies

reactivas de oxígeno, por lo general las enfermedades neurodegenerativas a causa de los radicales libres en el SNC suponen un enriquecimiento de ácidos grasos poliinsaturados en sus membranas lo que desencadena peroxidación lipídica (Carvajal, 2019).

La peroxidación lipídica define el daño oxidativo a los lípidos mediado por especies oxidantes reactivas. Este mecanismo se produce en tres etapas: Iniciación de la peroxidación lipídica, en la que un radical libre ataca a un carbono de la cadena alifática de un ácido graso, el hecho de que exista un doble enlace, debilita los enlaces carbono-hidrógeno del átomo de carbono adyacente a dicho doble enlace. Luego sucede fase de propagación, en la que ocurre una reacción en cadena con la extensión del daño y la formación de más especies tóxicas. Y Fase de descomposición, en la que los hidroperóxidos formados se descomponen en etano, pentano, aldehídos reactivos y cetonas (Wang et al., 2020)

Entre las sustancias añadidas más utilizadas o que se producen durante la producción de alimentos y que favorecen la aparición de radicales libres son el Glutamato Monosódico (GMS), la Tartrazina (T) y las Acrilamidas (ACR).

9.2.1. Glutamato monosódico

El GMS es una sal de sodio del aminoácido no esencial ácido L-glutámico utilizado en la industria alimentaria como un potenciador del sabor (Roa & Sol, 2020), en la legislación colombiana este aditivo es reconocido como E621 y E622 (FAO/OMS, 2018). Múltiple evidencia confirma el potencial neurotóxico de este aditivo, de hecho se ha demostrado la existencia de un proceso complejo en el organismo que funciona como regulador de los niveles de GMS a modo compensatorio (Ataseven, Yüzbaşıoğlu, Keskin, & Ünal, 2016). Su

neurotoxicidad está relacionada con defectos neurodegenerativos crónicos y con la muerte súbita de neuronas, ya que induce el daño oxidativo y perjudica las funciones físicas del cerebro (Hernández, Ayman, Königsberg, & Guerrero, 2018).

Se ha estudiado los efectos conductuales del GMS en el organismo, sugiriendo una fuerte capacidad para alterar el ciclo circadiano, los receptores de glucocorticoides y la influencia en la inflamación y estrés oxidativo (Onalapo et al., 2018). En un estudio realizado en Estados Unidos, inyectaron cantidades significativas de GMS a ratones ICR, demostrando la aparición de inflamación lobular con predominio de linfocitos, obesidad y diabetes tipo 2 (Nakanishi et al., 2008). Un estudio longitudinal con una duración de 25 años ratifica que el GMS induce obesidad, diabetes, hepatotoxicidad, efectos neurotóxicos, cuadros depresivos y esquizofrenia (Kazmi, Fátima, Perveen, & Malik, 2017)

La sobreactivación de los receptores para el N-metil-D-aspartato (NMDA), causada por el GMS es la razón del daño neuronal (Ataseven, Yüzbaşıoğlu, Keskin, & Ünal, 2016). Esto sucede porque el GMS permite invasión excesiva de calcio en las neuronas y posteriormente su destrucción. La liberación de iones de calcio produce daño neurodegenerativo y afecta zonas hipotalámicas, afectando así el aprendizaje y la atención (Sanacora, Rothman, Graeme, & Krystal, 2003).

9.2.2. Tartrazina

La T es un colorante azoico derivado del alquitrán de hulla, utilizando por la industria alimentaria para proporcionar color a los alimentos (Erdemli et al., 2017), en la legislación colombiana es reconocido como E 102 y C amarillo (FAO/OMS, 2019). El consumo oral de este compuesto en alta concentración induce especies reactivas de oxígeno debido a la formación de

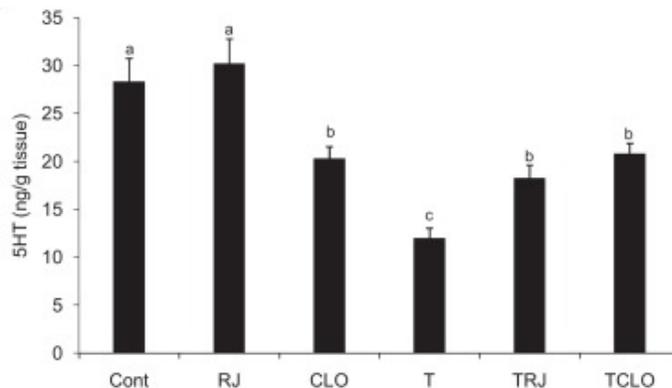
aminas aromáticas (colorante nitro azo) a través de la acción de la enzima azo reductasa presente en la microflora intestinal (Abdel-Rahman, Mohamed, Galal, & Elewa, 2015)

La producción de radicales libres a causa de estas aminas aromáticas debilita la defensa celular dando lugar a una variedad de trastornos relacionados con el estrés oxidativo (Erdemli et al., 2017)

La razón por la cual el tejido cerebral se afecta es por sus grandes cantidades de ácidos grasos poliinsaturados y éstos a su vez son altamente vulnerables al daño de los radicales libres. (ismail, sabran, mohtarrudin, kaka, & nadeem, 2021). Además, los efectos neurotóxicos de la T potencian el daño del material genético (genotoxicidad) para los linfocitos (Erdemli et al., 2017).

En el estudio de Rahman (2015) se evaluaron los niveles de neurotransmisores GABA, dopamina y 5-HT en el tejido cerebral luego de proporcionar altas cantidades de T, jalea real y aceite de bacalao. Los resultados implicaron la disminución de estos neurotransmisores en el grupo T en comparación con los demás grupos

Figura 8 Niveles de serotonina en respuesta a la administración de tartrazina, jalea real y aceite de bacalao.



Fuente: Comparative protective effects of royal jelly and cod liver oil against neurotoxic impact of tartrazine on male rat pups brain (Abdel-Rahman, Mohamed, Galal, & Elewa, 2015)

9.2.3. Acrilamidas

La ACR es un monómero que se encuentra en alimentos y en el humo del tabaco, (Aguilar-Uscanga et al., 2020) la formación de ésta en los alimentos resulta luego de someter a altas temperaturas un azúcar reductor y el aminoácido asparagina, que es descarboxilado y posteriormente desaminado, esto es conocido como reacción de Maillard, responsable del sabor, color y aromas típicos de los productos fritos o asados (Marcason, 2016)

Existen múltiples investigaciones in vivo en ratas y en humanos que demuestran cómo la ACR perjudica la función neuronal, haciendo hincapié en que el SNC es el lugar de acción de ésta. (Calabuig, 2019). La ACR es una neurotoxina y provoca neuropatías periféricas, centrales y la degeneración de las neuritas (Pundira, Yadavb, & Chhillarb, 2019). Varios estudios han demostrado que la ACR genera mayor deterioro a nivel funcional que estructural en el SNC. Esto lo confirma Sisnaiske (2014) en su investigación donde exponen los efectos del cambio de calcio intracelular en varios neurotransmisores como la 5-HT luego de una exposición a corto plazo de ACR.

Todas estas sustancias causan neuroinflamación por conexión intestino cerebro a través del nervio vago, asimismo los antioxidantes repercuten de manera positiva en el SNC.

Tabla 4 Alimentos que presentan radicales libres

Sustancia proinflamatoria	Ingredientes o alimentos
Glutamato Monosódico	Proteína texturizada/hidrolizada Caseinato de calcio/sodio

	<p>Gelatina</p> <p>Salsa de soya</p> <p>Carragenina</p> <p>Saborizante de malta</p> <p>Extracto de malta</p> <p>Sabor idéntico al natural</p> <p>Proteína de soya</p> <p>Leches en polvo</p> <p>Alimentos ultrapasteurizados</p>
Tartrazina	<p>Helados</p> <p>Productos de repostería</p> <p>Gelatinas</p> <p>Bebidas gaseosas</p> <p>Bebidas energéticas</p> <p>Salsas</p> <p>Papas fritas o snacks</p>
Acilamidas	<p>Productos de panadería</p> <p>Papas fritas</p> <p>Café</p> <p>Alimentos quemados</p> <p>Carne asada</p>

9.3. Sustancias antioxidantes

9.3.1. Vitaminas antioxidantes

El consumo de alimentos fuente de antioxidantes es un factor protector para el TDM. Asimismo, pacientes depresivos reportan una baja ingesta de los mismos (Haidari, Mohammadshahi, Zarei, & Fathi, 2019). Payne y colaboradores, 2012, en su estudio longitudinal, evaluaron los niveles de ácido ascórbico (Vitamina C), beta criptoxantina (Vitamina A) y betacaroteno (vitamina E) en mujeres de la tercera edad. Los resultados apuntaron a la disminución de estas sustancias en el grupo con depresión comparado con el grupo control. Además, se ha evaluado la efectividad de antioxidantes de los suplementos dietéticos respecto a los presentes en frutas y verduras, manifestando menor beneficios por temas de biodisponibilidad. Otros estudios describen la acción protectora de carotenoides en los procesos proinflamatorios, fomentando la interleucina 10 como antagonista de la interleucina 1. La interleucina 10 favorece la inhibición de citoquinas proinflamatorias por los linfocitos T y macrófagos (Milaneschi et al., 2012)

Naven y colaboradores en su investigación in vivo con ratas, evidenciaron que una dosis de 400 mg/kg de ácido ascórbico redujo significativamente los niveles de interleucina 6 y corticosterona (Shivavedigullanki, Charan, Neogiprasanta, & Nayak, 2019) . En otra investigación similar se observó el restablecimiento del estrés oxidativo con el suministro de ácido ascórbico, mediante la restauración de la peroxidación de lípidos (Haidari, Mohammadshahi, Zarei, & Fathi, 2019)

El mecanismo de acción de la vitamina C y E como antioxidantes funciona muy similar y en conjunto. Cuando la vitamina C se relaciona con las especies reactivas de oxígeno, las neutraliza mediante la donación de equivalentes reductores y cuando el alfa tocoferol (vitamina E) dona el hidrógeno de su grupo hidroxilo para neutralizar un radical libre, ésta adopta una forma inactivada, la cual es restaurada por la donación de un hidrógeno de la vitamina C (Payne, Susan E. Steck, George, & Steffens, 2012).

9.3.2. *Vitamina D*

La vitamina D en su forma activa funciona como un esteroide que además de actuar directamente en el mantenimiento de la homeostasis del calcio y fósforo, sus facultades neuroactivas influyen en el desarrollo y función del cerebro, así como en la mielinización de las neuronas (Wadhwanja, 2017). Se han descubierto proteínas de unión a la vitamina D en el SNC, particularmente en áreas asociadas con el estado de ánimo y la depresión, facilitando el crecimiento y desarrollo de las células neuronales, la función cerebral, la síntesis, la liberación y la regulación de los neurotransmisores y el efecto sobre el estado de ánimo (Mina Kaviania, Zandb, Yaghmaeia, & Neyestanib, 2020).

Algunos estudios *in vitro* e *in vivo* evidenciaron que la vitamina D está implicada en la proliferación cerebral, la diferenciación, el neurotropismo, la neuroprotección la neurotransmisión, la mielinización y la neuroplasticidad (Wang et al., 2016) Por ello, es razonable que varios estudios coincidan en que una cantidad menor a 50nmol/L se relacione con el TDM (Cheng, Huang, & Huang, 2020)

Con respecto a las dosis, Ghaderi y colaboradores evidenciaron que un suplemento de 2000 UI/día mejoró considerablemente los síntomas de psicosis y depresión (Ghaderi et al.,

2019). Otro estudio menciona que una ingesta de 4000 UI/día ayudó a mejorar la función cerebral, disminuyó los síntomas de enfermedades psiquiátricas y redujo el estrés oxidativo al reducir los marcadores inflamatorios: interleucina 6, la PCR y el factor de necrosis tumoral alfa (Bahrami et al., 2017). Resultados de otra investigación arrojó que el suministro de 50.000 u/2 semanas durante 8 semanas, generó mejorías en los síntomas depresivos, pero no influyó significativamente en las concentraciones de oxitocina sérica y serotonina plaquetaria (Mina Kavania, Zandb, Yaghmaeia, & Neyestanib, 2020). Finalmente, Cheng (2020) concluyó que una dosis mayor a 4000 UI/día no genera efectos significativos, además la suplementación es efectiva en pacientes diagnosticados con TDM por la complejidad de los síntomas, y el tiempo promedio de suplementación para generar efectos es de mínimo ocho semanas.

Otro de los mecanismos de la vitamina D en la fisiopatología de la depresión es su papel regulador de la expresión génica de la serotonina cerebral, a través de una enzima limitante de la vía de síntesis de la serotonina (Wang et al., 2016). Sin embargo, no está claro si la suplementación con vitamina D afecta a la gravedad de la depresión a través de la regulación al alza de la serotonina en el cerebro (Ghaderi et al., 2019).

9.3.3. Vitaminas del complejo B

Varias vitaminas del complejo B también se relacionan con el TDM puesto que se han encontrado niveles bajos de vitamina B3, B6, B9 y B12 en dichos pacientes (Ibarra et al., 2015). Hay varias características que comparten estas sustancias tanto a nivel fisiológico como neuronal, por ejemplo contribuyen a la formación de aminoácidos, ácidos grasos y pirimidinas, regulan la epigenética y son necesarias para la síntesis de los neurotransmisores, entre otros (RyanKelly, Andrew, Declan, & McLoughlin, 2020). Además la forma de obtención es exógena.

Algunos Estudios han demostrado alta efectividad al suministrar vitamina B9 y B12 como coadyudante de los ISRS (Bender, Hagan, & Kingston, 2017). Otro estudio reportó que un tratamiento de vitaminas B en un periodo de tiempo relativamente corto (menor a 8 semanas) no genera beneficios significativos ante los síntomas del TDM (Ford et al., 2015).

9.3.4. Ácidos grasos poliinsaturados n-3

Como se mencionó anteriormente, y corroborando con estudios antropológicos, el ser humano ha evolucionado hacia una dieta moderna con menos de una décima parte de la proporción de ingesta de ácidos grasos poliinsaturados 3 (PUFAS-3 por sus siglas en inglés Poly-Unsaturated Fatty Acids), (Jian et al., 2018). Esto biológicamente conlleva hacia un estado inflamatorio sistémico crónico, lo cual explica la razón del incremento exagerado de los incidentes de depresión y enfermedades mediadas por la inflamación. (Felger & Miller, 2020). Por ejemplo, en varios estudios transversales se ha encontrado niveles plasmáticos bajos de PUFAS n-3 en pacientes con TDM. (Su, 2019). Otro metaanálisis descubrió bajas cantidades de omega 3, EPA y DHA sanguíneos en pacientes depresivos. (Bae & Kim, 2018).

A los PUFAS n-3 se les atribuye propiedades antiinflamatorias tanto en los órganos periféricos como en el SNC, por ello ha sido utilizado clínicamente en el tratamiento y la prevención de la depresión (Schneider & Wissink, 2018). Además se ha comprobado que la suplementación con ácidos grasos omega-3 limita la progresión del deterioro cognitivo, la enfermedad de Parkinson y el TDM. (Arunagiri, Balamurugan, Saravanakumar, & Irene, 2018). Otros autores han mencionado, especialmente en el EPA resultados eficaces como tratamiento complementario en el TDM, incluso como único tratamiento. (Su, 2019).

Existen varios mecanismos que explican la efectividad de PUFAS n-3 con el TDM: Primero, los ácidos grasos poliinsaturados n-3 influyen en la permeabilidad de la membrana de fosfolípidos, la rigidez y fluidez de neuronas e indirectamente en el funcionamiento de los receptores unidos a la membrana, el transporte de canales iónicos, la transducción de señales, el potencial de membrana y la sensibilidad de los receptores (Trebatická et al., 2020). Y segundo, promueven la desregulación de los sistemas biológicos de estrés, como el sistema inmunológico inflamatorio, el eje HPA y el sistema nervioso autónomo (Thesing, Bot, Milaneschi, Giltay, & Penninx, 2020)

Sin embargo, Jian y colaboradores, 2018, descubrieron en su investigación que la suplementación de 4 cápsulas de 500 mg/día de EPA y DHA durante 12 semanas contribuyó al dominio de las relaciones sociales, pero no dio mejorías significativas en las puntuaciones de la escala de depresión de Hamilton. Otro hallazgo importante fue la relación entre el aumento significativo de EPA, DHA, y omega 3 con la mejora del componente cognitivo.

9.3.5. Microbiota y psicobióticos

La barrera epitelial intestinal es el primer límite de defensa entre el organismo y la luz intestinal, por ello cualquier afección que pueda tener esta barrera dará comienzo a un “intestino permeable”, causado principalmente por inflamación (Ford & Talley, 2008) . El daño en la permeabilidad intestinal activa el EIC, por ejemplo, promover la ingesta de sustancias proinflamatorias a ratones incrementó significativamente las citoquinas en suero y cerebro de forma simultánea, esto a su vez ocasionó síntomas físicos del TDM. (Marques, Meireles, Faria, & Calhau, 2016) (Liu et al., 2019). A raíz de esto se han evidenciado diferentes opciones de tratamiento para modificar la composición del microbiota con prebióticos, probióticos y

trasplante de microbiota fecal. (Liu et al., 2020). Además, se ha evidenciado que la administración de bacterias con propiedades psicobióticas (probióticos y prebióticos) durante 12 semanas, expresaron efectos similares a la del citalopram (ISRN) (Evrensel & Tarhan, 2021).

9.4 Melatonina y serotonina en la salud mental

Se ha demostrado que la interrelación entre la nutrición y la salud mental está asociada a las vías neurotransmisoras y hormonales del intestino que regulan la función del cerebro (Risco & Aros, 2019), un claro ejemplo de esto son la melatonina y serotonina que son sintetizadas a partir del triptófano ingerido durante la dieta, por ello es vital que el ecosistema intestinal se encuentre sano para un correcto funcionamiento. En una investigación reciente, se demostró que la administración de melatonina en ratas privadas del sueño durante 24 horas mejoró los niveles de proteínas favorecedoras de neurogénesis en el hipocampo (López-Virgen, Zárate-López, Adirsch, Collas-Aguilar, & González-Pérez, 2015). Esto sucede porque la melatonina cuenta con propiedades antioxidantes que propicia la eliminación de radicales libres, estabiliza las membranas biológicas, especialmente a nivel mitocondrial; protege al ADN de la oxidación y prevención de la apoptosis celular; disminuye enzimas oxidantes como NO sintasas y lipoxigenasas y regula enzimas antioxidantes. Además disminuye la activación del TNF y su unión al ADN que generan prostaglandinas y reduce la producción de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas (Majidinia et al., 2018)

Si bien la melatonina se sintetiza a partir de la serotonina, ésta es secretada con la exposición a la oscuridad en concordancia con el biorritmo e inhibida por la luz (Yurtsever, Penteado, Martinez, Sperandio, & Peruzzo, 2020). Cuando hay alteración del biorritmo hay

compromiso en el estado de alerta, los procesos cognitivos y motores, además se debilita la función inmunológica, desencadenando trastornos del sueño que a su vez facilita la aparición de patologías de orden psiquiátrico, estudios anteriores han demostrado influencia bidireccional entre la depresión y el sueño (Sarber, Lam, & Ishman, 2021) . Otros autores han confirmado que el desequilibrio de la melatonina junto con la temperatura corporal y el tiempo de sueño se correlacionan con la gravedad de la depresión (Robillard et al., 2013). El insomnio podría predecir el desarrollo de depresión y es posible que su presencia la empeore, sin embargo, aún es confuso quién incita predominantemente la formación del otro, tal parece que la presencia de uno predice la aparición del otro. También se ha estudiado la influencia con la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la ansiedad y el autismo (Durán-Agüero, Sepúlveda, & Guerrero-Wyss, 2020). En un estudio más amplio en pacientes jóvenes con trastornos afectivos, de ansiedad o psicóticos, se encontró que los niveles más bajos de melatonina por la noche se correlacionan con una menor somnolencia nocturna (Robillard et al., 2013)

En un estudio de privación del sueño total, durante 60 horas, se concluyó que para las personas sanas hubo cambios significativos del estado de ánimo, sugiriendo sintomatología depresiva. Sin embargo el mismo estudio demostró que la privación del sueño durante un día completo servía como factor coadyudante en la mejoría transitoria de la depresión (Cano, Miró, & Buela, 2001). Lo anterior es explicado por Burg y colaboradores, quienes atribuyeron efectos activadores (mayor energía) y desactivadores (menor tensión) a la privación del sueño en pacientes con TDM (Burg, Beersma, Bouhuys, & Hoofdakker, 1992)

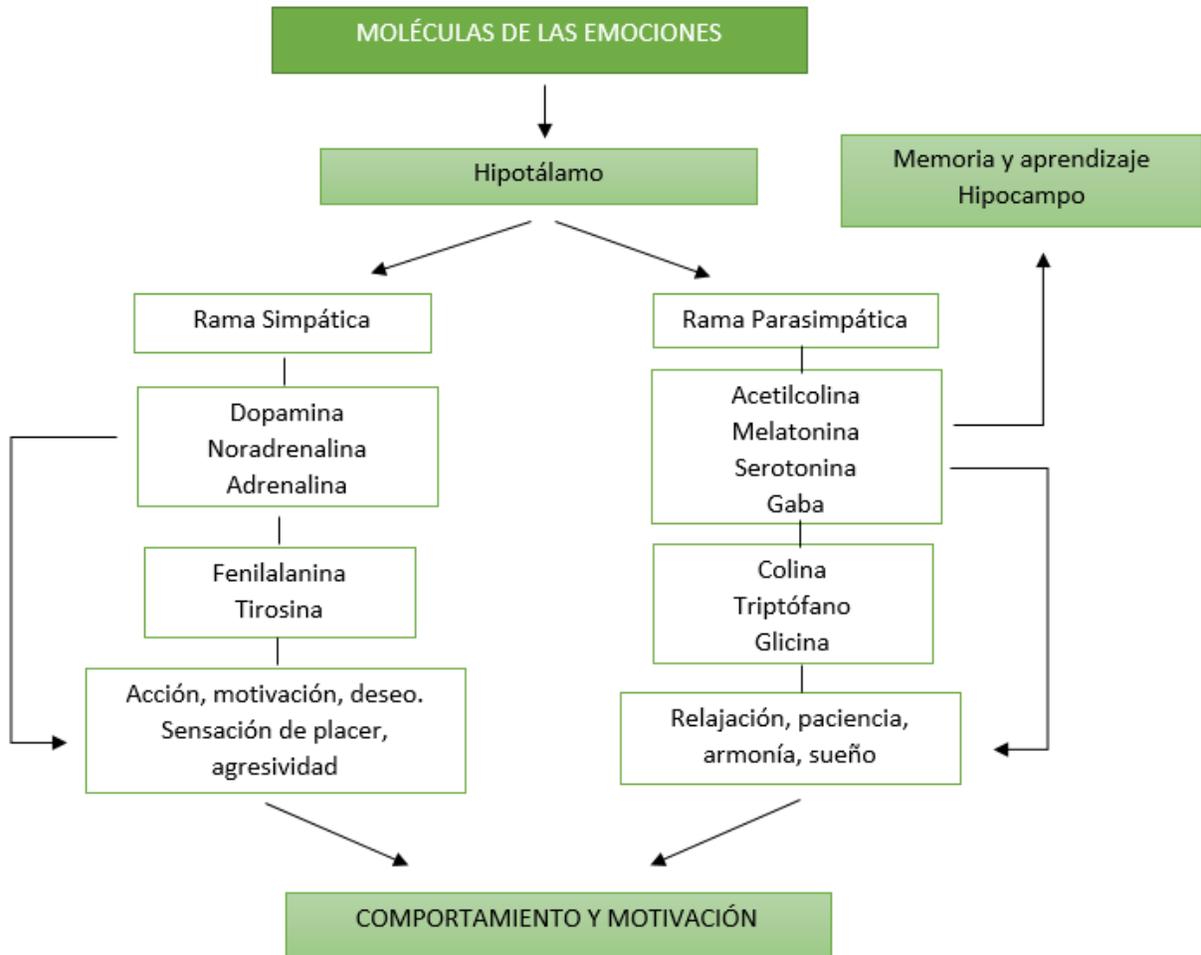
Por otro lado, la hiperactividad del eje HPA, y puntalmente la pendiente sostenida del cortisol resulta ser un factor precursor de la relación melatonina – depresión, pues se ha evidenciado que predice una peor calidad del sueño, mayor interrupción y menor duración del

mismo, asociando así al insomnio crónico con los niveles elevados de cortisol (Meerlo, Mistlberger, Jacobs, Heller, & McGinty, 2008). La principal razón es porque los glucocorticoides incorporan señales fundamentales para el ciclo de sueño – vigilia, por ejemplo, el sueño inicia con la disminución del cortisol y alcanza su punto máximo durante el despertar (Chang & Lin, 2017)

Otra relación bidireccional clave en este proceso es el sueño y el sistema inmune, predominantemente porque las citoquinas proinflamatorias son mediadoras en la regulación del sueño, por ejemplo, la interleuquina -1 β (secreción inducida por la melatonina), funciona como un potente somnífero. Cuando hay trastornos del sueño a causa de niveles crónicos de cortisol se frena el sistema inmunológico y disminuyen los niveles de IL-1 β (Tartar et al., 2015)

Finalmente, en consecuencia a que las regiones encefálicas y los neurotransmisores que regulan el sueño son similares a los que intervienen en el estado de ánimo, la administración de estimulantes o sedantes son generalmente utilizados en ambos pacientes. Por ejemplo, se ha demostrado efectividad de fluoxetina (20-60 mg), la venlafaxina (150-300 mg), la clomipramina (75-125 mg) e imipramina (75-125 mg) en pacientes con sueño de movimientos oculares rápidos (trastorno de sueño) (Weilburg, Stakes, Bianchi, & Gerstenblith, 2018).

Figura 9 Relación moléculas y emociones



Fuente: Molecules of emotion (Pert, 1997)

10. CONCLUSIONES

La ingesta elevada de antioxidantes detiene los procesos inflamatorios que se están expresando constantemente en el organismo favoreciendo así la compensación y regulación del eje HPA y del ciclo circadiano, además de mejorar significativamente los síntomas del TDM gracias a sus efectos neuroprotectores y neuromoduladores.

En cuanto al triptófano, a pesar de tener un consumo adecuado de éste en la dieta, puede haber una baja producción de serotonina gracias a la mala absorción intestinal, así mismo, una adecuada producción de serotonina no garantiza la disponibilidad de la misma en el espacio sináptico para su expresión, especialmente cuando hay un desequilibrio de los cofactores principales (calcio, sodio, potasio).

La importancia de tener una dieta sana y un ecosistema intestinal saludable es confirmado por la participación de la melatonina y serotonina en los trastornos mentales, en la funcionalidad intestinal y en la integralidad neuronal, entendiendo así a la alimentación como un factor fundamental en los procesos psicológicos.

La alimentación tiene un fuerte protagonismo para el padecimiento del TDM ya sea como factor de riesgo, por medio de sustancias proinflamatorias que se añaden o aparecen después de someter al alimento a procesos específicos, o protector, con sustancias antioxidantes que impiden la muerte celular a raíz del daño generado por radicales libres. Además, el sistema digestivo, principalmente el intestino, influye directamente sobre la salud mental por medio de la interacción del SNC y SNE en confluencia con neurotransmisores que comparten.

Finalmente, el ciclo circadiano mediado por la melatonina e influenciado por la hiperactividad y retroalimentación negativa del eje HPA, contribuyen con el TDM, concluyendo así que los factores determinantes en el TDM son la alimentación, el ecosistema intestinal y el ciclo circadiano, regulados por 3 hormonas esenciales, la serotonina, la melatonina y el cortisol.

11. RECOMENDACIONES

Se recomienda profundizar los estudios en relación a la microbiota intestinal con la producción de serotonina, enfatizando el mecanismo de acción. Y realizar más ensayos clínicos en pro de la producción y elaboración de nuevos tratamientos nutricionales aplicables en pacientes con TDM.

12. BIBLIOGRAFÍA

- Abdel-Rahman, A., Mohamed, Galal, A., & Elewa, Y. H. (2015). Comparative protective effects of royal jelly and cod liver oil against neurotoxic impact of tartrazine on male rat pups brain. *ELSEVIER*, 649-658.
- Acuña, V. R., Barjau, H. G., León, A. C., Ramón, F. M., Martínez, R. M., & Alvarez, J. R. (2011). Prevalencia de ansiedad y depresión en las personas con diabetes mellitus tipo 2. *REDALYC*.
- Afsane Bahrami, S. R.-T.-M. (2017). High Dose Vitamin D Supplementation Is Associated With a Reduction in Depression Score Among Adolescent Girls: A Nine-Week Follow-Up Study. *Journal of Dietary Supplements*.
- Águila, F. J., García, J. M., Cortés, N. N., & Alonso, C. F. (2014). Ansiedad, depresión y su implicación en la hipertensión arterial resistente. *ELSEVIER*.
- Aguilar-Uscanga, B. R., Cavazos-Garduño, A., Solis-Pacheco, J. R., Sandoval-García, F., Navarro-Hernández, R. E., & Serrano-Niño, J. C. (2020). In-vivo assessment of the protection of β -glucans of *Pleurotus ostreatus* against oxidative stress caused by acrylamide intake (parte III). *SCIELO*.
- Ahmad, M. H., Rizvi, M. A., Fatima, M., & Mondal, A. (2021). Pathophysiological implications of neuroinflammation mediated HPA axis dysregulation in the prognosis of cancer and depression. *ELSEVIER*.
- Alan A. Baumeister, M. F. (2013). The Myth of Reserpine-Induced Depression: Role in the Historical Development of the Monoamine Hypothesis. *Journal of the History of the Neurosciences: Basic and Clinical Perspectives*.
- Androulakis, L. e. (2019). The physiological significance of the circadian dynamics of the HPA axis: Interplay between circadian rhythms, allostasis and stress resilience. *ELSEVIER*, 77-89.
- APA. (2014). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM 5*. Estados Unidos: Médica Panamericana.
- Arunagiri, P., Balamurugan, E., Saravanakumar, M., & Irene, M. (2017). Omega-3 fatty acids supplementation with lithium and aripiprazole for improving the balance of circulating hormones and brain neurotransmitters in manic mice model. *CrossMark*, 335-346.
- Arunagiri, P., Balamurugan, E., Saravanakumar, M., & Irene, M. (2018). Omega-3 fatty acids supplementation with lithium and aripiprazole for improving the balance of circulating hormones and brain neurotransmitters in manic mice model. *CrossMark*, 335-346.
- Askari, A. (2019). The other functions of the sodium pump. *ELSEVIER*.
- Ataseven, N., Yüzbaşıoğlu, D., Keskin, A. Ç., & Ünal, F. (2016). Genotoxicity of monosodium glutamate. *Food and Chemical Toxicology*, 8-18.

- Bae, H. J., & Kim, G. (2018). Systematic review and meta-analysis of omega-3-fatty acids in elderly patients with depression. *ELSEVIER*.
- Bahrami, A., Mazloum, S. R., Maghsoudi, S., Soleimani, D., Khayyatzadeh, S. S., Arekhi, S., . . . Ghayour-Mobarhan, H. B.-T. (2017). High Dose Vitamin D Supplementation Is Associated With a Reduction in Depression Score Among Adolescent Girls: A Nine-Week Follow-Up Study. *Journal of Dietary Supplements*.
- Barnhart, S., & Maguire-Jack, K. (2016). Single mothers in their communities: The mediating role of parenting stress and depression between social cohesion, social control and child maltreatment. *ELSEVIER*, 9.
- Baztán, Á. A. (2010). Antropología de la depresión. *PEPSIC*, 12.
- Bender, A., Hagan, K. E., & Kingston, N. (2017). The association of folate and depression: A meta-analysis. *ELSEVIER*.
- Bennett, J., Dolin, R., & Blaser, M. (2017). *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. España: ELSEVIER.
- Betina, F. M. (2020). Major depressive episode among university students in Southern Brazil. *Scielo*.
- Boreu, F., & Morzon, A. G. (2020). Psychosocial stress, high blood pressure and cardiovascular risk. *ELSEVIER*.
- Brady, S., Siegel, G., Albers, R. W., & Price, D. (2011). *Basic Neurochemistry: Principles of Molecular, Cellular, and Medical Neurobiology*. Academic Press.
- Brailovskaia, J., Schillack, H., & Margraf, J. (2020). Tell me why are you using social media (SM)! Relationship between reasons for use of SM, SM flow, daily stress, depression, anxiety, and addictive SM use – An exploratory investigation of young adults in Germany. *ELSEVIER*, 9.
- Burg, V. D., Beersma, D., Bouhuys, A., & Hoofdakker, V. D. (1992). Self-rated arousal concurrent with the antidepressant response to total sleep deprivation of patients with a major depressive disorder: a disinhibition hypothesis. *WILEY*, 211-222.
- Cabrera, V., Martín-Aragón, M., Terol, M. d., Núñez, R., & Pastor, M. (2015). Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in fibromyalgia: sensitivity and specificity analysis. *SCIELO*.
- Calabuig, J. G. (2019). *Grandes síndromes toxicológicos. Cuadros clínicos*. España: ELSEVIER.
- Cano, M. d., Miró, E., & Buela, G. (2001). Efecto de la privación total de sueño sobre el estado de ánimo deprimido y su relación con los cambios en la activación autoinformada efecto de la privación total de sueño sobre el estado de ánimo deprimido y su relación con los cambios en la activación au. *SALUD MENTAL*, 41-49.
- Caroline Park, J. D. (2019). Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *ELSEVIER*.
- Carvajal, C. C. (2019). Reactive oxygen species: training, function and oxidative stress. *SCIELO*.

- Castañeda, A. H. (2018). Depresión y estado nutricional del adulto mayor en una comunidad del Estado mexicano de Zacatecas. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición.*, 28.
- Castillo, F., & Marzo, M. (2019). Role of the gut microbiota in the development of various neurological diseases. *ELSEVIER*.
- Castillo, Y., Blandón, A. M., & Chaves, N. (2020). Alta prevalencia de dos o más intentos de suicidio asociados con ideación suicida y enfermedad mental en Colombia en 2016. *Scielo*.
- Chang, W.-P., & Lin, C.-C. (2017). Relationships of salivary cortisol and melatonin rhythms with sleep quality, emotions, and fatigue levels in newly diagnosed lung cancer patients. *ELSEVIER*, 79-84.
- Cheng, Y. C., Huang, Y.-C., & Huang, W. -L. (2020). The effect of vitamin D supplement on negative emotions: A systematic review and meta-analysis. *WILEY*.
- CNA. (2020). *Clínica Universidad de Navarra*. Madrid.
- Condrón, E. A. (2010). Serotonin: a regulator of neuronal. *Trends in neurosciences cell press*.
- Contreras, N. (2018). *Programa de acompañamiento y acceso efectivo a la educación superior*. Santiago de Chile: Universidad católica silva henríquez.
- Cruz, B. G. (2011). Resiliencia: ¿Es posible medirla e influir en ella? . *SCIELO*.
- Cunninghama, J. E., Stamp, J. A., & M.Shapiro, C. (2019). Sleep and major depressive disorder: a review of non-pharmacological chronotherapeutic treatments for unipolar depression. *ELSEVIER*, 6-19.
- Daubert, E., & Condrón, B. (2010). Serotonin: a regulator of neuronal morphology and circuitry. *CELPRES*.
- Dudek, K. A., Dion-Albert, L., Lebel, M., LeClair, K., Labrecque, S., Tuck, E., . . . Menard, a. C. (2020). Social Stress Induces Blood-Brain Barrier Leakiness and Molecular Alterations Promoting Depression or Stress Resilience. *Biological Psychiatry*.
- Durán-Agüero, S., Sepúlveda, R., & Guerrero-Wyss, M. (2020). Sleep disorders and anthropometric measures in Chilean university students. *SCIELO*.
- Elhai, J. D., Dvorak, R. D., Levine, J. C., & J.Hall, B. (2017). Problematic smartphone use: A conceptual overview and systematic review of relations with anxiety and depression psychopathology. *ELEVIER*.
- Elhai, J. D., Hall, B. J., & Erwina, M. C. (2018). Emotion regulation's relationships with depression, anxiety and stress due to imagined smartphone and social media loss. *ELSEVIER*, 7.
- Eliwa, H., Brizarda, B., Guisqueta, A. L., Hen, R., Belzung, C., & Surget, A. (2021). Adult neurogenesis augmentation attenuates anhedonia and HPA axis dysregulation in a mouse model of chronic stress and depression. *ELSEVIER*.
- EmilyLeppien, TamaraBystrak, & BennettDoughty. (2021). Chapter 2 - Antidepressant medications. En S. D. Ray, *Side Effects of Drugs Annual* (págs. 13-21). ELSEVIER.

- Erdemli, M. E., Gul, M., Altinoz, E., Zayman, E., Aksungur, Z., & Bag, H. G. (2017). The protective role of crocin in tartrazine induced nephrotoxicity in Wistar rats. *ELSEVIER*, 930-935.
- Erdemli, M. E., Gul, M., Altinoz, E., Zayman, E., Aksungur, Z., & Bag, H. G. (2017). The protective role of crocin in tartrazine induced nephrotoxicity in Wistar rats. *ELSEVIER*, 930-935.
- Esquivel, D., Franco-Pretto, E., & Correa, G. G. (2016). Síndrome de plaquetas pegajosas. Reporte de 2 casos en el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial Pediátrica de la Fundación Hospital de la Misericordia. *Scielo*, 12.
- Evrensel, A., & Tarhan, N. (2021). Emerging role of gut-microbiota-brain axis in depression and therapeutic implication. *ELSEVIER*.
- FAO/OMS. (2018). *Informe de la 50a reunión del comité del codex sobre aditivos alimentarios*. Roma, Italia: Comisión del Codex Alimentarius .
- FAO/OMS. (2019). Programa conjunto fao/oms sobre normas alimentarias comisión del codex alimentarius 42° período de sesiones. *Comisión del Codex Alimentarius*, Roma, Italia.
- Fatmawati, Stang, Palutturi, S., Amiruddin, R., & Syafar, M. (2020). Development of cognitive behavior therapy apps application on depression management in patients of diabetes mellitus type II. *ELSEVIER*, 21-27.
- Feldman, M., Friedman, L. S., & Brandt., L. J. (2017). *Enfermedades digestivas y hepáticas: Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. ELSEVIER.
- Felger, J. C., & Miller, A. H. (2020). Identifying Immunophenotypes of Inflammation in Depression: Dismantling the Monolith. *ELSEVIER*, 136-138.
- Fields, R. D., & Dutta, D. J. (2019). Treadmilling Model for Plasticity of the Myelin Sheath. *ELSEVIER*.
- Flandreau, E., Ressler, K., Owens, M., & Nemeroff, C. (2012). Chronic overexpression of corticotropin-releasing factor from the central amygdala produces HPA axis hyperactivity and behavioral anxiety associated with gene-expression changes in the hippocampus and paraventricular nucleus of the hypothalamus. *ELSEVIER*, 27-38.
- Flórez, V., Rojas, L. Á., & Bareño, J. (2020). Depresión y trastornos del sueño relacionados con hipertensión arterial: un estudio transversal en Medellín, Colombia. *Scielo*.
- Ford, A. C., & Talley, N. J. (2008). *Gastrointestinal and Liver Disease*. Springer.
- Ford, A., Almeida, O., Flicker, L., Hirani, V., McCaul, K., Singh, U., & Bockxmeer, F. V. (2015). B-vitamins and Depression. *ELSEVIER*.
- Fuentes, C., Ortiz, L., ÁlvaroWolfenson, & Schonfeldt, G. (2019). Depression and chronic pain. *Clínica las Condes*, 459-465.
- Ghaderi, A., Banafshe, H., Mirhosseini, N., Moradi, M., Karimi, M.-A., Mehrzad, F., . . . Asemi, Z. (2019). Clinical and metabolic response to vitamin D plus probiotic in schizophrenia patients. *BMC Psychiatry* .

- Goldsmith, D. R., Haroon, E., Miller, A. H., Addington, J., Bearden, C., Cadenhead, K., . . . Perkins, D. O. (2018). Association of baseline inflammatory markers and the development of negative symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *ELSEVIER*.
- Grazianoa, R. C., Brucea, S. E., Paula, R. H., & Korgaonkarc, M. S. (2019). The effects of bullying in depression on white matter integrity. *ELSEVIER*, 6.
- Gurunathan, S. V., & Grover, M. (2019). *Enfermedades gastrointestinales e infecciones asociadas*. Barcelona: ELSEVIER.
- Guyton, A., & Hall, J. E. (2010). *Medical Physiology*. Saunders.
- Guzmán, D. C., García, E. H., & Mejía, G. B. (2015). La actividad de Na⁺, K⁺ ATPasa en cerebro puede ser un marcador de estrés oxidativo. *Arch Neurocién*.
- Haidari, F., Mohammadshahi, M., Zarei, M., & Fathi, M. (2019). Protective effect of citrus lemon on inflammation and adipokine levels in acrylamide-induced oxidative stress in rats. *SCIELO*.
- Harris, W. S. (2018). The Omega-6:Omega-3 ratio: A critical appraisal and possible successor. *ELSEVIER*, 34-40.
- Hernández, R. J., Ayman, B., Königsberg, M. M., & Guerrero, N. E. (2018). Monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 503-516.
- Humphreysa, K. L., LeMoult, J., Wear, J. G., Piersiak, H. A., Lee, A., & Gotlib, I. H. (2020). Child maltreatment and depression: A meta-analysis of studies using the Childhood Trauma Questionnaire. *ELSEVIER*, 20.
- Ibarra, O., Gili, M., Roca, M., Vives, M., Serrano¹, M. J., Pareja, A., . . . Garcia-Toro, M. (2015). The Mediterranean Diet and micronutrient levels in depressive patients. *SCIELO*.
- Irving, G., & Williams, M. L. (2016). Depression in advanced cáncer. *ELSEVIER*.
- ismail, A., sabran, m. r., mohtarrudin, n., kaka, u., & nadeem, m. (2021). In-vivo study of synthetic and natural food colors effect on biochemical and immunity parameters. *SCIELO*.
- Jesulola, E., Micalosa, P., & Baguleyb, I. (2018). Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? *ELSEVIER*, 12.
- Jian, W., Whellan, D. J., Adams, K. F., Babyak, M. A., Boyle, S. H., Wilson, J. L., . . . O'Connor, C. (2018). Long-Chain Omega-3 Fatty Acid Supplements in Depressed Heart Failure Patients. *American College of Cardiology Foundation*, 833-843.
- Jiang, W. (2018). Depression and Cardiovascular Disorders in the Elderly. *CrossMark*, 19-27.
- Kamin Alexander, A. R. (2019). Induced Depressive behavioral studies in male. *Journal of Entomology and Zoology studies*.
- Kandel, E., Schwartz, J., & Jessell, T. (2001). *Principios de Neurociencia. 4ª ed*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana.

- Kanyinga, S., Roumeliotis, H., & Xu. (2014). Associations between cyberbullying and school bullying victimization and suicidal ideation, plans and attempts among Canadian schoolchildren. *Plos One*, 9.
- Kazmi, Z., Fátima, I., Perveen, S., & Malik, S. S. (2017). International Journal of Food Properties Monosodium glutamate: Review on clinical reports. *Food Properties*, 1-25.
- Keenan, R. J., Chan, J., Donnelly, P. S., Barnham, K. J., & Jacobson, L. H. (2018). The social defeat/overcrowding murine psychosocial stress model results in a pharmacologically reversible body weight gain but not depression - related behaviours. *ELSEVIER*, 12.
- Kliegman, • R., Blum, N. J., Shah, S. S., Geme, J. W., Tasker, R. C., MD, K. M., & Behrman, R. E. (2020). *Defectos en el metabolismo de los aminoácidos*. Barcelona: ELSEVIER.
- Krzascika, P., Zajda, M., & Majewska, M. D. (2014). The neurosteroid dehydroepiandrosterone sulphate, but not androsterone, enhances the antidepressant effect of cocaine examined in the forced swim test - possible role of serotonergic neurotransmission. *Hormones and Behavior*.
- Leenen, F. H., Wang, H.-W., & Hamlyn, J. M. (2019). Sodium pumps, ouabain and aldosterone in the brain: A neuromodulatory pathway underlying salt-sensitive hypertension and heart failure. *ELSEVIER*.
- Liang, D., Yang, Q., Tan, B., Dong, X., Chi, S., Liu, H., & Zhang, S. (2020). Dietary vitamin a deficiency reduces growth performance, immune function of intestine, and alters tight junction proteins of intestine for juvenile hybrid grouper. *ELSEVIER*.
- Liu, W. J., Zhou, L., Wang, X. Q., Yang, B. X., Wang, Y., & Jiang, J. F. (2019). Mediating role of resilience in relationship between negative life events and depression among Chinese adolescents. *ELSEVIER*.
- Liu, Y., Xu, F., Liu, S., Liu, G., Yang, X., Gao, W., . . . Ma, J. (2020). Significance of gastrointestinal tract in the therapeutic mechanisms of exercise in depression: synchronism between brain and intestine through GBA. *ELSEVIER* .
- López-Virgen, V., Zárata-López, D., Adirsch, F. L., Collas-Aguilar, J., & González-Pérez, Ó. (2015). Efectos de la privación de sueño (PS) sobre la neurogénesis hipocámpal. *PERMANYER*, 99-104.
- Mahé, I., & Grasland, A. (2015). Astenia. *ELSEVIER*.
- Majidinia, M., Reiter, R. J., Shakouri, S. K., & Yousefi, B. (2018). The role of melatonin, a multitasking molecule, in retarding the processes of ageing . *ELSEVIER*, 198-213.
- Majidinia, M., Reiter, R. J., Shakouri, S. K., Mohebbi, I., Rastegar, M., Kaviani, M., . . . Yousefi, B. (2018). The multiple functions of melatonin in regenerative medicine . *ELSEVIER*, 33-52.
- Marcason, W. (2016). What's the Latest on Acrylamide? *ELSEVIER*.
- Margolis, K. G., & Gershon, M. D. (2016). Enteric neuronal regulation of intestinal inflammation. *ELSEVIER*, 614-624.
- Marques, C., Meireles, M., Faria, A., & Calhau, C. (2016). High-Fat Diet–Induced Dysbiosis as a Cause of Neuroinflammation. *ELSEVIER*.

- Meerlo, P., Mistlberger, R. E., Jacobs, B. L., Heller, H. C., & McGinty, D. (2008). New neurons in the adult brain: the role of sleep and consequences of sleep loss. *ELSEVIER*, 187-194.
- Mendoza, J. (2019). Circadian insights into the biology of depression: Symptoms, treatments and. *Behavioural Brain Research*.
- Milaneschi, Y., Bandinelli, S., Penninx, B. W., Corsi, A. M., Lauretani, F., Vazzana, R., . . . Ferrucci, L. (2012). The relationship between plasma carotenoids and depressive symptoms in older persons. *World J Biol Psychiatry*.
- Mina Kaviania, B. N., Zandb, H., Yaghmaeia, P., & Neyestanib, T. R. (2020). Effects of vitamin D supplementation on depression and some involved neurotransmitters. *ELSEVIER*, 28-35.
- Moreno, A. D. (2016). Melatonina y ligandos. las plantas medicinales como fuente de melatonina. *CELPRES*.
- Moustafa, A. A. (2021). Chapter 3 - The effects of antidepressants (SSRIs) on cognitive function in major depressive disorder. En M. Herzallah, D. Miezah, & A. A. Moustafa, *The Nature of Depression* (págs. 41-58). Academic Press.
- Müller, N., Schwarz, M., & Myint, A.-M. (2015). *Immunology and Psychiatry: From Basic Research to Therapeutic Interventions (Current Topics in Neurotoxicity)*. Alemania: Springer.
- Murray, M. T., & Pizzorno, J. (2020). *Textbook of Natural Medicine*. EE.UU.
- Musalem, R., & Castro, P. (2015). What is known about bullying. *Clínica los Condes*, 14-23.
- Nakanishi, Y., Tsuneyama, K., Fujimoto, M., Salunga, T. L., Nomoto, K., An, J. L., . . . Selmi, C. (2008). Monosodium glutamate (msg): a villain and promoter of liver inflammation and dysplasia. *ELSEVIER*, 42-50.
- Nakazawa, K., Noda, T., Ichikura, K., Okamoto, T., Takahashi, Y., & Nakagome, T. Y. (2018). Resilience and depression/anxiety symptoms in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *ELSEVIER*.
- Nelson, W. E. (2019). *Tratado de pediatría*. ELSEVIER.
- Normann, C., Frase, S., Haug, V., Wolff, G. v., Clark, K., & Münzer, P. (2018). Antidepressants Rescue Stress-Induced Disruption of Synaptic Plasticity via Serotonin Transporter–Independent Inhibition of L-Type Calcium Channels. *Biological Psychiatry*.
- Normann, C., Frase, S., Haug, V., Wolff, G. v., Clark, K., Münzer, P., . . . Bischofberger, J. (2017). Antidepressants Rescue Stress-Induced Disruption of Synaptic Plasticity via Serotonin Transporter–Independent Inhibition of L-Type Calcium Channels. *Biological Psychiatry*.
- OMS. (2010). R. C. Kessler, B. Ustun (eds): *The WHO world mental health surveys. Global perspectives of mental health surveys*.
- OMS. (2020). *Hablemos de depresión*.

- Onaolapo, A., Akintola, O., Ogundeji, M., Ajao, A., Obelawo, A., & Onaolapo, O. (2018). Obdietary composition modulates impact of food-added monosodium glutamate on behaviour, metabolic status and cerebral cortical morphology in mice. *ELSEVIER*, 417-428.
- OPS. (2019). *Día mundial de la Salud Mental: la depesión es el trastorno mental más frecuente*.
- Palgi, Y., & Amit Shrir, L. R.-F. (2020). The loneliness pandemic: Loneliness and other concomitants of depression, anxiety and their comorbidity during the COVID-19 outbreak. *ELSEVIER*, 3.
- Palin, L. P., Polo, T. O., Batista, F. R., Gomes-Ferreira, P. H., Junior, I. R., Rossi, A. C., . . . Okamoto, R. (2018). Daily melatonin administration improves osseointegration in pinealectomized rats. *SCIELO*, 229-249.
- Palma, H., Prather, A. A., Lin, J., Oxendine, J. D., Guintivano, J., Xia, K., . . . Zannas, A. S. (2020). HPA axis regulation and epigenetic programming of immune-related genes in chronically stressed and non-stressed mid-life women. *ELSEVIER*.
- Payne, M. E., Susan E. Steck, George, R. R., & Steffens, D. C. (2012). Fruit, Vegetable, and Antioxidant Intakes Are Lower. *Eat Right*.
- 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. *Biomédica*, 89-115.
- Pert, C. B. (1997). *Molecules of emotion*.
- Piardi, L., Pagliusi, M., Bonet, I., Brandao, A., Magalhaes, S., Zanelatto, F., . . . Sartori, C. (2020). Social stress as a trigger for depressive-like behavior and persistent hyperalgesia in mice: study of the comorbidity between depression and chronic pain. *ELSEVIER*, 9.
- Posada, J. A. (2013). La salud mental en Colombia. *Biomédica*.
- Pu, Y., Tan, Y., Qu, Y., Chang, L., Wang, S., Wei, Y., . . . Hashimoto, K. (2021). A role of the subdiaphragmatic vagus nerve in depression-like phenotypes in mice after fecal microbiota transplantation from Chrna7 knock-out mice with depression-like phenotypes. *ELSEVIER*.
- Pundira, C. S., Yadavb, N., & Chhillarb, A. K. (2019). Occurrence, synthesis, toxicity and detection methods for acrylamide determination in processed foods with special reference to biosensors: A review. *ELSEVIER*, 221-225.
- Rachel A. Dauta, L. K. (2019). Circadian regulation of depression: A role for serotonin. *Frontiers in Neuroendocrinology*.
- Reed, K. P., Nugent, W., & Cooper, R. L. (2015). Testing a path model of relationships between gender, age, and bullying victimization and violent behavior, substance abuse, depression, suicidal ideation, and suicide attempts in adolescents. *ELSEVIER*, 10.
- Ribeiro, A. S., Gonçalves, G. A., Teodoro, E. F., Batista, S. A., & Ferreira, P. H. (2020). Psychopathology in contemporary society: comparative analysis of the DSM-IV and DSM-V. *SCIELO*.

- Richarte, Rosales, K., Corrales, M., Bellina, M., Fadeuilhe, C., Calvo, E., . . . Ramos-Quiroga, J. (2018). Eje intestino – cerebro en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: papel de la microbiota. *Revista de Neurología*, 109-114.
- Risco, L., & Aros, C. (2019). Mood disorders, nutrition and craving. *SCIELO*.
- Ritter, J. M., Flower, R., Henderson, G., Loke, Y. K., & Rang, D. M. (2020). *Rang & Dale's Pharmacology*, . Londres: ELSEVIER.
- Roa, I., & Sol, M. d. (2020). Monosodium Glutamate Alters the Function and Morphology of the Parotid Gland in Sprague Dawley Rats. *SCIELO*, 1112 - 1119.
- Robaina-Jiménez, Z., Contreras-Roura, J., Morales-Rodríguez, E., MarchecoTeruel, B., Monzón-Benítez, G., Caballero, A., . . . Fuentes-Smith, E. (2014). Niveles plasmáticos de triptófano en pacientes cubanos con esquizofrenia. *Biomédica*, 111-118.
- Robillard, R., Naismith, S., Rogers, N., Scott, E., Hermens, D., & Hickie, I. (2013). Sleep-wake cycle and melatonin rhythms in adolescents and young adults with mood disorders: a comparison of unipolar and bipolar phenotypes . *ELSEVIER*, 412-416.
- RyanKelly, K. M., Andrew, A. A., Declan, H., & McLoughlin, M. (2020). Blood plasma b vitamins in depression and the therapeutic response to electroconvulsive therapy . *ELSEVIER*.
- Saleem, S.Liu, C., Li, A., Juda, A., J.Levitt, A., Cheunga, A. H., & Schaffer, A. (2020). Antidepressant-placebo differences for specific adverse events in major depressive disorder: A systematic review. *ELSEVIER*, 185-190.
- Salud, O. P. (2018). *La carga de los trastornos mentales en la región de las Américas*. Washington D.C.: OPS, OMS.
- sanacora, G., Rothman, D. I., Graeme, M., & Krystal, J. h. (2003). Clinical Studies Implementing Glutamate Neurotransmission in Mood Disorders. *New York: Academy of Sciences*.
- Sang Won Jeon, Y.-K. K. (2017). Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications. *Journal of Neuroimmunology*.
- Sarber, K. M., Lam, D. J., & Ishman, S. L. (2021). Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders, Sleep Apnea and Sleep Disorders. En *Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery* (págs. 2015-235). ELSEVIER.
- Schneider, C., & Wissink, T. (2018). *Integrative Medicine*. ELSEVIER.
- Shankman, S. A., Funkhouser, C. J., Klein, D. N., Dávila, J., Lerner, D., & Hee, D. (2017). Reliability and validity of severity dimensions of psychopathology assessed using the Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID). *Psychiatric research*.
- Shishkina, G., Kalinina, T., Berezova, I., Bulygina, V., & Dygalo, N. (2010). Resistance to the development of stress-induced behavioural despair in the forced swimming test associated with elevated bcl-xl expression in the hippocampus. *ELSEVIER*.

- Shivavedigullanki, N., Charan, N. V., Neogiprasanta, T. K., & Nayak, K. (2019). Ascorbic acid therapy: a potential strategy against comorbid depression-like behavior in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *ELSEVIER*, 351-359.
- Siegel, J., Snyder, A., Metcalf, N., Fucetola, R., Hacker, C., Shimony, J., . . . Corbetta, M. (2014). The circuitry of abulia: Insights from functional connectivity MRI. *ELSEVIER*, 320-326.
- Sisnaiske, J., Hausherr, V., Krug, A. K., Zimmer, B., Hengstler, J. G., Leist, M., & Thiel, C. v. (2014). Acrylamide alters neurotransmitter induced calcium responses in murine ESC-derived and primary neurons. *ELSEVIER*, 117-126.
- Soga, T., Nakajima, S., Kawaguchi, M., & Parhar, I. S. (2021). Repressor element 1 silencing transcription factor /neuron-restrictive silencing factor (REST/NRSF) in social stress and depression. *ELSEVIER*, 10.
- Soler, P. A., Martín, O. S., & Lacal, G. S. (2008). Efectos secundarios de los ISRS sin importancia para la salud que pueden contribuir al mal cumplimiento o al abandono del tratamiento. *ELSEVIER*, 201-208.
- Sollars, P. J., & Pickard, G. E. (2015). The Neurobiology of Circadian Rhythms. *CROSSMARK*, 645-665.
- Sollars, P. J., & Pickard, G. E. (2018). The Neurobiology of Circadian Rhythms. *ELSEVIER*, 21.
- Stanton, C. H., Holmes, A. J., & Joormann, S. W. (2018). From stress to anhedonia: molecular processes through. *CELPRESS*.
- Su, K.-P. (2019). Omega-3 fatty acids in the treatment of inflammation-related depression . *ELSEVIER*.
- Sunley, A. K., Lok, A., White, M. J., Snijder, M. B., Zuiden, M. v., Zantvoord, J. B., & Derks, E. M. (2020). Ethnic and sex differences in the association of child maltreatment and depressed mood. The HELIUS study. *ELSEVIER*, 12.
- Tartar, J. L., Fins, A. I., Lopez, A., Sierra, L. A., Silverman, S. A., & Thomas, S. V. (2015). Sleep restriction and delayed sleep associate with psychological health and biomarkers of stress and inflammation in women. *ELSEVIER*.
- Thesing, C. S., Bot, M., Milaneschi, Y., Giltay, E. J., & Penninx, B. W. (2020). Bidirectional longitudinal associations of omega-3 polyunsaturated fatty acid plasma levels with depressive disorders. *ELSEVIER*.
- Thomas, S. R. (2015). I-Tryptophan as an antidepressive agent in the management of treatment-resistant unipolar depression in borderline personality disorder: Three case reports. *ELSEVIER*, 68-71.
- Thomas, S. R. (2015). L-Tryptophan as an antidepressive agent in the management of treatment-resistant unipolar depression in borderline personality disorder: Three case reports. *Advances in Integrative Medicine*.
- Trebatická, J., Hradečná, Z., Surovcová, A., Katrenčíková, B., Gushina, I., Waczulíková, I., . . . Ďuračková, Z. (2020). Omega-3 fatty-acids modulate symptoms of depressive disorder, serum levels of omega-3 fatty acids and omega-6/omega-3 ratio in children. A randomized, double-blind and controlled trial. *ELSEVIER*.

- Tseilikman, V., Dremencov, E., Tseilikman, O., Pavlovicova, M., Lacinova, L., & Jezova, D. (2019). Role of glucocorticoid- and monoamine-metabolizing enzymes in stress-related psychopathological processes. *STRESS*, 1-12.
- Tsyglakova, M., & Hodes, D. M. (2019). Immune mechanisms of stress susceptibility and resilience: Lessons from animal models. *ELSEVIER*.
- Uykur, A. B., Yıldız, S., Velioglu, H. A., Ozsimsek, A., Oktem, E. O., Bayraktaroğlu, Z., . . . Yulug, B. (2020). *Topological network mechanisms of clinical response to antidepressant treatment in drug-naive major depressive disorder*. ELSEVIER.
- Vázquez, J. S. (1998). Reliability, validity and normative data of the beck depression inventory. *REDALYC*.
- Verhallen, A. M., Renken, R. J., Marsman, J.-B. C., & Horst, G. J. (2019). Romantic relationship breakup: An experimental model to study effects of stress on depression (-like) symptoms. *PLOS ONE*.
- Villas, G., Lacerda, R. d., Paes, M., Gubert, P., Almeida, W., Rescia, V., . . . Oesterreich, S. (2019). Molecular aspects of depression: a review from neurobiology to treatment. *Eur J Pharmacol*, 99-121.
- Viseu, J., Leal, R., Jesus, S. N., Pinto, P., Pechorro, P., & Greenglass, E. (2018). Relationship between economic stress factors and stress, anxiety, and depression: Moderating role of social support. *ELSEVIER*, 6.
- W.Dressler, W. (2015). *Basics in Human Evolution - Modernization and Disease*. Ida Grove: Academic Press.
- Wadhwan, R. (2017). Is Vitamin D Deficiency Implicated in Autonomic Dysfunction? *Journal of Pediatric Neurosciences*.
- Walters, G. D., & Espelage, D. L. (2018). From victim to victimizer: Hostility, anger, and depression as mediators of the bullying victimization–bullying perpetration association. *ELSEVIER*, 11.
- Wang, T., Shan, L., Du, L., Feng, J., Xu, Z., & Staal, W. G. (2016). Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *CrossMark*, 341-350.
- Wang, X., Li, Y., Xia, X., Zhang, M., Ge, C., Xia, X., . . . Xu, S. (2020). Mutagenicity of 7-ketocholesterol in CHO cells: The role of lipid peroxidation . *ELSEVIER*, 12-15.
- Weilburg, J. B., Stakes, J. W., Bianchi, M., & Gerstenblith, T. A. (2018). Trastornos del sueño. En T. Stern, *Tratado de psiquiatría clínica*. Massachusetts: ELSEVIER.
- Welwood, J. (2001). *Psicología del despertar: Budismo, psicoterapia y transformación personal* . España: Kairós .
- Winera, E. S., Bryanta, J., Bartoszeck, G., Rojas, E., Nadorff, M. R., & Kilgore, J. (2017). Mapping the relationship between anxiety, anhedonia, and depression. *ELSEVIER*, 289-296.
- Yohn, C., Gergues, M., & Benjamin, S. (2017). The role of 5-HT receptors in depression. *OPEN ACCES*.

- Yoon, S., Kleinman, M., Mertz, J., & Brannick, M. (2019). Is social network site usage related to depression? A meta-analysis of Facebook–depression relations. *ELSEVIER*.
- Yurtsever, F. V., Penteadó, J., Martínez, E. F., Sperandio, M., & Peruzzo, D. C. (2020). Melatonin has a stimulatory effect on osteoblasts by upregulating COL-I and OPN expression/secretion. *SCIELO*.
- Zhu, L., & Zee, P. C. (2012). Circadian Rhythm Sleep Disorders. *ELSEVIER*, 1167-1191.