



Formación continuada

Estudio sinomédico de la fisiopatología de la depresión



Amalia Dávila Hernández^a, Roberto González González^{b,*}, Ma Liangxiao^c y Niu Xin^d

^a Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México DF, México

^b Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, Instituto Politécnico Nacional, México DF, México

^c Instituto de Acupuntura, Moxibustión y Tuina, Universidad de Medicina Tradicional China de Beijing, Beijing, China

^d Instituto de Teoría Básica de la Medicina Tradicional China, Universidad de Medicina Tradicional China de Beijing, Beijing, China

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de enero de 2016

Aceptado el 25 de enero de 2016

On-line el 4 de marzo de 2016

Palabras clave:

Depresión

Trastorno psiquiátrico

R E S U M E N

La depresión es el trastorno psiquiátrico más común y es la condición médica más discapacitante en términos de años perdidos por discapacidad; el mundo médico no ha encontrado la forma eficaz de evitar su incremento en cuanto a incidencia, cronicidad y gravedad. La acupuntura puede ser una opción real para frenar dicha pandemia, ya que ha demostrado tener eficacia clínica en el tratamiento de depresión y además se ha encontrado evidencia de su acción sobre la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales al disminuir las concentraciones de corticosterona y ACTH séricos; modulación de los sistemas de neurotransmisores al incrementar el contenido de serotonina y noradrenalina en el hipotálamo e hipocampo; así como protección neuronal al incrementar la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro y protección contra apoptosis neuronal en el hipocampo en modelos animales de depresión, entre otras. Es importante describir las alteraciones funcionales y de los circuitos neurobiológicos involucrados para realizar un análisis profundo desde el punto de vista de la medicina tradicional china, analizado bajo los conceptos de fenomenología orgánica y en las etapas evolutivas de las energías patógenas para, con ello, ampliar su comprensión y establecer una propuesta justificada de tratamiento con medicina china.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Sinomedical study of the pathophysiology of depression

A B S T R A C T

Depression is the most common psychiatric disorder and it is the most disabling medical condition in terms of years lived with disability; the medical world has not found effective ways to prevent its increase in terms of incidence, chronicity and severity. Acupuncture can be a real option to stop the pandemic, since it has demonstrated clinical efficacy in

Keywords:

Depression

Psychiatric disorder

* Autor para correspondencia.

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

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acu.2016.01.003>

1887-8369/© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

the treatment of depression and evidence has been found of its action on the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis as it decreases concentrations of corticosterone and ACTH serum; modulates neurotransmitter systems by increasing the content of serotonin and noradrenaline in the hypothalamus and hippocampus; and also provides neuronal protection by increasing the expression of neurotrophic factor derived from the brain and protection against neuronal apoptosis in the hippocampus in animal models of depression, among others. It is important to describe the functional alterations and the neurobiological circuits involved in order to perform an in-depth analysis from the point of view of traditional Chinese medicine, analyzed under the concepts of organic phenomenology and in the developmental stages of pathogenic energy, thereby broadening their understanding and establishing a justified proposal for treatment with traditional Chinese medicine.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La depresión es el trastorno psiquiátrico más común y la condición médica más incapacitante, en términos de años perdidos por discapacidad. El trastorno depresivo mayor unipolar, definido en el DSM-IV (cuarta edición del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*) como una condición caracterizada por la presencia de anhedonia en combinación con otros síntomas, entre los que se incluyen anergia, cambios en el sueño y el apetito, tristeza e ideación suicida. La depresión se caracteriza por una vista profundamente negativa del mundo, de uno mismo y del futuro y esto se ha relacionado con vías negativas en atención, interpretación y memoria¹.

Neurobiología de la depresión

La depresión es un trastorno multifactorial, ya que su desarrollo depende de diferentes causas que interactúan. Aproximadamente un tercio del riesgo de desarrollar depresión es heredado² y dos tercios ambiental. El mecanismo por el cual estas experiencias tempranas aumentan el riesgo de depresión incluye no solo procesos psiquiátricos, sino también constructos psicosociales que convierten una experiencia traumática transitoria en una vulnerabilidad a largo plazo. Por ejemplo, la pérdida de un progenitor o la baja calidad de los cuidados parentales provocan baja autoestima e inestabilidad emocional y puede disminuir la capacidad para conseguir relaciones cercanas y así diluir la calidad del apoyo social y su disponibilidad en etapas posteriores de la vida¹. Estos factores podrían estar influidos por experiencias tempranas de la vida (principalmente por abuso durante estas etapas), así como por factores de la personalidad y conductuales, además de condiciones somáticas³.

Se propone que las interacciones entre estos factores provocan disfunción en las redes neuronales y en sistemas de neurotransmisores como el serotoninérgico, el noradrenérgico y el dopaminérgico³, ya que se ha demostrado que en pacientes deprimidos están disminuidas las concentraciones de noradrenalina (NA), serotonina (5HT) y dopamina (DA), así como de sus metabolitos, además de los transportadores y precursores en el caso de la serotonina².

Se ha propuesto que estas disfunciones están mediadas principalmente por la hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA), que en algunos sujetos está alterado. El eje HHA, al liberar la hormona liberadora de corticotropina (CRH) del núcleo paraventricular del hipotálamo, proporciona la mayor respuesta fisiológica al estrés para estimular la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) de la hipófisis, la cual estimula la liberación de glucocorticoides (GC) desde la corteza adrenal a la circulación sanguínea. Los GC ejercen efecto de retroalimentación negativa hacia el hipotálamo y la hipófisis que limita el grado de activación del eje. Los GC promueven la activación de la amígdala, que a su vez ejerce un control excitador sobre el hipotálamo. En cambio, el hipocampo ejerce un control inhibitorio sobre el eje; lo cual es crucial para limitar su activación¹. En muchos pacientes deprimidos no se suprime la secreción de cortisol después de la administración de dexametasona, lo cual sugiere alteraciones en la regulación de retroalimentación e hiperactividad del eje HHA. Tras la administración de CRH disminuye la liberación de ACTH en los pacientes deprimidos, pero no se modifican las concentraciones de cortisol; las alteraciones pueden ser resultado de hipersecreción de CRH, ya que se ha encontrado un aumento de las concentraciones en diversas áreas del cerebro de suicidas².

Estos efectos del estrés tienen consecuencias morfológicas. Se ha demostrado una disminución del volumen del hipocampo en pacientes con depresión mayor; los efectos varían en gravedad en diferentes regiones del hipocampo e incrementa a través de los episodios de depresión. En pacientes con un inicio tardío de depresión, la disminución del volumen del hipocampo se correlacionó con la pérdida de memoria. Se cree que el mayor factor en estos cambios volumétricos se debe a cambios en la morfología y a pérdida de dendritas más que pérdida celular. Sin embargo, dado el número y rango de procesos moleculares que contribuyen a estos efectos y la información que la pérdida proporcional de sinapsis es mucho mayor que los cambios en el volumen del hipocampo, es probable que el funcionamiento del hipocampo esté comprometido a niveles de daño que no están reflejados en cambios morfológicos visibles. La experiencia de la depresión aumenta la susceptibilidad del hipocampo y, después de recuperarse de la depresión, los pacientes continúan con un volumen del hipocampo disminuido^{1,4}.

Estrés, inflamación y sistema neuroendocrino

Se ha estudiado la relación entre síntomas depresivos y condiciones somáticas tales como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, cáncer y trastornos neurodegenerativos; la inflamación es la condición común subyacente en estas enfermedades crónicas³. Tres hallazgos importantes demuestran que la depresión es un trastorno inflamatorio: citocinas inflamatorias aumentadas consistentemente en sangre de pacientes deprimidos; la depresión se acompaña por un aumento de proteínas de la fase aguda (haptoglobina, alfa1-antitripsina, alfa1-ácido glucoproteína, ceruloplasmina y fracciones de globulina alfa1 y alfa2) y disminución de las proteínas de respuesta aguda negativas como albúmina y transferrina; concentraciones elevadas de C3 y/o C4⁵.

La activación inmunológica con inflamación crónica altera de manera significativa la modulación del sistema neuroendocrino provocando cambios que típicamente se observan en depresión. Existe un gran número de vías mediante las cuales el estrés crónico induce activación crónica del sistema inmune y subsecuente desarrollo de depresión: la sobreactivación del eje HHA, en conjunto con la activación de la amígdala, lleva a un aumento en el tono simpático que promueve la liberación de citocinas proinflamatorias² (como las interleucinas [IL] IL-1beta y el factor de necrosis tumoral alfa [TNF-alfa]) que activan el NFκB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B), el cual aumenta la producción de IL-6 e IL-8, induce la producción de interferón gamma (INF-gamma) por las células T y se incrementa la producción de proteínas de fase aguda⁵.

El aumento de citocinas proinflamatorias circulantes se ha asociado con la desensibilización de los receptores a CG, con la disminución de la acción de factores neurotróficos y la disponibilidad de neurotransmisores monoaminérgicos; además, los GC pueden estimular la liberación de CRH por parte del hipotálamo: lo que a su vez perpetuaría la sobreactivación del eje HHA².

Se ha encontrado disminución de la disponibilidad de triptófano en el cerebro; el INF-gamma induce la enzima indolamina 2,3 dioxigenasa (IDO) que activa el catabolismo del triptófano y promueve la formación de catabolitos de triptófano, de los cuales algunos tienen efectos ansiogénicos o depresogénicos. Por ejemplo, el ácido quinurénico puede inducir excitotoxicidad, el ácido quinolínico agrava la respuesta inflamatoria, el ácido 5-hidroxi-antránílico, la 3-hidroxi-quinurenina y el ácido quinolínico generan estrés oxidante y daño que incluye peroxidación lipídica, el ácido quinurénico, el ácido 3-hidroxi-antránílico y la 3-hidroxi-quinurenina alteran la producción de trifosfato de adenosina y disminuyen la función mitocondrial⁵.

Discusión

Se ha propuesto que el vínculo entre el estrés traumático por trauma emocional en la infancia y la depresión está mediado por diversas vías neurológicas (alteración del eje HHA, alteración del sistema inmune, etc.) y modulado por mecanismos moleculares que producen modificaciones

estructurales (metilación del ADN o modificaciones de las histonas) que intervienen en la expresión genética². Estas modificaciones genéticas (como la metilación) pueden ser reversibles con metionina, un modulador de la metilación⁶. La epigenética ha emergido como un mecanismo potencial por el que los estímulos ambientales pueden inducir cambios persistentes en la expresión de genes⁷. Cuando estos cambios ocurren en períodos críticos del desarrollo pueden determinar si el individuo será vulnerable o resiliente a desarrollar trastornos relacionados con el estrés²; el sistema que en Medicina Tradicional China (MTC) involucra la mayor resiliencia del individuo corresponde a la *Yin* *Zhengqi* antipatógena y la expresión o silenciamiento de ciertos genes por metilación u otras modificaciones epigenéticas dependen en gran medida de la potencia de *Yang*. De acuerdo con la propuesta de dividir la célula según las 6 capas energéticas (*Taiyang*, *Shaoyang*, *Yangming*, *Taiyin*, *Jueyin* y *Shaoyin*), el núcleo celular se relaciona con el fenómeno *Shaoyin*, el ADN; los genes se corresponden con la parte *Yin*, en cambio la forma en que se expresan los genes depende de todos los mecanismos relacionados con la separación de las cadenas de ADN; el empaquetamiento, los genes reparadores del ADN, etc. dependen del fenómeno *Yang* de Riñón⁸. En este sentido, la metilación —y en buena medida lo relacionado con la epigenética— forma parte del fenómeno *Yang* de Riñón. Al administrar una fórmula tonificante del *Yang* de Riñón a pacientes con infertilidad masculina con alteraciones espermáticas⁹, se redujeron las alteraciones epigenéticas y de impronta genética.

Estudios clínicos y epidemiológicos muestran que las mujeres tienen más riesgo de presentar depresión mayor que los varones y esto puede deberse a que se sugiere que existe una relación entre la regulación serotoninérgica y la necesidad del cerebro de adaptarse rápidamente a los cambios hormonales durante la menarquia, los ciclos menstruales y la menopausia. Los estrógenos y las progestinas pueden afectar a los sistemas de neurotransmisores y sus receptores; los estrógenos aumentan la 5HT y la NA por disminución de la expresión de monoaminoxidasas, aumentan la actividad de la enzima triptófano hidroxilasa (la enzima limitante involucrada en la síntesis de 5HT), modulan el tono serotoninérgico por la expresión del transportador de serotonina, inducen desensibilización de los receptores 5HT1A aumentando el disparo neuronal de 5HT y las concentraciones sinápticas; mejorando la neurotransmisión de 5HT, aumenta la expresión del BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) en la corteza cerebral¹⁰.

Por sus características funcionales, la progesterona —una de las hormonas producidas por el ovario— se puede considerar una de las hormonas más importantes del fenómeno *Yang* de Riñón, mientras que los estrógenos se relacionan más con el fenómeno *Yin* de Riñón⁸. Hay gran evidencia de que la supresión de la progesterona y el uso de antagonistas de los receptores de la progesterona producen una conducta similar a la de modelos murinos de depresión¹¹. La progesterona y sus metabolitos afectan al disparo neuronal de 5HT, la desensibilización parcial de los autorreceptores de 5HT1A y la disminución del tono GABAérgico¹⁰.

Una de las características que se presentan en la mujer a partir de los 35 años (5 símbolo multiplicación 7) —de acuerdo con el primer capítulo del *Suwen*— es que hay una disminución

fisiológica de la actividad de los canales *Yang*, especialmente en la región superior del cuerpo. A los “cinco sietes” la actividad del sistema *Yangming* se hace deficiente, la cara comienza a verse seca y marchita. A los “seis sietes” la actividad de los 3 canales *Yang* se hace deficiente arriba, la cara se observa marchita y el pelo comienza a encanecer 五七阳明脉衰，面始焦，发始堕六七八三阳脉衰于上，面皆焦，发始¹². Siguiendo este razonamiento, la parte externa de los órganos o de ciertas estructuras como el folículo ovárico, pueden igualmente caer en Deficiencia de *Yang* en su superficie. Esta suposición se puede relacionar con una disminución paulatina de ciclos ovulatorios a partir de esta edad, lo que se relaciona con una disminución del cuerpo amarillo y en consecuencia de progesterona, además de observarse aumento en la producción de estrógenos, esta situación es relativamente más frecuente a partir de los 42 años (6 símbolo multiplicación 7). Esta condición en MTC se puede interpretar como Deficiencia de *Yang* de Riñón. La Deficiencia de *Yang* de Riñón a su vez se puede asociar con incremento de otras enfermedades, alérgicas, reumáticas, endócrinas, etc.; lo que agrava la tendencia a la depresión que se tenía antes de esta edad.

Un gran número de estudios han mostrado que el inicio y curso clínico de la depresión es, sin duda, impactado por eventos estresantes de alto impacto o catastróficos que ocurren en la niñez, tales como abuso físico o sexual, abandono u orfandad; mujeres con historia de abuso en la niñez tienen 4 veces mayor riesgo de desarrollar depresión; pacientes deprimidos con historia de trauma en la niñez tienen menor grado de remisión y recuperación, episodios depresivos más prolongados, curso crónico de la enfermedad e inicio más temprano de síntomas depresivos². En MTC un bloqueo del flujo de la energía corresponde a la alteración del fenómeno 疏泄 *Shu Xie* depurativo, lo que produce estancamiento energético. Es evidente que, a largo plazo, un estancamiento energético no producirá una mayor susceptibilidad de depresión por sí mismo. Esto nos hace pensar que es necesario que ocurran otras alteraciones. El Estancamiento energético del Hígado conduce a la generación de Calor. Si dicho Calor rompe algún tejido —como cuando se produce una úlcera o hay ruptura de algún vaso sanguíneo, presencia de algún absceso, o si el Calor es muy intenso y perturba significativamente el *Shen*— ese “Calor (熱)” ya no se define como “Calor” sino que ya se ubica como “Fuego (火 *Huo*)”. Ese Fuego se genera en el interior, lo que el *Neijing* refiere como “agentes que primero lesionan el Yin”¹². Como decía 刘完素 *Liu Wansu* de la dinastía Song: “Las cinco emociones en extremo pueden producir Calor en extremo (五志过极皆为热甚)”¹³. Los investigadores de las patologías febriles denominadas 温病 *Wen Bing*, energía patógena febril, describieron una energía patógena que después que la enfermedad aparentemente ha curado; puede generar alguna reactivación de la enfermedad en algún momento de la vida y dicha reactivación se debe a que la energía patógena no se eliminó completamente y queda “remanente”, “agazapada”. A dicha energía se la conoce como 伏气 *Fu Qi*, energía patógena remanente. Uno de los más famosos “wenbingnistas”, 柳宝诒 *Liu Baoyi*, en su libro *Materiales Sobre Enfermedades Febriles* (温病逢源 *Wen Re Feng Yuan*)¹⁴ consideraba que el *Fu Qi* se escondía en la región *Shaoyin* y de ahí se dispersaba hacia todos los canales (o en el Mar de la

Sangre)¹⁵. En el momento en que el organismo se encuentra debilitado (Deficiencia de *Yang*) o hay otros factores que generen Calor en el interior —como alteraciones emocionales, fármacos que alcanzan el *Shaoyin* o procedimientos terapéuticos como radioterapia, productos químicos o estresores físicos (radiaciones ionizantes, ultravioletas, etc.)— pueden “despertar” esa energía latente y que se presente una patología similar a la que ocasionó la “primoinfección”. Mediante este mecanismo se puede explicar el herpes zóster, ciertos tipos de leucemia, etc. No todas las energías patógenas febriles dejan 伏气 *Fu Qi*, solo aquellas que tienen la capacidad de penetrar hasta el *Shaoyin* o región *Xue* (hemática). Si se plantea que un evento emocional de gran significado, como podría ser un abuso sexual, quedar abandonado, etc., lo que ocasiona un gran estancamiento energético, ese estancamiento genera Calor-Fuego que impacta la región *Xue* hemática y/o se facilita la penetración de alguna energía patógena febril (*Wen Bing*), el cuerpo aparentemente resuelve el problema, pero queda esa energía latente (*Fu Qi*). A esta energía latente se la denomina energía latente “*Fu Qi* emocional”. Además, es curioso que los mismos mecanismos que facilitan la expresión de una “*Fu Qi* física” sean los mismos desencadenantes (*drivers*) de la *Fu Qi* emocional. Por ejemplo, la Deficiencia de *Yang*, los estados estresantes que generan Estancamiento energético ~ Calor-Fuego, ciertos medicamentos con capacidad de alcanzar al *Shaoyin* de naturaleza caliente (*shaoyintrópicos*), como hormonales (cortisona), usados en quimioterapia (anti-metabolitos), metales pesados, ciertas infecciones virales, radiaciones ionizantes, ciertos antibióticos; el uso de quimioterapia contra el cáncer de mama en estadios I-III incrementa notablemente la incidencia y gravedad de la depresión¹⁶. En consecuencia, el paciente con depresión aparentemente controlada, ante determinados estímulos puede presentar algún episodio de depresión unipolar grave. Se sabe que existen factores desencadenantes de depresión (p. ej., fatiga, enfermedades, menstruación, falta de sueño, lesiones físicas, disminución en la actividad física¹⁷) y todos pueden ocasionar Deficiencia de *Yang*. Una vez que “emerge” dicha energía puede generar alteraciones emocionales y físicas similares a las que desencadenaron el problema. Se puede considerar que una persona deprimida con el cuerpo de la lengua rojo, lubricado, contraído y oscuro; pulso débil, profundo; con sudoración nocturna y sensación de frío, así como con otros signos de doble Deficiencia de Yin y *Yang*, es muy propensa a padecer algún ataque de depresión.

La actividad del eje HHA, estudiado en el contexto de la sinomedicina, se puede comprender como parte del fenómeno *Yang* de Hígado por varias razones. De acuerdo con el ciclo circadiano de la actividad de los órganos (no de la energía *Ying* alimenticia dentro de los canales), la energía de los 5 órganos durante la primavera y durante la “primavera” del día (la mañana) es manejada por el Hígado. Durante la mañana es cuando existe una mayor concentración de GC en la sangre, es el momento en que se tiene mayor resistencia al estrés. Se puede decir que personas que presentan problemas de Estancamiento energético del Hígado, ascenso de *Yang* de Hígado —así como síndromes de flema que obstruye, derivados de los síndromes de estancamiento energético y ascenso del *Yang* de Hígado— tienen una mayor predisposición a que el eje HHA se

desensibilice y la CRH se eleve para generar estados de toxicidad. Se ha observado una elevación de ACTH y cortisol total en modelos de depresión y menopausia en rata. Durante la depresión hay una mayor predisposición a que, por Deficiencia de Yin, haya ascenso del Yang de Hígado¹⁸.

La alteración de la función del eje HHA es una buena manera de ejemplificar el estancamiento energético por alteración de *Shu Xie*, que de manera crónica produce Calor de Hígado, pues el resultado final de la hiperactividad del eje HHA es aumento de la liberación de cortisol, aumento del tono simpático a nivel periférico o de la liberación de NA a nivel central; lo que en términos generales nos permite despertar, mantener el estado de alerta o activar el sistema de alarma. Todas estas funciones se consideran de naturaleza Yang; sin embargo, cuando se aumenta de manera sostenida el cortisol, promueve la liberación de citocinas proinflamatorias de macrófagos y células gliales que contribuyen a la desensibilización de los receptores a glucocorticoides e incrementa la actividad de la monoaminoxidasa A; lo que implicaría mayor degradación de monoaminas¹. Además, aumenta la liberación y disminuye la eliminación del glutamato (un neurotransmisor activador presente en todo el cerebro), reduce la expresión de factor neurotrófico derivado del cerebro —con lo que disminuye la neuroprotección e incrementa la vulnerabilidad a la excitotoxicidad (muerte celular por hiperactivación dependiente de glutamato)—, resultando en la activación de vías apoptóticas¹⁹. Se ha demostrado que las concentraciones altas de CRH y corticosterona en un modelo de “Estancamiento energético del Hígado” en rata (en comparación con el grupo control)²⁰ disminuyeron tras la aplicación de electroacupuntura (EA). Descendieron las concentraciones de dichas hormonas relacionadas con la hiperactividad del eje HHA²¹ y, al utilizar la fórmula de Bupleurum para regular el *Shu Xie* de Hígado (una de las combinaciones de primera elección para tratar el Calor por Estancamiento energético del Hígado), estos marcadores disminuyen a rangos normales²². Los mecanismos inicialmente encaminados a aumentar la actividad de procesos fisiológicos (aunque de manera sostenida), lejos de mejorar las funciones, producen daño neuronal y muerte celular. Esto indica que el Calor de Hígado producto del estancamiento energético, si se mantiene, genera Fuego, el cual, destruye estructuras y consume el Yin. El progreso de estos procesos hacia Fuego de Hígado y Fuego de Corazón permite considerar que hay excitotoxicidad neuronal. Al administrar productos con efecto para romper el Estancamiento energético de Hígado, sedar el Fuego y tranquilizar el *Shen*, disminuyen las concentraciones de glutamato y ácido gammaaminobutírico (GABA) en la corteza frontal y el hipotálamo²³. Otro estudio muestra que el uso de una fórmula ansiolítica (semillas de azufaifo, *Albizia* y *Lycium*) en un modelo de ansiedad disminuye las concentraciones de glutamato, incrementa la concentración y la expresión de los receptores GABA-A, y NMDA (N-metil-D-aspartato) a¹²⁴.

Algunos autores consideran que los cambios neuroanatómicos, por ejemplo, la disminución volumétrica del hipocampo es como una cicatriz y se relaciona con cronicidad y alta vulnerabilidad a la depresión, a esto que le han llamado cicatriz, bien se entiende como Deficiencia de Yin-Jing. Y se consume el Mar de la Médula, la energía *Jing* esencial genera y mantiene la Médula, el cerebro es el Mar de la Médula.

Es importante denotar que el desarrollo de la depresión se puede deber a diferentes factores, los cuales —desde el punto de vista de la MTC— se pueden ver como la presencia de diferentes tipos de alteraciones que se observan a todo nivel: endocrino, en la sinapsis, procesos de plasticidad y mecanismos intracelulares; la alteración de la función, relacionada con el concepto *Bazo*, correspondiente a la síntesis y almacenamiento de hormonas, neurotransmisores, neurotrofinas y proteínas de la maquinaria intracelular; la eficiencia de los procesos, relacionado con el concepto *Hígado* y que corresponde a la liberación en tiempo y forma de las hormonas, los neurotransmisores, las neurotrofinas y los procesos de comunicación intracelular; el mantenimiento de la estructura que se relaciona con el concepto *Riñón* y se corresponde con el trofismo de estructuras que modulan el eje HHA (hipocampo), expresión de receptores, expresión de genes que codifican receptores a neurotransmisores, hormonas o neurotrofinas, grado de arborización dendrítica y cantidad de espinas dendríticas.

Una de las condiciones subyacentes a la depresión y las enfermedades crónico-degenerativas es la activación de procesos inflamatorios²⁵ que pueden ser producto del aumento de la actividad del eje HHA, ya sea por CRH, cortisol o aumento de la actividad noradrenérgica —esta actividad inflamatoria en la cual se producen signos y síntomas y que, desde el punto de vista de la MTC, se ubica en el estudio de las 6 etapas de la invasión de la energía patógena Frío, en la capa *Yangming*—; por lo tanto, tal como se ha propuesto, los pacientes que presentan procesos inflamatorios crónicos o reciben tratamiento con citocinas tienen alto riesgo de desarrollar depresión, lo cual indica que los cambios bioquímicos inducidos por citocinas pueden participar de manera importante en la precipitación de síntomas depresivos³. Así pues, la invasión de una energía patógena que invada a la capa *Yangming* puede precipitar síntomas depresivos.

Las citocinas proinflamatorias modulan muchas de las funciones biológicas implicadas en la depresión, como la función neuroendocrina (activación de CRH y del eje HHA), la neuroplasticidad y las alteraciones en el metabolismo de los neurotransmisores (5HT, NA, DA, glutamato, etc.). De esta manera, agrava el Calor de Hígado y la progresión a Fuego; favoreciendo la destrucción estructural por consumo de Yin-Jing.

Se ha demostrado que el estrés crónico o devastador (abandono, abuso o estrés en etapas tempranas de la vida) induce una activación crónica del sistema inmune y una producción prolongada de marcadores antiinflamatorios². El estímulo estresor actúa como si fuera una energía que invade la capa *Yangming* e incluso capas más profundas, ya que para restaurar la salud es necesaria una activación aguda del sistema inflamatorio. Y así, tras la activación de citocinas proinflamatorias —como se ejemplifica con INF-gamma y otras citocinas (TNF-alfa, IL-2 e IL-1beta, al menos sinérgicamente) que inducen laIDO— por una parte produce mayor Calor por activar el catabolismo del triptófano y, por otra, disminuye la producción de serotonina, que de acuerdo al análisis sinomédico de la célula corresponde a la invasión de la capa *Taiyin*. Asimismo, aumenta la generación de catabolitos del triptófano que inducen mayor Calor y Fuego, aumentando procesos de excitotoxicidad y muerte neuronal, agravando la

respuesta inflamatoria por mayor aumento de INF-gamma e IL-10, aumentando la capacidad prooxidante por generación de especies de oxígeno y nitrógeno reactivas, las cuales producen una serie de alteraciones:

- Puede producir daño en las membranas celulares y alteración de su estructura y de la estructura de los receptores de serotonina.
- Puede interferir con la unión serotonina-membrana.
- Puede causar daño al ADN, la mitocondria y las proteínas.
- Puede provocar daño en la señalización molecular intracelular y alteración en la modulación de la concentración de calcio, el crecimiento y la supervivencia de la célula, fosforilación de proteínas celulares y de la función de la serotonina (afectación al *Jueyin*).
- Puede inducir daño al ADN, las proteínas y los ácidos grasos (afectación de la capa *Shaoyin*), relacionado con fatiga y síntomas somáticos⁵.

Así pues, el resultado de la inflamación por estrés oxidante y nitrosativo determina el paso de Calor por Exceso al de Calor por Deficiencia. Es por ello que la inflamación aguda puede inducir síntomas depresivos. Sin embargo, es importante hacer notar que la inflamación crónica se asocia más con Deficiencia de Yin y es más dañina, pues se origina y mantiene en la ausencia de algún agente externo (bacterias, virus, etc.). El factor que lo puede desencadenar, y posiblemente lo que la mantiene, es la presencia de *Fu Qi* emocional.

Tomando lo anterior como base, para poder hacer un tratamiento integral de acuerdo a la etiología y la fisiopatología estudiada por la medicina integrativa (medicina ortodoxa-MTC), la meta terapéutica debe estar encaminada a:

- Tonificar la energía *Jing* esencial (falta de memoria: responsable de los cambios morfológicos como la disminución del volumen del hipocampo, de la arborización de las dendritas y de las espinas dendríticas). Se pueden usar puntos como *关元* *Guanyuan* (RM 4) y los puntos *Shu* dorsales *背俞穴* *Bei Shu Xue* o combinaciones, como la fórmula *Rehmannia Seis Sabores Lycium Crisantemo* (*杞菊地黄丸* *Qi Ju Di Huang Wan*).
- Regenerar el Yin, equilibrar el Yang de Hígado en aquellos casos que se encuentren relacionados con insuficiencia de estrógenos, inflamación crónica para evitar el favorecimiento de la cronicidad y reincidencia de la enfermedad (insomnio, fatiga, boca seca, garganta reseca, sudor nocturno, cefalea, mareo, dolor ocular, anhedonia). Para su tratamiento con acupuntura se pueden usar puntos como: *太溪* *Taixi* (R 3), *肾俞* *Shenshu* (V 23), *太冲* *Taichong* (H 3), *合谷* *Hegu* (IG 4), *印堂* *Yintang* (Extra). O con herbolaria se puede usar combinaciones como la fórmula de *Gastrodia-Uña de Gato* (*天麻钩藤汤* *Tian Ma Gou Teng Tang*) en combinación con la fórmula *Rehmannia Seis Sabores* (*六味地黄丸* *Liu Wei Di Huang Wan*).
- Fortalecer el Yang para disminuir la alteración en la expresión genética (disminución de la libido, dolor lumbar, sentido de vulnerabilidad, derrota anticipada, falta de motivación). Para su tratamiento con acupuntura se pueden usar puntos como: moxa en el cuadro formado entre los puntos *脾俞* *Pishu* (V 20) y *肾俞* *Shenshu* (V 23). O con herbolaria se

pueden usar combinaciones como la fórmula *Energía de Riñón* (*金匮肾气丸* *Jin Kui Shen Qi Wan*).

- Romper el estancamiento energético, favorecer el proceso *Shu Xie* depurativo del Hígado (control de la hiperactividad del eje HHA, estado depresivo, visión negativa del futuro, dificultad para iniciar el día por las mañanas, dolor costal, distensión toracocostal). Para su tratamiento con acupuntura se pueden usar puntos como: *印堂* *Yintang* (Extra 3), *百会* *Baihui* (DM 24) estimulados por electroestimulación a 2 Hz durante 20 min. O con herbolaria se pueden usar combinaciones como la fórmula *Vaga* (*逍遥散* *Xiao Yao San*).
- Regular la dinámica de la energía, esto permite que los diferentes circuitos neuronales no estén patológicamente disminuidos en su función o hiperestimulados (eructos, náusea, alteraciones del apetito, distensión epigástrica abdominal). Para su tratamiento con acupuntura se pueden usar puntos como: *内关* *Neiguan* (PC 6), *气海* *Qihai* (RM 4), *太冲* *Taichong* (H 3), *合谷* *Hegu* (IG 4). O con herbolaria se pueden usar combinaciones como la fórmula *Bupleurum menor* (*小柴胡汤* *xiao chai hu tang*).
- Enfriar el Calor de Hígado o sedar el Fuego para disminuir la excitotoxicidad, inflamación intensa, efectos neurotóxicos de los GC y/o radicales libres (paciente irritable, boca amarga, seca, insomnio, ansiedad). Para su tratamiento con acupuntura se pueden usar puntos como: *行间* *Xingjian* (H 2), *阳陵泉* *Yanglingquan* (VB 34). O con herbolaria se pueden usar combinaciones como la fórmula de *Genciana para Sedar el Hígado* (*龙胆泻肝汤* *Long Dan Xie Gan Tang*).

Es importante aclarar que estas recomendaciones deben ser adecuadas para cada paciente de acuerdo a la diferenciación sindromática.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37 10 Pt 1:2331-71.
2. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatr Clin N Am*. 2012;35:51-71.
3. Sperner-Unterwieser B, Kohl C, Fuchs D. Immune changes and neurotransmitters: possible interactions in depression? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;48: 268-76.
4. Campbell S, MacQueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2004;29:417-26.
5. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequelae and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36: 764-85.
6. Weaver IC, Champagne FA, Brown SE, Dymov S, Sharma S, Meaney MJ, et al. Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl

- supplementation: altering epigenetic marking later in life. *J Neurosci*. 2005;25:11045-54.
7. Dalton V, Kolshus E, McLoughlin DM. Epigenetics and depression: return of the repressed. *J Affect Disord*. 2014;155:1-12.
 8. González GR. Congreso del 50 aniversario de la Sociedad Argentina de Acupuntura. Buenos Aires. 2004.
 9. Guo Liang 学亮. 补肾中药生精方对肾虚男性不育患者精子 DNA 印记基因 H19 表达的研 [Master's thesis]. Shandong: Universidad de Medicina Tradicional China; 2012.
 10. Deecher D, Andree TH, Sloan D, Schechter LE. From menarche to menopause: Exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33:3-17.
 11. Li Y, Pehrson AL, Budac DP, Sánchez C, Gulinello M. A rodent model of premenstrual dysphoria: progesterone withdrawal induces depression-like behavior that is differentially sensitive to classes of antidepressants. *Behav Brain Res*. 2012;234:238-47.
 12. González RG, Yan JH. *Medicina tradicional China: Huang di neijing, el primer canon del emperador amarillo*. México: Grijalbo; 1996.
 13. Liu Wansu 刘完素. (Dinastía Song, año 1186). *素问病机气宜保命集*. Beijing: People's Health Publishing House; 2005.
 14. Liu Baoyi 柳宝诒. (Dinastía Qing). *温热逢源*. Beijing: People's Health Publishing House; 1982.
 15. Wang Mengying 王孟英. Dinastía Qing. *温热经纬薛生白湿热病篇*.
 16. Reece JC, Chan YF, Herbert J, Gralow J, Fann JR. Course of depression, mental health service utilization and treatment preferences in women receiving chemotherapy for breast cancer. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35:376-81.
 17. Proudfoot J, Whitton A, Parker G, Doran J, Manicavasagar V, Delmas K. Triggers of mania and depression in young adults with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2012;143:196-202.
 18. Song Hongyun 宋洪运, 张惠娜. 经前期综合征肝气郁证大鼠模型血清激素与行为变化. *辽宁中医杂志*. 2010;11:2250-2.
 19. Banasr M, Dwyer JM, Duman RS. Cell atrophy and loss in depression: reversal by antidepressant treatment. *Curr Opin Cell Biol*. 2011;23:730-7.
 20. Zhao Haibin 赵海滨, 刘子旺, 张秀静. 肝气郁结证动物模型的建立及 HPA 轴相关激素的初步研究. *天津中医药*. 2011;6:021.
 21. Liu Ziwang 刘子旺, 赵海滨, 张秀静, 卓保慈, 刘究, 贺立晓. 电针肝俞, 期门对肝气郁结模型大鼠行为学及 HPA 轴相关激素的影响. *针灸临床杂志*. 2011;27:46-8.
 22. Du Yawei 杜雅琦, 王玉来, 尹哈, 赵秀梅, 姚卓婷, 李丹. 柴胡疏肝散对肝郁证模型大鼠行为学及血液 ACTH, CORT 的影响. *北京中医药大学学报: 中医临床版*. 2010;2:1-3.
 23. You Qiuyun 游秋郁, 王平, 吴丽丽, 田代志, 孔明望. 舒郁安神方对老年肝郁失眠证候模型大鼠学习记忆及脑组织谷氨酸, γ -氨基丁酸含量的影响. *中国老年学杂志*. 2011;31:1006-9.
 24. Zhang Xue 张雪, 黄仕营, 张桑, 丁秀芳, 陈宝琪. 安神方的抗焦虑作用. *南方医科大学学报*. 2012;1:19.
 25. González González R, Dávila Hernández A, Santana-Portillo JA. Visión panorámica de las enfermedades crónico-degenerativas. *Rev Int Acupuntura*. 2015;2:57-69.