



Revista Internacional de
Acupuntura

www.elsevier.es/acu



Original

Investigación clínica y básica de acupuntura en depresión en los últimos 5 años



Roberto González González^{a,b,*}, Amalia Dávila Hernández^c
y Jorge Arturo Santana Portillo^a

^a Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, Instituto Politécnico Nacional, México, D.F., México

^b Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F., México

^c Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México, D.F., México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de junio de 2015

Aceptado el 1 de septiembre de 2015

On-line el 1 de diciembre de 2015

Palabras clave:

Depresión

Acupuntura

Electroacupuntura

Mecanismos de acción

R E S U M E N

La depresión es una enfermedad conocida desde tiempos antiguos. Desde la década de los ochenta del siglo pasado, la acupuntura ha generado una nueva oferta terapéutica y se ha abierto una gran veta de investigación tanto clínica como básica. Por otra parte, los científicos dedicados a neurociencias han desarrollado herramientas que ayudan a dilucidar los mecanismos intrínsecos subyacentes a la depresión. Continuamente nos hemos maravillado de la gran capacidad de la acupuntura para favorecer la regulación de las alteraciones fisiopatológicas de la depresión, potencialmente participa en la modulación de las monoaminas, los transportadores y los receptores postsinápticos de dichas monoaminas y otros neurotransmisores, la regulación de las señales intracelulares, factores postranscripcionales, así como de otros neuropéptidos relacionados con la depresión y el manejo del estrés. En los últimos años, la investigación clínica y el estudio de los mecanismos de acción de la acupuntura en la depresión continúan consolidando esta nueva área de la investigación clínica y básica de la medicina integrativa; utilizando varios modelos animales para explorar los procesos relacionados con la depresión y realizando ensayos clínicos aleatorizados se está tras el establecimiento de una fórmula terapéutica efectiva y segura basada en evidencias para el tratamiento de la depresión.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Basic and clinical research of acupuncture in depression in the past 5 years

A B S T R A C T

Depression is a disease known since ancient times. Since the 1980's of the last century, acupuncture has offered a new therapeutic range and a large vein of both clinical and basic investigation has been opened. On the other hand, scientists dedicated to

Keywords:

Depression

Acupuncture

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rgdos@hotmail.com (R. González González).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acu.2015.09.001>

1887-8369/© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Electro-acupuncture Mechanisms of action

neurosciences have developed tools that help to elucidate the intrinsic mechanisms underlying depression. We have been continually amazed by the great ability of acupuncture in regulating pathophysiological changes of depression. It potentially participates in modulation of monoamines, transporters, and postsynaptic receptors of these monoamines and other neurotransmitters, the regulation of intracellular signals, post-transcription factors, as well as of other neuropeptides linked to depression and stress. In recent years the clinical research and the study of the action mechanisms of acupuncture in depression is continuing to consolidate this new area of clinical and basic research of integrative medicine, by using several animal models to explore the processes involved in depression, performing randomised clinical trials and is behind the establishment of an effective and safe therapeutic formula based on evidence for the treatment of depression.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El China, la depresión es un término conocido como 郁证 *yu zheng* desde tiempos del *Primer Canon de Medicina Interna del Emperador Amarillo* (黄帝内经 *huang di nei jing*), hace más de 2.000 años¹. Sin embargo, se comprendía dentro de un contexto más bien relacionado con obstrucción, y el síndrome resulta una mezcla de trastornos físicos y poco de índole emocional, que se parece poco a lo que hoy conocemos como depresión. A nivel mundial, la depresión ha aumentado en prevalencia, es altamente recurrente y se agrava con la cronicidad² y sin embargo, poco se está haciendo para evitar su progresión.

Desde que en la década de los ochenta del siglo pasado, 罗和 罗 Luo Hechun publicó, difundió y popularizó la aplicación de electroacupuntura (EA) sobre los puntos *Yintang* (EX-HN 3) (dirigiendo la punta de la aguja hacia arriba) y *Baihui* (DM 20) dirigiendo la punta de la aguja hacia adelante^{3,4}, se ha encontrado un excelente procedimiento para ayudar de manera eficiente a pacientes que presentan diversos grados de depresión.

A partir de la notoriedad de la gran utilidad de esta fórmula de enerpuntos con EA, se inauguró una gran ruta de investigación encaminada a estudiar tan sorprendente efecto. Desde la década de los ochenta hasta la fecha, la escala de evaluación más utilizada ha sido la escala de Hamilton para la depresión (EHD)⁵, también se ha recurrido a otras, como la escala de Beck⁶ y la escala de Zung⁷. Se ha evidenciado que la aplicación de EA en monoterapia tiene efectos más rápidos que la administración de medicamentos antidepressivos como los inhibidores de la recaptación de la serotonina⁸. Se ha realizado una gran cantidad de ensayos clínicos comparando el efecto de la EA con varios antidepressivos convencionales y se ha llegado a la conclusión que la EA tiene efectos similares a los de los fármacos antidepressivos, pero sin presentar sus efectos colaterales^{9,10}. La aplicación de EA reduce los efectos secundarios de fármacos antidepressivos como la fluoxetina¹¹. Se han realizado estudios al respecto de los diversos mecanismos de acción y en la actualidad hay suficiente evidencia de que la EA regula los sistemas monoaminérgicos, al regular favorablemente las concentraciones de monoaminas (serotonina [5HT], noradrenalina [NA] y dopamina [DA]), sus metabolitos y la expresión de sus receptores; contribuyendo así al buen funcionamiento del fenómeno monoaminérgico, incluyendo

las vías de cada monoamina, su producción, liberación y receptores¹², modula también la señalización intracelular y factores postranscripcionales tales como el elemento de unión a monofosfato de adenosina cíclico (CREB, *cyclic-adenosine monophosphate-response element binding protein*)^{13,14}. Además, se ha descrito el impacto que tiene sobre factores neurotróficos, especialmente sobre el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, *brain derived neurotrophic factor*) así como sus receptores de membrana tirosinasa TrkB y sobre diversas encefalinas¹⁵. También se ha evaluado el efecto que tiene sobre otros neuropéptidos como el neuropéptido Y¹⁶. Se ha documentado el efecto de la acupuntura al disminuir las citoquinas proinflamatorias —como las interleucinas (IL) IL-1 e IL-6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)— que se encuentran elevadas en la depresión^{17,18}. Se ha investigado que la EA disminuye la apoptosis de las neuronas del hipocampo¹⁹. Existe evidencia de que la EA tiene efecto sobre el estrés oxidante, incrementando las enzimas antioxidantes como SOD (superóxido dismutasa) y GPx (glutatión peroxidasa) que ayudan a controlar la inflamación crónica de baja intensidad²⁰.

La EA disminuye las concentraciones séricas de óxido nítrico en el modelo de depresión en rata²¹; reduce la excitotoxicidad derivada de la hiperactivación del sistema glutamatergico^{20,22}, así como también incrementa la vía óxido nítrico-guanosín monofosfato cíclico en neuronas del hipocampo en un modelo de depresión en rata²³. Se ha investigado los efectos que tiene la acupuntura al aumentar las concentraciones de hormonas sexuales (p. ej., estrógenos en mujeres climatéricas) y disminuye los síntomas depresivos de manera similar a como lo hacen los fármacos antidepressivos convencionales²⁴. Se han ensayado diferentes fórmulas de enerpuntos con el objeto de demostrar cuál es la fórmula más eficaz^{14,25}. Mediante tomografía por emisión de positrones se ha observado que al aplicar EA en pacientes con depresión hay mejoría en la actividad en áreas del encéfalo, especialmente a nivel del lóbulo frontal, occipital, tálamo, núcleo caudado y giro del cíngulo que se encuentran afectados en la depresión, ^{26-29,30}. Mediante resonancia magnética funcional se ha observado que la EA incrementa la actividad del hipocampo y se reduce la de la corteza prefrontal³¹. También se ha investigado el efecto que tiene la EA sobre la expresión génica, mediante *microarrays* o chips, encontrando que la aplicación de EA disminuye la expresión de genes que se relacionan con la producción de citoquinas proinflamatorias y que puedan

favorecer apoptosis³². Se ha investigado el uso combinado de acupuntura con herbolaria tradicional china^{33,34}, aplicación de ventosas³⁵, la implantación de catgut³⁶, así como el uso de algunas técnicas relacionadas con la acupuntura como la moxibustión suspendida en el punto *Baihui* (DM 20)³⁷, moxibustión + medicina tradicional mongola³⁸, en el manejo de la depresión y el uso de craneoacupuntura en la depresión⁶. Se ha evaluado la calidad de vida que produce la EA en el manejo de la depresión en comparación con algunos medicamentos antidepressivos³⁹. Se ha observado que el efecto antidepressivo al aplicar EA se mantiene a pesar de haber terminado el tratamiento antidepressivo con acupuntura⁴⁰.

Mediante la investigación se continúa fortaleciendo la evidencia sobre algunos mecanismos de acción, en particular sobre las líneas que se describen en este artículo.

Señalización celular

La señalización celular mediada por cinasas mediadoras de señales extracelulares (ERK, *extracellular signal-regulated kinase*) es un elemento fundamental para que ciertos factores neurotróficos tengan acción y participa en la plasticidad neuronal en el hipocampo. Se ha demostrado que su disminución se relaciona con una mayor gravedad de la depresión. Cuando se bloquea esta vía, algunos de los medicamentos antidepressivos pierden su efecto⁴¹. La EA modula la señalización basada en la activación de ERK. En un modelo de depresión en rata por estrés crónico, se aplicó EA a 2 Hz en los puntos *Baihui* (DM 20) y *Yintang* (EX-NH 3) 20 min al día durante 21 días. Una hora antes de la inducción del estrés se midieron diversos mediadores de la vía intracelular MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) y se compararon los resultados con los obtenidos con el tratamiento con paroxetina. Transcurridos 21 días de ambos tratamientos, se encontró una elevación significativa de ERK y de ERK fosforilada en las neuronas del hipocampo en comparación con el grupo con modelo de depresión⁴².

En otro estudio se evaluó la concentración de ERK en glándulas suprarrenales e hipocampo en 3 grupos: testigo, EA y modelo de depresión. Después de inducir la conducta depresiva en el roedor, mediante estrés crónico y aislamiento social, el grupo de EA recibió sesiones diarias de EA durante 21 días en los puntos *Baihui* (DM 20), *Shenmen* (C 7) y *Taichong* (H 3). Los resultados mostraron que en el grupo modelo disminuyeron significativamente las concentraciones de ERK en comparación con el grupo control. El grupo tratado con EA mostró un aumento significativo en comparación con el grupo modelo, tanto a nivel del hipocampo como de las glándulas suprarrenales⁴³.

Factores asociados a resistencia farmacológica

Los fármacos antidepressivos pueden ser inefectivos porque fallan en penetrar la barrera hematoencefálica y su funcionamiento se basa en transportadores de moléculas miembros de la superfamilia de transportadores de proteína que se unen al ATP (adenosín trifosfato) —ABC (*ATP binding cassette*)— y es codificado por el gen *ABCB1*, también conocido como el gen de la multiresistencia a fármacos⁴⁴. Se ha encontrado una

relación entre variantes de las funciones de estas proteínas con depresión mayor y farmacoresistencia⁴⁵. En un estudio hecho en un modelo de ratas deprimidas por estrés crónico (inducido durante 21 días con diferentes estímulos estresores) se les aplicó EA (2 Hz, 20 min, 1 mA, onda continua) diariamente durante 14 días en los puntos *Baihui* (DM 20) y *Yamen* (DM 15). Se midieron varias familias de las ABC —tales como proteína de resistencia a multidroga (MRP, *multidrug resistance protein*) 1a, 1b, MRP1, MRP4 y MRP5— así como la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP, *breast cancer resistant protein*) en la corteza cerebral. Los resultados mostraron grados variables de disminución en la expresión de estas proteínas que favorecieron la permeabilidad de la barrera hematoencefálica para, de esta manera, contribuir a reducir el grado de depresión y/o refractariedad al tratamiento⁴⁶.

Factores postranscripcionales

Se aplicó EA en los puntos *Taichong* (H 3) y *Hegu* (IG 4) durante 21 días en ratas Sprague Dawley después de inducirles conducta depresiva por estrés crónico. Se midieron las concentraciones del ARN mensajero (ARNm) para CREB y ARNm para BDNF en el hipocampo. Tanto el grupo tratado con EA como el grupo tratado con fluoxetina presentaron mayores concentraciones en comparación con el grupo modelo de depresión ($p < 0,01$) para ARNm para CREB en el grupo EA y en el grupo tratado con fluoxetina ($p < 0,05$)⁴⁷.

Apoptosis y aprendizaje

Los trastornos del estado de ánimo se caracterizan por presentar alteraciones estructurales⁴⁸. Se ha descrito que existen cambios estructurales y celulares en el hipocampo asociados a depresión y que esta estructura se ha implicado en el aprendizaje y la memoria, además de en la fisiopatología de la depresión (p. ej., disminución del volumen hipocámpico) y que ello puede estar relacionado con retracción dendrítica y disminución de la neurogénesis⁴⁹. Para el diagnóstico de un episodio depresivo mayor se incluyen algunos síntomas cognitivos como disminución de la capacidad para pensar y concentrarse e indecisión y se reconoce que el deterioro cognitivo es una característica principal de esta condición. Las principales disfunciones cognitivas están relacionadas con funciones ejecutivas; sin embargo, los dominios de atención, rapidez del procesamiento y memoria están afectados significativamente. Esto compromete las habilidades para afrontar el estrés. Las funciones cognitivas representan uno de los mejores predictores de respuesta funcional en estos pacientes⁵⁰. Es ampliamente conocido que las neuronas del hipocampo participan en la memoria y el aprendizaje y que cuando hay depresión estas funciones se alteran. Hay evidencias de que la depresión ocasiona aumento de la apoptosis, así como alteraciones tanto funcionales como estructurales importantes de las neuronas del hipocampo. Se comparó el efecto de la EA (2 Hz) en *Baihui* (DM 20) y *Yintang* (EX NH 3) aplicada diariamente durante 21 días en roedores con inducción de conducta depresiva, con fluoxetina. Se evaluó el aprendizaje espacial mediante el laberinto acuático

de Morris y se hicieron evaluaciones morfológicas mediante tinciones de hematoxilina-eosina. Los resultados mostraron una disminución significativa del tiempo para encontrar el objetivo en los grupos tratados con EA o fluoxetina en comparación con el grupo con conducta depresiva inducida. Las pruebas morfológicas mostraron reducción de las líneas celulares del hipocampo, ruptura de membranas celulares, edema y reducción de la cantidad de mitocondrias y de crestas mitocondriales en los roedores con inducción de conducta depresiva; mientras que las modificaciones estructurales fueron mínimas en los animales tratados con EA⁵¹.

Otro estudio morfológico muestra que la EA aplicada durante 3 semanas (a una frecuencia de 15 Hz) sobre los puntos de las "4 compuertas" (四关穴 *si guan xue*), *Hegu* (IG 4) y *Taichong* (H 3) revierte las alteraciones morfológicas de los astrocitos en el hipocampo en un modelo de depresión en rata⁵².

La caspasa-3 se ha identificado como un mediador importante de la muerte celular programada, la activación de esta proteasa es característica en muchas enfermedades crónicas degenerativas⁵³. Se sabe que el estrés induce apoptosis vía activación de la caspasa-3 en diferentes regiones del cerebro (p. ej., el hipocampo)^{54,55}. Se evaluó el efecto de la EA y la acupuntura manual en un modelo de depresión en rata, a las que se realizó una prueba de actividad locomotora en campo abierto, y se midió c-fos, p-JNK y caspasa-3 antes y después del tratamiento con EA y acupuntura manual, en comparación con paroxetina. Los resultados mostraron que el efecto de la acupuntura manual sobre los puntos *Baihui* (DM 20), *Yintang* (EX NH3) y *Neiguan* (PC 6) obtuvo mejor puntuación que la EA y la paroxetina. En los 3 grupos que recibieron tratamiento, se disminuyó la apoptosis en el hipocampo y se restituyeron los efectos del modelo de depresión sobre la actividad motora⁵⁶.

En un modelo de depresión por estrés crónico en ratas Sprague Dawley, se repartieron 32 ratas en 4 grupos: modelo, EA, implantación de catgut (IC) y control. Al grupo de EA se le aplicó en el punto *Baihui* (DM 20) electroestimulación a 15 Hz (20 min al día durante 21 días), 1 h antes del programa para producir el modelo de depresión. El catgut se implantó semanalmente (3 aplicaciones) en *Baihui* (DM 20). Después de 21 días, a las ratas se les midió el peso, la ingesta de glucosa, la actividad en la prueba de campo abierto, las concentraciones de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y de cortisol en suero. Los resultados mostraron diferencias significativas en todos los parámetros estudiados entre los grupos de EA e IC en comparación con el grupo modelo y no hubo diferencias significativas con el grupo control o entre ambos tratamientos⁵⁷.

Factores de crecimiento

Existen varios mecanismos que participan en la protección contra la apoptosis de las neuronas. Uno de ellos es la producción de ciertos factores de crecimiento por los astrocitos. Los factores neutróficos promueven el desarrollo de nuevas sinapsis axo-espinosas y arborización dendrítica contribuyendo a la modulación de la transmisión sináptica⁴⁸. Entre los investigados está el factor de crecimiento ciliar y la subunidad alfa de su receptor, el factor de crecimiento epidérmico y su receptor. Se investigó el efecto de la EA sobre estos factores de crecimiento en un modelo de depresión en rata inducida por estrés crónico.

Durante 3 semanas se aplicó EA en los puntos *Baihui* (DM 20) y *Yintang* (EX-NH 3) durante 20 min al día. A otro grupo se le administró fluoxetina. El estrés crónico indujo disminución de la expresión de los receptores del factor de crecimiento ciliar y del factor de crecimiento epidérmico en el hipocampo. El tratamiento con EA o con fluoxetina aumentó la expresión de dichos receptores, con lo que se concluye que el efecto anti-depresivo de la EA ayuda puede ser a través de la regulación de receptores que protegen las neuronas del hipocampo⁵⁸.

Mediante la estimulación manual de *Baihui* (DM 20) en transfixión a *Yintang* (EX-NH 3) y la punción de *Neiguan*, manipulados por rotación durante 1 min (para posteriormente dejar la aguja durante 20 min) cada tercer día durante 28 días. La punción de los puntos se hizo 1 h antes de las maniobras para inducir el modelo de depresión por estrés crónico. Además de este grupo denominado de acupuntura, se utilizaron otros 3 grupos: grupo control, grupo modelo (estrés cónico sin tratamiento) y control + acupuntura. Los resultados muestran que en el grupo modelo hay una disminución de ARNm para BDNF y de la proteína BDNF tanto en la región prefrontal como en el hipocampo. Después de 28 días de tratamiento, en el grupo tratado con acupuntura aumento la expresión de ARNm para BDNF y de la proteína BDNF en ambas regiones alcanzando las mismas concentraciones que el grupo control⁵⁹.

Transportadores de monoaminas

Se ha propuesto que la disminución de la expresión de los transportadores de neurotransmisores excitadores y el aumento de la expresión de transportador vesicular en el hipocampo en humanos⁶⁰ y en ratas⁶¹ puede afectar el circuito glutamatergico en el hipocampo y este efecto puede ser un gran contribuyente a los síntomas depresivos. Se ha estudiado el impacto que tiene la EA y la EA + música en modelo de depresión en rata sobre la concentración del ARNm del transportador de aminoácidos excitadores 1 y 2 (EAAT1 y EAAT2) en el hipocampo, así como las modificaciones en las características morfológicas de las neuronas mediante la tinción de Nills; tras 21 días de tratamiento sobre los puntos *Yintang* (EX-NH 3) y *Zusanli* (E 36) a 2 Hz, 1 mA de intensidad durante 20 min. El tratamiento induce aumento de las concentraciones de los transportadores mencionados y reversión de las modificaciones morfológicas de las neuronas del hipocampo, en comparación con el grupo al que se indujo conducta deprimida⁶².

La duración y el grado de neurotransmisión se controla principalmente por la acción del SERT (*serotonin transporter*), un transportador de monoaminas de alta afinidad que participa de manera importante en mantener las concentraciones extracelulares suficientemente bajas para asegurar la respuesta de los receptores 5HT en sus sitios blanco; por lo tanto, SERT representa un modulador clave en la señalización en el sistema nervioso central (SNC). Por lo tanto, las alteraciones en su actividad se han asociado con trastornos conductuales y psiquiátricos, mientras que un polimorfismo en la codificación del gen del transportador ha mostrado ser de riesgo para depresión por estrés⁴⁹. Medicamentos como la paroxetina, el escitalopram y la sertralina, entre otros, disminuyen la actividad de este transportador⁶³. Se evaluó el efecto de

la EA (2 Hz/día durante 21 días) sobre los puntos *Baihui* (DM 20) y *Yintang* (EX-NH 3). Se aplicó el tratamiento 10 días antes de exponer a los roedores a estrés crónico. Se formaron 5 grupos: control, modelo de depresión, EA, pretratado con EA + estrés crónico y tratado con fluoxetina. Se evaluó la conducta mediante la prueba de campo abierto y se hicieron cuantificaciones de la expresión de 5-HT y SERT en el hipocampo. En el grupo modelo de depresión se observó disminución de la actividad motora y de las concentraciones de 5-HT y SERT. En los 3 grupos que recibieron tratamiento se revirtió el efecto del estrés crónico sin diferencias entre los grupos⁶⁴.

Efecto sobre los receptores N-metil-D-aspartato

Una de las subunidades de los receptores para glutamato más relacionados con depresión, ansiedad y otras enfermedades mentales es el receptor N-metil-D-aspartato (NR1). En la depresión, este receptor presenta disminuida su acción y ciertos antidepresivos pueden revertir el estado. Se considera uno de los mecanismos de acción de ciertos antidepresivos⁶⁵. La aplicación de acupuntura también tiene la capacidad de modular la actividad de este receptor en un modelo de depresión inducido por dolor neuropático usando *Baihui* (DM 20) y *Yanglingquan* (VB 34) a una frecuencia de 2 y 100 Hz alternantes. Los resultados muestran que esta fórmula de puntos incrementa la acción del receptor NR1 en la neuronas del hipocampo de la misma manera que la fluoxetina⁶⁶.

Neuropéptidos y neurohormonas

La galanina es un neuropéptido que participa en varios procesos como la regulación de la conducta, el aprendizaje, la memoria, la propiocepción y la movilidad y se ha relacionado en especial con la depresión⁶⁷. Su acción depende de 3 tipos de receptores de galanina (GALR) conocidos: GALR1, GALR2 y GALR3. Estos receptores se distribuyen en varias regiones del sistema nervioso y en tejidos fuera de este. El GALR1 se expresa principalmente en la amígdala y el hipotálamo. El GALR2 se expresa en altas concentraciones en el hipocampo y el hipotálamo, la corteza cerebral y la amígdala. El GALR3 presenta alta expresión en el hipotálamo y el hipocampo, aunque en la corteza y la amígdala su expresión es relativamente baja. En un modelo de depresión en rata, inducida por estrés crónico y nutrición aislada, se aplicó EA (20 min al día durante 21 días) en los puntos *Baihui* (DM 20) y *Yintang* (EX-NH 3). Después del tratamiento se observó que la EA disminuyó la conducta deprimida, evaluada mediante la prueba de campo abierto y las concentraciones del ARNm de galanina y de la galanina en el hipocampo fueron significativamente más elevadas que en el grupo control⁶⁸.

Hay evidencia de que el ritmo circadiano de la temperatura y de la melatonina pueden encontrarse alterados en pacientes con depresión mayor^{69,70}. En un modelo de depresión en rata inducido por estrés crónico impredecible y alimentación en aislamiento, se aplicó EA (20 min a 2 Hz) en los puntos *Baihui* (DM 20) y *Yintang* (EX-NH 3) 1 vez al día durante 21 días. Se midió la temperatura en diferentes horas del día (2:00, 6:00,

10:00, 14:00, 18:00 y 22:00), así como las concentraciones de melatonina en suero. Los resultados muestran que el grupo expuesto al estrés presentó disminución de la movilidad horizontal y vertical en la prueba de campo abierto, desaparece el ritmo circadiano de la temperatura y de la melatonina, y que la EA revierte estas alteraciones⁷¹.

Se sabe que las alteraciones en la producción de melatonina por la glándula pineal alteran el ritmo circadiano y, por ende, facilitan el desarrollo de depresión⁷². Usando un modelo de depresión en rata mediante estrés crónico impredecible y alimentación aislada, se evaluó el efecto anti-depresivo de la EA en los puntos *Baihui* (DM 20) y *Yintang* (EX-NH 3): 2 Hz, 0,6 mA/20 min al día durante 21 días. Se evaluó la conducta mediante la prueba en campo abierto y se realizaron evaluaciones morfológicas microscópicas en la glándula pineal. En el grupo que fue expuesto al estrés se observó una disminución significativa en el número de cruces y escaladas; microscópicamente se observó disminución de la organización estructural de la glándula, pérdida de mielina, mitocondrias con edema. En el grupo tratado con EA aumentó la movilidad y no se observaron alteraciones microscópicas de lesión⁷³.

Otro neurotransmisor relacionado con la depresión es el neuropéptido Y. La alteración en su expresión genética se relaciona con un mayor riesgo de presentar depresión mayor⁷⁴ y la disminución de la neurotransmisión del neuropéptido Y (NPY) en el hipocampo de roedores podría contribuir al desarrollo de conducta depresiva por estrés crónico leve⁷⁵. En un modelo de depresión en rata por estrés crónico impredecible y alimentación en aislamiento, se aplicó EA en los puntos *Baihui* (DM 20) y *Yintang* (EX-NH 3), 2 Hz, 1 mA/20 min al día durante 21 días. Otro grupo recibió EA + musicoterapia y a otro se le administró fluoxetina. Se evaluó la conducta depresiva mediante la prueba de campo abierto y se cuantificó la expresión del NPY en la corteza frontal, el hipocampo y el hipotálamo. En comparación con el grupo deprimido sin tratamiento, el grupo control mostró una disminución significativa en lo referente a la movilidad y la expresión del NPY. En todos los grupos tratados se observaron diferencias significativas en cuanto a movilidad y expresión del NPY en comparación con el grupo deprimido no tratado. El grupo de fluoxetina fue el que obtuvo mejores efectos en todos los parámetros evaluados, seguido del grupo de EA y del grupo de EA + musicoterapia⁷⁶.

La disminución de la actividad de la somatostatina (SS), así como del BDNF se ha relacionado con depresión^{15,77}. Se aplicó EA a ratones en los que se cuantificó la SS en la mucosa gástrica y el hipotálamo, así como BDNF en el hipocampo. Se formaron 4 grupos: control, modelo de depresión, omeprazol y EA. La EA se aplicó sobre los puntos *Ganshu* (V 18) y *Liangqiu* (E 34), 4-20 Hz/20 min al día durante 13 días. Después del tratamiento se observó disminución significativa de la SS tanto en la mucosa gástrica como en el hipotálamo, así como de BDNF en el hipocampo en el grupo modelo de depresión en comparación con el grupo control. En el grupo tratado con EA u omeprazol se observó aumento de las concentraciones de todas las variables evaluadas y disminuyó la conducta deprimida, evaluada mediante la prueba de campo abierto⁷⁸.

Otro estudio evaluó el efecto que tiene la dupla de puntos *Baihui* (DM 20)-*Yintang* (EX-NH 3) sobre el ARNm de hormona liberadora de la tirotrófina (TRH) en un modelo de depresión en

rata inducido por estrés impredecible y alimentación en aislamiento. Se formaron 5 grupos: control, modelo de depresión, estrés + EA, estrés + EA + musicoterapia y el grupo tratado con fluoxetina. En los grupos tratados con EA se aplicó EA a 2 Hz, 1 mA/día durante 21 días. Se midió el ARNm de TRH y TRH en el hipocampo, así como la conducta depresiva mediante la prueba de campo abierto. Los resultados mostraron una reducción significativa de la actividad motora y disminución del ARNm de TRH y de TRH en el hipocampo de los animales del grupo modelo en comparación con el grupo control. Asimismo, en los grupos tratados se revirtió la inmovilidad y la expresión de ARNm de TRH y de TRH en el hipocampo⁷⁹.

Inflamación en la depresión

Durante la activación inmune mediada por células e inflamación, el interferón gamma (IFN γ) (aunque también TNF- α , IL-2 e IL-1 β) induce indolamina 2,3 dioxigenasa (IDO), la cual es una enzima que activa el catabolismo del triptófano (TRP) dando lugar a la síntesis de catabolitos del triptófano (TRYCAT) y nicotinamida. Se expresa en macrófagos, células dendríticas, astroglia, microglía y en muchos órganos como riñón, pulmón, bazo y duodeno. Tras la activación de IDO, el TRP plasmático se agota y se forman varios TRYCAT del TRP (kinurenina [KYN], ácido kinurénico, ácido quinolínico y ácido xanturénico) que son los más importantes para las investigaciones sobre depresión. Algunos de estos TRYCAT (KYN y ácido quinolínico) tienen efectos perjudiciales; otros (como el ácido kinurénico) tienen efecto neuroprotector. La depleción de triptófano se asocia con la alteración del estado de ánimo en deprimidos remitidos y con aparición de síntomas somáticos. La producción aumentada de TRYCAT perjudiciales se asocia con el inicio de la depresión^{80,81}.

Se creó un modelo murino (ratones Balbc) de conducta depresiva mediante la aplicación de vacuna de Bacillus Calmette-Guérin (BCG) para generar depresión. La depresión inducida por BCG puede durar semanas, a diferencia de otros productos que pueden inducir depresión por inflamación, como los lipopolisacáridos, que dura solo 72 h. Se midieron las concentraciones de IFN γ , así como la actividad motora (evaluada mediante la prueba de campo abierto) y la inmovilidad mediante la prueba de suspensión de la cola del ratón. Asimismo, se obtuvieron las concentraciones de KYN y TRP, las concentraciones de 5HT, DA y algunos de sus metabolitos. Se aplicó acupuntura manual por rotación 1 vez al día (durante 8 sesiones) en los puntos *Shenmen* (C 7) y *Sanyinjiao* (B 6), con duración de 1 min, a partir del octavo día tras la aplicación de BCG. Los resultados mostraron que en el grupo tratado en *Sanyinjiao* (B 6) tiene un efecto protector sobre todas las variables de conducta (tiempo de inmovilidad) y sobre los parámetros bioquímicos de inflamación relacionados con la depresión; aumenta las concentraciones de TRP, 5HT y DA y disminuye las de KYN y de IFN γ . Sin embargo, el efecto del punto *Shenmen* (C 7) no generó ningún efecto sobre dichas variables y se consideró grupo Sham⁸².

Se sabe que en la diabetes, así como el síndrome metabólico, sustancias como la selectina E y la resistina se elevan; existe una gran comorbilidad entre diabetes y depresión⁸³. En un modelo de depresión en rata, inducida por estrés crónico y

aislamiento, se evaluó la expresión de las proteínas selectina E y resistina en el hipocampo. Los resultados mostraron que en las ratas con el modelo de depresión aumentan los 2 marcadores en comparación con el grupo testigo. Tras aplicar EA en los puntos *Baihui* (DM 20) y *Yintang* (EX-NH 3) (2 Hz/0,6 mA) durante 28 días, disminuye la expresión de estas proteínas; de manera similar a lo que ocurre en el grupo tratado con fluoxetina⁸⁴.

Potenciales evocados

Se sabe desde hace tiempo que la depresión mayor altera los potenciales evocados⁸⁵. Se ha evaluado el efecto que tiene la aplicación de acupuntura sobre los puntos *Baihui* (DM 20), *Yintang* (EX-NH 3), *Neiguan* (PC 6), *Shenmen* (C 7), *Dazhui* (DM 14) y *Sanyinjiao* (B 6) 3 veces a la semana, con un tiempo de retención de las agujas de 30 min sobre los potenciales evocados visuales y auditivos en el tallo cerebral. Al mismo tiempo se evaluó el grado de depresión usando la EHD. Los resultados mostraron reducción de la latencia de la onda III, tanto de los potenciales evocados auditivos y de las ondas N75, P100 y N135 en el tallo cerebral, antes del tratamiento. Después del tratamiento, además de disminuir la puntuación en la EHD, mostraron una significativa mejoría de la onda III y de las ondas N75, P100 y N135. Las otras ondas (I y V) no mostraron diferencia significativa⁸⁶.

Estudio de electroestimulación a diferentes frecuencias

Se investigó el efecto de diferentes frecuencias (2, 30 y 100 Hz) de EA en los puntos *Shenmen* (C 7) *Baihui* (DM 20) y *Taichong* (H 3) sobre las concentraciones de ACTH en el suero y de 5HT en el hipocampo en un modelo de rata deprimida. Después de aplicar sesiones diarias durante 21 días, los resultados mostraron un incremento significativo de las concentraciones de 5HT en todas las frecuencias: la mejor frecuencia fue de 2 Hz. La concentración de ACTH sérica disminuyó de manera significativa en comparación con el grupo control y la frecuencia que mostró mayor disminución fue también de 2 Hz. La diferencia que hay entre los grupos de 2 Hz frente a los otros grupos fue significativa ($p < 0,05$)⁸⁷.

Uso combinado de medicamentos y acupuntura

En muchos trabajos que se hacen para evaluar el efecto anti-depresivo de la acupuntura, esta se compara contra algún medicamento antidepressivo, o incluso contra la combinación de acupuntura + tratamiento antidepressivo. Un metaanálisis sobre el uso combinado de acupuntura más monoterapia antidepressiva demostró que es una buena opción terapéutica, mejor que los procedimientos por separado⁸⁸.

Se investigó el efecto de acupuntura manual + paroxetina, EA + paroxetina y solo paroxetina para controlar la depresión ansiosa. Los puntos usados fueron *Baihui* (DM 20), *Yintang* (EX-NH 3), *Fengchi* (VB 20), *Fengfu* (DM 16), *Dazhui* (DM14), *Neiguan* (PC 6) y *Sanyinjiao* (B 6). En el grupo de EA se usaron sobre los primeros 2 puntos (frecuencia 2 Hz/15 Hz, durante 30 min) en 3 sesiones/semana durante 6 semanas. Se hicieron

evaluaciones de calidad de vida usando la versión abreviada de la escala WHOQoL (World Health Organization Quality of Life) y la escala de Impresión Clínica Global. Los resultados mostraron que en los 3 grupos había una diferencia significativa entre antes y después del tratamiento. Entre los grupos había puntuales diferencias significativas y el grupo más eficiente fue el de EA + paroxetina, seguido del grupo de acupuntura manual + paroxetina y del de paroxetina⁸⁹.

También se ha investigado el efecto de la acupuntura corporal combinado con acupuntura auricular en el tratamiento de depresión posterior a cáncer de mama. Se usaron puntos corporales de acuerdo con la diferenciación sindrómica, tales como *Hegu* (IG 4), *Taichong* (H 3), *Baihui* (DM 20), *Zusanli* (E 36), *Qihai* (RM6), *Sanyinjiao* (B 6), *Qimen* (H 14), etc. Los puntos de acupuntura auricular fueron: corazón, hígado, bazo, subcortex, secreción interna y occipital. Se comparó el efecto antidepressivo con el logrado con fluoxetina. Los resultados mostraron un efecto significativamente mejor de la acupuntura y de la acupuntura auricular en comparación con los obtenidos con fluoxetina⁹⁰.

Se investigó el efecto de la EA (2 Hz) en población abierta (302 casos) usando 3 puntos —*Baihui* (DM 20), *Yintang* (EX-NH 3) y *Sanyinjiao* (B 6)— durante 20 min. Los resultados obtenidos mostraron una disminución significativa de los valores de depresión, evaluados con la EHD, a partir de la cuarta semana y un efecto sostenido durante más de 8 semanas⁹¹.

Acupuntura en el manejo de la supresión de antidepressivos o en lugar del tratamiento con medicamentos antidepressivos

Una vez alcanzado un efecto clínico antidepressivo adecuado, después de haber usado cierto tiempo los medicamentos, se evaluó el efecto de la acupuntura en el control del síndrome por supresión de antidepressivos. A un grupo se le fueron disminuyendo por mitades las dosis de los medicamentos a lo largo de 6 semanas. Al mismo tiempo, al grupo de acupuntura se le aplicó en los siguientes puntos: *Baihui* (DM 20), *Yintang* (EX-NH 3), *Neiguan*, *Shanzhong*, *Jianshi*, *Shuigou*, *Zusanli*, *Sanyinjiao* y *Hegu*. En *Baihui* (DM 20) y *Yintang* (EX-NH 3) también se aplicó EA durante 30 min. Se evaluó el efecto a la semana y al año usando la EHD. En el caso del grupo de acupuntura, la recaída a la semana fue de 1 caso, mientras que para el grupo control fue de 16 casos. Los valores en la EHD a la semana y al año también mostraron diferencias significativas a favor del grupo de acupuntura⁹².

Se usó EA en los puntos *Baihui* (DM 20) y *Yintang* (EX-NH 3), así como solo acupuntura en *Shenmen* (C 7), *Hegu* (IG 4), *Zusanli* (E 36), *Sanyinjiao* y *Taichong*. Las sesiones se llevaron a cabo 1 o 2 veces por semana y se usó la EHD para evaluar el efecto. Los pacientes incluidos en el estudio fueron tratados con uno o varios antidepressivos durante al menos 8 semanas sin obtener respuesta. Después de 8 semanas de tratamiento, hubo diferencias significativas entre antes y después del tratamiento. La diferencia entre ser tratado 1 vez a la semana y 2 veces a la semana no fue significativa⁹³. El grupo investigó el efecto del mismo esquema de tratamiento (mismos puntos, mismos tiempos y grupos de estudio), pero entonces en pacientes que no habían recibido antidepressivos

en monoterapia previamente para tratar la depresión. Los resultados mostraron diferencias significativas entre antes y después de 8 semanas de tratamiento. No se encontraron diferencias entre los grupos de 1 o 2 sesiones por semana⁹⁴.

En otro estudio se investigó el efecto de la acupuntura en el manejo de la abstinencia a la nicotina en comparación con fluoxetina. Los puntos usados fueron: *Baihui* (DM 20), *Yintang* (EX-NH 3), *Neiguan* (PC 6), *Taichong* (H 3), *Hegu* (IG 4) y *Sanyinjiao* (B 6). Se aplicaron sesiones diarias durante 15 días y esto fue considerado como un período de tratamiento. Después de 2 días de descanso se aplicó otro período: en total se aplicaron 3 períodos a lo largo de 6 semanas. Durante esas 6 semanas, al grupo fluoxetina se le administraron 20 mg/día. En ambos grupos se evaluó el grado de depresión mediante la EHD. Los resultados mostraron que hubo una reducción significativa después del tratamiento, en comparación con antes del tratamiento. No hubo diferencias entre ambos grupos⁹⁵.

Se evaluó el efecto de EA en pacientes refractarios a terapia antidepressiva con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) sobre las concentraciones séricas de BDNF. Se evaluó el grado de depresión y ansiedad mediante la EHD, la escala de ansiedad de Hamilton y la escala de síntomas emergentes de tratamiento. Los puntos usados fueron: *Baihui* (DM 20), *Qimen* (H 14), *Sanyinjiao* (B 6) y *Taichong* (H 3). En los pacientes tratados con EA se encontró una diferencia significativa entre antes y después del tratamiento en todas las escalas y fue significativamente mejor al grupo que se trató solo con el fármaco antidepressivo⁹⁶.

Puntos específicos

Se han seguido explorando nuevas opciones de puntos. Se investigó el efecto de los puntos paravertebrales cervicales (7 de cada lado) y lumbares (5 de cada lado), así como los puntos *Baihui* (DM 20) *Shenting* (DM 24), *Fengchi* (VB 20) y los puntos *Anmian* (extra). Se aplicaron en sesiones cada tercer día y se comparó con la administración de fluoxetina (20 mg/día durante 4 semanas). Se hizo una evaluación del efecto antidepressivo usando la EHD y los resultados mostraron una diferencia significativa al compararse antes y después del tratamiento sin diferencia entre grupos⁹⁷. En otro ensayo clínico se comparó el efecto de EA sobre los puntos *Sishencong* frente a paroxetina, durante 4 semanas. Se usó la EHD para evaluar el efecto. El resultado fue significativo entre antes y después del tratamiento, pero no hubo diferencias entre los 2 grupos⁹⁸.

Se investigó el efecto de la acupuntura, moxibustión, en el manejo de la depresión. Se estudió a 169 pacientes que se dividieron en 3 grupos; grupo para “drenar el hígado y regular el Shen” (疏肝调神 *shu gan tiao shen*), una combinación que consiste en: *Baihui* (DM 20) *Yintang* (EX-NH 3), *Hegu* (IG 4), *Taichong* (H 3), *Danshu* (V 19) y *Geshu* (V 17) (moxados), y con agujas a retención en los puntos *Xinshu* (V 15) y *Ganshu* (V 18): 2 sesiones a la semana durante 12 semanas. A otro grupo se le aplicó en los mismos puntos pero una punción muy superficial, sin ninguna manipulación y la moxibustión fue muy corta. En el tercer grupo se utilizaron los mismos puntos pero a 10 mm por fuera del punto original (aplicación superficial y moxibustión corta). Se hicieron evaluaciones usando el cuestionario

SCL-90R (Symptom Checklist-90-R) antes del tratamiento, al mes y a los 3 meses. Las diferencias entre antes y después fueron significativas, especialmente en los ítems relacionados con depresión, ansiedad y hostilidad⁹⁹.

Con el objeto de limitar la incidencia de la depresión, se hizo un estudio en 304 voluntarios. Se estudió el efecto antidepressivo de la EA en población abierta usando la combinación de puntos *Baihui* (DM 20) y *Yintang* (EX-NH 3) a 2 Hz durante 20 min (a tolerancia) 1 vez por semana y la punción en *Sanyinjiao* (B 6) derecho. En comparación con la evaluación inicial, después de la sexta semana hubo diferencias estadísticamente significativas y se mantuvieron hasta después de la sesión número 15¹⁰⁰.

Impacto de la acupuntura sobre estructuras anatómicas del sistema nervioso central relacionadas con la depresión

Una de las herramientas usadas por los especialistas en neurociencias es el estudio de las modificaciones que experimentan ciertas regiones del SNC en el estado depresivo; es la resonancia magnética funcional en estado de reposo y dentro de estas es el estudio de los cambios de la fluctuación de la amplitud de baja frecuencia (ALFF, *amplitude of low frequency fluctuations*)^{101,102}. Se trató a un grupo de pacientes con depresión mayor con EA en *Baihui* (DM 20) durante 20 min; además de a otro grupo de pacientes con depresión en quienes se utilizó un punto ubicado a 2 cun lateral a *Baihui* y a otro grupo de personas sanas que conformaron el grupo control. Mediante la medición de ALFF, en los pacientes deprimidos se observó mayor actividad en el giro de cíngulo anterior y medio del lado derecho, *putamen*, *precuneus* (precuña), y en ambos lados de la ínsula y disminución de la actividad a nivel del hipocampo, el cerebelo y el lóbulo occipital, en comparación con sujetos sanos. Después del tratamiento, se observó disminución de la actividad ALFF en el giro cingulado derecho anterior y medio, la habénula, el giro frontal superior y la ínsula izquierda en el grupo tratado en DM 20¹⁰³.

Discusión

El trastorno depresivo mayor representa un trastorno psiquiátrico complejo en el que influyen el ambiente psicosocial y las condiciones genéticas. Aunque no se conocen los mecanismos fisiopatológicos exactos de la enfermedad, se ha establecido que la disfunción de sistemas de monoaminas está involucrada en la patogénesis, ya que la depleción de estos neurotransmisores influye de manera negativa en el estado de ánimo¹⁰⁴.

Tampoco se ha descrito el mecanismo de acción antidepressivo de la acupuntura; sin embargo, es posible proponer una vía con los hallazgos presentados en las investigaciones relacionadas con el efecto analgésico de la acupuntura. El estímulo de la acupuntura depende en gran medida de la localización del energpunto y del tipo de estimulación aplicada; la estimulación de baja frecuencia en puntos con mayor tejido muscular activa fibras mielinizadas tipo A β y A Δ mediante la activación de mecanorreceptores y la información asciende por el tracto

del lemnisco medial y activa el *locus coeruleus* y los núcleos del rafe. Con esto se incrementa la actividad del sistema noradrenérgico y serotoninérgico (que inervan al sistema límbico y a la corteza prefrontal), y además se activa el sistema inhibitor descendente mediante la sustancia gris periacueductal¹⁰⁵. Se ha demostrado que los estímulos provenientes de los puntos *Baihui* (DM 20) y *Yintang* (EX-NH 3) se transmiten por el tracto espinotalámico y se ha observado incremento de la actividad de los núcleo del rafe dorsal, consistente con activación serotoninérgica y disminución de la síntesis y liberación de NA por inhibición del *locus coeruleus*. Otros estudios reportan también la activación serotoninérgica consistente con un incremento de la actividad de los núcleos del rafe, disminución de la activación del área tegmental ventral, disminución de la síntesis y liberación de DA¹⁰⁶. Todo ello en primera instancia, ya que, como se ha demostrado, el sistema serotoninérgico no solo tiene receptores en la corteza prefrontal, sino que también se ha encontrado la presencia de sus receptores en los somas de las neuronas noradrenérgicas en el *locus coeruleus* y en los somas de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, controlando así estos sistemas¹⁰⁷. El aumento de las concentraciones de monoaminas es solo una parte del mecanismo terapéutico. El descubrimiento de la participación de la plasticidad sináptica y la neurogénesis, en general, la acción de la 5HT participa de manera integral en la regulación del estado de ánimo y las condiciones que perturban los sistemas monoaminérgicos en el cerebro tienen consecuencias conductuales significativas. Por lo tanto, si el tratamiento con acupuntura —y principalmente el uso de puntos del cráneo tales como *Baihui* (DM 20) y *Yintang* (EX-NH 3)— es capaz de aumentar las concentraciones y la función de los sistemas de monoaminas, es posible que, a largo plazo, se reviertan las alteraciones estructurales dependientes de estos sistemas; pues el sistema serotoninérgico a través de la estimulación de sus receptores tiene la capacidad de modular la plasticidad. La estimulación de los receptores 5HT_{1A} provoca un incremento de la expresión de la proteína de densidad postsináptica 95 (PSD-95), la formación de sinapsis y espinas dendríticas a través de la activación de Erk1/2 y proteincinasa C en el hipocampo; la activación del receptor 5HT_{2A} induce un incremento del tamaño de las espinas dendríticas; la estimulación del receptor 5HT₇ potencia la formación de las espinas dendríticas, aumenta la excitabilidad neuronal y modula la plasticidad sináptica¹⁰⁸ y, a través de la activación de los receptores 5HT_{1A} en el giro dentado del hipocampo, promueven la neurogénesis y con una mejor función de estructuras importantes para modular el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales tales como el hipocampo y la corteza prefrontal de la misma manera que actúan los ISRS⁴⁴.

Además de los efectos protectores sobre la plasticidad que la acupuntura puede brindar mediante la adecuada función monoaminérgica, se ha descrito la alteración de la expresión de múltiples tipos de factores neurotróficos en pacientes con depresión y que, si es posible aumentar la expresión de factores de crecimiento, se aumenta la neuroprotección contra la apoptosis⁵⁸ y se evitan los efectos deletéreos de la activación de estas cascadas, ya que se ha asociado con contracción y pérdida de espinas dendríticas vía inducción de depresión de largo plazo por activación de caspasa-3 mitocondrial⁵³ y la acupuntura es capaz de disminuir esta actividad⁵⁶.

La evidencia sugiere que la activación sostenida del sistema inmune o la inflamación crónica puede subyacer a los procesos patológicos de la depresión¹⁰⁴. Las concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias se han encontrado en pacientes deprimidos y hay una correlación directa entre la gravedad de la sintomatología depresiva y la magnitud de la elevación de citocinas. El estrés crónico o devastador (abandono, abuso o estrés en etapas tempranas de la vida) induce una activación crónica del sistema inmune y producción prolongada de marcadores antiinflamatorios, existe un gran número de vías mediante las cuales el estrés crónico induce activación crónica del sistema inmune y el subsecuente desarrollo de depresión. Las citocinas proinflamatorias aumentan la producción de corticotropina produciendo hiperactividad en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), un hallazgo frecuente en depresión. El IFN α , gamma y el TNF- α aumentan la expresión de SERT, lo que puede disminuir las concentraciones sinápticas de la transmisión serotoninérgica¹⁰⁹. Además, se han relacionado factores neuroinmunes con el deterioro en la neuroplasticidad en condiciones fisiopatológicas como la depresión, especialmente IL-1, IL-6 y TNF- α disminuyen la neurogénesis hipocámpica¹¹⁰. Además de la regulación indirecta mediante el control del hipocampo sobre el eje HHA que se sugiere, la acupuntura podría —a través de la modulación de las citocinas inflamatorias, ya sea por la disminución de la concentración de INF γ y bloqueo de sus efectos sobre la activación de la IDO⁸³ y subsecuentes acciones sobre la síntesis de TRP y monoaminas (5HT y NA) y disminución de la síntesis de TRYCAT que activan procesos inflamatorios mayores, vías de excitotoxicidad y estrés oxidante⁸⁰ — disminuir la alteración de esta citocina sobre la expresión de transportadores de 5HT alterando las concentraciones de 5HT en el espacio sináptico¹⁰⁴.

Asimismo, debido a la complejidad de la enfermedad y de todos los sistemas involucrados y a que tienen sitios de *traslapamiento*, no es sorprendente que la acupuntura ejerza efecto sobre diversos sistemas y que, al mejorar el funcionamiento de 1 o 2 sistemas, sea posible la reversión de la afectación de las funciones de los sistemas y redes neuronales; además de las alteraciones estructurales producto de la patología.

Conclusiones

La acupuntura con sus diversas modalidades terapéuticas es un procedimiento eficaz en el manejo de la depresión. La gran cantidad de investigación ha ido dilucidando parte de los mecanismos de acción de la acupuntura en el manejo de esta compleja patología del ámbito emocional. A pesar de estar todavía lejos de mostrar un panorama más satisfactorio del contexto de los mecanismos de acción de la acupuntura en la depresión, se pueden considerar algunos aspectos que dan cierto grado de certeza sobre la acupuntura y la depresión. El efecto de la acupuntura depende de una serie de estímulos que parte de puntos específicos y se procesa en diferentes regiones del SNC, para generar un efecto “neurofarmacológico”. Este efecto se establece en áreas específicas del SNC, modificando de manera selectiva expresiones funcionales de las principales monoaminas relacionadas con la depresión (producción, liberación, receptores postsinápticos, señalización

intracelular, etc.). Se ha ido consolidando la participación de la acupuntura como regulador de la ruta inflamatoria de la depresión, de la apoptosis y la excitotoxicidad, como regulador de proteínas tipo *cassette*, lo que explica por qué la acupuntura puede ser un buen procedimiento para el tratamiento combinando fármacos y acupuntura en ese grupo de pacientes refractarios a monoterapia. Las neurociencias han puesto sobre el escenario una serie de sustancias relacionadas con la depresión, como galanina, SS, NPY, melatonina, TRH, selectina, resistina, etc. La acupuntura ha mostrado tener efectos reguladores en todo ese intrincado sistema de neuropéptidos cuyos procesos se han relacionado con la depresión. También la investigación, tanto clínica como básica, muestra que hay ciertos puntos que se han consolidado para el manejo de la depresión; no hay duda de que la EA a 2Hz en la dupla de puntos *Baihui* (DM 20)-*Yintang* (EX-NH 3) es la mejor opción. Sin embargo, hay otras fórmulas de puntos cuyos efectos antidepressivos también son buenos. Por otra parte, hace falta investigar algunas rutas que podrían ayudar a los clínicos a ensayar otras opciones. No hay estudios sobre el efecto de la acupuntura para estimular de manera más selectiva ciertas vías nerviosas que participan de manera específica en la expresión de ciertas manifestaciones características de la depresión. Por ejemplo, cómo se puede reducir de manera específica con acupuntura la hiperactividad de la corteza prefrontal ventro-medial, del núcleo habenular, etc. La hipótesis de la depresión relacionada con la inflamación y la participación de los metabolitos relacionados con la kinurénina es muy probable que abra nuevas líneas de investigación. Los clínicos mostrarán cómo la acupuntura tiene un buen efecto antidepressivo en pacientes que cursan con depresión secundaria a otras enfermedades crónicas degenerativas (diabetes, síndrome metabólico, osteoartritis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, secuelas de enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, cáncer y post cáncer, etc.). Se puede decir que se han consolidado las evaluaciones *in vivo* de los modelos animales para evaluar el estado parecido a la depresión, en particular la prueba de campo abierto. En la clínica se ha afianzado la EHD. En la medida que las neurociencias, la inmunología, la genética, etc. den más herramientas para investigar las alteraciones que ocurren en la depresión, podremos seguir indagando los mecanismos de acción de la acupuntura y seguramente seguiremos sorprendiéndonos y maravillándonos de que lo que cotidianamente hacemos con nuestras agujas en la práctica clínica tiene una vasta explicación de mecanismos de acción a nivel molecular y celular. Es notable que en la mayor parte de los trabajos publicados sobre depresión predominan los trabajos hechos en animales de investigación y son menos los ensayos clínicos aleatorizados. Hace falta que los trabajos clínicos se extiendan más allá de un período de 6-8 semanas.

Por fortuna, no es desconocido que en China se está haciendo investigación puntera en varios campos de las ciencias: no dudamos de que está por venir lo mejor de la investigación de los mecanismos antidepressivos de la acupuntura.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yang F, 杨菲, 王济, 孙淑娟, 申荣曼, 祥燕飞, 陈雪梅, et al. 从《灵枢·经脉》浅谈气郁质相关疾病的治疗. 时珍国医国药. 2015;6:163-4.
2. Richards D. Prevalence and clinical course of depression: a review. Clin Psychol Rev. 2011;31:1117-25.
3. Luo H, 罗和春, 贾晓奎, 詹丽. 电针治疗情感性精神病(抑郁状态)疗效观察. 中国针灸. 1984;4:1-4.
4. Luo H, 罗和春, 周东丰, 贾晓奎, 翁良, 方明昭, 方耀奇. 电针治疗抑郁症临床观察与实践研究. 北京医科大学学报. 1987;19:45-7.
5. Huang Y, 黄泳. 针刺治疗抑郁症的概况. 安徽中医杂志. 2003;15:251.
6. Huang Y, 黄泳, 唐安成, 李东江, 夏东斌, 李求实. 头针对正常人和抑郁症患者丘脑葡萄糖代谢的影响. 新中医. 2004;36:73-4.
7. Peng H, 彭慧渊, 叶家盛, 何希俊, 谭吉林, 张志强. 电针与氟西汀联合治疗脑卒中后抑郁的临床对照研究. 吉林中医药. 2011;31:990-2.
8. Zhou Z, 周志明. 电针治疗与药物治疗脑卒中后抑郁的对照研究. 中国医药导报. 2007;4:23.
9. Luo H, 罗和春, 贾晓奎, 詹丽. 电针与阿替普林治疗抑郁状态的对照研究(摘要). 医学研究通讯. 1984;8:3.
10. Qiao Y, 乔颖欣, Cheng W, 程为平. 针刺“百会”“神门”治疗抑郁症的临床研究. 针灸临床杂志. 2007;23:52-4.
11. Liu LY, Lu Q, Wang LL. Influence of electro-acupuncture on the side effects of fluoxetine on depression patients. J Tradit Chin Med. 2009;29:271-4.
12. Sun H, 孙究, 张志, 韩鑫, 张德昌, 杜冠究, 何维, et al. 电针对慢性应激抑郁模型大鼠大脑皮层 5-HT₁ 和 5-HT₂ 受体数量和结合活性的影响. 中国针灸. 2003;23:553-5.
13. Qiu Y, 邱艳明, 时宇静, 图娅. 电针印堂. 百会对获得性无助大鼠不同脑区内单胺类神经递质的影响. 北京中医药大学学报. 2002;25:54-6.
14. Xu C, 徐春丽, Hong J, 王艳红. 电针及电针合并麦普替林治疗抑郁症 46 例临床疗效观察. 健康心理学杂志. 2003;11:356-8.
15. González RG, Dávila-Hernández A. Acupuntura y factores neurotróficos. Rev Int Acupuntura. 2014;8:111-9.
16. Lee B, Shim I, Lee HJ, Yang Y, Hahm DH. Effects of acupuncture on chronic corticosterone-induced depression-like behavior and expression of neuropeptide Y in the rats. Neurosci Lett. 2009;453:151-6.
17. Guo X, 郭学苏, Xiao H, 肖红. 抑郁症与神经症白细胞介素比较研究. 临床精神医学杂志. 2001;11:274-5.
18. Zhao H, 赵慧, 孙究, 包飞, 张捷, 魏镜, 王道海, et al. 针刺对抑郁症患者康复及血清中细胞因子的影响. 中国康复理论与实践. 2010;16:774-7.
19. Li W, 李文迅, 韩森晶, 陶晓, 王菁, 图娅. 电针对抑郁模型大鼠海马神经元凋亡的影响. 中国中医药信息杂志. 2005;12:33-5.
20. Sun H, 孙究, 赵慧, 张捷, 包飞, 魏镜, 王道海, et al. 针刺百会. 足三里对抑郁症患者血清炎症性细胞因子水平的影响. 世界针灸杂志: 英文版. 2011;4:1-8.
21. Tian Z, 田中岭, 张丽萍, 游言文. 电针抑郁模型大鼠印堂和足三里穴对其血清中 NO 的影响. 河南中医. 2009;29:657-8.
22. Shi R, 史榕苻, 李辉, 于战歌, 张丹妹, 高晟, 唐学章, 雍夹春. 腰夹脊加头针对主穴电针治疗抑郁症 38 例临床观察. 中医杂志. 2013;54:1291-3.
23. Han Y, 韩森晶, 李文迅, 贾宝辉, 时宇静, 图娅. 电针对抑郁模型大鼠海马一氧化氮-环磷酸鸟苷信号转导通路的影响. 针刺研究. 2009;4:236-41.
24. Zhou S, 周胜红, Hao Q, 郝巧光. 针刺对女性更年期抑郁患者血清 FSH E₂ 的影响. 辽宁中医杂志. 2007;34:980-1.
25. Pei Y, 裴音, 张捷, 陈杰, 钱洁. 针刺王氏五脏俞治疗抑郁症临床观察. 中国中医药信息杂志. 2006;13:62-3.
26. Huang Y, 黄泳, 唐安成, 李东江, 夏东斌, 李求实, 陈静. 头针对抑郁患者顶叶葡萄糖代谢的影响. 山东中医杂志. 2004;23:543-5.
27. Huang Y, 黄泳, 唐安成, 李求实, 李东江, 夏东斌, 解亚宁. 头针对正常人和抑郁患者顶叶葡萄糖代谢的影响. 湖南中医药杂志. 2004;25:37-9.
28. Huang Y, 黄泳, 唐安成, 李求实, 李东江, 夏东斌, 解亚宁. 头针对正常人和抑郁患者颞叶葡萄糖代谢的影响. 江苏中医药. 2004;25:49-51.
29. Huang Y, 黄泳, Xia D, 夏东斌. 头电针治疗抑郁症 30 例临床观察. 中西医结合学报. 2004;2:151.
30. Huang Y, 黄泳, 李东江, 唐安成, 李求实, 夏东斌, 解亚宁, et al. 头针对抑郁患者脑葡萄糖代谢的影响. 中国中西医结合杂志. 2005;25:119-22.
31. Duan D, 段冬梅, 图娅, 陈和平, 吴整军. 电针对抑郁患者不同脑区的影响. 磁共振研究. 中国针灸. 2009;2:139-44.
32. Jiang L, 江励, 徐斌, 王玲珍. 电针与电针合并氟西汀治疗抑郁症的基因谱表达异同的研究. 时珍国医国药. 2010;21:3000-4.
33. Qian R, 钱西琴, 张春英, 杨宇, 罗和春, 赵学英. 电针与氟西汀联合治疗对抑郁患者免疫功能的影响. 中国实验方剂学杂志. 2001;7:56-8.
34. Lyons Z, Van der Watt G, Shen Z, Janca A. Acupuncture and Chinese herbs as treatments for depression: an Australian pilot study. Complement Ther Clin Pract. 2012;18:216-20.
35. Wang W, 王卫红, Yi F, 伊方红. 针刺加走罐治疗更年期抑郁症 35 例. 上海针灸杂志. 2005;24:8.
36. Xu S, 徐世芬, 庄礼兴, 唐纯志, 杨君军. 针刺与埋线干预对抑郁模型大鼠中脑单胺类神经递质的影响. 广东省针灸学会第十次学术交流会论文集汇编. 2007.
37. Liu Y, 刘耀. 灸百会治疗抑郁症 250 例的疗效观察. 医药世界. 2006;6:72-3.
38. Zhang S, 张淑兰. 灸法结合蒙药治疗抑郁性精神病 19 例. 中国民族医药杂志. 1996;2:22.
39. Wang C, 汪琼琦, 彭玲梅, 黄泳. 电针合并帕罗西汀对抑郁患者生存质量的影响. 中国全科医学. 2010;13:1440-3.
40. Zhang P, 张平根, Jian P, 简康米. 电针与阿替普林治疗抑郁症的对照观察. 江西中医药. 2002;33:36.
41. Leem YH, Yoon SS, Kim YH, Jo SA. Disrupted MEK/ERK signaling in the medial orbital cortex and dorsal endopiriform nuclei of the prefrontal cortex in a chronic restraint stress mouse model of depression. Neurosci Lett. 2014;580:163-8.
42. Bao WY, 包伍叶, 李卫东, 卢峻, 宋映周, 图娅. 电针对慢性应激抑郁大鼠脑内 ERK 信号转导通路的影响. 中究医药杂志. 2014;29:2009-11.
43. Liu M, 刘明, 燕平, 乔西岳, 金鹏飞, 王海军, 周雨萍. 针刺治疗慢性应激抑郁模型大鼠的机制研究. 山西职工医学院学报. 2014;24:1-3.
44. Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2013;37(10):2331-71.
45. Ozbey G, Yucel B, Taycan SE, Kan D, Bodur NE, Arslan T, et al. ABCB1 C3435T polymorphism is associated with susceptibility to major depression, but not with a clinical response to citalopram in a Turkish population. Pharmacol Rep. 2014;66:235-8.
46. Yu B, 喻斌, 阮鸣, 孙永, 龙军. 电针对抑郁大鼠大脑皮层 ATP 结合盒式蛋白表达的影响. 针刺研究. 2013;38:286-90.
47. Sun J, 孙健, 张继福, 符文彬, 刘健, 樊凌. 针刺对抑郁大鼠海马 CREB mRNA, BDNF mRNA 表达的影响. 广州中医药大学学报. 2014;31:62-5.
48. Licznarski P, Duman RS. Remodeling of axo-spinous synapses in the pathophysiology and treatment of depression. Neuroscience. 2013;251:33-50.
49. Haase J, Brown E. Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression—a central role for the serotonin transporter? Pharmacol Ther. 2015;147:1-11.
50. Solé B, Jiménez E, Martínez-Aran A, Vieta E. Cognition as a target in major depression: new developments. Eu Neuropsychopharmacol. 2015;25:231-47.

51. Bao WY, Jiao S, Lu J, Tu Y, Song YZ, Wu Q, et al. [Effect of electroacupuncture intervention on learning-memory ability and injured hippocampal neurons in depression rats]. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2014;39:136-41.
52. Jiang S, 姜珊, 黄彬, 樊凌, 李富铭, 肖瑶, 符文彬. 电针对大鼠海马星形胶质细胞形态的影响. *中华中医药杂志*. 2015;30:206-18.
53. D'Amelio M, Sheng M, Cecconi F. Caspase-3 in the central nervous system: beyond apoptosis. *Trends Neurosci*. 2012;35:700-9.
54. Bachis A, Cruz MI, Nosheny RL, Mocchetti I. Chronic unpredictable stress promotes neuronal apoptosis in the cerebral cortex. *Neurosci Lett*. 2008;442:104-8.
55. Lehner M, Wisłowska-Stanek A, Skórzewska A, Płaźnik A. Chronic restraint increases apoptosis in the hippocampus of rats with high responsiveness to fear stimuli. *Neurosci Lett*. 2015;586:55-9.
56. Sun L, 孙岚, 梁佳, 卢峻, 王俊仁, 吴迁, 学卓, et al. 手针与电针对慢性应激抑郁模型大鼠海马p-JNK, c-jun, Caspase-3 蛋白表达的影响. *北京中医药大学学报*. 2014;37:820-4.
57. Chen HD, Jin LQ, Lou R, Zhang LM. Effects of electroacupuncture on rat model of chronic stress-induced depression. *Journal of Acupuncture and Tuina Science*. 2012;10:9-13.
58. Hu C, 胡诚, 王晶, 张丹妹, 史榕苒, 包伍叶, 宋映周, 梁继红. 电针对慢性应激抑郁模型大鼠海马 CNTF α , EGFR 蛋白表达的影响. *世界中医药*. 2014;5:616-8.
59. Liang J, 梁佳, 卢峻, 崔善福, 王俊仁, 图娅. 针刺对抑郁模型大鼠皮层及海马胆碱能神经递质受体蛋白表达的影响. *针刺研究*. 2012;37:20-4.
60. Medina A, Burke S, Thompson RC, Bunney W Jr, Myers RM, Schatzberg A, et al. Glutamate transporters: a key piece in the glutamate puzzle of major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2013;47:1150-6.
61. Zink M, Vollmayr B, Gebicke-Haerter PJ, Henn FA. Reduced expression of glutamate transporters vGluT1, EAAT2 and EAAT4 in learned helpless rats, an animal model of depression. *Neuropharmacology*. 2010;58:465-73.
62. Ji Q, 纪倩, 李志刚, 唐彬杉, 莫雨平, 姚海江. 不同电针刺激对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及海马谷氨酸转运体的影响. *针刺研究*. 2013;38:202-7.
63. Ozaki N, Goldman D, Kaye WH, Plotnicov K, Greenberg BD, Lappalainen J, Murphy DL. Serotonin transporter missense mutation associated with a complex neuropsychiatric phenotype. *Molecular psychiatry*. 2003;8(11):933-6.
64. Li Y, 李昱桐, 莫雨平, 邓鄂非, 纪倩, 姜婧, 周源, et al. 电针预处理对慢性应激抑郁模型大鼠海马内 5-HT 及 5-HT 转运体表达的影响. *针灸临床杂志*. 2014;7:57-60.
65. Wolak M, Siwek A, Szewczyk B, Poleszak E, Bystrowska B, Moniczewski A, et al. Evaluation of the role of NMDA receptor function in antidepressant-like activity. A new study with citalopram and fluoxetine in the forced swim test in mice. *Pharmacol Rep*. 2015;67:490-3.
66. Li Q, Yue N, Liu SB, Wang ZF, Mi WL, Jiang JW, et al. Effects of chronic electroacupuncture on depression- and anxiety-like behaviors in rats with chronic neuropathic pain. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:158987.
67. Millón C, Flores-Burgess A, Narváez M, Borroto-Escuela DO, Santín L, Parrado C, et al. A role for galanin N-terminal fragment (1-15) in anxiety- and depression-related behaviors in rats. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;18:1-13.
68. Mo Y, 莫雨平, 姚海江, 宋洪涛, 许唐, 唐彬杉, 王鑫, et al. 电针对慢性应激抑郁模型大鼠海马内甘氨酸表达的影响. *中华中医药杂志*. 2014;32:2115-7.
69. Quera Salva MA, Hartley S, Barbot F, Alvarez JC, Lofaso F, Guilleminault C. Circadian rhythms, melatonin and depression. *Curr Pharm Des*. 2011;17:1459-70.
70. Soria V, Urretavizcaya M. [Circadian rhythms and depression]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2009;37:222-32.
71. Yao H, 姚海江, 宋洪涛, 莫雨平, 张婷婷, 韩向博, 李志刚. 电针对慢性应激诱导的抑郁模型大鼠体温及褪黑素昼夜节律的影响. *中国针灸*. 2014;34:685-9.
72. Samantaray S, Das A, Thakore NP, Matzelle DD, Reiter RJ, Ray SK, et al. Therapeutic potential of melatonin in traumatic central nervous system injury. *J Pineal Res*. 2009;47:134-42.
73. Shi S, 时素娟, 姚海江, 秦丽娜, 李志刚. 电针对慢性应激抑郁模型大鼠松果体影响的研. *北京中医药*. 2014;33:776-8.
74. Mickey BJ, Zhou Z, Heitzeg MM, Heinz E, Hodgkinson CA, Hsu DT, et al. Emotion processing, major depression, and functional genetic variation of neuropeptide Y. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:158-66.
75. Luo DD, An SC, Zhang X. Involvement of hippocampal serotonin and neuropeptide Y in depression induced by chronic unpredicted mild stress. *Brain Research Bulletin*. 2008;77:8-12.
76. Mo Y, 莫雨平, 宋洪涛, 姚海江, 王鑫, 陈万顺, 加吾拉, et al. 不同电针对慢性应激抑郁模型大鼠不同脑区神经肽 Y mRNA 表达的影响. *中国中医药学报*. 2014;6:604-7.
77. Tripp A, Kota RS, Lewis DA, Sibille E. Reduced somatostatin in subgenual anterior cingulate cortex in major depression. *Neurobiol Dis*. 2011;42:116-24.
78. Ren L, 任路, 邓雪, 李静, 孙剑端, 傅沈康, 任路, et al. 电针肝俞穴、梁丘穴对抑郁模型大鼠 SS 及海马 BDNF mRNA 的影响. *世界消化杂志*. 2014;22:3727-35.
79. Mo Y, 莫雨平, 姚海江, 宋洪涛, 陈万顺, 王鑫, 加吾拉, et al. 不同电针对慢性应激抑郁模型大鼠下丘脑促甲状腺激素释放激素表达的影响. *中医药学报*. 2014;42:71-5.
80. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36:764-85.
81. Robinson CM, Hale PT, Carlin JM. The role of IFN-gamma and TNF-alpha-responsive regulatory elements in the synergistic induction of indoleamine dioxygenase. *J Interferon Cytokine Res*. 2005;25:20-30.
82. Kwon S, Lee B, Yeom M, Sur BJ, Kim M, Kim ST, et al. Modulatory effects of acupuncture on murine depression-like behavior following chronic systemic inflammation. *Brain Res*. 2012;1472:149-60.
83. Stuart MJ, Baune BT. Depression and type 2 diabetes: inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36:658-76.
84. Hu C, Zhang D, Bao W, Song Y, Shi R, Tu Y, et al. Influence of Electro-Acupuncture on Endothelial Cells in the Hippocampus of Rats with Chronic Stress Depression. *J Altern Complement Med*. 2014;20:A38.
85. Shagass C, Roemer RA. Evoked potential topography in major depression. II. Comparisons between subgroups. *Int J Psychophysiol*. 1992;13:255-61.
86. Liu YH, Duan ZG, Zeng S, Wan S, Cao YQ, Liu T. Impacts of acupuncture on brainstem evoked potentials in patients with primary depression. *World Journal of Acupuncture-Moxibustion*. 2013;23:39-45.
87. Chen C, 陈冲, 闫雨萍, 王敏丹, 燕平. 不同频率电针“解郁方”对抑郁大鼠海马内 5-TH 和血清 ACTH 含量的影响. *山西中医学院学报*. 2014;15:23-6.
88. Chan YY, Lo WY, Yang SN, Chen YH, Lin JG. The benefit of combined acupuncture and antidepressant medication for depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2015;176:106-17.
89. Lin W, 林伟容, 黄泳, 陈俊琦, 王升旭. 针刺联合音乐治疗焦虑性抑郁总疗效及生存质量观察. *中国针灸*. 2012;32:1063-9.

90. Xiao B, Liu ZH. [Efficacy on depression in breast cancer treated with acupuncture and auricular acupressure]. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2014;34:956-60.
91. Gonzalez RG, 罗伯托, 牛婷立, 马良青, 王轩, 牛欣. 电针百会和印堂穴对不同类型抑郁症的干预. *中华中医药杂志*. 2011;26:2517-20.
92. He Y, 何彦蓉, 李世君, 陈幸生. 针刺治疗在抑郁症临床症状患者停药过程中的应用. *上海针灸杂志*. 2014;11:12.
93. Yeung AS, Ameral VE, Chuzei SE, Fava M, Mischoulon D. A pilot study of acupuncture augmentation therapy in antidepressant partial and non-responders with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2011;130:285-9.
94. Mischoulon D, Brill CD, Ameral VE, Fava M, Yeung AS. A pilot study of acupuncture monotherapy in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2012;141:469-73.
95. He YS, Wu YS, Ouyang MF, Li GX, Li HJ, Xie HE. Efficacy observation of depression in nicotine withdrawal treated with acupuncture. *World Journal of Acupuncture-Moxibustion*. 2012;22:13-61.
96. Sun Q, 孙祺章, 钟潇琦, 黄雄, 陈翼尔, 张敏玲, 党亚梅, et al. 电针治疗难治性抑郁症的效果及对血清 BDNF 浓度的影响. *临床医学工程*. 2012;19:1161-3.
97. Shi R, 史榕苻, 秦丽娜, 吴茜, 王远征, 图娅. 电针对慢性应激模型大鼠行为学及海马谷氨酸含量影响的研究. *北京中医药大学学报*. 2007;30:177-80.
98. Chen XL, 陈秀玲, 徐凯, 罗仁瀚, 林妙君. 电针四神聪穴治疗抑郁症疗效观察. *上海针灸杂志*. 2012;31:26-8.
99. Fan L, 樊凌, 符文彬, 许刘健, 樊莉, 欧爱究. 针灸对抑郁症患者主观结局目标的影响. *中国针灸*. 2012;32:385-9.
100. Luo B, 罗伯托, 牛婷立, 马良青, 王轩, 牛欣. 电针百会和印堂穴对不同类型抑郁症的干预. *中华中医药杂志*. 2011;26:2517-20.
101. Lai CH, Wu YT. The patterns of fractional amplitude of low-frequency fluctuations in depression patients: The dissociation between temporal regions and fronto-parietal regions. *J Affect Disord*. 2015;175:441-5.
102. Guo WB, Liu F, Xun GL, Hu MR, Guo XF, Xiao CQ, et al. Reversal alterations of amplitude of low-frequency fluctuations in early and late onset, first-episode, drug-naive depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;40:153-9.
103. Deng D, 邓德发, 廖海, 段高雄, 何乾超, 庞勇, 刘慧梅, 陈文福. 针刺重症抑郁症患者百会后脑功能区低频振幅的变化. *临床放射学杂志*. 2015;6:9.
104. Sperner-Unterweger B, Kohl C, Fuchs D. Immune changes and neurotransmitters: possible interactions in depression? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2014;48:268-76.
105. Zhang ZJ, Wang XM, McAlonan GM. Neural acupuncture unit: a new concept for interpreting effects and mechanisms of acupuncture. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:429412.
106. Hui KK, Liu J, Marina O, Napadow V, Haselgrove C, Kwong KK, et al. The integrated response of the human cerebro-cerebellar and limbic systems to acupuncture stimulation at ST 36 as evidenced by fMRI. *Neuroimage*. 2005;27:479-96.
107. Millan MJ. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: Conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol Ther*. 2006;110:135-370.
108. Sato K. Disruption of spine homeostasis causes depression. *Med Hypotheses*. 2013;81:5-9.
109. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatric Clinics of North America*. 2012;35:51-71.
110. Eyre H, Baune BT. Neuroplastic changes in depression: a role for the immune system. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37:1397-416.