



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**EFFECTO ANTIDEPRESIVO DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA
TRANSCRANEAL REPETITIVA EN EL MODELO ANIMAL DE
ESTRÉS CRÓNICO IMPREDECIBLE EN RATA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA**

**PRESENTA:
JIMENA ARROYO PÉREZ**

**DIRECTORA DE TESIS: DRA. SYLVIA LETICIA VERDUGO DÍAZ
REVISOR DE TESIS: DR. HUGO SÁNCHEZ CASTILLO**



Proyecto financiado por DGAPA-PAPIIT IN214017

Ciudad Universitaria, CD. MX. 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis fue desarrollada en el Laboratorio de Bioelectromagnetismo en el departamento de Fisiología en la Facultad de Medicina, UNAM. Agradezco al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) por apoyarme con la beca de finalización de estudios y la beca de titulación dentro del proyecto con clave IN214017.

Primero que nada, quiero agradecer a mi mamá Nuri, a mi abue Armonía y mi papá Octavio, sin ustedes tres no estaría donde estoy. Gracias a su gran soporte, cuidados, cariño, paciencia y amor he logrado básicamente llegar a donde estoy y sin ustedes no estaría tan agradecida de la vida como lo estoy todos los días gracias a ustedes.

A mi otra mitad y alma gemela y hermana gemela Lore, a mi hermano molestón pero noble por dentro y a mi hermoso pequeño hermano perro Baloo y gato Tolstoi, sin ustedes mi vida simplemente perdería sentido.

A la Dra. Leti Verdugo mi jefa de laboratorio y directora de tesis, gracias por toda su paciencia su gran apoyo, guía, cariño y comprensión. Gracias al gran mecánico de la facultad de Medicina Manuel C. Hernández, es básicamente el mejor ingeniero que conozco. Gracias por construir las pruebas conductuales, los tubos de restricción para mis ratas, reparar y reconstruir y hasta construirnos todo lo necesario para el laboratorio y darme ánimos y apoyarme siempre que te pedía ayuda y me veías toda desanimada.

A mi familia académica el Dr. Alonso Martínez, la Dra. Ana De Las Peñas y la Mtra. Grecia López. Sin ustedes no amaría las neurociencias como lo hago, ni estaría motivada a seguirme superando en esta vida. Gracias por subir mi autoestima y quererme cuando más lo necesitaba.

Gracias al laboratorio de Bioelectromagnetismo de la facultad de Medicina, y específicamente a mis amigos preciados y reventados Bren, Santi, Sam, y Rodrigo, gracias por darme motivación, risas, cariño, desmadre y amistad cuando más lo necesitaba. A Pau, Bren, Rodrigo, Fer, Santi, Sam, Katia y Vicky gracias por su importante ayuda y apoyo en mis experimentos. También quiero dar gracias a nuestros animales de laboratorio que nos dan su vida y su existencia porque sin ellos la investigación básica y aplicada no existiría ni podría generarse.

Gracias a Saúl que, aunque rompimos lazos fuiste una parte importante en mi vida y me acompañaste y apoyaste en esos días de desesperación e irritabilidad en la carrera.

También quiero agradecer a mis amigas Karen, Ana, Kar, Lili, Liz, Vianey, Sofi, Jacky y Conchita por quererme y darme mucho amor, apoyo, amistad y risas.

Por último, pero no menos importante, quiero agradecer a Alexandra Elbakyan y a todos los que luchan por la educación gratuita y pública, sin ellos no tendríamos acceso libre y gratuito al conocimiento científico.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	6
2. INTRODUCCIÓN	8
3. MARCO TEÓRICO	10
3.1 Estimulación Magnética Transcraneal.....	10
3.2 Trastorno Depresivo Mayor	17
3.3 Estimulación Magnética Transcraneal y Depresión	33
4. JUSTIFICACIÓN.....	37
5. OBJETIVO GENERAL	39
6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
7. HIPÓTESIS	39
8. MATERIALES Y MÉTODOS	40
8.1 Sujetos	40
8.2 Materiales Para Pruebas Conductuales.....	40
8.3 Modelo De Estrés Crónico Impredecible	42
8.4 Tratamiento con EMTr.....	43
8.5 Pruebas Conductuales	44
8.6 Diseño Experimental.....	48
8.7 Extracción y Conservación de Tejido.....	49
8.8 Análisis Estadístico.....	50

9. RESULTADOS	52
9.1 Prueba de Preferencia a Sacarosa y Peso	52
9.2 Nado Forzado	58
9.3 Laberinto en Cruz.....	60
9.4 Campo Abierto	64
10. DISCUSIÓN	72
11. CONCLUSIÓN.....	78
12. REFERENCIAS.....	80

1. RESUMEN

Se estima que más de 300 millones de personas a nivel mundial sufren de depresión. En el caso de los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), después de haber pasado por todos los tratamientos convencionales farmacológicos aproximadamente el 33% son resistentes a éstos. Un tratamiento alternativo a la terapia farmacológica es la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr). La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una técnica neurofisiológica que permite la inducción, de forma segura y no invasiva, de un campo eléctrico en el cerebro. Existen dos tipos de frecuencias utilizadas en la EMTr: las frecuencias altas ($\geq 5\text{Hz}$) y las frecuencias bajas ($\leq 1\text{Hz}$). Pese a que la EMTr de 10Hz es utilizada oficialmente para tratar la Depresión Resistente al Tratamiento (DRT) se siguen estudiando nuevas frecuencias como la EMTr de 1Hz para tratar la DRT. Los mecanismos y el efecto terapéutico por los que actúa la EMTr de 10Hz y 1Hz siguen sin esclarecerse por completo. Los modelos animales de depresión han sido de gran ayuda para avanzar en el conocimiento y mecanismos de la EMTr. Sin embargo, las frecuencias utilizadas y la duración de la estimulación en los modelos animales difieren de las utilizadas en la investigación clínica con humanos. Además de que los aparatos utilizados para estimular no están adaptados para estimular el cerebro de roedores. Es por lo anterior que en este estudio se propuso aplicar y evaluar la EMTr de 1Hz y 10Hz en un modelo de depresión en ratas macho de la cepa Wistar, utilizando parámetros similares a los humanos y usando un estimulador previamente diseñado y adecuado para ratas. Se implementó el modelo animal de Estrés Crónico Impredecible (CUMS) ya que éste ha sido ampliamente validado como modelo animal de depresión. Con el fin de evaluar y caracterizar los posibles efectos antidepresivos y ansiolíticos de cada frecuencia se realizó la prueba de Preferencia a Sacarosa, la Prueba de Nado Forzado, la prueba de Laberinto en Cruz y la prueba de Campo Abierto. Todas las pruebas fueron realizadas antes de la EMTr para evaluar los efectos conductuales producidos por la exposición a CUMS y después de 15 días de EMTr a 10Hz y 1 Hz para evaluar los posibles efectos conductuales terapéuticos producidos de cada una. La EMTr de 10Hz, y no de 1Hz, resultó ejercer un efecto antidepresivo en el modelo de CUMS implementado. El efecto antidepresivo se observó como una reducción en la conducta de inmovilidad en las ratas expuestas al modelo de CUMS y estimuladas con EMTr de 10Hz. Tanto la EMTr de 10Hz como la de 1Hz parecen no tener ningún efecto sobre las conductas tipo ansiosas medidas en las pruebas de Laberinto en Cruz y Campo Abierto. Los resultados de la presente investigación concordaron con estudios similares que han evaluado la

EMTr sobre las conductas tipo depresivas y ansiosas que genera el modelo animal de CUMS. Los estudios de EMTr en modelos animales de CUMS, junto con la presente investigación, han encontrado un efecto antidepresivo cuando los animales son expuestos a 10Hz, pero no así cuando los animales son estimulados a 1Hz. Lo anterior resulta contradictorio a lo encontrado en la investigación clínica, la cual ha mostrado un efecto antidepresivo de la EMTr de 10 y 1Hz en pacientes con TDM. Así mismo la falta de efecto de la EMTr de 10Hz y de 1Hz sobre conductas relacionadas con la ansiedad tanto en estudios previos como en la investigación presente, contrasta con lo encontrado en humanos en la investigación clínica. En conclusión, la EMTr de 10Hz tuvo efecto antidepresivo a diferencia de la EMTr de 1Hz en el modelo animal de depresión de CUMS. Estudios futuros deberán de investigar con mayor profundidad las posibles variables confusas y posibles mecanismos neurobiológicos y fisiológicos que den cuenta de los resultados diferentes entre pacientes humanos con depresión y los modelos animales utilizados.

2. INTRODUCCIÓN

Se estima que más de 300 millones de personas a nivel mundial sufren de depresión (World Health Organization, 2017). La depresión es un trastorno mental que se caracteriza por sentimientos de tristeza, pérdida de interés o placer en las cosas, sentimientos de culpa y de baja autoestima, perturbaciones en el sueño y el apetito, cansancio y poca concentración (World Health Organization, 2017, 2020b). La depresión es la primera causa de discapacidad para las mujeres en México y la novena para los hombres (González-Pier et al., 2007). En el peor de los casos puede llevar al suicidio. En el mundo, Cada año se suicidan cerca de 800 000 personas, siendo el suicidio la segunda causa de muerte en el grupo etario de 15 a 29 años (Assembly, World, & Assembly, 2012; World Health Organization, 2017).

En el caso de los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), cuando éstos pasan por el primer tratamiento farmacológico antidepresivo el 53% no responden al tratamiento y el 72% de pacientes no logran la remisión completa de los síntomas (Nemeroff, 2007; Trivedi et al., 2006). Además, aproximadamente el 33% de los pacientes con TDM son resistentes a todos los tratamientos convencionales farmacológicos especificados para el TDM (Rush et al., 2006).

Como tratamiento alternativo a la terapia farmacológica se encuentra la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr). La EMTr ha demostrado ser uno de los tratamientos alternativos eficaces para tratar a pacientes resistentes al tratamiento farmacológico, obteniendo resultados duraderos registrados hasta un año (Al-Harbi, 2012; Dunner et al., 2014; George et al., 2014; Janicak et al., 2010; O'Reardon et al., 2007). Desde el 2008, la FDA (Food & Drug Administration) considera a la EMTr como uno de los tratamientos oficiales para tratar el trastorno depresivo mayor (Horvath et al., 2010; Perera et al., 2016).

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una técnica neurofisiológica que permite la inducción, de forma segura y no invasiva, de un campo eléctrico en el cerebro modificando el potencial de membrana generando así potenciales de acción (Pascual-Leone & Tormos-Muñoz, 2008). En la EMT, una corriente eléctrica fluye a través de una bobina situada sobre la cabeza del sujeto. En el momento en que un pulso de corriente pasa a través de la bobina de estimulación, se genera un campo magnético que pasa a través del cuero cabelludo y el cráneo del sujeto. Este campo magnético variable en el tiempo induce una corriente eléctrica en el cerebro del sujeto. De este modo, la EMT podría considerarse como una forma de estimulación eléctrica no invasiva (sin electrodos) por inducción electromagnética. Cuando la corriente fluye en forma variable a lo largo

del tiempo se produce la denominada EMT repetitiva (EMTr). En función de la frecuencia e intensidad de la estimulación, la excitabilidad de la corteza cerebral afectada puede verse incrementada o reducida. La EMTr de baja frecuencia (1 Hz) puede conducir a una disminución duradera en la excitabilidad de la corteza cerebral, mientras que la EMTr rápida o de alta frecuencia ($\geq 5\text{Hz}$) tiende a inducir un aumento de la excitabilidad cortical (Pascual-Leone & Tormos-Muñoz, 2008).

Debido a que el mecanismo de acción y los parámetros óptimos de estimulación se siguen sin conocer por completo, en las últimas décadas se han empezado a utilizar modelos animales con el fin de comprender los mecanismos de acción de la EMTr (Escribano et al., 2016).

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Estimulación Magnética Transcraneal

3.1.1 Historia

Gracias a los trabajos de los físicos italianos Luigi Galvani y Alessandro Volta de finales del siglo XVIII, se descubrieron que corrientes eléctricas podían estimular a los tejidos nervioso y muscular. A principios del siglo XIX, el físico y químico británico Michael Faraday descubrió que se podía inducir una corriente eléctrica por un campo magnético que variaba en el tiempo, esta inducción electromagnética se le conoce como la ley de Faraday (Luber et al., 2007). Ya en el siglo XX, los primeros avances en la estimulación del cerebro fueron hechos con estimulación eléctrica directa sobre la corteza motora de monos y gatos. Estas manipulaciones involucraban el retiro del cráneo para poder exponer al cerebro y estimular con impulsos eléctricos la corteza motora y a su vez poder registrar con electrodos las descargas generadas en las fibras subcorticales y fibras de la decusación piramidal (Adrian & Moruzzi, 1939; Kernell & Chien-Ping, 1967; Patton & Amassian, 1954). Así, fue posible generar descargas eléctricas en el tracto corticoespinal por medio de un simple pulso eléctrico aplicado a la corteza motora. En 1980, Merton y Morton lograron estimular eléctricamente la corteza motora en sujetos humanos de manera no invasiva (Merton & Morton, 1980). Sin embargo, esta técnica conocida como Estimulación Eléctrica Transcraneal (EET) resulta ser dolorosa ya que se necesita un gran voltaje para que pueda superar la alta impedancia del cráneo, además de que la focalidad del estímulo es baja (Klomjai et al., 2015; Luber et al., 2007).

Mientras tanto, los avances en la estimulación magnética ya estaban teniendo algunos resultados interesantes. Desde 1896, gracias al biofísico e inventor francés d'Arsonval ya se sabía que al exponer a sujetos humanos ante un fuerte campo magnético alternante, éstos experimentaban destellos de luz (fosfenos) en su campo visual (d'Arsonval, 1896). Posteriormente en 1959, Kolin y colaboradores lograron estimular por primera vez con un campo magnético alternante el nervio ciático de una rana, lo que demostraba que se podía estimular electromagnéticamente otros tipos de nervios además de la retina (Kolin, Brill, & Broberg, 1959). En 1965 Bickford y Fremming estimularon magnéticamente y de manera no invasiva nervios del sistema nervioso periférico en humanos y animales (Bickford & Fremming, 1965). Por último, fue gracias al trabajo de Barker y colaboradores en 1985, que se logró estimular magnéticamente la

corteza motora en humanos de forma no invasiva y sin dolor. Esto se logró por medio de una bobina circular que producía pulsos breves de corriente eléctrica generando un campo magnético variable que a su vez inducía una corriente eléctrica en la corteza motora provocando la despolarización de la vía corticoespinal que llegaba al músculo abductor *digiti minimi* contralateral de la mano. Este músculo se contrajo de manera visible, además de que se observó con electrodos de registro su correspondiente potencial de acción amplificado en un electromiograma (Barker, Jalinous, & Freeston, 1985). A esta técnica se le conoció como Estimulación Magnética Transcraneal (EMT) y desde entonces se ha desarrollado un amplio campo de investigación, no sólo para estudiar la excitabilidad de la corteza sino también como aplicación terapéutica para múltiples trastornos neurológicos y psiquiátricos (Legatt et al., 2011; Luber *et al.*, 2007).

3.1.2 Fundamentos

Principios Físicos

La EMT está basada en la ley de inducción descubierta por el científico inglés Michael Faraday en 1831 (Encyclopædia Britannica, 2013). Este fenómeno se le llama inducción electromagnética y consiste en la inducción de un campo eléctrico en un material conductor cercano por un campo eléctrico cambiante que a su vez genera un campo magnético cambiante. Dicho de otra manera, un alambre enrollado (bobina) por el que pasa una corriente cambiante genera un campo magnético que a su vez induce un campo eléctrico en un material conductor cercano, en el caso de la EMT, los circuitos neuronales debajo de la bobina (Daskalakis & Chen, 2005; Ruohonen & Ilmoniemi, 2005). Es importante notar que el campo magnético no tiene un efecto directo en la activación neuronal como tal. El campo magnético sólo es un mediador, es decir, lo que estimula las neuronas no es el campo magnético cambiante generado por la bobina, sino que es la corriente eléctrica inducida por este campo magnético la que produce una corriente eléctrica en las neuronas. Esta energía electromagnética en realidad produce una estimulación cerebral eléctrica; sin embargo, ésta se induce por medio de un campo magnético que varía en el tiempo y no por una corriente eléctrica directa (Legatt et al., 2011). Así mismo, el campo magnético que llega a la corteza cerebral atraviesa el cuero cabelludo y el cráneo sin atenuarse provocando muy poco malestar en el sujeto consciente, lo que a su vez le da una ventaja más a la EMT en comparación a la EET (Daskalakis & Chen, 2005; Legatt et al., 2011). La intensidad del campo magnético y del campo eléctrico inducido por éste, va decreciendo a medida que se aleja de la

bobina, específicamente con el cuadrado de la distancia, por lo que la estimulación de áreas subcorticales no es posible; por consiguiente, la EMT sólo puede estimular zonas de la corteza cerebral como la corteza prefrontal o la corteza motora (Legatt et al., 2011; Pascual-Leone & Tormos-Muñoz, 2008).

Cualquier estimulador magnético transcraneal está compuesto de un capacitor, un circuito para almacenar cargas y un circuito de descarga que está compuesto de un tiristor que es un interruptor electrónico capaz de hacer fluir miles de amperios en milisegundos a través de la bobina del estimulador (Pascual-Leone & Tormos-Muñoz, 2008). Las bobinas que se utilizan en la estimulación suelen ser en forma circular o en forma de ocho. Las bobinas circulares suelen estimular áreas de la corteza de manera más amplia y difusa. Las bobinas en forma de ocho, compuesta por dos bobinas circulares inducen un campo electromagnético mucho más focalizado e intenso ya que esta configuración conduce la corriente en direcciones opuestas lo que provoca que sus campos magnéticos confluyan en el punto donde se unen los dos círculos (Legatt et al., 2011; Luber et al., 2007).

Tipos de Estimulación

En la EMT existen cuatro tipos básicos de estimulación o paradigmas de estimulación que se utilizan para diferentes propósitos tanto en la investigación como en aplicaciones clínicas.

- EMT de Pulsos Simples

La EMT de pulsos simples es la más usada en el estudio de la excitabilidad cortical, siendo la corteza motora el área más explorada. La respuesta motora generada por las corrientes producidas en el tracto corticoespinal inducidas por la EMT provocan un potencial motor evocado (MEP por sus siglas en inglés) que se registra en el electromiograma (Ibiricu & Morales, 2009). Este tipo de estimulación genera estímulos con una frecuencia menor a 1Hz lo que permite tener una buena resolución temporal al observar la respuesta de las vías motoras (Klomjai et al., 2015; Ruohonen & Ilmoniemi, 2005).

- EMT de Pulsos Pareados

Este paradigma consiste en la aplicación de dos pulsos simples separados por diferentes intervalos de tiempo, donde cada uno varía en intensidad. Cuando se aplica el par de pulsos con un intervalo entre estímulos de 1 a 5 milisegundos sobre la corteza motora de sujetos sanos, se produce una disminución en la amplitud del MEP del segundo pulso. Esta disminución se dice que

es producida por una inhibición intracortical. Cuando el intervalo entre estímulos es de 10 a 20 milisegundos resulta en un incremento de la amplitud del MEP del segundo pulso, lo que se conoce como facilitación intracortical (Luber et al., 2007; Ruohonen & Ilmoniemi, 2005).

- EMT Repetitiva

Mientras la estimulación de pulsos simples puede producir cambios en la excitabilidad cortical a corto plazo, la estimulación transcranial repetitiva (EMTr) puede producir efectos inhibidores o excitadores en los circuitos neuronales que duran más allá del tiempo de estimulación. La EMTr aplica trenes de pulsos que van a más de un pulso por segundo, es decir desde 1Hz hasta más de 20 Hz. Dado los efectos duraderos, la EMTr se usa sobre todo en el área clínica para el tratamiento de diferentes trastornos neurológicos y psiquiátricos (Klomjai et al., 2015; Luber et al., 2007; Pascual-Leone & Tormos-Muñoz, 2008). Asimismo, existe una variación de la EMTr denominada “Estimulación Theta Burst”, la cual consiste en aplicar pequeños trenes de alta frecuencia repetidos cada 200 milisegundos (Oberman et al., 2011). Este tipo de estimulación también induce cambios corticales plásticos y duraderos (como potenciación a largo plazo y remodelamiento estructural de espinas dendríticas, para una revisión ver Huang et al., 2017), abriendo nuevas posibilidades en el tratamiento de trastornos neurológicos y en el estudio de funciones cognitivas (Bakker et al., 2015; Oberman et al., 2011).

- EMT SHAM

Para descartar cualquier posible efecto placebo en la investigación de los efectos cognitivos como plásticos, así como terapéuticos de la EMT, es necesario usar una bobina que no estimule de manera significativa pero que produzca la misma percepción que la EMT. Este tipo de estimulación placebo se le conoce como estimulación SHAM o MOCK y puede consistir en colocar la bobina de forma perpendicular a la cabeza para reducir el campo magnético inducido que llega a la corteza. Otra forma mucho más confiable es utilizar una bobina con una configuración tal que anule el campo magnético inducido. Esta configuración generalmente consiste en que la corriente que fluye a través de la bobina de ocho sea en la misma dirección, lo que evita que se induzca el campo magnético debajo del centro de la bobina (Ruohonen & Ilmoniemi, 2005).

3.1.3 Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva

Mecanismos de Acción

Hoy en día contamos con algo de evidencia para explicar varios de los mecanismos neurobiológicos que subyacen a los efectos duraderos de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) (Chail et al., 2018; Daskalakis & Chen, 2005; Funke & Benali, 2011; Hoogendam et al., 2010; Lenz & Vlachos, 2016; Müller-Dahlhaus & Vlachos, 2013; Rajan et al., 2017; Tang et al., 2017).

Se ha observado que uno de los mecanismos principales por los que trabaja la EMTr es por medio de la modulación de la actividad cortical a largo plazo, ya sea inhibiendo o excitando circuitos neuronales (Hoogendam et al., 2010). Esta excitación o inhibición depende de la frecuencia de estimulación. Es por eso por lo que dentro del rango de las frecuencias utilizadas para la EMTr se denominan en general sólo dos tipos de frecuencias: las frecuencias de estimulación bajas ($\leq 1\text{Hz}$) y las frecuencias de estimulación alta ($\geq 5\text{Hz}$) (Luber et al., 2007; Pascual-Leone & Tormos-Muñoz, 2008). La aplicación de frecuencias bajas sobre la corteza motora tiene un efecto inhibitor provocando una disminución en la amplitud del MEP, mientras que las frecuencias altas tienen un efecto excitador provocando un aumento en la amplitud del MEP (Chail et al., 2018; Luber et al., 2007). Se ha propuesto como mecanismo subyacente a los cambios en la excitabilidad cortical producidos por la EMTr, cambios en la modulación en la fuerza de las conexiones sinápticas, lo que se conoce como potenciación a largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés) y depresión a largo plazo (LTD, por sus siglas en inglés) (Huang et al., 2017). La LTP y LTD son los fenómenos que subyacen a la plasticidad que presentan las conexiones sinápticas y fueron descubiertas por los investigadores Bliss y Lomo en 1973 (Bliss & Lomo, 1973). La LTP consiste en el incremento de la fuerza sináptica expresada en la magnitud del potencial postsináptico excitador, este incremento puede durar por días, semanas o incluso meses. La LTP puede ser inducida experimentalmente por medio de una breve estimulación eléctrica con frecuencias altas (50-100 Hz) (Bear, Connors, & Paradiso, 2016). Por otro lado, la LTD es un fenómeno en el cual se observa un decremento en la fuerza de las sinapsis expresado en un decremento del potencial postsináptico excitador. Este decremento se puede inducir experimentalmente por medio de una breve estimulación eléctrica con frecuencia baja (1Hz) (Bear et al., 2016).

En este sentido, se ha observado que la EMTr de altas frecuencias induce LTP en cultivos de cortes hipocampales de ratón y en registros *in vivo* de gerbos anestesiados (Lenz et al., 2015; Vlachos et al., 2012; Wang, Wang & Scheich, 1996). Igual que los paradigmas clásicos de LTP, la EMTr aumenta la densidad de receptores ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y está mediada por la entrada de Ca^{2+} en los receptores ácido N-metil-D-aspartico (NMDA). El campo eléctrico inducido por la EMTr despolariza las neuronas pre y post-sinápticas, provocando en la pre-sinapsis la liberación de glutamato mientras que al despolarizar la post-sinapsis se activan canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje y se remueve el magnesio que bloquea la entrada de los receptores de NMDA. Lo anterior provoca un aumento en la síntesis de nuevos receptores AMPA que al acumularse en la membrana postsináptica promueven el aumento en la fuerza de las conexiones sinápticas (Chervyakov, Chernyavsky, Sinitsyn, & Piradov, 2015; Huang et al., 2017; Lenz et al., 2015; Medina-Fernández et al., 2018; A. Tang et al., 2017; Vlachos et al., 2012).

A pesar de que la LTP se ha visto como mecanismo subyacente de la EMTr de frecuencias altas (Lenz et al., 2015), recientemente se encontró que la EMTr de 10 Hz aplicada sobre rebanadas de cortes hipocampales también induce LTD sobre dendritas de las neuronas piramidales de la región CA1 del hipocampo que hacen sinapsis con interneuronas inhibitoras que liberan el neurotransmisor ácido gamma aminobutírico (GABA, por sus siglas en inglés) (Lenz et al., 2016). Al haber una disminución en la amplitud de las corrientes inhibitoras postsinápticas, se produce una disminución de la inhibición de los circuitos corticales generando como consecuencia un aumento en la excitabilidad en los circuitos neuronales (Funke & Benali, 2011; Lenz et al., 2016; Lenz & Vlachos, 2016).

Por otro lado, el estudio de las frecuencias bajas en la EMTr y su efecto en la plasticidad sináptica es escaso (Huang et al., 2017). Ya que la LTD se caracteriza por una disminución de la fuerza sináptica entre una terminal presináptica y una postsináptica, se ha especulado que la disminución observada en la amplitud del MEP provocada por frecuencias menores o iguales a 1Hz es debida a la inducción de procesos neurofisiológicos parecidos a la LTD (Chen et al., 1997). Asimismo, la disminución en la excitabilidad cortical probablemente producida por LTD en sinapsis excitadoras, podría explicar la disminución en la actividad metabólica que se observa cuando se aplica EMTr de 1Hz sobre la corteza prefrontal (Daskalakis & Chen, 2005; Speer et al., 2000).

Aparte de los mecanismos plásticos por los que ejerce efecto la EMTr, existe evidencia de que la EMTr también tiene un efecto terapéutico sobre la neuroquímica. Dentro de los efectos neuroquímicos se ha encontrado que la EMTr puede aumentar los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés), proteína relacionada con la plasticidad sináptica, la supervivencia y la regeneración celular, tanto en pacientes humanos como en roedores (Gersner et al., 2011; Luo et al., 2017; Niimi et al., 2016). También se ha observado que la EMTr pudiera tener un papel antioxidante sobre las neuronas (Medina-Fernández et al., 2018). Por último, uno de los efectos más interesantes que podría tener la EMTr es el aumento de neurogénesis en la zona subventricular de los ventrículos laterales y en la zona subgranular del giro dentado del hipocampo (Abbasnia et al., 2015; Chen et al., 2015; Feng et al., 2012; Guo, Lou, Han, Deng, & Huang, 2017; Liu et al., 2018; Luo et al., 2017; Ueyama et al., 2011; Wang et al., 2014).

Modelos Animales y Aplicaciones

El campo de estudio sobre los efectos y eficacia de la EMTr ha sido muy productivo en los últimos años. Sin embargo, el estudio de los mecanismos y las dinámicas neurofisiológicas temporales y espaciales que subyacen a la EMTr por medio de modelos animales es relativamente escaso en comparación con los ensayos que se han hecho en seres humanos. Los modelos animales son necesarios para entender varios de los fenómenos neurobiológicos que altera la EMTr a largo plazo que de otra manera no se podrían evaluar en sujetos humanos (Escribano et al., 2016; Estrada et al., 2016; Tang et al., 2017).

Entre los modelos animales que se han utilizado para el estudio de la EMTr y sus efectos sobre la conducta y los tejidos neuronales son la rata, el ratón, el gato, el cerdo y los primates no humanos (Escribano et al., 2016). Los modelos en rata y ratón siguen siendo hasta la fecha los más utilizados y estudiados, además de que ya hay estimuladores adaptados y protocolos efectivos (Estrada et al., 2016; Luft et al., 2001; Tang et al., 2016; Vahabzadeh-Hagh et al., 2012; Verdugo-Diaz et al., 2017; Zhang, Lu, Wang, Yun, & Zhou, 2019).

La EMTr ha tenido un largo alcance en el estudio de sus efectos terapéuticos sobre varios trastornos psicopatológicos y enfermedades neurológicas. La EMTr ha demostrado tener efectos terapéuticos en pacientes con trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo compulsivo, migraña, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, pacientes con derrame cerebral y epilepsia (Barker & Shields, 2017; Chail et al., 2018; Chen, Spencer, Weston, & Nolan, 2016; Chung & Mak, 2016; Dunlop et al., 2016; Hsu, Cheng, Liao, Lee, & Lin, 2012;

Ni & Chen, 2015; Rotenberg & Pascual-Leone, 2011; Somani & Kar, 2019). Sin embargo, hasta la fecha sólo ha sido aprobado por la FDA el uso de la EMTr como herramienta terapéutica para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (U.S. Food & Drug Administration, 2008), el trastorno obsesivo compulsivo (U.S. Food & Drug Administration, 2018) y para el tratamiento de la migraña, aunque este último utiliza EMT de pulsos simples (U.S. Food & Drug Administration, 2013).

3.2 Trastorno Depresivo Mayor

3.2.1 Definición

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la depresión es un trastorno mental que afecta en promedio al 14.6% de la población mundial alguna vez en su vida (Bromet et al., 2011). Se caracteriza por la presencia de sentimientos de tristeza, pérdida de placer o anhedonia, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración. Este trastorno mental dificulta considerablemente el desempeño en áreas importantes de nuestra vida como el trabajo o la escuela, llegando a la incapacidad de afrontar la vida diaria y en el peor de los casos puede llevar al suicidio (World Health Organization, 2020b).

La depresión debe ser diagnosticada por un profesional de la salud y tiene que cumplir con las especificaciones establecidas en los manuales de diagnóstico que estén reconocidos internacionalmente. Actualmente, los únicos manuales reconocidos a nivel mundial para poder diagnosticar la depresión son el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales quinta edición (DSM-5) de la Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association, 2020) y la Clasificación Internacional de Enfermedades 11.a revisión (CIE-11) de la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, 2020a).

De acuerdo con la CIE-11 el trastorno depresivo mayor se encuentra dentro de la sección 06 donde se describen los trastornos mentales, del comportamiento y del neurodesarrollo. Dentro de los trastornos del estado de ánimo se encuentran los trastornos depresivos. Los trastornos depresivos se caracterizan por la presencia de episodios depresivos mayores (World Health Organization, 2019b). Un episodio depresivo mayor está definido como “un período de estado de ánimo depresivo casi a diario o disminución del interés en las actividades durante al menos dos semanas, acompañado de otros síntomas como dificultad para concentrarse, sentimientos de

inutilidad o culpa excesiva o inapropiada, desesperanza, pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, cambios en el apetito o el sueño, agitación o enlentecimiento psicomotor, y energía reducida o fatiga” (World Health Organization, 2019a).

En el DSM-5 el trastorno de depresión está dentro de la sección de Trastornos depresivos bajo el nombre de trastorno de depresión mayor (TDM). Para poder diagnosticar este trastorno los síntomas deben haber estado presentes por lo menos dos semanas y además representar un cambio en el funcionamiento anterior de la persona. Cinco o más de los siguientes síntomas deben estar presentes durante este período mínimo de dos semanas (American Psychiatric Association, 2014):

1. Estado de ánimo deprimido (sentimientos de tristeza, vacío o sin esperanza) la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva o la observación de otras personas.
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días.
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso o disminución o aumento del apetito casi todos los días.
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días. Esto debe ser observable por otros y no sólo la sensación subjetiva de inquietud o enlentecimiento.
6. Fatiga o pérdida de la energía casi todos los días.
7. Sentimientos de inutilidad o de culpabilidad excesiva o inapropiada casi todos los días. Estos sentimientos no son simplemente el auto reproche o la culpa por estar enfermo.
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o de tomar decisiones, casi todos los días.
9. Pensamientos de muerte recurrentes y no sólo miedo a morir, ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

Dentro del criterio mínimo de cinco síntomas que deben presentarse, se menciona que entre estos 5, debe de estar al menos el estado de ánimo deprimido o la pérdida de interés o placer (American Psychiatric Association, 2014).

Es importante mencionar que el DSM-5 especifica que los síntomas causan en la persona un malestar clínicamente significativo o un deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento de la persona.

3.2.2 Epidemiología

La depresión es la primera causa mundial de discapacidad. Más de 300 millones de personas sufren depresión, lo que equivale al 4.4% de la población mundial. Otra cifra preocupante es que los trastornos depresivos tienen casi el doble de prevalencia en las mujeres (5.1%) que en los hombres (3.6%) a nivel mundial (World Health Organization, 2017, 2020b).

En México, el 4.2% de la población sufre algún trastorno depresivo (World Health Organization, 2017). Al observar las cifras por sexo, en México el 10.4% de las mujeres padecen depresión en comparación con el 5.4% de hombres (Rafful et al., 2012). Asimismo, la depresión es la primera causa de discapacidad para las mujeres en México y la novena para los hombres (González-Pier et al., 2007).

La depresión no es sólo un problema de salud, sino que además constituye un factor importante que puede afectar la economía de un país. Menos del 20% de los mexicanos que presentan un trastorno afectivo buscan algún tipo de ayuda y se estima que los que sí lo hacen tardan hasta 14 años en llegar a un tratamiento especializado (Berenzon et al., 2013; Medina-Mora et al., 2005). La falta de tratamiento aumenta la carga emocional cotidiana y el descontento social, además de incrementar los costos para restablecer la salud mental y afectar la productividad (González-Forteza et al., 2019). Las personas con depresión pierden hasta 2.7 días de trabajo más que las personas que padecen una enfermedad crónica (Lara Muñoz et al., 2007). En un estudio reciente se evaluó la presencia de síntomas depresivos en más de cien mil estudiantes de la educación media superior y superior en la ciudad de México, y se encontró que la prevalencia de trastorno depresivo mayor era del 16% (González-Forteza et al., 2019). Lo anterior resulta alarmante dadas las cifras mucho más bajas a nivel mundial y nacional, además de que afecta el rendimiento escolar y puede aumentar la deserción escolar y por lo tanto impactar negativamente tanto en sus posibilidades en el mercado laboral como pérdidas económicas y sociales para el país.

3.2.3 Enfermedades y trastornos relacionados con depresión

La depresión tiene una relación muy importante y preocupante con las enfermedades físicas crónicas. Entre el 9.3% y el 23% de las personas en todo el mundo que padecen una enfermedad

física crónica como diabetes, asma o artritis padecen al mismo tiempo de un trastorno depresivo (Berenzon et al., 2013; Moussavi et al., 2007). Las personas que padecen de diabetes tienen el doble de riesgo de sufrir depresión que las personas que no tienen esta condición. El riesgo aumenta al triple para las personas con obesidad o asma y crece cinco veces el riesgo cuando las personas sufren de dolores crónicos (Aguilar-Gaxiola & Gullotta, 2008; Berenzon et al., 2013). Por otro lado, las personas con depresión tienen 58%, 60% y 42% más riesgo de padecer obesidad diabetes e hipertensión respectivamente que personas sin el trastorno (Penninx et al., 2013). Asimismo, las personas con depresión tienen 66%, 34% y 29% más riesgo de desarrollar Alzheimer, presentar un accidente cerebrovascular y desarrollar cáncer respectivamente (Penninx et al., 2013). Por último, el riesgo de padecer una enfermedad cardíaca aumenta un 80%, es decir casi el doble que en personas sin depresión (Otte et al., 2016; Penninx et al., 2013).

Dentro de los trastornos mentales, la depresión tiene una alta comorbilidad con los trastornos de ansiedad y el consumo de sustancias adictivas (Caraveo-Anduaga, 2009). En la población adulta con trastorno depresivo mayor alrededor de la mitad es diagnosticada para uno o más trastornos de ansiedad; esta relación varía entre el 25% y 50% de adolescentes con depresión (Bittner et al., 2004; Secretaría de Salud, 2017). En México alrededor del 31.5% de las personas diagnosticadas con un trastorno de sustancias adictivas ya sea alcohol u otras drogas presentan al mismo tiempo un trastorno afectivo. En el caso de presentar abuso o dependencia a sustancias ilícitas la comorbilidad aumenta a más del 56% (Medina-Mora et al., 2009).

3.2.4 Etiología

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una afección que resulta de muchos factores tanto ambientales como genéticos, así como la interacción de estos. El TDM tiene una heredabilidad de aproximadamente el 35%, en otras palabras, el 35% de la varianza observada en el TDM es explicado por factores genéticos; además, los familiares de primer grado de pacientes con TDM tienen el triple de riesgo de desarrollar TDM (Otte et al., 2016). Entre los factores ambientales que contribuyen de manera importante al riesgo de padecer TDM son la falta de apoyo social y un estatus socioeconómico bajo (King et al., 2008; Otte et al., 2016). Igualmente se ha observado que ciertos eventos adversos o estresantes en la infancia como abuso físico o sexual, negligencia psicológica, exposición a violencia doméstica y separación temprana o muerte de algún padre suelen anteceder la aparición de TDM en edades tardías, incluso se ha advertido una especie de

relación dosis-respuesta en donde a mayor número de eventos adversos y mayor severidad de éstos, hay una mayor cronicidad y severidad de TDM (Li et al., 2016; Otte et al., 2016).

El estrés crónico físico y psicosocial influye también en la aparición del TDM (Hughes et al., 2016; Rein et al., 2019; Slavich & Irwin, 2014). El eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (eje HPA) es el sistema encargado de regular la respuesta fisiológica al estrés y ha sido estudiado de manera extensa como uno de los mecanismos neurobiológicos involucrados en el desarrollo y progresión patológica de la depresión (ver referencias en Pariante & Lightman, 2008; Rein et al., 2019; Stetler & Miller, 2011). Los pacientes con depresión suelen presentar alteraciones en el eje HPA, donde se observa una resistencia a los glucocorticoides. Esto se observa con la prueba de supresión a dexametasona, la cual al ser inyectada debería promover una disminución en los niveles de cortisol o ACTH en la sangre; sin embargo, en pacientes con TDM no se observa dicha disminución (Ising et al., 2007; Modell et al., 1997; Rybakowski & Twardowska, 1999; Sher et al., 2013). Lo anterior ha sido explicado por la probable desregulación del eje HPA donde la retroalimentación negativa de éste deja de funcionar adecuadamente (Ladd, Huot, Thirivikraman, Nemeroff, & Plotsky, 2004; Mizoguchi, Ishige, Aburada, & Tabira, 2003; Rein et al., 2019).

Otro de los aspectos más estudiados en la neurobiología de la depresión es la hipótesis monoaminérgica, la cual postula una deficiencia en los sistemas de neurotransmisión monoaminérgicos, es decir serotonina, noradrenalina y dopamina (Otte et al., 2016; Schildkraut, 1965). Esta hipótesis se generó a raíz de varios reportes donde pacientes con hipertensión desarrollaban depresión cuando eran tratados con reserpina que es un fármaco que disminuye las reservas de catecolaminas y serotonina en el sistema nervioso central y tejidos periféricos (Cosci & Chouinard, 2019; Schildkraut, 1965). En la actualidad los fármacos antidepresivos que se prescriben para tratar a los pacientes con TDM actúan principalmente sobre los sistemas monoaminérgicos del cerebro, entre ellos se encuentran los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés), los inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina (SNRI), los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAOIs, por sus siglas en inglés), los antidepresivos tricíclicos y en menor medida antipsicóticos atípicos como el bupropión que actúa sobre la dopamina (Cosci & Chouinard, 2019). Sin embargo, la hipótesis monoaminérgica de la depresión ha sido criticada de ser incompleta y simplista (Baumeister, Hawkins, & Uzelac, 2003; Otte et al., 2016). Se ha demostrado mediante meta-análisis que las diferencias en la respuesta entre pacientes placebo y pacientes tratados con antidepresivos suelen ser muy

pequeñas y apenas estadísticamente significativas cuando los síntomas depresivos son leves o moderados (Ioannidis, 2008). Además, varios antidepresivos como los SSRI suelen tener efecto de 10-14 días después de iniciado el tratamiento por lo que se ha propuesto que existe otro tipo de mecanismos a largo plazo por lo que su influencia en los sistemas monoaminérgicos puede ser de poca importancia para el efecto antidepresivo (Hindmarch, 2001; Otte et al., 2016).

En la investigación del desarrollo de la depresión y su fisiopatología se han logrado integrar la relación entre el papel del eje HPA y la deficiencia monoaminérgica por medio de la respuesta inflamatoria del sistema inmune (Hughes et al., 2016; Konsman, 2019; Leonard, 2018; Maes, 1995; Moylan et al., 2013; Slavich & Irwin, 2014; Smith, 1991). En respuesta a una amenaza o estímulo estresante el eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenocortical se estimula iniciando con la liberación de CRH (hormona liberadora de corticotropina) del hipotálamo, la cual activa la liberación de ACTH (hormona adrenocorticotropa) en la pituitaria y ésta a su vez activa la liberación de cortisol por las glándulas suprarrenales (Bear et al., 2016a; Rein et al., 2019). Al estar frente a una amenaza o exposición ya sea un estímulo o evento psicosociológico y físicamente estresante, el eje HPA se activa en conjunto con el sistema autónomo simpático aumentando los niveles de cortisol y catecolaminas para hacer frente o huir del estrés (Bear et al., 2016a; Miller et al., 2009). El cortisol y la noradrenalina por medio del receptor a glucocorticoides (GR) y el receptor beta adrenérgico respectivamente, disminuyen la producción de citoquinas proinflamatorias como la interleukina-12 (IL-12) que son moléculas que median la respuesta inflamatoria del sistema inmune (Elenkov et al., 1996; Hughes et al., 2016). Al disminuir específicamente citoquinas que promueven la respuesta inflamatoria del sistema inmune, el cuerpo tiene mayor capacidad de responder adecuadamente ante las demandas del ambiente evitando conductas pasivas y de aletargamiento provocadas por el sistema inmune en respuesta a una enfermedad, la llamada *sickness behavior* (Hart, 1988; Konsman, 2019; Konsman et al., 2002). Sin embargo, la exposición crónica al estrés psicosocial y físico en combinación con una predisposición genética y/o la exposición a eventos estresantes a edad temprana promueven la desregulación del eje HPA y del sistema simpático (Lowrance et al., 2016; Won & Kim, 2016). Al tener niveles elevados constantes de cortisol y catecolaminas, los receptores se internalizan o se modifica su conformación molecular de manera que su efecto supresor de la respuesta inflamatoria resulta alterado (Bawa-Khalife et al., 2007; Hughes et al., 2016; Pace et al., 2007). Los niveles de citoquinas como la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 1 beta (IL-1 β), el factor de necrosis tumoral

alfa (TNF- α) y el interferón gamma (IFN γ) se observan elevados en muestras de sangre de pacientes depresivos (Dahl et al., 2014; Goldsmith, Rapaport, & Miller, 2016; Liu, Ho, & Mak, 2012).

Las citoquinas también pueden disminuir la disponibilidad del triptófano, aminoácido necesario para producir serotonina en los núcleos del Raphé. El triptófano es secuestrado y metabolizado por una enzima llamada indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) que es activada por citoquinas proinflamatorias y a la larga produciendo metabolitos como el ácido quinolínico, el cual al ser un potente agonista de receptores NMDA aumenta la entrada de calcio en las neuronas provocando excitotoxicidad de éstas (Leonard, 2018; Moylan et al., 2013). La inflamación y el estrés crónico no sólo provocan la disminución indirecta de serotonina y la excitotoxicidad de las neuronas, sino que también pueden disminuir la plasticidad cerebral y la neurogénesis hipocampal (Hughes et al., 2016; Kohman & Rhodes, 2013; Zhang, Yao, & Hashimoto, 2016). Las citoquinas proinflamatorias como la IL-1beta disminuyen los niveles de BDNF (Barrientos et al., 2003), un factor de crecimiento que promueve la sinaptogénesis, la sobrevivencia, regeneración, plasticidad sináptica, y neurogénesis específicamente en el hipocampo, que es una de las regiones cerebrales más afectadas por la depresión (Binder, 2007; Otte et al., 2016). En el hipocampo, pacientes con depresión presentan un menor volumen en comparación con controles (Otte et al., 2016). El hipocampo junto con la corteza prefrontal también está implicado en la retroalimentación negativa del eje HPA (Ladd et al., 2004; Mizoguchi et al., 2003; Otte et al., 2016; Rein et al., 2019). Igualmente se ha observado una disminución en la expresión de BDNF en tejido hipocampal y corteza prefrontal de cerebros *post mortem* en víctimas de suicidio (Karege et al., 2005).

A pesar de que no hay una imagen completa de cómo se interrelacionan estos sistemas y en qué medida explican la sintomatología y otros correlatos neurobiológicos encontrados en la depresión, cada vez existen más evidencias de su etiología. Los descubrimientos recientes han dado cuenta de cómo eventos adversos y estresantes en la infancia y en la adultez junto con una predisposición genética promueven un estado constante de inflamación crónica y desregulación del eje HPA. Esto tiene como consecuencia un impacto negativo sobre los sistemas monoaminérgicos, la plasticidad cerebral, los niveles de estrés oxidativo y la excitotoxicidad generada que a la larga dan como resultado el desarrollo de depresión y que al no tratarse adecuadamente generan un estado de depresión crónica y mayor riesgo de adquirir enfermedades

neurodegenerativas, enfermedades crónicas y enfermedades del corazón (Otte et al., 2016; Penninx et al., 2013).

3.2.5 Modelos Animales de Depresión

Fundamentos y Validez de los modelos animales

En la investigación científica, un modelo es la representación de un sistema complejo por otro sistema que se asume que es más simple y que tiene varias propiedades similares a las propiedades de interés en el sistema complejo original (Rosenblueth & Wiener, 1945). Similitudes anatómicas y fisiológicas entre humanos y otros animales han permitido la comprensión e investigación de muchos mecanismos biológicos y posibles tratamientos terapéuticos para distintas patologías del ser humano (Barré-Sinoussi & Montagutelli, 2015). En este sentido, un modelo animal es definido como cualquier preparación experimental diseñada con el propósito de estudiar una condición específica de una especie animal en la misma especie o en diferentes especies (Geyer & Markou, 1995). Generalmente estas preparaciones experimentales sirven para imitar una condición humana normal o patológica en otra especie animal (Geyer & Markou, 1995). Otro aspecto fundamental que se debe considerar al evaluar, desarrollar o trabajar con un modelo animal, es que un modelo siempre será solo una representación de una parte del objeto o fenómeno de interés, además de que a menudo se necesita un conjunto de modelos para dar cuenta de las diversas características y dimensiones del fenómeno de interés (Acevedo-Díaz et al., 2017).

Dentro de las neurociencias, los modelos animales han tenido un papel central para el entendimiento y descubrimiento de los procesos y los mecanismos que subyacen a la conducta normal y anormal (Barré-Sinoussi & Montagutelli, 2015; Hoffman, 2016a; Markou et al., 2009; Nestler & Hyman, 2010; Porges, 2006; Preuss, 2000). Van der Staay (2006) define a los modelos animales utilizados en las neurociencias de la siguiente manera:

An animal model with biological and/or clinical relevance in the behavioral neurosciences is a living organism used to study brain–behavior relations under controlled conditions, with the final goal to gain insight into, and to enable predictions about, these relations in humans and/or a species other than the one studied, or in the same species under conditions different from those under which the study was performed. (van der Staay, 2006, pp. 133–134)

Cuando se desarrolla y evalúa un modelo animal es importante determinar el propósito de dicho modelo, ya que el propósito delimitará los criterios que se deberán tomar en cuenta al validar ese modelo animal (Geyer & Markou, 1995). Con respecto a los trastornos neuropsiquiátricos, los principales propósitos de los modelos animales son:

- Conocer los mecanismos y procesos que subyacen a la conducta normal y anormal para poder dilucidar las relaciones entre la conducta y el cerebro, tomando en cuenta la variabilidad de manifestaciones que se dan entre los individuos y a lo largo de las diferentes etapas del desarrollo (Barré-Sinoussi & Montagutelli, 2015; Gallagher & Rapp, 1997; van der Staay et al., 2009).
- Trasladar los conocimientos adquiridos de lo preclínico a lo clínico y viceversa a través de: la identificación de nuevas estrategias mecanismos y lugares de acción de agentes farmacológicos; y a través de la evaluación y valoración de los efectos y los riesgos de nuevos y actuales tratamientos y compuestos que supongan un impacto benéfico en las funciones cerebrales (Markou et al., 2009; McArthur & Borsini, 2006; van der Staay et al., 2009).

En la investigación experimental se conoce como validez “el grado de certeza que se tiene al afirmar que la variable independiente realmente influyó en la variable dependiente” (Coolican, 2005, p. 55). De acuerdo con Hoffman (2016) la validez de un modelo animal puede ser definida como la capacidad que tiene el modelo de representar o generar medidas pertinentes de acuerdo con la condición o el desorden que se supone que quiere modelar. El grado de validez de un modelo animal proporcionará la confianza, seguridad e importancia que le atribuiremos a las hipótesis y predicciones generadas por ese modelo (Hoffman, 2016b). Para determinar la validez de un modelo animal se deben tomar en cuenta los diferentes tipos de validez (Czéh et al., 2016; Geyer & Markou, 1995; Hoffman, 2016; van der Staay, 2006; van der Staay et al., 2009; Willner, 1984). A continuación, se presentan las definiciones de los diferentes tipos de validez:

- Validez interna

La validez interna se refiere a la consistencia calidad y control que se tiene al evaluar el modelo animal y sacar mediciones de éste (van der Staay et al., 2009). Se debe de observar y tener la seguridad de que los efectos en la variable dependiente sean causados estrictamente por la manipulación experimental de la variable independiente evitando y controlando cualquier efecto

posible de variables confusas y no relacionadas, así como errores o procedimientos estadísticos no apropiados (Coolican, 2005).

- Validez externa

La validez externa es la capacidad de generalización de los efectos de una manipulación experimental (o modelo animal) a otras poblaciones y contextos diferentes (Coolican, 2005). Esta capacidad de generalización se refiere a la capacidad de poder reproducir los efectos y características clave más relevantes que tiene un modelo animal hacia nuevas y diferentes condiciones tales como diferentes especies, diferentes laboratorios y en última instancia la vida humana (Hoffman, 2016b; van der Staay et al., 2009).

- Validez de constructo

En la investigación experimental, un constructo hipotético es una entidad teórica que funciona como una explicación de los efectos observados por cierto fenómeno específico; la validez de un constructo cambia a medida que se sustenta o refuta éste con la evidencia obtenida en la investigación (Coolican, 2005). En los modelos animales, la validez de constructo se refiere a los mecanismos y procesos neurofisiológicos y conductuales que subyacen al modelo y el grado de similitud que presentan éstos respecto a los mecanismos y procesos neurofisiológicos y conductuales que subyacen en la condición en el humano que se supone está siendo modelada (Nestler & Hyman, 2010). Las concepciones o supuestos de lo que se supone que una prueba conductual está midiendo o un modelo animal está emulando cambian constantemente dependiendo de las modificaciones que se vayan haciendo a las teorías científicas o constructos teóricos que los sustentan (Geyer & Markou, 1995).

- Validez etiológica

Este concepto introducido por Geyer y Markou (1995) examina las hipótesis que se tienen acerca de la etiología o causas de una enfermedad y se espera que éstas sean idénticas en el modelo animal, es decir que la etiología de los cambios conductuales observados en el modelo animal sean los mismos a la etiología de la enfermedad o trastorno neuropsiquiátrico que se supone está modelando (Czéh et al., 2016; Hoffman, 2016b). Es importante considerar este tipo de validez sobre todo cuando se investigan factores de riesgo genéticos o ambientales asociados al trastorno de interés (Hoffman, 2016b).

- Validez predictiva

La validez predictiva evalúa el nivel de desempeño que un modelo animal tiene al ser sometido a una manipulación experimental controlada y definida (variable independiente), y el grado en que esta respuesta correlaciona o puede predecir la respuesta que se da en la condición humana que se está modelando cuando esta condición o fenómeno humano es sometido a esa misma manipulación (Denayer et al., 2014; Geyer & Markou, 1995; van der Staay et al., 2009; Willner, 1991). Este tipo de validez es necesaria para el descubrimiento y uso de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos que se supone tienen un efecto terapéutico tanto en el modelo animal como en la condición humana que se está modelando (Markou et al., 2009; McArthur & Borsini, 2006; Nestler & Hyman, 2010).

- Validez de apariencia

La validez de cara (*face validity* en inglés) se refiere al grado de similitud desde un punto de vista fenomenológico entre los cambios conductuales observados en el modelo animal y los cambios conductuales y síntomas que afectan al paciente humano con el trastorno neuropsiquiátrico que se supone está representando el modelo animal (Hoffman, 2016b). Este tipo de validez no es necesaria ni suficiente para establecer un modelo animal (Hoffman, 2016b; McArthur & Borsini, 2006; Willner, 1991), ya que es muy poco probable que un modelo animal simule de manera precisa las características observables de un trastorno neuropsiquiátrico (Denayer et al., 2014; Hoffman, 2016b; McArthur & Borsini, 2006; Nestler & Hyman, 2010).

Como último aspecto importante, a la hora de desarrollar evaluar o trabajar usando cualquier modelo animal, es fundamental tomar en cuenta la confiabilidad. La confiabilidad se refiere al “grado en que los hallazgos o mediciones pueden repetirse con resultados similares” (Coolican, 2005, p. 34). Tanto los fenómenos observables relevantes del modelo animal como los efectos de manipulaciones específicas deben de poderse repetir en otros laboratorios y en el mismo laboratorio de manera consistente usando las mismas condiciones o al menos condiciones equivalentes (Coolican, 2005; Geyer & Markou, 1995; Hoffman, 2016b; van der Staay et al., 2009).

Modelos Animales de Depresión

A continuación se presenta una tabla con los modelos animales utilizados para el estudio del TDM en la investigación experimental de acuerdo a la clasificación de Hoffman (2016a) y Czéh, Fuchs, Wiborg, y Simon (2016):

Tabla 1.
Modelos animales de depresión

<i>Modelo</i>	<i>Descripción</i>	<i>Implementación</i>	<i>Validez</i>
<i>Modelo farmacológico</i>	Generalmente se hacen manipulaciones farmacológicas para inducir en el modelo animal conductas análogas a los síntomas del TDM. En la mayoría de estos modelos la manipulación farmacológica involucra la disrupción de los sistemas de neurotransmisión monoaminérgica (Czéh et al., 2016; Schildkraut, 1965).	Una de las manipulaciones más frecuentes es en roedores. Se induce en el roedor la abstinencia a un psicoestimulante como anfetaminas o cocaína (Barr & Markou, 2005; Czéh et al., 2016; Hoffman, 2016a).	Este modelo, aunque puede tener algo de validez etiológica y de apariencia es poco probable que tengan alguna validez predictiva además de que su validez de constructo es cuestionable (Czéh et al., 2016).
<i>Modelo de lesión</i>	Se lesiona un área del cerebro que produzca conductas y cambios neurobiológicos parecidos a los observados en pacientes depresivos. Una hipótesis propuesta es que las alteraciones conductuales observadas en este modelo son resultado de alteraciones en los circuitos de regiones límbicas como el hipocampo y la amígdala, que de hecho son las mismas regiones que presentan alteraciones en los pacientes con TDM (Czéh et al., 2016; Price & Drevets, 2012).	Es un modelo de intervención quirúrgica en roedores donde se extirpa bilateralmente los bulbos olfatorios. A esta intervención se le llama bulbectomía bilateral olfatoria (OBX, por sus siglas en inglés). Esta extracción induce cambios en los sistemas inmune, endocrino y de neurotransmisión que se asemejan a los síntomas observados en los pacientes con trastorno depresivo mayor (Hendriksen et al., 2015; Song & Leonard, 2005; van Riezen et al., 1976).	Se considera que este modelo carece de validez de constructo y etiológica (Czéh et al., 2016).
<i>Modelos genéticos</i>	Los modelos de ratón genéticamente modificados posibilitan la manipulación experimental de poder silenciar o sobre expresar genes específicos que se han relacionado con la fisiopatología y patogénesis de la depresión y su tratamiento (Barkus, 2013;	Basados en la teoría monoaminérgica de la depresión, se han generado modelos <i>knockout</i> de ratón, donde se interrumpe la expresión del gen que codifica para el receptor 5-HT1A o para el transportador de noradrenalina. También se han generado ratones transgénicos	A pesar de la supuesta validez etiológica y de constructo, estos modelos suelen tener una validez de apariencia y predictiva limitada (Czéh et al., 2016).

	Czéh et al., 2016; Hoffman, 2016a).	que simulen alteraciones en el sistema de respuesta al estrés, el eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (Barkus, 2013)	
<i>Modelos animales basados en selección artificial</i>	Consiste en seleccionar individuos de acuerdo con caracteres específicos de interés para después reproducirlos a lo largo de diferentes generaciones hasta producir estirpes endogámicas que muestren alteraciones fisiológicas o conductuales específicas (Czéh et al., 2016; Hoffman, 2016a). Estas cepas endogámicas fueron seleccionadas por ciertas conductas y alteraciones neuroquímicas hormonales y fisiológicas similares a las reportadas en pacientes con trastornos depresivos.	Como ejemplos se encuentran las ratas Wistar-Kyoto (Will et al., 2003) y las ratas de la Línea Flinders Sensitiva o FSL (Overstreet & Wegener, 2013).	Este tipo de selección artificial experimental ha demostrado tener una buena validez aparente y en algunos casos una validez predictiva ya que se ha demostrado eficacia de fármacos antidepressivos en la cepa de ratas FSL (Hoffman, 2016a; Overstreet et al., 2005; Overstreet & Wegener, 2013). Sin embargo, su validez etiológica y de constructo son dudosas (Czéh et al., 2016).
<i>Modelos de la interacción entre genes y el ambiente</i>	En este tipo de modelos Hoffman (2016a) menciona la importancia de la predisposición genética de un individuo y su interacción con ciertos factores específicos del ambiente y cómo estos dos juegan un papel central en la patogénesis de una enfermedad mental.	Estos modelos animales generalmente examinan los efectos del estrés en etapas tempranas o adultas sobre modelos de ratón genéticamente modificados o líneas de roedores endogámicos vulnerables que presentan rasgos conductuales y neuroquímicos tipo depresivos. También pueden tener como objetivo identificar los factores ambientales como el enriquecimiento ambiental o la interacción social que reduzcan o reviertan el impacto de factores de riesgo genético (Enkel, Spanagel, Vollmayr, & Schneider, 2010; Hoffman, 2016a; Klengel & Binder, 2013; Musazzi et al., 2010).	Tiene validez etiológica ya que se relaciona con el modelo de diátesis-estrés, el cual ha sido propuesto para explicar el desarrollo de varios trastornos mentales como la esquizofrenia y la depresión (Broerman, 2017).
<i>Desesperanza aprendida</i>	Este modelo representa un fenómeno originalmente descrito y descubierto en perros por Overmeier y Seligman en los años sesenta	Generalmente se realiza en modelo de roedor. Comienza con dos sujetos, los cuales de manera separada serán expuestos a un mismo choque	Este modelo tiene muy buena validez de constructo predictiva y de apariencia (Czéh et

	<p>(Overmier & Seligman, 1967). La desesperanza aprendida está relacionada a una teoría cognitiva de la depresión (Vollmayr & Gass, 2013), la cual postula que el estrés ambiental impredecible e incontrolable tiene un papel central en la fisiopatología de los síntomas de la depresión (Hoffman, 2016a).</p>	<p>eléctrico con la misma intensidad, duración y patrón de disparo. La diferencia radica en que uno de los sujetos puede detener el choque eléctrico por medio de alguna conducta operante, de esta forma uno de los animales tiene control sobre el choque eléctrico y el otro no. El sujeto que no puede controlar la terminación del estímulo aversivo recibe el choque eléctrico de forma incontrolada impredecible e inescapable. En pruebas subsecuentes donde el roedor ahora puede escapar y terminar la administración del mismo estímulo aversivo, éste desarrolla una incapacidad para escapar del estímulo (Hoffman, 2016a; Willner, 1986).</p>	<p>al., 2016; Pryce et al., 2011).</p>
<p><i>Estrés a edad temprana</i></p>	<p>Estos modelos fueron introducidos para el estudio de la etiología de la depresión gracias a las investigaciones hechas en roedores (Levine, 1957, 1967; Weininger, 1953) y en primates no humanos (Harlow & Zimmermann, 1959). Hoy en día diferentes estudios epidemiológicos han encontrado que el haber sido expuesto a experiencias negativas a edad temprana aumenta significativamente el riesgo a desarrollar un trastorno afectivo en etapas posteriores de la vida como la edad adulta (Czeh et al., 2016; Heim & Binder, 2012; Heim et al., 2010; Lanius et al., 2010).</p>	<p>Dentro de los modelos animales encontramos la exposición a estresores prenatales, donde una madre gestante es expuesta a diferentes estresores como ruido o restricción de movimiento, lo que genera alteraciones en sus crías que se expresan en la edad adulta como actividad anormal del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal y conductas tipo ansiosas y tipo depresivas (Hoffman, 2016a). Por otro lado, se encuentran los modelos de separación materna, los cuales consisten en separar a las crías de las madres durante las primeras dos semanas posnatales. Estos periodos de separación pueden variar desde unas horas al día hasta la completa separación de las crías, las cuales son alojadas en un cuarto distinto y alimentadas con leche materna substituta (Hoffman, 2016a; Melo et al., 2009; Pryce et al., 2005).</p>	<p>Estos modelos han sido cuestionados como modelos robustos de depresión (Czeh et al., 2016; Schmidt et al., 2011). Además, estos modelos proveen más información de cómo las experiencias tempranas pueden alterar y programar los sistemas de respuesta de estrés más que a los mecanismos y la etiología de la depresión (Hoffman, 2016a; Kaffman & Meaney, 2007).</p>

<i>Estrés social</i>	<p>Se ha mostrado una clara relación entre el estrés social y el desarrollo de síntomas depresivos (Hoffman, 2016a; Slavich & Irwin, 2014). Los modelos animales que investigan los efectos del estrés social como factor importante en el desarrollo de la depresión utilizan roedores (Czéh et al., 2016; Hoffman, 2016a).</p>	<p>Estos modelos consisten en exponer a un individuo generalmente macho ante situaciones de conflicto ante otro macho. Este tipo de estrés se le conoce como modelo de estrés de derrota social, en el cual se utiliza un protocolo conocido como paradigma de residente-intruso (Czéh et al., 2016). La manipulación experimental consiste en colocar al macho intruso en la caja habitación de otro roedor macho que es el residente. Este contacto resulta en una agresión de parte del residente hacia el intruso siendo este último sometido. El conflicto social puede ser limitado poniendo una barrera entre el intruso y el residente para evitar un daño físico. Si el intruso es expuesto al residente una sola vez, el estrés social se considera agudo y si el contacto se da más de una ocasión que puede variar desde días a semanas, el estrés se considera crónico (Czéh et al., 2016; Hoffman, 2016a; Hollis & Kabbaj, 2014), aunque existen diferentes protocolos con diferentes duraciones de estrés crónico los cuales generan diferentes efectos conductuales, respuestas fisiológicas y cambios neuroquímicos (ver la revisión de Hollis & Kabbaj, 2014)</p>	<p>El macho intruso suele generar de manera estable una posición de subordinado donde muestra alteraciones neuroquímicas y conductuales parecidas a pacientes depresivos, además de que estas alteraciones pueden ser revertidas con tratamiento antidepresivo. Por lo anterior, este modelo presenta buena validez de apariencia y algo de validez predictiva aunque se han observado resultados inconsistentes entre especies (Slattery & Cryan, 2014).</p>
<i>Estrés crónico en adultos</i>	<p>El estrés crónico al igual que los modelos de desesperanza aprendida, de estrés a edad temprana y de estrés social, forma parte de lo que se conoce como la hipótesis del estado de ánimo, la cual ha sido aceptada como un factor de riesgo muy importante para el desarrollo del</p>	<p>Estos modelos consisten en la exposición ya sea de un solo estresor o de varios estresores por un periodo determinado y de una manera continua. Dentro del modelo de estrés crónico con un solo estresor el animal es expuesto de manera diaria y por un periodo prolongado a un solo tipo de estresor. Este estresor suele ser la restricción de</p>	<p>Este modelo presenta validez etiológica, buena validez de apariencia, de constructo, predictiva y externa (Antoniuk et al., 2019; Czéh et al., 2016; Willner, 1997, 2017).</p>

	trastorno depresivo mayor (Czéh et al., 2016; Gold, 2015).	movimiento. Por otro lado, el estrés moderado crónico impredecible (CUMS por sus siglas en inglés) es un modelo en el cual los animales (generalmente ratones o ratas) son expuestos a diferentes estresores de intensidad moderada a lo largo de un periodo determinado. Los estresores suelen ser presentados de manera continua uno a dos estresores por día de forma impredecible. Después de realizar esta exposición prolongada los animales presentan cambios conductuales, neuroendocrinos, inmunológicos y estructurales que son consistentes con los cambios y alteraciones reportados en pacientes con depresión (Antoniuk et al., 2019; Hill et al., 2012; Hoffman, 2016a; Willner, 2017).	
--	--	--	--

3.2.6 Modelo de Estrés Crónico Impredecible

Dentro de los modelos animales de los trastornos neuropsiquiátricos, la elección de la variable independiente va a depender en gran medida de las hipótesis y evidencia generada acerca de la etiología del trastorno a estudiar (Hoffman, 2016b). Al ser el estrés un factor muy importante en el desarrollo de la depresión (Glahn et al., 2016; Kaltenboeck & Harmer, 2018; Otte et al., 2016; Slavich & Irwin, 2014) el modelo de estrés crónico impredecible ha sido uno de los modelos de elección para estudiar este trastorno ya que ha logrado demostrar a lo largo de los años su validez consistente no sólo de tipo etiológica sino que además presenta una muy buena validez de apariencia, de constructo, predictiva y externa (Antoniuk et al., 2019; Czéh et al., 2016; Willner, 1997, 2017).

El modelo fue desarrollado inicialmente por Katz y Hersh (1981; Katz, 1982). Estos investigadores observaron niveles basales elevados de corticosterona y una reducción en la preferencia por una solución dulce. Estas observaciones demostraron que la exposición crónica (3

semanas) e impredecible a estímulos estresantes generaba alteraciones importantes en el eje HPA y en el sistema de recompensa. Sin embargo, los estresores utilizados en estos estudios fueron demasiado aversivos y poco realistas por lo que Willner modificó el modelo, usando estresores de intensidad moderada durante un periodo más prolongado (5-9 semanas) (Papp et al., 1991; Willner et al., 1987).

El modelo de Estrés Crónico Impredecible (CUMS, por sus siglas en inglés) induce cambios significativos duraderos en el animal análogos a los cambios observados en los pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor, tales como patrones de sueño alterados, pérdida de peso, actividad locomotora disminuida o agitación, actividad elevada del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, disminución del efecto inhibitor del hipocampo sobre la actividad del eje HPA, disminución en la expresión de neurotrofinas en el hipocampo, disminución del volumen del hipocampo, aumento en la expresión de citocinas proinflamatorias así como alteraciones en los sistemas de neurotransmisión noradrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos (Czéh et al., 2016; Hill et al., 2012; Lee & Han, 2019; Willner, 2017). Además, una de las conductas tipo depresivas más importantes que induce este modelo es la conducta tipo-anhedónica que se observa en la prueba de preferencia a sacarosa, aunque también se han encontrado otros correlatos conductuales que demuestran este déficit en el circuito de recompensa como la prueba de preferencia de lugar y los protocolos de autoestimulación intracraneal en ratas (Czéh et al., 2016; Wiborg, 2013; Willner, 2005, 2017). Por último, el tratamiento crónico con fármacos antidepresivos revierte las conductas tipo-anhedónicas inducidas además de que estabilizan el eje HPA y disminuyen la expresión de citocinas proinflamatorias (Kaltenboeck & Harmer, 2018; Slavich & Irwin, 2014; Villas Boas et al., 2019; Zunszain et al., 2011). Por todo lo anterior, el modelo de CUMS es un modelo animal ideal para seguir estudiando experimentalmente la depresión, así como los efectos de nuevos tratamientos antidepresivos y los cambios y mecanismos producidos por éstos (Willner, 2017).

3.3 Estimulación Magnética Transcraneal y Depresión

3.3.1 Depresión Resistente al Tratamiento Farmacológico

La Depresión Resistente al Tratamiento (DRT) es definida como una respuesta inadecuada a un fármaco antidepresivo administrado por un periodo y dosis adecuada en un paciente diagnosticado con trastorno depresivo mayor (Fava, 2003; Nemeroff, 2007; Otte et al., 2016).

Dentro de la población de personas diagnosticadas con TDM, cuando éstas pasan por el primer tratamiento farmacológico antidepresivo el 53% no responden al tratamiento y el 72% de pacientes no logran la remisión completa de los síntomas (Nemeroff, 2007; Trivedi et al., 2006).

La DRT es una enfermedad mucho más incapacitante y costosa que el TDM debido al aumento en la búsqueda y opciones de tratamiento en el sector de salud tanto general como psiquiátrica; además, se ha reportado que estos pacientes tienen el doble de riesgo de ser hospitalizados en comparación con los pacientes que no presentan DRT (Crown et al., 2002; Olchanski et al., 2013). Muchos de los pacientes con DRT dejan el tratamiento farmacológico debido a los efectos secundarios (disfunción sexual, insomnio, cambios en el peso, fatiga, náuseas, etc.) que les producen (Cusin & Peyda, 2019). Del 65% de los pacientes que no continúan con el tratamiento, el 45% de ellos lo hace por los efectos secundarios que les producen los fármacos (Al-Harbi, 2012; Nemeroff, 2003). En este sentido, la EMTr resulta ser un tratamiento efectivo para la DRT de grado moderado o leve ya que no es invasivo y sus efectos secundarios adversos suelen ser mínimos y sólo se presentan durante las primeras sesiones del tratamiento (Cusin & Peyda, 2019).

3.3.2 EMTr como tratamiento alternativo a la DRT

La primera vez que se empezó a investigar el efecto de la EMTr en pacientes con depresión fue a mediados de los años noventa, donde George y colaboradores realizaron un estudio abierto con 6 pacientes (George et al., 1995) y posteriormente un estudio doble ciego con 12 pacientes depresivos (George et al., 1997), en los cuales se observó una mejora significativa en los síntomas depresivos (disminución significativa en el puntaje de una escala psicométrica de depresión). En 2007 O'Reardon y colaboradores (2007) realizaron uno de los estudios más grandes hasta la fecha utilizando la EMTr como monoterapia para pacientes con DRT que fallaron al menos a un fármaco antidepresivo administrado por un periodo y dosis adecuada. En este estudio utilizaron una muestra de más de 300 pacientes donde el grupo control recibió estimulación SHAM de manera inadvertida para ellos; además, los evaluadores de la eficacia fueron distintos a los operadores de la estimulación logrando un doble ciego efectivo (Dowd et al., 2008; O'Reardon et al., 2007). Fue gracias a este y otros estudios que la FDA aprobó en 2008 el primer aparato de EMTr para tratar la DRT, especificando su uso para adultos con trastorno depresivo mayor que hayan fallado por lo menos a un tratamiento farmacológico antidepresivo con la dosis mínima o mayor a la efectiva en el episodio depresivo actual (Dowd et al., 2008; U.S. Food & Drug Administration, 2008).

Los parámetros por usar para la EMTr especificados por la FDA son la estimulación a 10 Hz sobre la corteza prefrontal, específicamente la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) izquierda (Dowd et al., 2008). Desde hace más de dos décadas la corteza prefrontal ha jugado un papel importante en la regulación de las emociones y en las alteraciones observadas en pacientes con depresión (George, Ketter, & Post, 1994; George & Post, 2011). En los primeros estudios de imagenología cerebral para estudiar la conectividad y actividad cerebral en pacientes deprimidos, se encontró una actividad metabólica y un flujo sanguíneo cerebral disminuido en la corteza prefrontal (Baxter et al., 1989; H. Mayberg, 2002; H. S. Mayberg, 2003; Sackeim et al., 1990). Esta hipoactividad metabólica prefrontal se ha observado que se revierte al exponer a pacientes depresivos a EMTr con frecuencia alta (10-20Hz) específicamente sobre la corteza prefrontal izquierda (Kito, Fujita, & Koga, 2008; Luber et al., 2007; Speer et al., 2000). En otros estudios con pacientes sanos se observó un efecto negativo sobre la regulación emocional cognitiva cuando se estimulaba con 10Hz la corteza prefrontal derecha (Baeken et al., 2011; De Raedt et al., 2010).

A pesar de los parámetros oficiales permitidos por la FDA, muchos investigadores siguen evaluando otras frecuencias para determinar y aumentar el efecto antidepresivo de la EMTr. La estimulación con frecuencia baja (1Hz) ha mostrado tener cierto efecto antidepresivo al utilizarse de manera simultánea (estimulación bilateral) a la estimulación con 10Hz o de manera unilateral (Berlim et al., 2013; Somani & Kar, 2019). Se ha observado que particularmente la EMTr con frecuencia baja de 1Hz sobre la CPF DL derecha tiene un efecto antidepresivo (Berlim et al., 2013; Pallanti et al., 2012). Berlim y colaboradores (2013) concluyeron en un meta-análisis de 8 estudios controlados y aleatorizados que la EMTr de 1Hz resultaba más eficaz como monoterapia a diferencia de la EMTr de 10Hz y la EMTr bilateral que han sido recomendadas en estudios con pacientes como tratamientos coadyuvantes al tratamiento antidepresivo farmacológico (Somani & Kar, 2019). La EMTr de baja frecuencia suele tener varias ventajas ya que ha sido asociada a un menor riesgo a desarrollar convulsiones e incluso podría tener cualidades antiepilépticas (Berlim et al., 2013; Fregni et al., 2006) dado su supuesto efecto inhibitor sobre la excitabilidad cortical (Chen et al., 1997). Además, la EMTr de frecuencia baja ha sido mejor tolerada en comparación a los efectos adversos asociados a la frecuencia alta como dolor en la cabeza y en el cuero cabelludo (Berlim et al., 2013; Loo et al., 2008), contribuyendo a una mejor adherencia del paciente al tratamiento. Igualmente, se han observado efectos positivos de la EMTr de alta (10 y 20Hz) y baja frecuencia (1Hz) en pacientes con síntomas ansiosos y depresivos (Cirillo et al., 2019; Diefenbach

et al., 2016). No obstante, en un estudio reciente se encontró que pacientes con síntomas ansiosos y depresivos respondían menos a la EMTr tanto de alta (10Hz) como de baja frecuencia (1Hz) (Fitzgerald et al., 2020). Por otro lado, el uso de 1Hz en la EMTr para tratar la DRT ha sido cuestionada ya que en participantes sanos no se observan mejoras en tareas de regulación emocional (Jenkins et al., 2002; Notzon et al., 2018). Por último, en un meta-análisis realizado en 2019, no se encontraron diferencias significativas entre la mejora de síntomas depresivos con frecuencia alta (10-20Hz) y la frecuencia baja (1Hz); sin embargo, los estudios seleccionados para frecuencia baja eran investigaciones que estimularon bilateralmente, es decir no estimularon de manera unilateral usando sólo frecuencia baja (Sehatzadeh et al., 2019). Por todo lo anterior, resulta evidente la falta de evidencia concluyente en la investigación clínica. La investigación experimental con modelos animales resulta relevante en este aspecto ya que no solo nos puede ayudar a dilucidar los mecanismos neurofisiológicos por los que actúa la EMTr, sino que también nos permitiría estudiar los efectos terapéuticos de la EMTr de manera controlada y aislando posibles variables confusas (por ejemplo: tratamientos farmacológicos añadidos, protocolos de estimulación simultáneos, diagnósticos clínicos heterogéneos, etc) que pudieran afectar la interpretación de los resultados (Escribano et al., 2016).

4. JUSTIFICACIÓN

La crisis mundial en la que nos encontramos desde inicios del 2020 ha hecho evidente la imperiosa necesidad de proteger nuestra salud mental para poder enfrentar los problemas económicos, sociales y sanitarios generados por la pandemia que fue provocada por el coronavirus SARS-Cov-2 (Prime et al., 2020). De hecho, un meta-análisis reciente encontró que la prevalencia de depresión en la población mundial aumentó 7 veces más durante la pandemia (Bueno-Notivol et al., 2021). Dado que más de la mitad de las personas diagnosticadas con TDM no responden al primer tratamiento farmacológico (Nemeroff, 2007; Trivedi et al., 2006), la EMTr resulta una terapia no farmacológica prometedora en los años por venir. Es por eso por lo que resulta acuciante seguir investigando los mecanismos por los que ejerce un efecto terapéutico la EMTr y conocer los factores necesarios para alcanzar un efecto antidepressivo realmente significativo.

A pesar de que la terapia con EMTr está aprobada en pacientes con DRT, los mecanismos por los cuales ejerce su efecto siguen sin ser esclarecidos completamente, así como el uso de la frecuencia alta de 10Hz y la baja de 1Hz. Los meta-análisis más recientes han sido contaminados por el hecho de que generalmente los pacientes suelen tener al mismo tiempo tratamiento antidepressivo y/otros medicamentos (Berlim et al., 2013; Sehatzadeh et al., 2019). En un meta-análisis de publicaciones de las últimas dos décadas, se determinó la magnitud del efecto del tratamiento con EMTr unilateral de frecuencia alta (10-20Hz) y bilateral de alta y baja frecuencia (1 y 10Hz), y se analizaron estudios clínicos con controles SHAM y con muestras aleatorizadas; de estos estudios el 74% se realizaron con participantes que recibían al mismo tiempo tratamiento farmacológico antidepressivo (Sehatzadeh et al., 2019). De hecho, se ha cuestionado la confiabilidad de los estudios doble ciego ya que, a pesar del efecto significativo en la respuesta antidepressiva, los porcentajes de respuesta en los grupos SHAM suelen ser considerablemente altos (Fox-Rawlins & Zuckerman, 2020), lo que ha llevado a cuestionar a algunos investigadores el alcance terapéutico de la EMTr por sí sola (Chow, 2019; Yesavage et al., 2018).

Lo anterior ha sido motivación para la utilización de modelos animales, ya que permiten la manipulación y el aislamiento de variables experimentales, controlando y reduciendo la variabilidad encontrada en los estudios con humanos (Escribano et al., 2016). Se han hecho varios estudios con modelos animales (Chen et al., 2015; Hargreaves et al., 2005; Hedges et al., 2003; Hesselberg et al., 2016; Keck et al., 2001; Peng et al., 2018; Sachdev et al., 2002; Wang et al., 2014); sin embargo, éstos suelen estimular por pocos días (7-10 días) habiendo evidencia en

humanos de que se observan efectos significativos hasta después de dos semanas (O'Reardon et al., 2007) y en los estudios donde utilizaron un rango de días más largo (14-21 días) sólo se han estudiado con las frecuencias de 10 o 15Hz (Feng et al., 2012; Kim et al., 2014; Zhao et al., 2018). En todos estos reportes no se compara el efecto de las dos frecuencias más utilizadas en humanos que son 1 y 10Hz. Otro importante aspecto por mencionar es que los estudios con animales (ratas y ratones) utilizan bobinas diseñadas para humanos lo cual disminuye la focalidad y la confiabilidad de los resultados. El usar una bobina con intensidad y tamaños adaptados para la cabeza humana puede resultar en la estimulación no focalizada del cerebro completo de un animal pequeño e incluso la estimulación del cuerpo completo (Tang et al., 2017). Asimismo, la eficacia de la estimulación magnética cerebral resulta reducida cuando el objetivo a estimular es más pequeño que la bobina (Tang et al., 2017; Weissman et al., 1992).

Con la intención de poder esclarecer y determinar el grado de eficacia de la frecuencia alta frente al uso de frecuencia baja, en este trabajo se propuso determinar de manera aislada y confiable los efectos conductuales de la frecuencia baja (1Hz) y la frecuencia alta (10Hz) sobre el modelo animal de depresión de Estrés Crónico Impredecible (CUMS) utilizando un estimulador específicamente diseñado para rata.

5. OBJETIVO GENERAL

Medir el efecto de la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva de dos frecuencias (1 y 10Hz) sobre la conducta tipo depresiva y ansiosa en el modelo animal de Estrés Crónico Impredecible.

6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Registrar y medir las conductas de desesperanza, anhedonia y tipo ansiosas antes y después de la EMTr en el modelo animal de depresión de Estrés Crónico Impredecible.
- Comparar los resultados conductuales obtenidos entre los animales expuestos a la EMTr de 1Hz y los animales expuestos a 10Hz en el modelo animal de depresión de Estrés Crónico Impredecible.

7. HIPÓTESIS

- Se observará un aumento significativo en las conductas de desesperanza, anhedonia y tipo ansiosas en las ratas sometidas a Estrés Crónico Impredecible en comparación con las ratas no estresadas.
- Se observará un mayor efecto antidepressivo y ansiolítico al aplicar EMTr de 10Hz en comparación con 1Hz.

8. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1 Sujetos

Se utilizaron 48 ratas macho de la cepa Wistar con un peso de 180-200g (al iniciar el experimento) distribuidas individualmente en cajas de acrílico transparente (37cm x 16cm x 18cm; largo x ancho x altura), bajo las mismas condiciones de temperatura (20-22°C), ciclos de luz/obscuridad (12:12), con comida y agua a libre demanda. Todos los procedimientos experimentales se realizaron de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana para el cuidado y manejo de animales (NOM-062-ZOO-1999) y aprobados por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina UNAM.

8.2 Materiales Para Pruebas Conductuales

- Cilindro Nado Forzado: cilindro de lámina de acrílico transparente (25cm x 40cm; diámetro x altura) relleno de agua de la llave limpia a una altura de 28 cm con temperatura de 23.5 ± 0.5 °C (Figura 1).

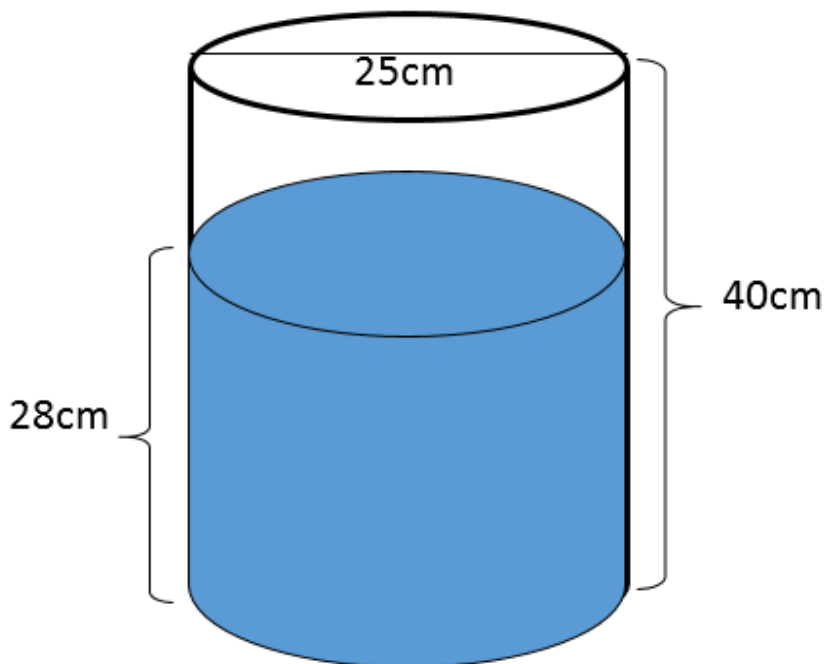


Figura 1. Medidas del Cilindro de Nado Forzado

- Laberinto en Cruz: Laberinto de láminas de acrílico negro opaco en forma de cruz, consta de dos brazos elevados a una altura de 52cm (50cm x 11cm x 40cm; largo x ancho x altura) llamados Brazos Cerrados (BC), dos plataformas elevadas (50cm x 11cm; largo x ancho) llamados Brazos Abiertos (BA) (Figura 2).

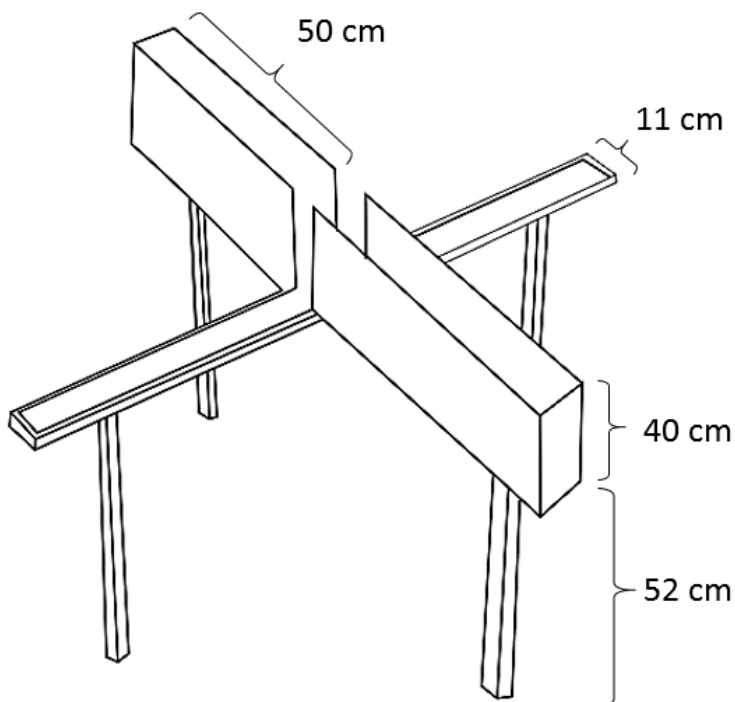


Figura 2. Medidas del Laberinto en Cruz

- Arena de Campo Abierto: Caja de láminas de acrílico negro con plataforma blanca cuadriculada en el interior (90cm x 90cm x 30cm; largo x ancho x altura) (Figura 3).

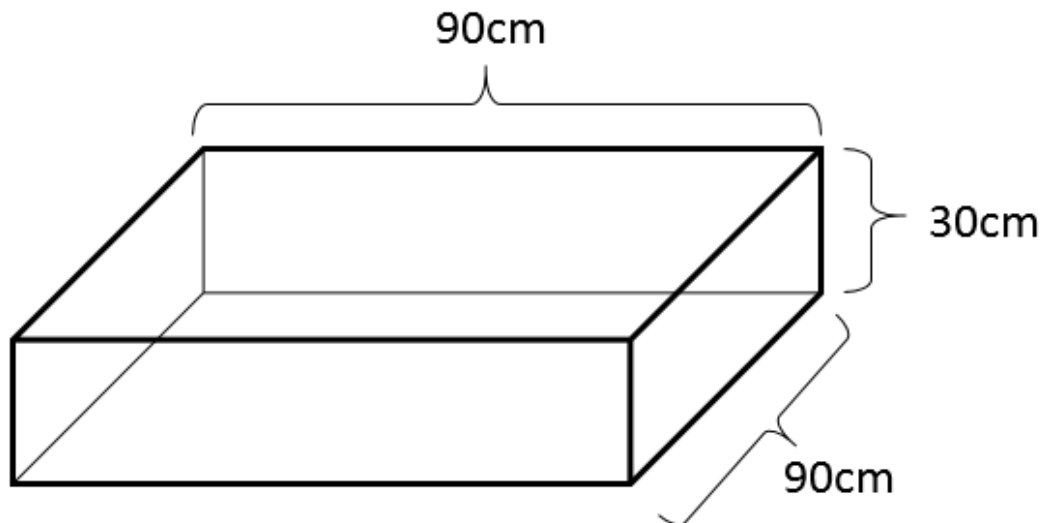


Figura 3. Medidas de la arena de Campo Abierto

8.3 Modelo De Estrés Crónico Impredecible

El modelo animal de Estrés Crónico Impredecible (CUMS por sus siglas en inglés) consiste en la exposición impredecible y repetida de un conjunto de diferentes estresores por un periodo determinado de tiempo (Antoniuk et al., 2019; Czéh et al., 2016; Hill et al., 2012; Torres-Carrillo, 2016; Willner, 2017). El protocolo de este modelo estuvo basado en el estudio de Bekris y colaboradores con algunas modificaciones (Bekris, Antoniou, et al., 2005). La duración del CUMS fue de 5 semanas (Agudelo et al., 2014; Bambico, et al., 2009; Bekris et al., 2005; Herrera-Pérez, et al, 2008; 2010; Papp, 2012; Papp, et al, 2016) y consistió de dos a tres estresores por día (Bekris et al., 2005). Los estresores que se utilizaron fueron los siguientes:

- 5 horas de cajas inclinadas aprox. 40°
- 17 horas de cajas habitaciones mojadas con 250 ml de agua.
- 5 horas de ruido blanco (85 Decibeles).
- 12 horas de luz continua durante periodo de oscuridad.
- Luz intermitente, cada 2 horas durante periodo de oscuridad (por 12 horas).
- Cuarto frío 4°C por media hora.
- 24 horas de privación de agua.
- 24 horas de privación de comida.

- Agrupamiento de 5 ratas en una sola caja habitación (50cm x 30cm x 25cm; largo x ancho x altura).
- 15 minutos en la plancha de agitación a 15 revoluciones por minuto (las ratas permanecen en su caja habitación al ser colocadas en la plancha).

8.4 Tratamiento con EMTr

La Estimulación Magnética Transcraneal se aplicó utilizando un dispositivo específico para roedores (EMAGPRO 12). Este sistema fue diseñado y desarrollado por Tomás Calvario y David Elías-Viñas, en el Centro de Investigación y Estudios Avanzados, IPN (Ciudad de México). El sistema consiste en un capacitor que es cargado a alto voltaje (máximo: 500 \pm 50 V) y subsecuentemente descarga a través de una bobina en forma de ocho de alambre de cobre, tiene 16 vueltas por cada lado y una longitud de 1.2 m. El diámetro de los aros formados por la figura de ocho la bobina es de 1.4 cm cada uno. Un microcontrolador es usado para controlar los ciclos de carga/descarga, y la frecuencia del pulso electromagnético puede ser programada entre 1 y 10Hz. Se estimuló con las frecuencias de 1 y 10Hz (i.e., 1 y 10 pulsos por segundo); por lo tanto, en un minuto hay 60 pulsos para 1Hz y 600 para 10 Hz. La duración de la estimulación fue de 10 minutos por día, es decir, fueron administrados un total de 600 pulsos por día para 1Hz y 6000 pulsos por día para 10Hz. La intensidad del pulso corresponde al 50% de la potencia máxima del aparato. De esta manera, un pulso electromagnético a la frecuencia de 1 y 10Hz provee un campo de 158.47 y 19.80 mT respectivamente midiéndose a una distancia de 0.7 cm del centro de la bobina (Figura 4). Esta intensidad representó el 120% del promedio del umbral motor en reposo de todos los animales (Verdugo-Diaz et al., 2017).

Para la estimulación SHAM se usó una bobina SHAM que está hecha de la misma forma que la bobina real, sólo que están arregladas de tal manera que se cancela el pulso electromagnético. Los animales recibieron una adaptación diaria de 10 minutos a un restrictor de acrílico (6.5cm x 20cm; diámetro x largo) (Figura 4) utilizado para poder mantener a las ratas inmóviles y que éstas pudieran recibir la estimulación. Esta adaptación al restrictor empezó a los 5 días de habituación de las ratas a las condiciones del laboratorio, y terminó al inicio de la EMTr o estimulación SHAM. La bobina fue colocada sobre la parte frontal del cráneo de la rata haciendo contacto directo con la piel. Todo lo anterior está sustentado en un estudio previo realizado en el

Laboratorio de Bioelectromagnetismo en la Facultad de Medicina UNAM (Verdugo-Diaz et al., 2017).

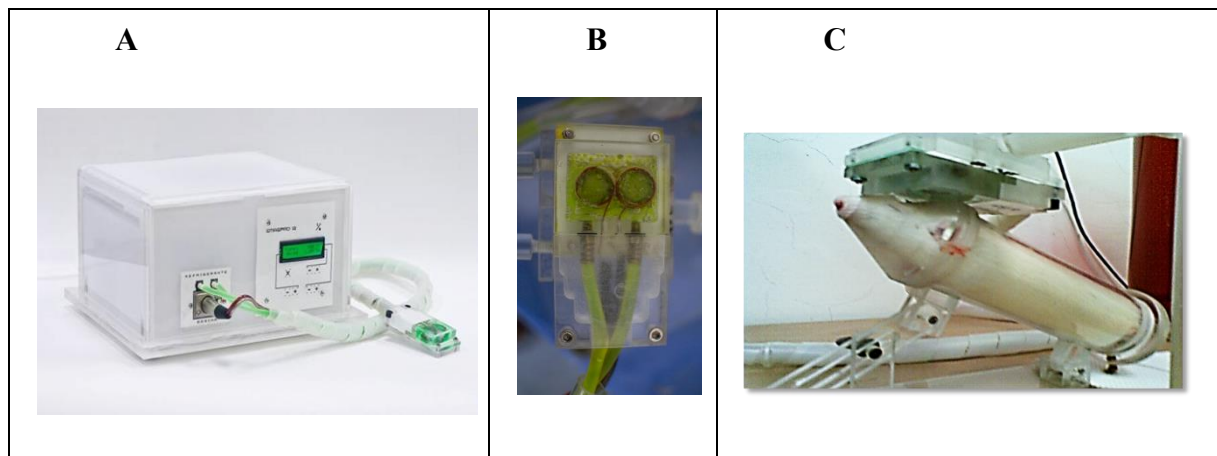


Figura 4. Estimulación Magnética Transcraneal para roedores

A Fotografía tomada del dispositivo de estimulación magnética transcraneal diseñado para roedores. **B** Fotografía tomada de la bobina de estimulación en forma de ocho. **C** Fotografía del restrictor para roedores sobre el que se coloca la rata debajo de la bobina de estimulación.

8.5 Pruebas Conductuales

8.5.1 Prueba de Preferencia a Sacarosa

La Prueba de Preferencia a Sacarosa (PPS) se utiliza para evaluar la conducta tipo anhedónica (Antoniuk et al., 2019a; Czéh et al., 2016b; Hill et al., 2012a; Willner, 2017). Es una prueba de una hora y consiste en que los animales elijan entre 2 bebederos de 50 mililitros previamente pesados, de los cuales uno contiene una solución de sacarosa al 1%, mientras que el otro sólo agua simple (Bekris et al., 2005) (Figura 5). Después de 30 minutos se intercambian las botellas de lugar para evitar la preferencia de lugar. Se pesaron los bebederos antes y después de finalizada la prueba para calcular el Porcentaje de Preferencia que se calculó utilizando la siguiente fórmula: $((CS / CS + CA) \times 100)$, donde: **CS** corresponde al consumo de solución de sacarosa obtenido de la diferencia entre el peso inicial del bebedero y su peso final; **CA** corresponde al consumo de agua obtenido de la diferencia entre el peso inicial del bebedero y su peso final. Además del cálculo anterior, se reportó el Consumo Relativo de Sacarosa, el cual se obtuvo del consumo de solución de sacarosa dividido entre el Peso de cada rata registrado el día de la prueba.



Figura 5. Prueba de Preferencia de Sacarosa

Fotografía tomada de la Prueba de Preferencia a Sacarosa. Se pesan los bebederos antes y después de la prueba para obtener su diferencia y registrar la cantidad de solución de sacarosa y agua bebida.

8.5.2 Nado Forzado

La Prueba de Nado Forzado (PNF) es una prueba conductual que consiste en colocar a la rata en un cilindro lleno de agua del cual no puede escapar ni puede alcanzar el fondo (Figura 6). Actualmente la PNF es una prueba que se utiliza para estudiar tratamientos y fármacos antidepresivos (ver referencias en López-Rubalcava, et al., 2009 y Slattery & Cryan, 2012). Esta prueba consiste en dos fases: Pre-prueba y Prueba. En la fase de Pre-prueba se coloca el sujeto al interior del cilindro lleno de agua limpia con una temperatura de $23.5 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ (28 cm de profundidad) y se le deja nadando 15 minutos. Veinticuatro horas después se realiza la Prueba donde se vuelve a colocar al sujeto en el cilindro lleno de agua a la misma temperatura y se le deja nadando por 5 minutos. Las dos fases son videograbadas para su posterior análisis donde un observador registra la duración total de la conducta de inmovilidad. Esta conducta se define como flotar en el agua sin luchar y haciendo sólo los movimientos necesarios para mantener la cabeza arriba del agua (López-Rubalcava et al., 2009; Slattery & Cryan, 2012). Se utilizó un observador que no conociera las condiciones de cada grupo ni los tipos de tratamiento (diseño simple ciego) para que registrara y cuantificara la conducta.

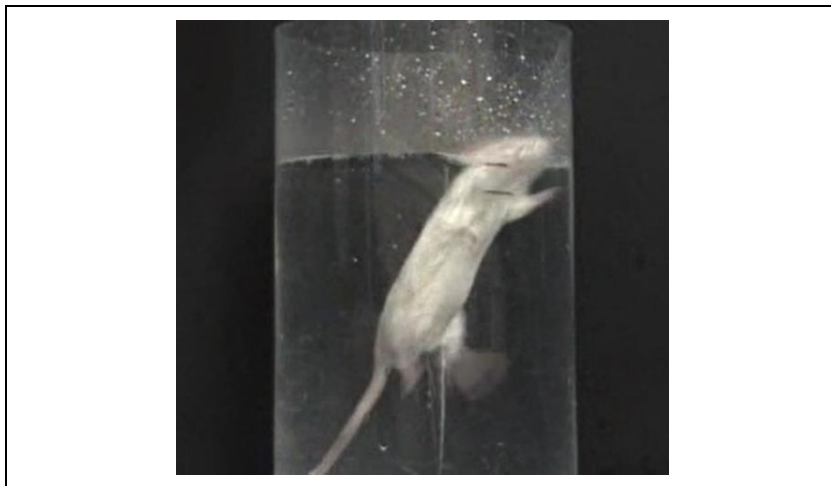


Figura 6. Prueba de Nado Forzado

Fotografía tomada de la Prueba de Nado Forzado. Se cuantifica la duración total de la conducta de inmovilidad que se observa en el sujeto durante la prueba.

8.5.3 Laberinto en Cruz

La prueba de Laberinto en Cruz consiste en una plataforma elevada con cuatro brazos en forma de cruz. Dos brazos presentan paredes (Brazos Cerrados) mientras los otros dos no (Brazos Abiertos) (Figura 7). Se utiliza para medir conducta tipo ansiosa (Hoffman, 2016). Se coloca al sujeto en el centro de la plataforma mirando hacia uno de los brazos abiertos y se le permite que explore cualquiera de los cuatro brazos por 5 minutos. La prueba fue videograbada para su posterior análisis donde se registra el número de entradas a Brazos Cerrados y Abiertos, el tiempo transcurrido en Brazos Cerrados y en Brazos Abiertos. Una vez que se obtienen los datos anteriores para cada rata, se calculó el Tiempo Relativo en Brazos Abiertos por medio de la siguiente fórmula: $(tBA / tBA + tBC)$, donde: tBA corresponde al tiempo total transcurrido en los dos Brazos Abiertos; y tBC al tiempo total transcurrido en los dos Brazos Cerrados. Asimismo, se calculó el número de Entradas Relativas a Brazos Abiertos utilizando la siguiente fórmula: $(\#BA / \#BA + \#BC)$, donde $\#BA$ es el número total de entradas a los dos Brazos Abiertos y $\#BC$ es el número total de entradas a los dos Brazos Cerrados. El número de defecaciones y micciones también fueron registradas.



Figura 7. Laberinto en Cruz

Fotografía tomada de la prueba de Laberinto en Cruz. Se registra el número de entradas a Brazos Abiertos y Cerrados y tiempo transcurrido dentro de los Brazos Abiertos y Cerrados.

8.5.4 Campo Abierto

La prueba de Campo Abierto se utiliza para medir actividad locomotora y conductas tipo ansiosas (Hoffman, 2016). Consiste en una arena con 4 cuadros centrales, 12 cuadros intermedios y 20 cuadros externos, todos con dimensiones iguales. En el centro de los 4 cuadros centrales se coloca el sujeto y se le deja explorar por 15 minutos. La prueba es grabada para su posterior análisis. Para la actividad locomotora se cuantificó la Distancia Recorrida utilizando el número de cuadros totales recorridos que se calcula a partir de la suma de cuadros centrales, intermedios y externos recorridos durante la prueba. Para la medición de conductas tipo ansiosas se cuantificó el número de Cruces a Cuadros Centrales durante la prueba y se cuantificó la conducta de Rearing y Toques en las Paredes. La conducta de Rearing se definió como la acción de levantar las patas delanteras sin tocar las paredes de la arena de campo abierto. La conducta de Toques en las Paredes se definió como la acción de tocar una de las cuatro paredes de la arena de campo abierto con una o las dos patas delanteras del sujeto. El número de defecaciones y micciones también fueron registradas.

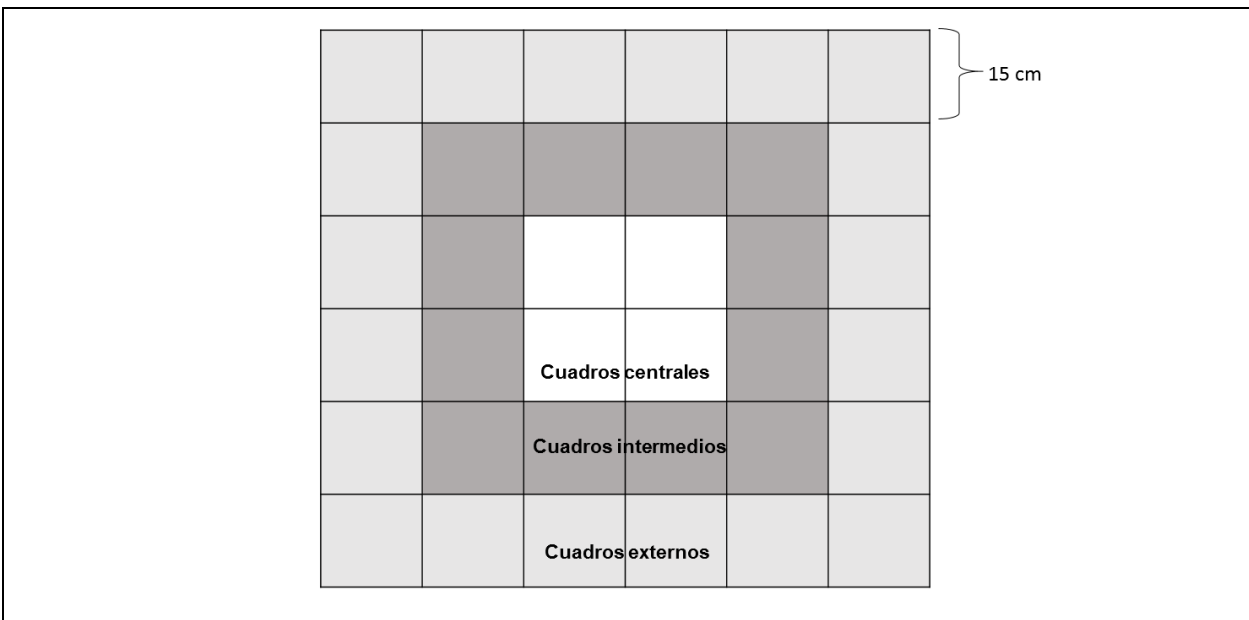


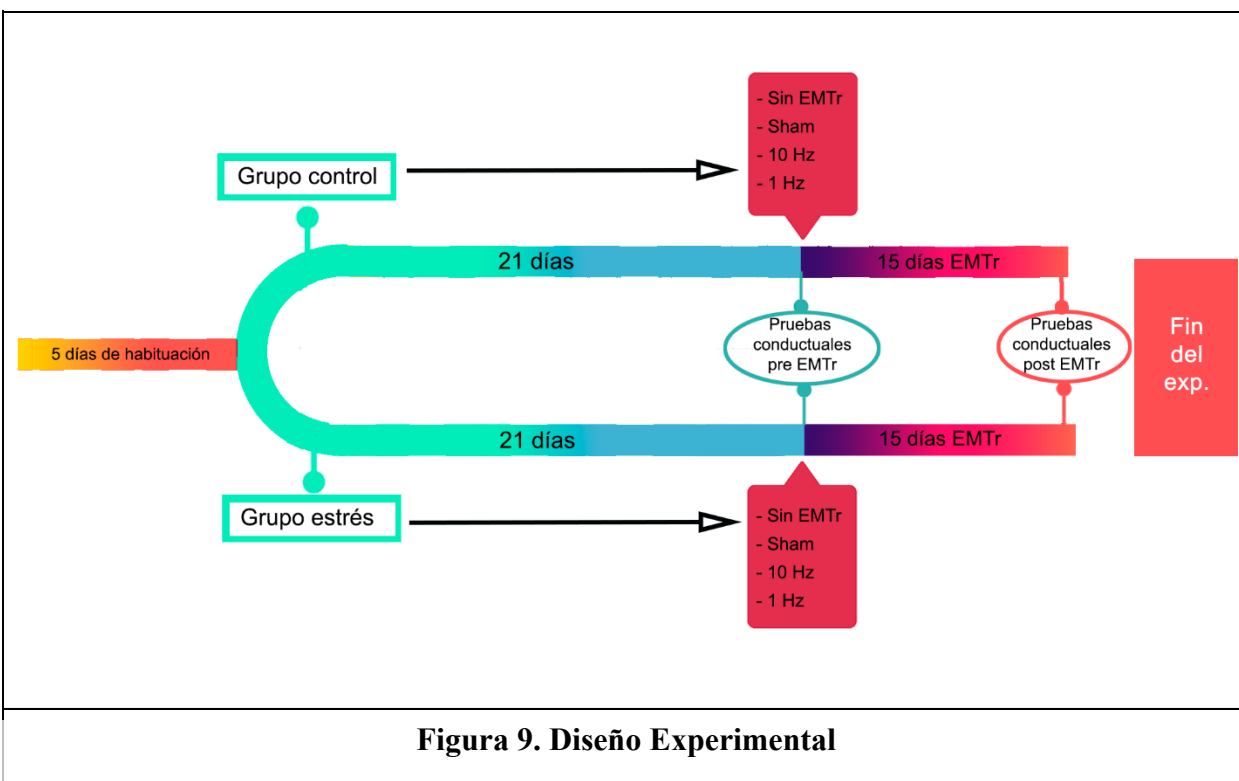
Figura 8. Prueba de Campo Abierto

Esquema que representa la división de los cuadrantes de la arena de campo abierto en cuadros centrales, cuadros intermedios y cuadros externos para la cuantificación de Distancia Recorrida, Cruces a Cuadros Centrales, Rearing y Toques en las Paredes.

8.6 Diseño Experimental

Los animales fueron habituados a las condiciones del bioterio del laboratorio por cinco días. Después de los cinco días de habituación, los animales fueron sometidos 48 horas a la exposición forzada de dos bebederos de 50 ml cada uno con una solución de Sacarosa al 1% de concentración. Después de la exposición forzada de 48 horas, se realizaron dos pruebas de Preferencia a Sacarosa para la obtención de una línea base. Terminada la línea base se procedió a dividir las ratas aleatoriamente en dos grupos: Estrés (n= 24) y Control (n= 24). El grupo Estrés fue movido a un cuarto diferente del grupo Control para ser expuesto al modelo de CUMS. Durante la exposición al modelo de CUMS, el grupo Control y el grupo Estrés fueron evaluados en la prueba de Preferencia a Sacarosa los días 10 y 20. A los 21 días de exposición a CUMS, tanto el grupo de Estrés como el grupo Control fue subdividido en cuatro subgrupos cada uno resultando en 8 subgrupos en total: subgrupo Sin EMTr (n= 6), subgrupo SHAM (n= 6), subgrupo 10Hz (n= 6) y subgrupo 1Hz (n= 6). La EMTr duró 15 días durante los cuales el grupo Estrés y sus 4 subgrupos siguieron siendo expuestos al modelo de CUMS. Durante los 15 días de EMTr se volvieron a realizar dos pruebas de Preferencia a Sacarosa los días 10 y 15. Las pruebas

conductuales de Nado Forzado, Laberinto en Cruz y Campo Abierto fueron realizadas antes y después de la EMTr con el fin de evaluar en primera instancia los efectos del modelo de CUMS en el grupo Estrés en comparación con el grupo Control y en segunda instancia los efectos ejercidos por la EMTr en cada uno de los diferentes subgrupos de cada grupo.



8.7 Extracción y Conservación de Tejido

Al pasar 24 horas de la última prueba conductual, los animales fueron anestesiados a una dosis subletal con pentobarbital sódico para ser perfundidos de manera intracardiaca con solución salina para limpiar la sangre y la solución fijadora de paraformaldehído al 4% para poder preservar el tejido cerebral (Ross & Pawlina, 2012; Moreno-Fitz, et al., 2015). Después de la perfusión los cerebros de las ratas fueron colocados en una solución de sacarosa al 18% 24 horas y 24 horas después a una solución de sacarosa al 30%. Una vez preservados los tejidos en sacarosa al 30% se guardaron en un ultra congelador a -70°C , para su posterior análisis por otros miembros del laboratorio.

8.8 Análisis Estadístico

Se utilizó el software GraphPad Prism versión 8 para realizar todos los análisis estadísticos y las respectivas gráficas. Todas las pruebas realizadas antes de la EMTr fueron analizadas en función de una variable independiente que fue la condición de cada grupo, es decir: sujetos expuestos al modelo de CUMS (grupo Estrés) y sujetos controles no expuestos (grupo Control). Para el análisis estadístico de la Prueba de Preferencia a Sacarosa y el Peso previos a la EMTr se incluyó la variable independiente del tiempo, ya que se hicieron varias mediciones en cada una. Todas las pruebas realizadas después de la EMTr fueron analizadas en función de dos variables independientes: la condición de cada grupo (Estrés o Control) y el tipo de estimulación que recibió cada subgrupo: Sin estimulación (Sin EMTr), SHAM, 10 Hz o 1Hz.

Con base en lo anterior, todas las mediciones de cada prueba en el análisis estadístico y en la presentación de resultados se dividieron en dos partes: PRE-EMTr (previo a la EMTr de 15 días) y POST-EMTr (posterior a la EMTr de 15 días).

PRE-EMTr:

- ❖ Para el análisis estadístico del Índice de Porcentaje de Preferencia e Índice de Consumo de Sacarosa obtenidos de las pruebas de Preferencia a Sacarosa, así como del Peso de los animales realizadas previas a la EMTr se compararon mediante un análisis de varianza (ANOVA) de dos vías de medidas repetidas utilizando como factores *grupo x tiempo*, donde el factor *grupo* consistió en dos niveles: grupo Estrés o grupo Control, y el factor *tiempo* consistió de tres niveles: línea base, 10 días de exposición a CUMS y 20 días de exposición a CUMS.
- ❖ Para el análisis estadístico de los datos de la Prueba de Nado Forzado (inmovilidad), del Laberinto en Cruz (Tiempo Relativo en Brazos Abiertos y Entradas Relativas a Brazos Abiertos), y Campo Abierto (Distancia Recorrida, Cruces a Cuadros Centrales y la conducta de Rearing y Toques en las Paredes) obtenidos previos a la EMTr se realizó una prueba *t* donde se compararon las medias entre el grupo Estrés y el grupo Control.

POST-EMTr:

- ❖ Para el análisis estadístico de los datos de la Prueba de Preferencia a Sacarosa (Índice de Porcentaje de Preferencia e Índice de Consumo de Sacarosa), el Peso, la Prueba de Nado Forzado (inmovilidad), Laberinto en Cruz (Tiempo Relativo en Brazos Abiertos

y Entradas Relativas a Brazos Abiertos) y Campo Abierto (Distancia Recorrida, Cruces a Cuadros Centrales y la conducta de Rearing y Toques en las Paredes) se realizó un ANOVA de dos vías utilizando como factores *grupo x estimulación*, donde el factor *grupo* consistió en dos niveles: grupo Estrés o grupo Control, y el factor *estimulación* consistió en cuatro niveles: Sin EMTr (Sin estimulación), SHAM, 10 Hz o 1Hz.

Es importante mencionar que después de haber realizado todas las pruebas conductuales y haber recabado los datos se realizó para cada uno de los análisis la prueba de Shapiro-Wilk y la prueba de Levene antes de todos los demás análisis estadísticos para probar la normalidad y la homogeneidad de varianzas respectivamente para cada muestra. Las mediciones que no cumplieron con la suposición de normalidad y homogeneidad de varianza fueron reportadas en la sección de Resultados y analizadas con una prueba no paramétrica, para la prueba *t* se realizó en su lugar la prueba *U* de Mann-Whitney, mientras que para el ANOVA se realizó en su lugar la prueba de Kruskal-Wallis. Todas las comparaciones post-hoc para la ANOVA de dos vías como la ANOVA de dos vías de medidas repetidas se realizaron utilizando el método de Benjamini, Krieger y Yekutieli. Para las gráficas en la sección de resultados, los datos son representados con la Media (M) \pm Error Estándar (SEM).

9. RESULTADOS

9.1 Prueba de Preferencia a Sacarosa y Peso

9.1.1 Porcentaje de Preferencia

Para observar los efectos graduales de la exposición del grupo Estrés a CUMS se midió el Índice de Porcentaje de Preferencia del grupo Estrés y el grupo Control obtenido en la Prueba de Preferencia a Sacarosa antes de la exposición (línea base), 10 días de exposición a CUMS y 20 días de exposición a CUMS mediante un ANOVA de dos vías de medidas repetidas de 2 x 3 (Grupo [grupo Estrés, grupo Control] x Tiempo [línea base, 10 días, 20 días]). Sin embargo, antes de realizar el ANOVA, los grupos Estrés y Control no pasaron la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk ($W = 0.93, p < 0.001$; y $W = 0.91, p < 0.001$ respectivamente). En consecuencia, los datos se analizaron con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo Estrés y el grupo Control para línea base, 10 días o 20 días ($H(5) = 4.44, p = 0.488$) (ver Figura 10A).

Para observar el efecto posterior al tratamiento con EMTr de los diferentes tipos de estimulación sobre el Porcentaje de Preferencia tanto en el grupo Estrés como el grupo Control, se realizó un ANOVA de dos vías de 2 x 4 (Grupo [Estrés, Control] x Estimulación [Sin EMTr, SHAM, 10 Hz, 1Hz]). Sin embargo, antes de realizar el ANOVA de dos vías los datos no pasaron la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, $W = 0.93, p = 0.008$, por lo tanto, los datos se analizaron con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los subgrupos de cada grupo y su condición, $H(7) = 1.52, p = 0.981$ (ver Figura 10B).

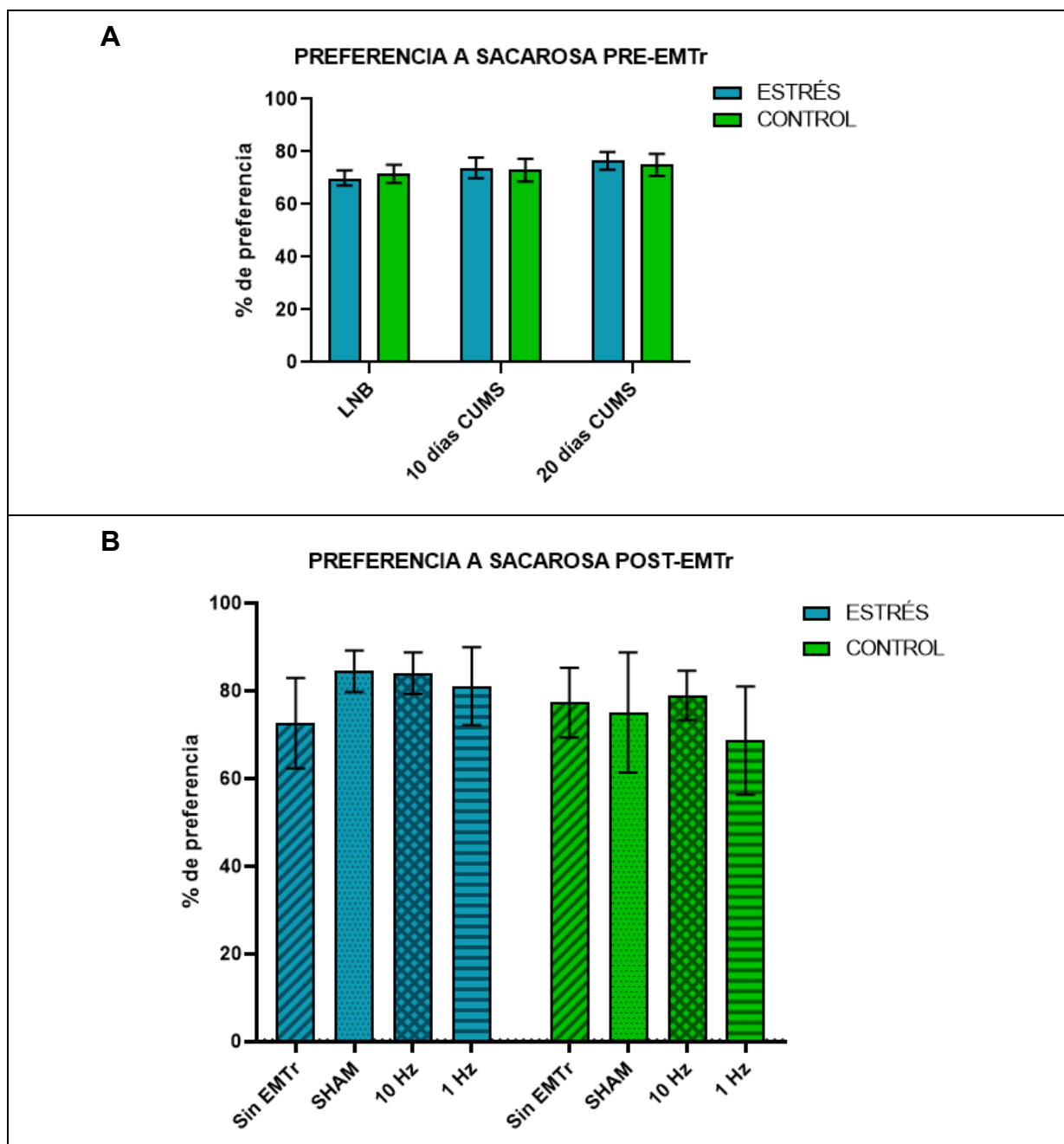


Figura 10. Porcentaje de Preferencia a Sacarosa

Índice de Porcentaje de Preferencia a la solución de sacarosa en relación con el consumo total de agua y sacarosa. **A** Porcentaje de preferencia previo a la EMTr del grupo Estrés y el grupo Control obtenidos en la línea base, a los 10 días de exposición a CUMS y a los 20 días de exposición. **B** Porcentaje de preferencia obtenido posterior a los 15 días de EMTr de cada uno de los cuatro subgrupos expuestos a los diferentes tipos de estimulación pertenecientes al grupo Estrés y Control respectivamente. Los datos están expresados como la Media \pm Error Estándar.

9.1.2 Consumo Relativo de Sacarosa

Para observar los efectos graduales de la exposición del grupo Estrés a CUMS se midió el Índice de Consumo de Sacarosa del grupo Estrés y el grupo Control obtenido en la PPS antes de la exposición (línea base), 10 días de exposición a CUMS y 20 días de exposición a CUMS mediante un ANOVA de dos vías de medidas repetidas de 2 x 3 (Grupo [grupo Estrés, grupo Control] x Tiempo [línea base, 10 días, 20 días]). El ANOVA no reveló ningún efecto principal tanto para el factor grupo, $F(1, 46) = 1.09$, $p = 0.301$ como para el factor tiempo, $F(2, 86) = 1.68$, $p = 0.197$. Tampoco hubo efecto en la interacción, $F(2, 86) = 0.41$, $p = 0.666$ (ver Figura 11A).

Para observar el efecto posterior al tratamiento con EMTr de los diferentes tipos de estimulación sobre el Índice de Consumo de Sacarosa tanto en el grupo Estrés como el grupo Control, se realizó un ANOVA de dos vías de 2 x 4 (Grupo [Estrés, Control] x Estimulación [Sin EMTr, SHAM, 10 Hz, 1Hz]). Sin embargo, antes de realizar el ANOVA de dos vías los datos no pasaron la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, $W = 0.88$, $p < 0.001$, por lo tanto, los datos se analizaron con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los subgrupos de cada grupo y su condición, $H(7) = 4.25$, $p = 0.750$ (ver Figura 11B).

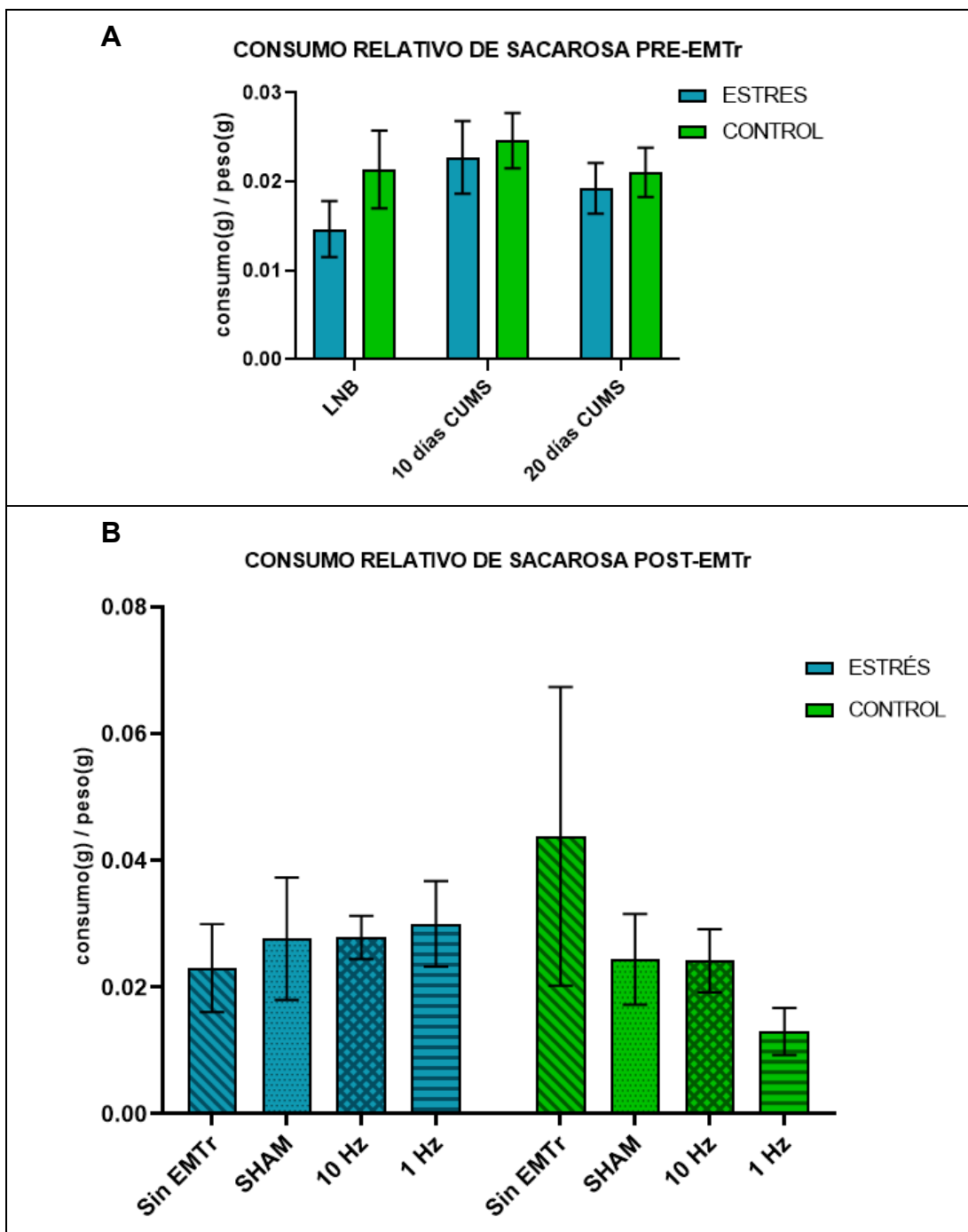


Figura 11. Consumo Relativo de Sacarosa

Índice de Consumo a la solución de sacarosa (medido en gramos) en relación con el peso (medido en gramos) obtenido del sujeto el día de la prueba. **A** Índice de Consumo de Sacarosa previo a la EMTr del grupo Estrés y el grupo Control en línea base, a los 10 días de exposición a CUMS y a los 20 días. **B** Índice de Consumo de Sacarosa posterior a los 15 días de EMTr de cada uno de los cuatro subgrupos expuestos a los diferentes tipos de estimulación. Los datos están expresados como la Media \pm Error Estándar.

9.1.3 Peso

Para observar los efectos graduales de la exposición del grupo Estrés a CUMS se midió el Peso del grupo Estrés y el grupo Control obtenido en la línea base, 10 días de exposición a CUMS y 20 días de exposición a CUMS mediante un ANOVA de dos vías de medidas repetidas de 2 x 3 (Grupo [grupo Estrés, grupo Control] x Tiempo [línea base, 10 días, 20 días]). El ANOVA reveló un efecto principal significativo tanto del Grupo, $F(1, 46) = 8.72, p = 0.005$, AL en Tiempo, $F(2, 86) = 182, p < 0.001$, y en la interacción Grupo x Tiempo, $F(2, 86) = 5.64, p = 0.005$. El análisis post hoc mostró diferencias significativas en la comparación del grupo Estrés vs. grupo Control a los 10 días de exposición a CUMS ($p < .001$) y a los 20 días de exposición a CUMS ($p = 0.0316$) (ver Figura 12A).

Para observar el efecto posterior al tratamiento con EMTr de los diferentes tipos de estimulación sobre el Peso tanto en el grupo Estrés como el grupo Control, se realizó un ANOVA de dos vías de 2 x 4 (Grupo [Estrés, Control] x Estimulación [Sin EMTr, SHAM, 10 Hz, 1Hz]). El ANOVA reveló un efecto principal significativo del Grupo, $F(1, 41) = 9.23, p = 0.004$, sin embargo, el análisis post hoc no mostró ninguna diferencia significativa. Tanto la Estimulación $F(3, 41) = 0.81, p = 0.491$, como la interacción Grupo x Estimulación, $F(3, 41) = 1.27, p = 0.297$, no mostraron significancia (ver Figura 12B).

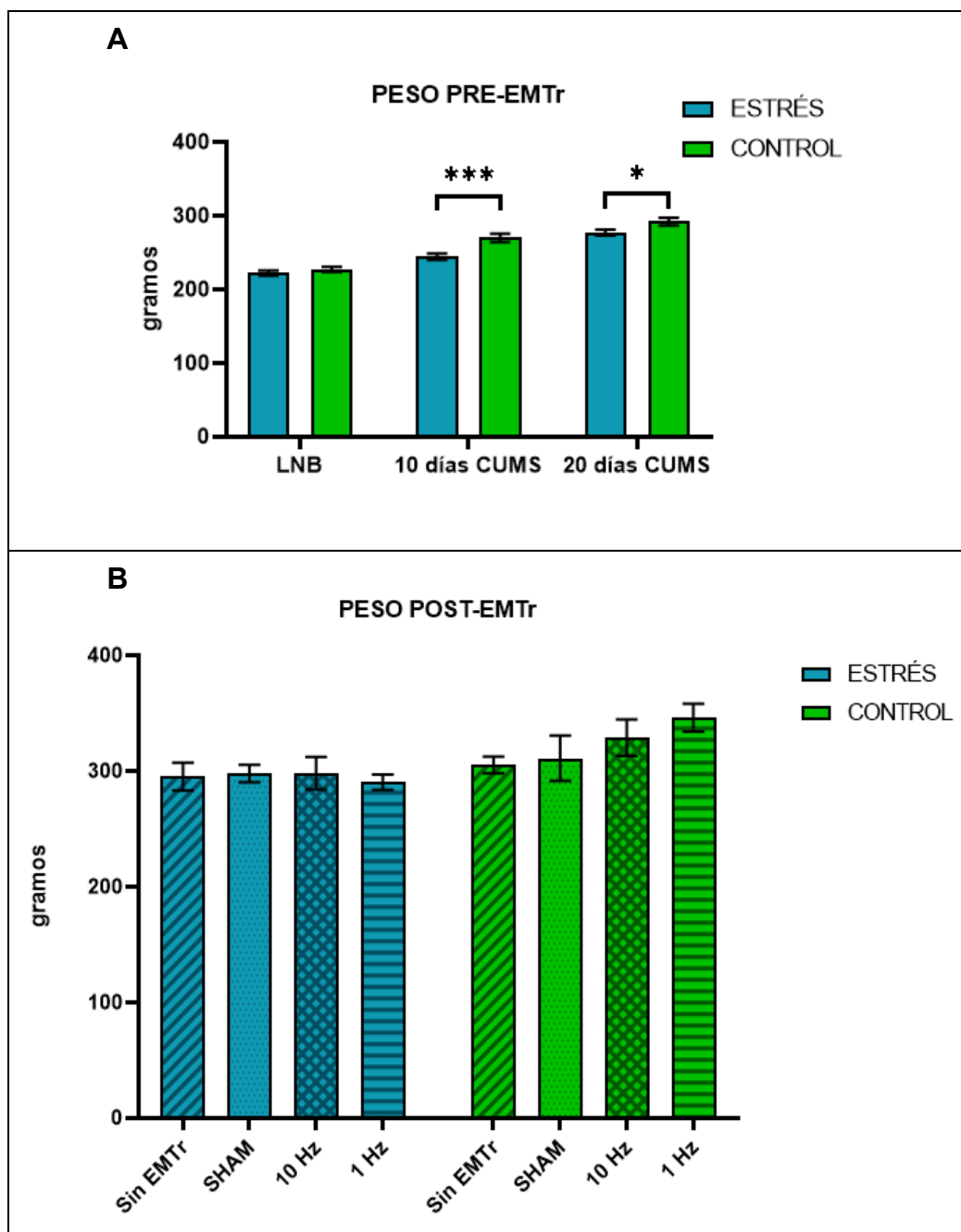


Figura 12. Peso

Pesos obtenidos de los sujetos medidos en gramos. **A** Registro de los pesos previo a la EMTr del grupo Estrés y el grupo Control en línea base, a los 10 días de exposición a CUMS y a los 20 días. **B** Pesos obtenidos posterior a los 15 días de EMTr de cada uno de los cuatro subgrupos expuestos a los diferentes tipos de estimulación. Los datos están expresados como la Media \pm Error Estándar. $*p < 0.05$, $***p < 0.001$.

9.2 Nado Forzado

Para observar los efectos de la exposición del grupo Estrés al modelo de CUMS en comparación con el grupo Control se evaluó la duración de la conducta de inmovilidad en la PNF previo al tratamiento con EMTr mediante una prueba *t*. La diferencia entre las medias del grupo Estrés ($M = 73.90 \pm 7.08$) y el grupo Control ($M = 48.32 \pm 7.18$) fue significativa, $t(46) = 2.53$, $p = 0.007$ (ver Figura 13A).

Para observar el efecto posterior al tratamiento con EMTr de los diferentes tipos de estimulación sobre la duración de la conducta de inmovilidad en el grupo Estrés como el grupo Control, se realizó un ANOVA de dos vías de 2 x 4 (Grupo [Estrés, Control] x Estimulación [Sin EMTr, SHAM, 10 Hz, 1Hz]). El ANOVA reveló un efecto principal significativo de la Estimulación, $F(3, 41) = 3.64$, $p = 0.015$, y en la interacción Grupo x Estimulación, $F(3, 41) = 3.11$, $p = 0.029$, sin embargo, no se encontró efecto principal significativo para el Grupo, $F(1, 41) = 0.37$, $p = 0.543$. El análisis post hoc mostró diferencia significativa entre el subgrupo Sin EMTr vs. subgrupo de 10Hz ($p = 0.003$) dentro del grupo Estrés, entre el subgrupo Sin EMTr vs. subgrupo SHAM ($p = 0.004$) dentro del grupo Control y entre el subgrupo SHAM del grupo Control vs. subgrupo 10Hz del grupo Estrés ($p < 0.001$) (ver Figura 13B).

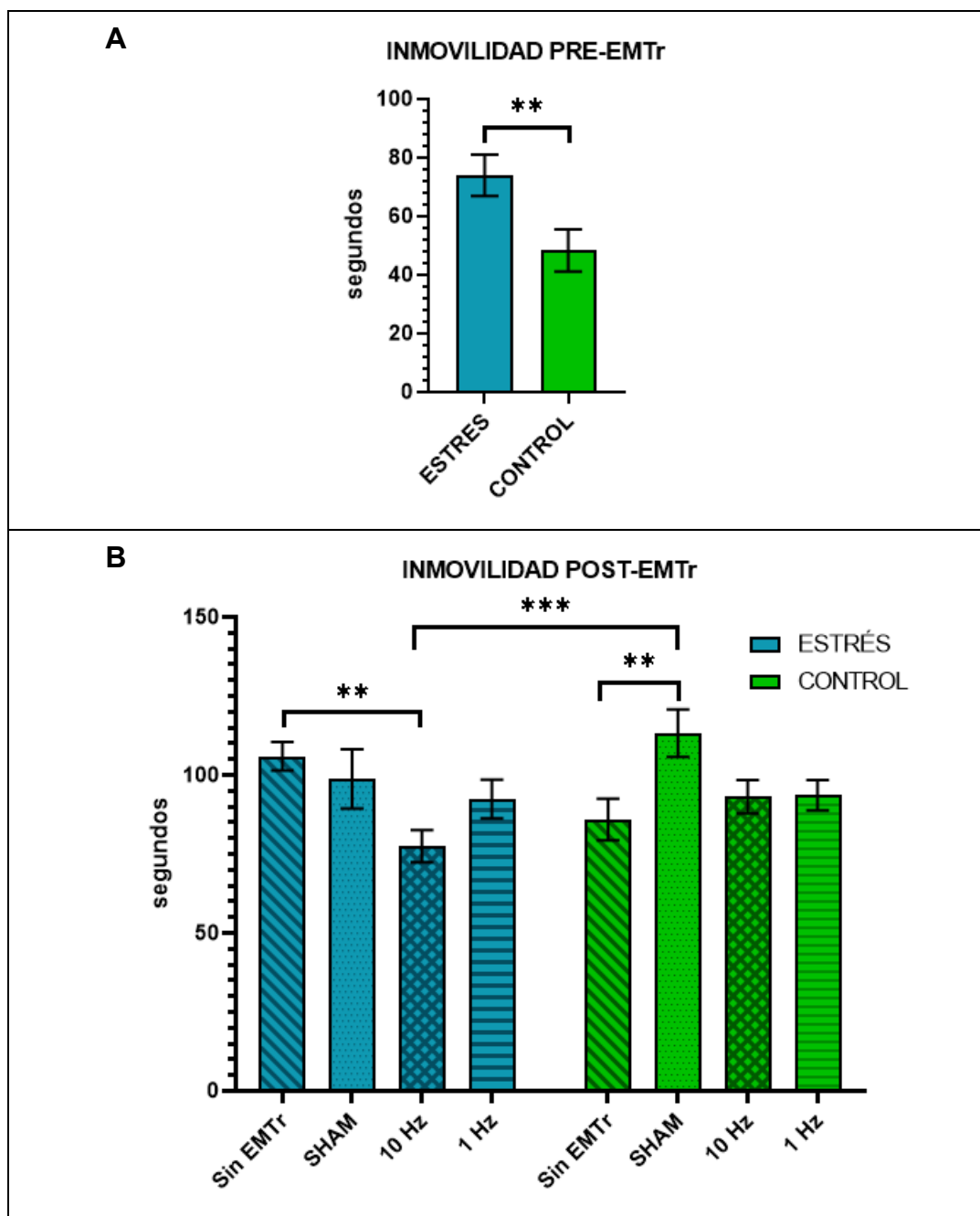


Figura 13. Inmovilidad

Duración de la conducta de inmovilidad en la prueba de Nado Forzado. **A** Duración de la conducta de inmovilidad previo a la EMTr del grupo Estrés y el grupo Control. **B** Duración de la conducta de inmovilidad posterior a los 15 días de EMTr de cada uno de los cuatro subgrupos expuestos a los diferentes tipos de estimulación. Los datos están expresados como la Media \pm Error Estándar.

** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

9.3 Laberinto en Cruz

9.3.1 Tiempo Relativo en Brazos Abiertos

Para observar los efectos de la exposición del grupo Estrés al modelo de CUMS en comparación con el grupo Control se evaluó el Tiempo Relativo en Brazos Abiertos en la prueba de Laberinto en Cruz previo al tratamiento con EMTr mediante una prueba t . La diferencia entre las medias del grupo Estrés ($M = 0.46 \pm 0.03$) y el grupo Control ($M = 0.40 \pm 0.04$) no fue significativa, $t(46) = 1.14$, $p = 0.131$ (ver Figura 14A).

Para observar el efecto posterior al tratamiento con EMTr de los diferentes tipos de estimulación sobre el Tiempo Relativo en Brazos Abiertos en la prueba de Laberinto en Cruz tanto en el grupo Control como el grupo Estrés, se realizó un ANOVA de dos vías de 2×4 (Grupo [Estrés, Control] x Estimulación [Sin EMTr, SHAM, 10 Hz, 1Hz]). Sin embargo, antes de realizar el ANOVA de dos vías los datos no pasaron la prueba de Levene para comprobar homogeneidad de varianzas, $F(7, 37) = 2.96$, $p = 0.014$, por lo tanto, los datos se analizaron con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los subgrupos de cada grupo y su condición, $H(7) = 3.01$, $p = 0.884$ (ver Figura 14B).

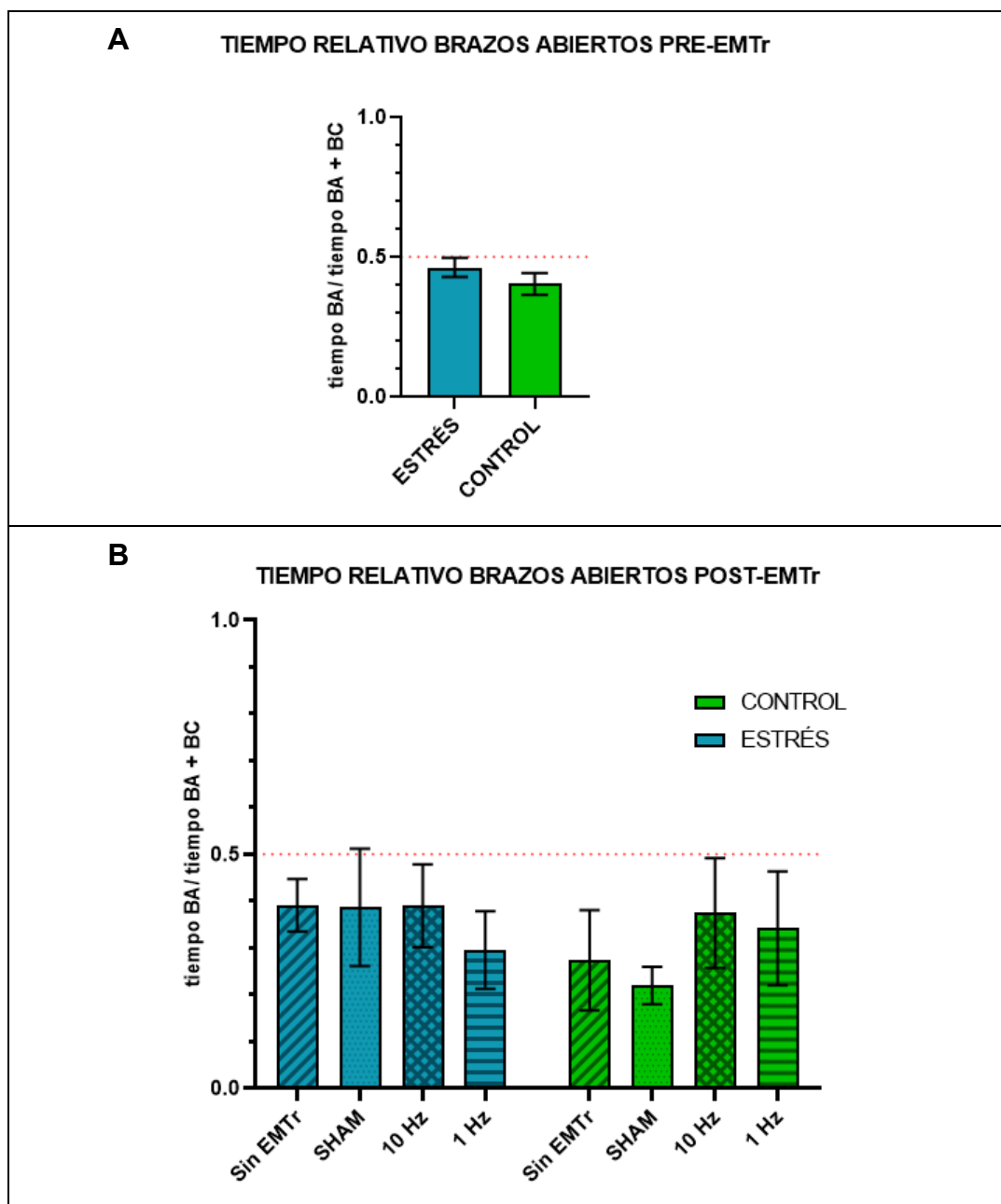


Figura 14. Tiempo Relativo en Brazos Abiertos

A Tiempo en brazos abiertos con relación al tiempo total en brazos abiertos (BA) y brazos cerrados (BC) previo a la EMTr del grupo Estrés y el grupo Control. **B** Tiempo en brazos abiertos en relación con el tiempo total en brazos abiertos (BA) y brazos cerrados (BC) posterior a los 15 días de EMTr de cada uno de los cuatro subgrupos expuestos a los diferentes tipos de estimulación. La línea punteada roja representa la indiferencia entre estar en BC y BA. Los datos están expresados como la Media \pm Error Estándar.

9.3.2 Entradas Relativas a Brazos Abiertos

Para observar los efectos de la exposición del grupo Estrés al modelo de CUMS en comparación con el grupo Control se evaluó el número de Entradas Relativas a Brazos Abiertos en la prueba de Laberinto en Cruz previo al tratamiento con EMTr mediante una prueba *t*. La diferencia entre las medias del grupo Estrés ($M = 0.47 \pm 0.02$) y el grupo Control ($M = 0.46 \pm 0.03$) no fue significativa, $t(46) = 0.29, p = 0.387$ (ver Figura 15A).

Para observar el efecto posterior al tratamiento con EMTr de los diferentes tipos de estimulación sobre el número de Entradas Relativas a Brazos Abiertos en la prueba de Laberinto en Cruz tanto en el grupo Control como el grupo Estrés, se realizó un ANOVA de dos vías de 2 x 4 (Grupo [Estrés, Control] x Estimulación [Sin EMTr, SHAM, 10 Hz, 1Hz]). Sin embargo, antes de realizar el ANOVA de dos vías los datos no pasaron la prueba de Levene para comprobar homogeneidad de varianzas, $F(7, 37) = 2.84, p = 0.018$, por lo tanto, los datos se analizaron con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los subgrupos de cada grupo y su condición, $H(7) = 2.42, p = 0.933$ (ver Figura 15B).

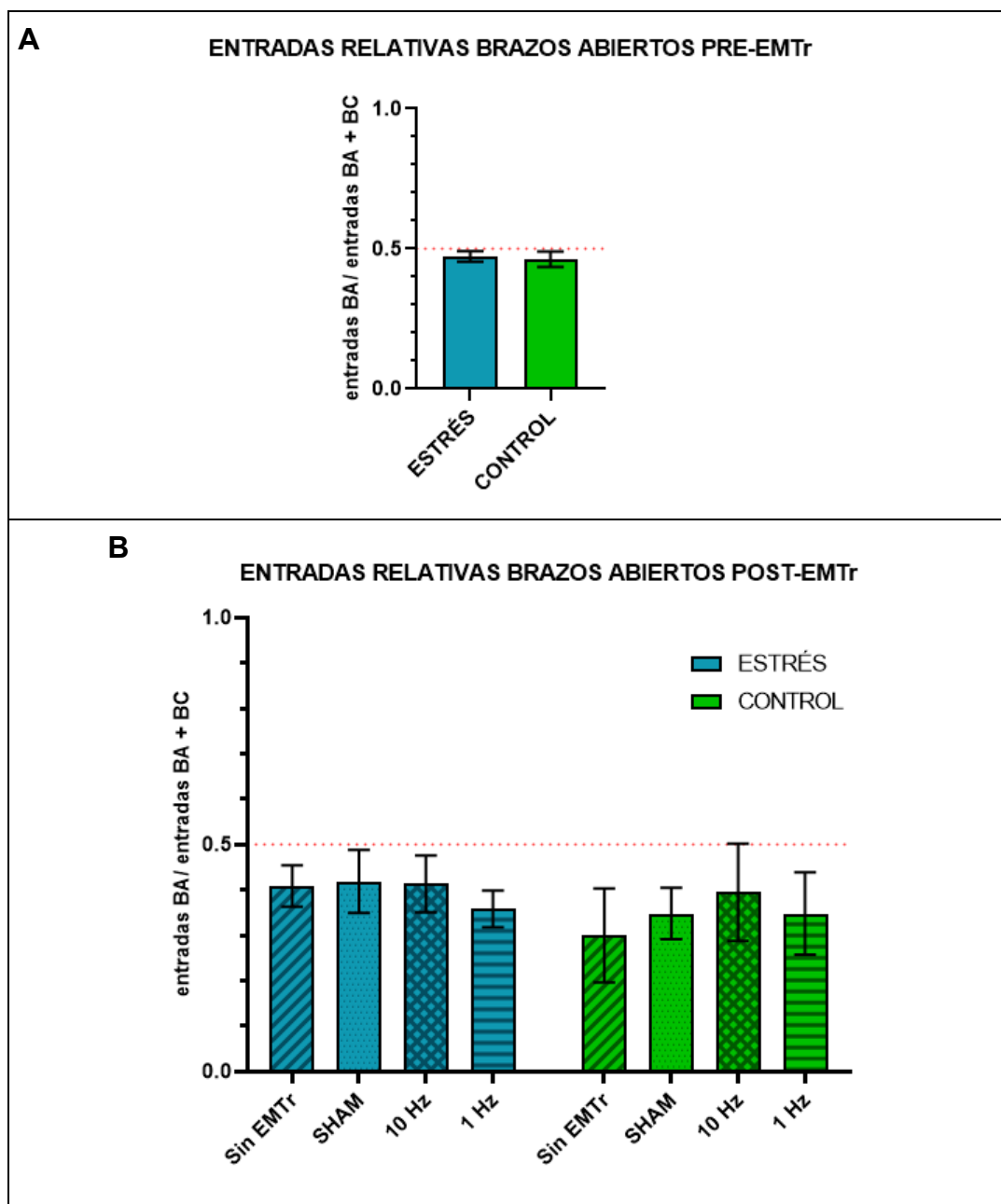


Figura 15. Entradas Relativas a Brazos Abiertos

A Número de entradas a brazos abiertos en relación con las entradas totales en brazos abiertos (BA) y brazos cerrados (BC) previo a la EMTr del grupo Estrés y el grupo Control. **B** Entradas a brazos abiertos en relación con las entradas totales en brazos abiertos (BA) y brazos cerrados (BC) posterior a los 15 días de EMTr de cada uno de los cuatro subgrupos expuestos a los diferentes tipos de estimulación. La línea punteada roja representa la indiferencia entre estar en BC y BA. Los datos están expresados como la Media \pm Error Estándar.

9.4 Campo Abierto

9.4.1 Distancia Recorrida

Para observar los efectos de la exposición del grupo Estrés al modelo de CUMS sobre la actividad locomotora en comparación con el grupo Control se evaluó la Distancia Recorrida previo al tratamiento con EMTr mediante una prueba *t*. La diferencia entre las medias del grupo Estrés ($M = 5118 \pm 177.7$) y el grupo Control ($M = 5424 \pm 263.2$) no fue significativa, $t(46) = 0.99$, $p = 0.164$ (ver Figura 16A).

Para observar el efecto en la actividad locomotora posterior al tratamiento con EMTr de los diferentes tipos de estimulación tanto en el grupo Estrés como el grupo Control, se realizó un ANOVA de dos vías de 2 x 4 (Grupo [Estrés, Control] x Estimulación [Sin EMTr, SHAM, 10 Hz, 1Hz]). El ANOVA no reveló ningún efecto principal significativo del Grupo, $F(1, 41) = 0.78$, $p = 0.381$, ni la Estimulación $F(3, 41) = 0.46$, $p = 0.709$, tampoco la interacción Grupo x Estimulación, $F(3, 41) = 0.14$, $p = 0.937$, mostró significancia (ver Figura 16B).

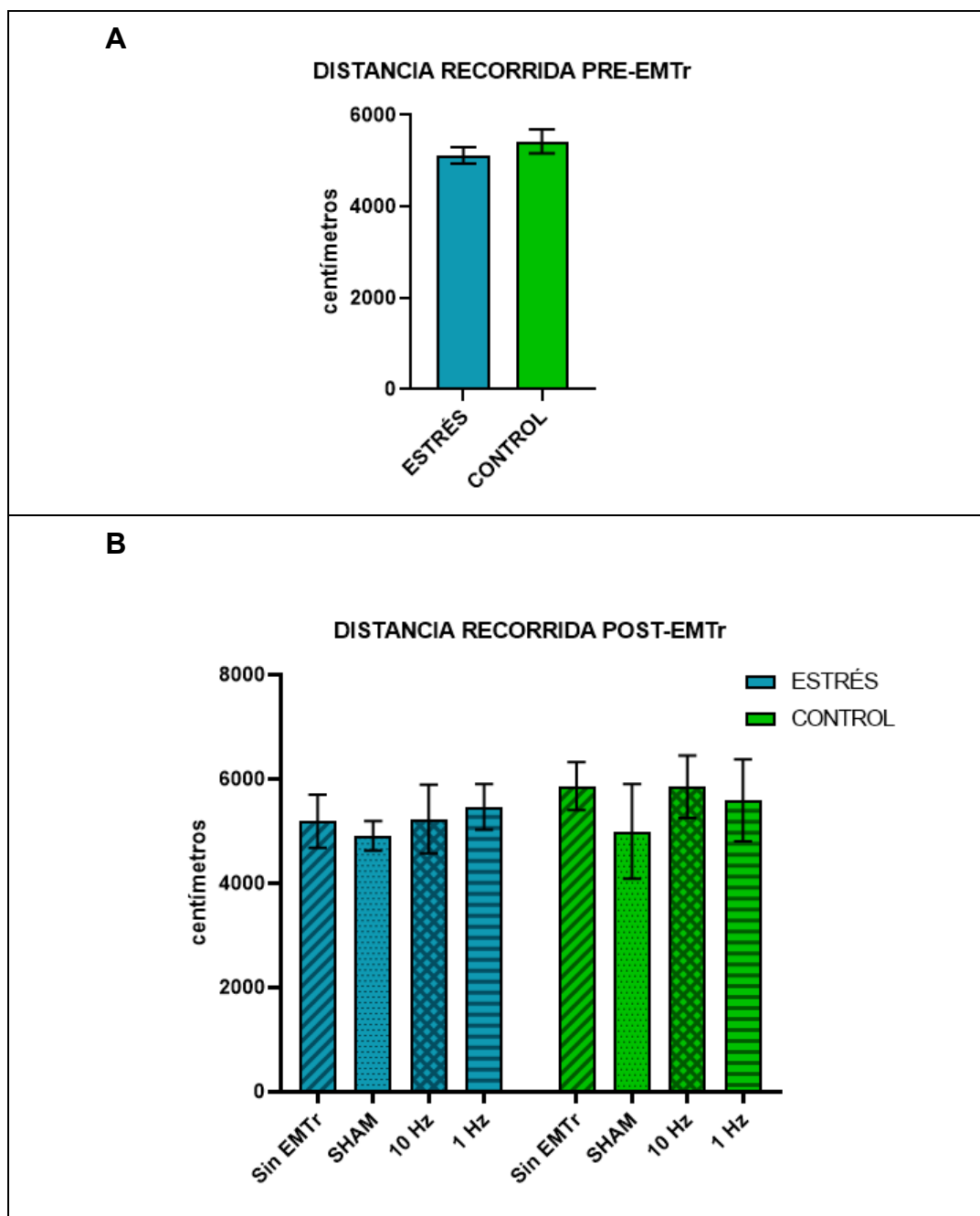


Figura 16. Distancia Recorrida

A Distancia recorrida en la prueba de Campo Abierto medido en centímetros previo a la EMTr del grupo Estrés y el grupo Control. **B** Distancia recorrida en la prueba de Campo Abierto medido en centímetros posterior a los 15 días de EMTr de cada uno de los cuatro subgrupos expuestos a los diferentes tipos de estimulación. Los datos están expresados como la Media \pm Error Estándar.

9.4.2 Cruces a Cuadros Centrales

Para observar los efectos de la exposición del grupo Estrés al modelo de CUMS sobre la conducta tipo ansiosa en comparación con el grupo Control se analizó el número de Cruces a Cuadros Centrales previo al tratamiento con EMTr mediante una prueba *t*. La diferencia entre las medias del grupo Estrés ($M = 13.21 \pm 1.39$) y el grupo Control ($M = 12.71 \pm 1.82$) no fue significativa, $t(46) = 0.22$, $p = 0.414$ (ver Figura 17A).

Para observar el efecto posterior al tratamiento con EMTr de los diferentes tipos de estimulación sobre el número de Cruces a Cuadros Centrales en la prueba de Laberinto en Cruz tanto en el grupo Control como el grupo Estrés, se realizó un ANOVA de dos vías de 2 x 4 (Grupo [Estrés, Control] x Estimulación [Sin EMTr, SHAM, 10 Hz, 1Hz]). Sin embargo, antes de realizar el ANOVA de dos vías los datos no pasaron la prueba de Levene para comprobar homogeneidad de varianzas, $F(7, 37) = 2.71$, $p = 0.023$, por lo tanto, los datos se analizaron con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los subgrupos de cada grupo y su condición, $H(7) = 6.47$, $p = 0.486$ (ver Figura 17B).

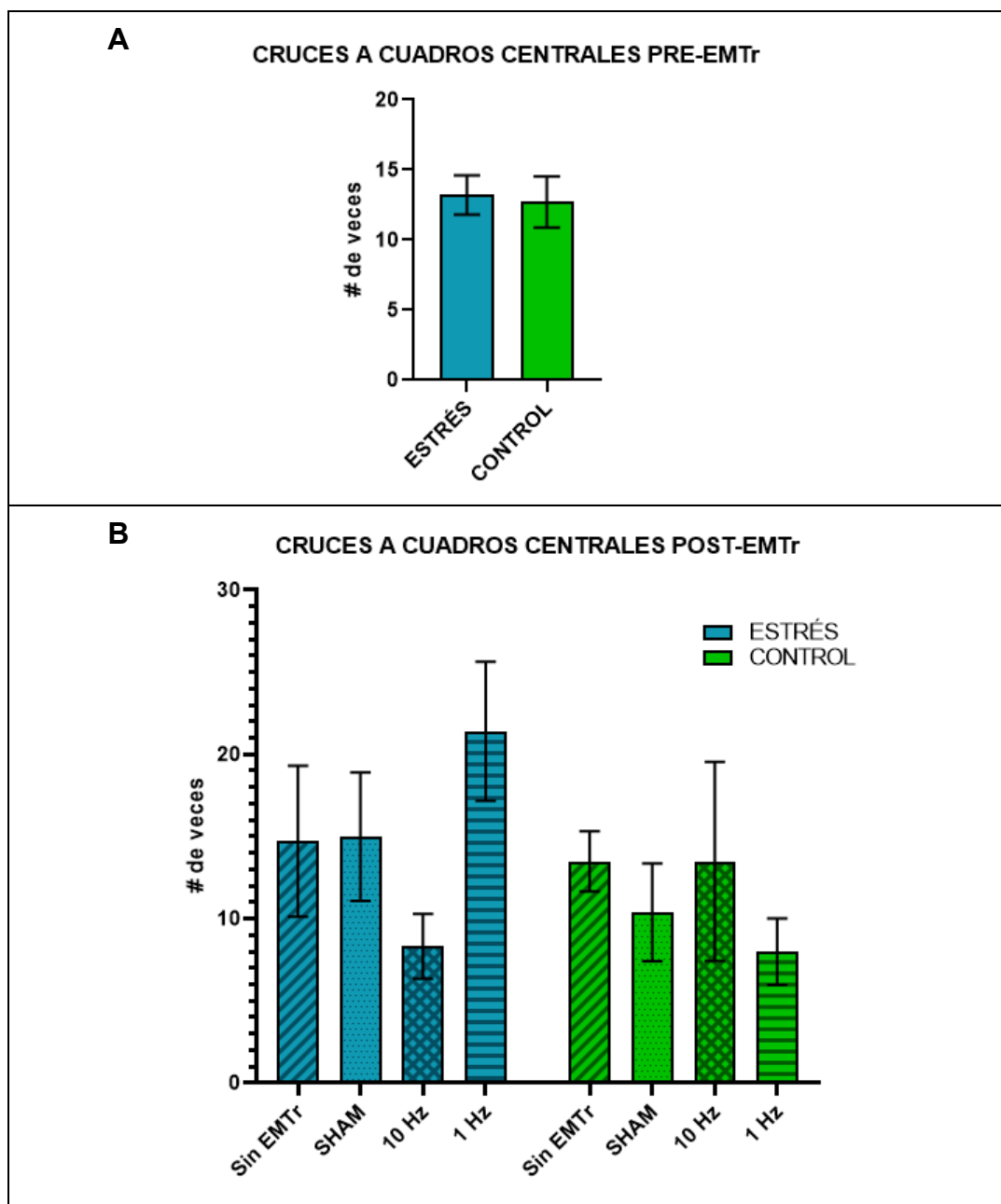


Figura 17. Cruces a Cuadros Centrales

A Número de Cruces a Cuadros Centrales durante la prueba de Campo Abierto previo a la EMTr del grupo Estrés y el grupo Control. **B** Número de Cruces a Cuadros Centrales durante la prueba de Campo Abierto posterior a los 15 días de EMTr de cada uno de los cuatro subgrupos expuestos a los diferentes tipos de estimulación. Los datos están expresados como la Media \pm Error Estándar.

9.4.3 Conducta de Rearing

Para observar los efectos de la exposición del grupo Estrés al modelo de CUMS sobre la conducta tipo ansiosa en comparación con el grupo Control se analizó la conducta de Rearing durante la prueba de Campo Abierto previo al tratamiento con EMTr mediante una prueba t . Sin embargo, los datos no pasaron la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, $W = 0.86$, $p < 0.001$ por lo que se realizó la prueba U de Mann-Whitney en vez de la t no apareada. No se encontró diferencia significativa entre las muestras, $U (N_1 = 24, N_2 = 21) = 196.5$, $p = 0.105$ (ver Figura 18A).

Para observar el efecto posterior al tratamiento con EMTr de los diferentes tipos de estimulación sobre la conducta de Rearing durante la prueba de Campo Abierto tanto en el grupo Estrés como el grupo Control, se realizó un ANOVA de dos vías de 2×4 (Grupo [Estrés, Control] x Estimulación [Sin EMTr, SHAM, 10 Hz, 1Hz]). Sin embargo, antes de realizar el ANOVA de dos vías los datos no pasaron la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, $W = 0.93$, $p = 0.012$, ni la prueba de Levene para comprobar homogeneidad de varianzas, $F (7, 37) = 2.97$, $p = 0.014$, por lo tanto, los datos se analizaron con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los subgrupos de cada grupo y su condición, $H (7) = 4.43$, $p = 0.729$ (ver Figura 18B).

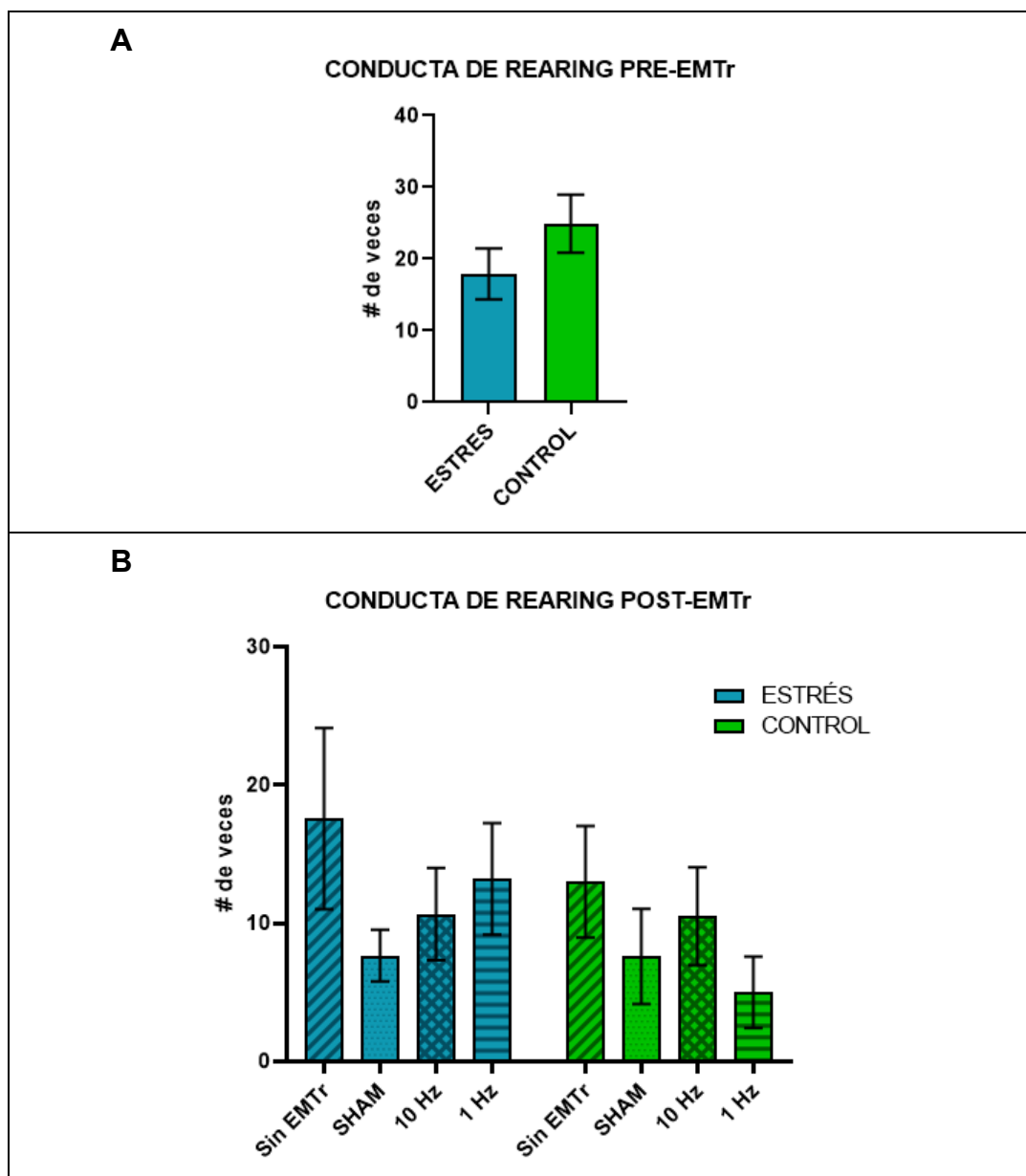


Figura 18. Rearing

A Número de veces que se observó la conducta de Rearing durante la prueba de Campo Abierto previo a la EMTr del grupo Estrés y el grupo Control. **B** Número de veces que se observó la conducta de Rearing durante la prueba de Campo Abierto posterior a los 15 días de EMTr de cada uno de los cuatro subgrupos expuestos a los diferentes tipos de estimulación. Los datos están expresados como la Media \pm Error Estándar.

9.4.4 Toques en las Paredes

Para observar los efectos de la exposición del grupo Estrés al modelo de CUMS sobre la conducta tipo ansiosa en comparación con el grupo Control se evaluó el número de Toques en las Paredes durante la prueba de Campo Abierto previo al tratamiento con EMTr mediante una prueba *t*. La diferencia entre las medias del grupo Estrés ($M = 62.88 \pm 4.70$) y el grupo Control ($M = 77.43 \pm 4.87$) fue significativa, $t(46) = 2.15, p = 0.019$ (ver Figura 19A).

Para observar el efecto posterior al tratamiento con EMTr de los diferentes tipos de estimulación sobre el número de Toques en las Paredes durante la prueba de Campo Abierto tanto en el grupo Estrés como el grupo Control, se realizó un ANOVA de dos vías de 2 x 4 (Grupo [Estrés, Control] x Estimulación [Sin EMTr, SHAM, 10Hz, 1Hz]). El ANOVA no reveló ningún efecto principal significativo del Grupo, $F(1, 41) = 0.05, p = 0.821$, ni la Estimulación $F(3, 41) = 0.70, p = 0.556$, tampoco la interacción Grupo x Estimulación, $F(3, 41) = 0.55, p = 0.651$, mostró significancia (ver Figura 19B).

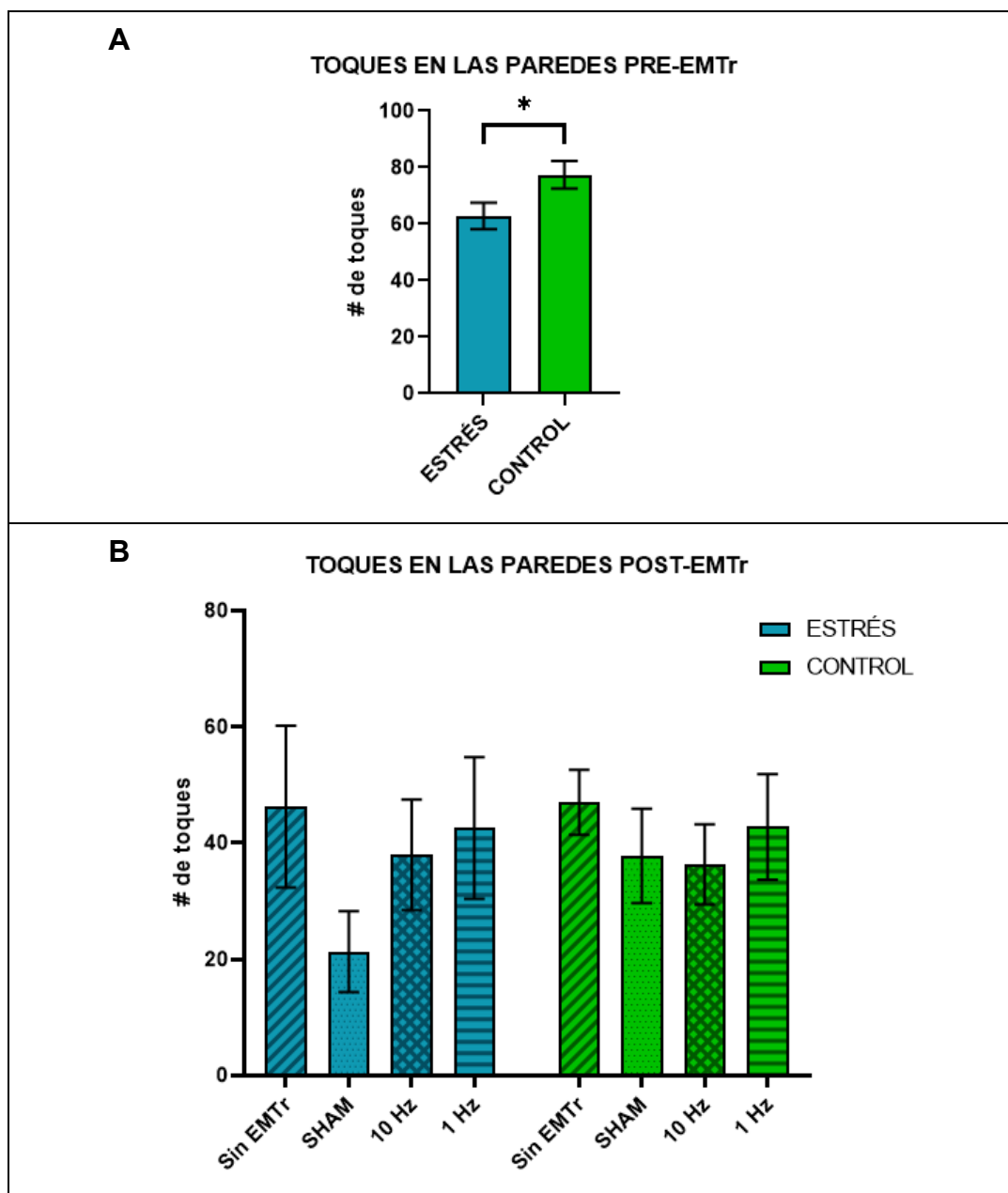


Figura 19. Toques en las Paredes

A Número de Toques en las Paredes durante la prueba de Campo Abierto previo a la EMTr del grupo Estrés y el grupo Control. **B** Número de Toques en las Paredes durante la prueba de Campo Abierto posterior a los 15 días de EMTr de cada uno de los cuatro subgrupos expuestos a los diferentes tipos de estimulación. Los datos están expresados como la Media \pm Error Estándar. $*p < 0.05$

10. DISCUSIÓN

El protocolo de CUMS utilizado en esta investigación no tuvo un efecto sobre la conducta de anhedonia. Durante las pruebas de Preferencia a Sacarosa (PPS) realizadas a los 10 y 20 días de exposición a CUMS y previas a la EMTr, tanto el Porcentaje de Preferencia como el Consumo Relativo de Sacarosa no mostraron ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el grupo Control y el grupo Estrés.

Estudios utilizando el modelo de CUMS con un protocolo semejante al de nuestra investigación encontraron cambios en ambos parámetros medidos en la PPS (Bambico et al., 2009; Bekris et al., 2005; Grønli et al., 2004; Grønli et al., 2005; Willner et al., 1996). Sin embargo, otras investigaciones muestran resultados similares a los nuestros (D'Aquila et al., 1997; He et al., 2020; Konkle et al., 2003). Por ejemplo, D'Aquila y colaboradores encontraron diferencias significativas en la preferencia y consumo de sacarosa entre el grupo control y el grupo sometido a CUMS por seis semanas sólo cuando la PPS era realizada al inicio de la fase oscura de las ratas (18:00 horas). Por otro lado, cuando al realizar la prueba al inicio de la fase luminosa (10:00 horas) no encontraban diferencias tanto en el consumo como en la preferencia (D'Aquila et al., 1997). En la investigación actual la PPS se realizaba a las 10:00 horas, la cual pudo haber sido influenciada por el hecho de que las ratas al ser animales nocturnos su repertorio conductual resultara atenuado durante el día. Otra explicación podría ser la duración de la PPS. Recientemente He y colaboradores encontraron que cuando realizaban la PPS por 12 horas, a diferencia de 1 hora, la variabilidad en la preferencia a sacarosa disminuía significativamente, así como la preferencia en ratas expuestas al modelo de CUMS por cuatro semanas en comparación al grupo control (He et al., 2020).

El peso corporal de los sujetos registrado los días 10 y 20 de exposición a CUMS (previo a la EMTr) mostró una disminución en la ganancia del peso estadísticamente significativa entre el grupo Estrés y el grupo Control. Esto concuerda con lo reportado en estudios previos cuando se utiliza el modelo de CUMS en roedores (Antoniuk et al., 2019; Czéh et al., 2016; He et al., 2020; Papp, 2012) indicando que los animales del grupo experimental efectivamente se encontraban estresados.

La Prueba de Nado Forzado ha resultado ser útil en el análisis de conductas tipo depresivas generadas por la exposición al modelo CUMS, así como para el estudio de tratamientos antidepressivos realizados después o durante el modelo de CUMS (Bielajew et al., 2003; Griebel et

al., 2002; Kompagne et al., 2008; Mineur, Belzung, & Crusio, 2006; Papp et al., 2016). En la presente investigación la exposición al modelo de CUMS ejerció un aumento en la conducta tipo depresiva de inmovilidad en la PNF en el grupo Estrés en comparación con el grupo Control. Es importante recalcar que estos resultados obtenidos no se vieron influenciados por cambios en la actividad locomotora ya que no se encontraron diferencias significativas en la Distancia Recorrida en la prueba de Campo Abierto previas a la EMTr (entre el grupo Estrés y el grupo Control). Esta relación entre la PNF y la actividad locomotora resulta indispensable ya que, si la manipulación y/o el tratamiento utilizado causan un decremento o aumento en la actividad general del roedor y un aumento o disminución de la inmovilidad en la PNF, los resultados se consideran falsos positivos y no se pueden interpretar como conducta tipo depresiva o con un efecto tipo antidepressivo respectivamente (Slattery & Cryan, 2012).

Dada la alta comorbilidad entre trastornos de ansiedad y depresión (Bittner et al., 2004; Caraveo-Anduaga, 2009) es importante evaluar las conductas tipo ansiosas en los modelos animales de depresión. En esta investigación para las conductas tipo ansiosas se evaluaron a los animales en la prueba de Laberinto en Cruz y en la prueba de Campo Abierto.

Para la prueba de Laberinto en Cruz se evaluó el tiempo y número de entradas a Brazos Abiertos en relación con el tiempo y entradas totales tanto en Brazos Abiertos como Cerrados. A pesar de que el modelo de CUMS suele disminuir el número de entradas y el tiempo transcurrido en los Brazos Abiertos ejerciendo un efecto ansiogénico (que provoca ansiedad) sobre la conducta (Griebel et al., 2002; Maslova, Bulygina, & Markel, 2002; Papp et al., 2016), la investigación actual no encontró ninguna diferencia entre el grupo Estrés y el grupo Control tanto en el tiempo en Brazos Abiertos como en el número de entradas a Brazos Abiertos en relación con el tiempo y entradas totales. Estos resultados han sido replicados por otros estudios donde contradictoriamente el modelo de CUMS no tiene un efecto sobre la conducta ansiosa (D'Aquila, Brain, & Willner, 1994; Mineur et al., 2006) o incluso ejerce un efecto ansiolítico al aumentar el porcentaje de tiempo transcurrido como el número de entradas en Brazos Abiertos (Kompagne et al., 2008). Sin embargo, se ha argumentado que más que tener un efecto ansiolítico, el modelo de CUMS genera una alteración de la actividad locomotora (al reportarse de hecho más entradas en general a los brazos del laberinto) o una alteración en el procesamiento emocional del contexto ya que se ha observado una indiferencia tanto en el tiempo como las entradas en Brazos Abiertos y Cerrados (Kompagne et al., 2008; Kopp et al., 1999; Mineur et al., 2006).

Para el análisis de las conductas tipo ansiosas en la prueba de Campo Abierto se evaluaron las conductas de Cruces a Cuadros Centrales, Rearing y Toques en las Paredes. En la investigación actual no se encontraron diferencias en los Cruces a Cuadros Centrales ni en la conducta de Rearing. Sólo el promedio de Toques en las Paredes presentó una disminución significativa en el grupo CUMS en comparación con el grupo Control; es decir los animales estresados presentaron un signo de ansiedad (Katz, Roth, & Carroll, 1981; Sturman, Germain, & Bohacek, 2018; Tõnissaar et al., 2008).

Las conductas de Cruces al Centro, Rearing y Toques en las Paredes (*supported rearing* o *leaning* en inglés) son consideradas conductas exploratorias y suelen ser reducidas bajo un efecto ansiogénico que es provocado por el modelo de CUMS (Katz, Roth, & Carroll, 1981; Tõnissaar et al., 2008) o a la exposición previa de un estresor (Sturman et al., 2018). Es por esto que estas conductas se consideran tipo ansiosas. No obstante, hay estudios donde no se observan diferencias entre los sujetos estresados y los controles en cuanto a número de Cruces al Centro (Grønli et al., 2005) o diferencias en la conducta de Rearing y Toques en las Paredes (Mineur et al., 2006), incluso se ha llegado a reportar incrementos en los Cruces al Centro, así como aumento en la conducta de Rearing en ratas expuestas a CUMS (Harris et al., 1997).

El protocolo de CUMS utilizado en este estudio indujo algunos cambios fisiológicos (peso corporal) y conductuales (inmovilidad y toques en las paredes) relacionados con el modelo animal de depresión de CUMS. Lo anterior nos aseguró que los animales del grupo Estrés representaron de manera adecuada el modelo de CUMS antes de iniciar los tratamientos con EMTr.

Para los resultados obtenidos después de 15 días de tratamiento con EMTr se encontraron efectos específicos que dependen de la frecuencia de estimulación y de la prueba conductual analizada.

Para la PPS, el efecto de los diferentes tipos de estimulación de la EMTr no logró ejercer un efecto sobre el Porcentaje de Preferencia y el Consumo Relativo de Sacarosa. La EMTr con frecuencia alta de 10Hz ha sido investigada en ratas en el modelo de CUMS aumentando significativamente el consumo y preferencia de sacarosa (Kim et al., 2014; Peng et al., 2018; Zhao et al., 2018). Sin embargo, el tamaño de las bobinas utilizadas en estos estudios resulta demasiado grande para la cabeza de las ratas (5 y 7cm de diámetro) lo cual pudo resultar en la estimulación del cuerpo completo (Tang et al., 2017; Weissman et al., 1992). En cuanto a la EMTr de frecuencia baja de 1Hz sobre el modelo animal de CUMS se han encontrado resultados parecidos a la

investigación actual. Por ejemplo, Peng y colaboradores no observaron ningún efecto significativo de la EMTr de 1Hz en la PPS y en la PNF en ratas expuestas a 4 semanas de CUMS y estimuladas posteriormente por 7 días (Peng et al., 2018). Asimismo, Yang y colaboradores tampoco encontraron un efecto significativo de la EMTr de 1Hz en la PPS en ratas sometidas al modelo de CUMS por 8 semanas (Yang et al., 2019).

El peso registrado después de los 15 días de EMTr no mostró ninguna diferencia significativa entre ninguno de los subgrupos de cada grupo. Estudios previos han encontrado un aumento significativo en el peso cuando ratas expuestas previamente a CUMS fueron estimuladas posteriormente con EMTr de 10Hz (Kim et al., 2014; Zhao et al., 2018). En concordancia con la PPS, la EMTr de 1Hz parece no tener ningún efecto sobre el peso de los animales sometidos a CUMS (Yang et al., 2019). Sin embargo, cabe señalar que en la presente investigación el tamaño de muestra ($n=6$) para cada subgrupo de cada grupo pudo haber influenciado en la falta de efecto encontrado, al menos para la EMTr de 10Hz.

En cuanto a la PNF, la conducta de inmovilidad disminuyó significativamente para el subgrupo de ratas tratadas con EMTr de alta frecuencia de 10Hz en comparación con el subgrupo de Estrés sin ninguna estimulación. Pese a que el subgrupo SHAM del grupo Estrés no mostró diferencias significativas en comparación con el subgrupo de 10Hz del grupo Estrés, claramente se muestra una disminución en la inmovilidad del subgrupo de 10Hz en comparación con los demás subgrupos específicamente contra las ratas del grupo Estrés sin EMTr y con el subgrupo SHAM del grupo Control. Con base en la investigación actual, la EMTr de 10Hz resultó tener un mayor y significativo efecto terapéutico en comparación con 1Hz.

En el modelo animal de CUMS se ha encontrado un efecto antidepresivo de la EMTr de alta frecuencia en la PNF al observar una disminución en la conducta de inmovilidad en ratas expuestas a 15Hz (Chen et al., 2015; Feng et al., 2012; Wang et al., 2014). Sólo un estudio ha evaluado el efecto de la EMTr de 1Hz y 10Hz sobre la PNF en ratas expuestas a CUMS (Peng et al., 2018). En ese estudio expusieron a ratas Sprague-Dawley macho a cuatro semanas de CUMS para después estimularlas por siete días con EMTr de 1, 5 y 10Hz. Después de la estimulación por siete días, los investigadores midieron la conducta de inmovilidad en la PNF y encontraron una disminución estadísticamente significativa (en comparación con el grupo expuesto a CUMS solamente) en los grupos estimulados con 5, 10Hz y el grupo control estimulado con SHAM (Peng et al., 2018). Sin embargo, no encontraron diferencias significativas en la inmovilidad en el grupo

estimulado con 1Hz, incluso cuando estimulaban con una intensidad baja o alta del flujo magnético (0.84 y 1.26 T). El estudio de Peng y colaboradores concuerda con lo encontrado en la investigación presente a pesar de que estimularon por pocos días y usaron una intensidad y bobina diferente (Peng et al., 2018).

Por último, en la investigación presente se encontró un aumento significativo en la inmovilidad en el subgrupo SHAM del grupo Control en comparación tanto del subgrupo sin EMTr del grupo Control, como del subgrupo estimulado a 10Hz dentro del grupo Estrés. Lo anterior ha sido corroborado por dos estudios que evaluaron la EMTr de 20Hz en ratas de la estirpe Sprague-Dawley (Hargreaves et al., 2005) y la EMTr de 1 y 20Hz en el modelo genético de depresión FSL/FRL de ratas (Hesselberg et al., 2016). Los dos estudios, al igual que la investigación presente, encontraron que en la PNF el grupo control estimulado con SHAM presentaba mayor inmovilidad en comparación con el grupo control sin ningún tipo de estimulación. Este aumento en la inmovilidad del grupo SHAM refleja el carácter estresante del procedimiento de estimulación el cual debe ser siempre considerado a la hora de interpretar los resultados (Hargreaves et al., 2005). Este factor estresante de la estimulación SHAM pudo haber aumentado la variabilidad conductual y por consiguiente anulado alguna diferencia significativa en el grupo Estrés entre el subgrupo estimulado a 10Hz y el subgrupo SHAM. Es importante recalcar que todos los posibles efectos de la EMTr no se vieron influenciados por cambios en la actividad locomotora ya que no se encontraron diferencias significativas en la Distancia Recorrida en la prueba de Campo Abierto posterior a la EMTr dentro de los diferentes subgrupos de cada grupo (Slattery & Cryan, 2012).

Para las conductas tipo ansiosas en la prueba de Laberinto en Cruz, ninguno de los cuatro subgrupos de estimulación del grupo Estrés como del grupo Control lograron ejercer un efecto en el tiempo o en el número de entradas en Brazos Abiertos. Específicamente la EMTr de 10Hz y la EMTr de 1Hz no tienen ningún efecto ansiolítico en la prueba de Laberinto en Cruz.

Aunque no se habían estudiado los efectos con la EMTr de 10 Hz sobre la conducta de ratas sometidas al modelo de CUMS en la prueba de Laberinto en Cruz, sí se han reportado los efectos de otras frecuencias altas (diferentes de 10Hz) que fueron similares a los encontrados en esta investigación actual (Hargreaves et al., 2005; Hedges et al., 2005; Keck et al., 2001). Por ejemplo, Keck y colaboradores usaron ratas con un fenotipo conductual ansioso y las estimularon con 20 Hz por 6 días para después evaluarlas en la PNF y la prueba de Laberinto en Cruz (Keck et al., 2001). A pesar de que la EMTr de 20Hz disminuyó la inmovilidad en la PNF, no ejerció ningún

efecto significativo sobre la prueba de Laberinto en Cruz (Keck et al., 2001). Asimismo, Hargreaves y colaboradores estimularon a 20Hz por 10 días a ratas Sprague–Dawley para observar su posible efecto en la conducta tipo ansiosa en varias pruebas conductuales de ansiedad, entre ellas la prueba de Laberinto en Cruz, de la cual no encontraron ningún efecto (Hargreaves et al., 2005). En cuanto a la EMTr de 1Hz tampoco se han encontrado efectos significativos en la prueba de Laberinto en Cruz (Cambiaghi et al., 2020; Yang et al., 2019). De hecho, en un estudio reciente se estimuló por 14 días con EMTr de 1Hz a ratas expuestas a CUMS por ocho semanas previamente y no encontraron ninguna diferencia entre las ratas estimuladas y las ratas no estimuladas en el porcentaje de tiempo ni el porcentaje de número de entradas en los Brazos Abiertos de la prueba de Laberinto en Cruz (Yang et al., 2019).

En cuanto al posible efecto ansiolítico de la EMTr sobre la prueba de Campo Abierto, ni la EMTr de 10 Hz como la EMTr de 1 Hz tuvieron efecto en ninguno de los subgrupos del grupo Estrés o Control. En un estudio del 2018 se encontró un efecto de la EMTr de 10Hz en ratas expuestas a CUMS por 21 días en la prueba de Campo Abierto (Zhao et al., 2018). Sin embargo, en ese estudio sólo se midieron la distancia horizontal y vertical recorrida las cuales definieron como conductas “tipo depresivas” sin tomar en cuenta los cruces al centro, la conducta de Rearing o Toques a la Pared. Por otra parte, en concordancia con lo encontrado en esta investigación, Cambiaghi y colaboradores recientemente estimularon con EMTr de 1Hz a ratones de la estirpe 129/SvEv y midieron sus efectos en varias pruebas conductuales incluyendo la prueba de Campo Abierto (Cambiaghi et al., 2020). Pese a que sólo midieron el número de cruces y tiempo en el centro, no encontraron ninguna diferencia entre los ratones estimulados con SHAM y los ratones estimulados con 1Hz.

En resumen, con las pruebas conductuales utilizadas en este experimento, el tratamiento con EMTr de 10Hz en ratas expuestas al modelo de CUMS induce un efecto antidepressivo, el cual no fue observado con la estimulación de 1Hz. Además, ninguna de las dos frecuencias utilizadas tuvo efecto ansiolítico.

11. CONCLUSIÓN

El protocolo utilizado de CUMS en la presente investigación logró reproducir ciertos efectos característicos del modelo de CUMS como la disminución en el peso, aumento en la conducta tipo depresiva de inmovilidad en la PNF y disminución en los toques en las paredes como marcador de conducta tipo ansiosa en la prueba de Campo Abierto.

En cuanto al tratamiento con EMTr en el modelo de CUMS, la EMTr de frecuencia alta de 10Hz sí ejerció un efecto antidepresivo en el modelo animal de depresión de Estrés Crónico Impredecible en rata. Sin embargo, la EMTr de frecuencia baja de 1Hz no ejerció ningún efecto antidepresivo. A pesar de que en humanos se ha confirmado el efecto terapéutico tanto de 10Hz como de 10 y 1Hz usados bilateralmente (Sehatzadeh et al., 2019), no se ha confirmado el efecto antidepresivo de 1Hz usado de manera aislada, además de que sigue habiendo una preferencia por el uso de la estimulación unilateral de 10Hz (Zhang et al., 2016). Investigaciones futuras en humanos deberán de evaluar el efecto antidepresivo de 1Hz de manera aislada para corroborar o refutar lo encontrado en la investigación actual.

Tanto la EMTr de 10Hz como la de 1Hz no ejercieron ningún efecto sobre las conductas tipo ansiosas en la prueba de Laberinto en Cruz y Campo Abierto. Este hallazgo resulta especialmente relevante para el supuesto efecto terapéutico de EMTr de 10 y 1Hz para personas con trastornos de ansiedad (Cirillo et al., 2019). A pesar de lo encontrado en humanos, estudios con modelos animales de depresión (Cambiaghi et al., 2020; Hargreaves et al., 2005; Hedges et al., 2005; Keck et al., 2001; Yang et al., 2019) y la presente investigación no lograron encontrar dicho efecto ansiolítico. Estudios futuros deberán de investigar con mayor profundidad las posibles variables confusas y posibles mecanismos neurobiológicos y fisiológicos que den cuenta de los resultados diferentes entre pacientes humanos con depresión y los modelos animales utilizados.

Como limitaciones importantes se debe mencionar el tamaño de muestra que fue bastante reducido para cada subgrupo de estimulación, lo cual pudo influenciar en la variabilidad y efectos observados en las pruebas conductuales. En relación con la investigación actual sería relevante poder estudiar los efectos de la EMTr en modelos animales con hembras. Al ser un tratamiento nuevo para la DRT es imprescindible que en futuras investigaciones con modelos animales se investigue si hay diferencias entre sexos ya que en humanos las tasas de depresión y ansiedad son del doble en mujeres que en hombres. Por otro lado, resulta igual de importante estudiar los efectos de la EMTr en poblaciones de diferentes edades para ver si los efectos tanto terapéuticos como

posibles efectos adversos dependen del estado de desarrollo del sujeto. Como última observación, también sería relevante estudiar los efectos terapéuticos a largo plazo tanto de 10Hz como de 1Hz en modelos animales y compararlos con lo encontrado en pacientes humanos.

Finalmente sigue siendo importante que la EMTr se siga estudiando en la investigación básica con modelos animales de depresión ya que todavía no se esclarecen por completo los mecanismos neurobiológicos terapéuticos y fisiológicos que subyacen a las frecuencias de 10Hz y 1Hz, así como sus efectos a largo plazo tanto en la conducta como en la neurobiología y neurofisiología del cerebro.

12. REFERENCIAS

- Abbasnia, K., Ghanbari, A., Abedian, M., Ghanbari, A., Sharififar, S., & Azari, H. (2015). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on proliferation and differentiation of neural stem cells. *Anatomy & Cell Biology*, *48*(2), 104–113. <https://doi.org/10.5115/acb.2015.48.2.104>
- Acevedo-Díaz, J. A., García-Carmona, A., Aragón-Méndez, M. del M., & Oliva-Martínez, J. M. (2017). Modelos científicos: significado y papel en la práctica científica- Scientific models: meaning and role in scientific practice. *Revista científica*, *3*(30), 155. <https://doi.org/10.14483/23448350.12288>
- Adrian, E. D., & Moruzzi, G. (1939). Impulses in the pyramidal tract. *The Journal of Physiology*, *97*(2), 153–199. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1939.sp003798>
- Agudelo, L. Z., Femenía, T., Orhan, F., Porsmyr-Palmertz, M., Goiny, M., Martínez-Redondo, V., ... Ruas, J. L. (2014). Skeletal muscle PGC-1 α 1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *Cell*, *159*(1), 33–45. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.051>
- Aguilar-Gaxiola, S. A., & Gullotta, T. P. (2008). *Depression in Latinos: Assessment, treatment, and prevention*. (S. A. Aguilar-Gaxiola & T. P. Gullotta, Eds.) (Vol. 8). Springer US. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-78512-7>
- Al-Harbi, K. S. (2012). Treatment-resistant depression: Therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Preference and Adherence*, *6*, 369–388. <https://doi.org/10.2147/PPA.S29716>
- American Psychiatric Association. (2014). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5*. Arlington: American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association. (2020). DSM-5. Retrieved April 6, 2020, from <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
- Antoniuk, S., Bijata, M., Ponimaskin, E., & Wlodarczyk, J. (2019). Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: Meta-analysis of model reliability. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *99*(December 2018), 101–116. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.002>
- Assembly, S. W. H., World, T. S., & Assembly, H. (2012). WHO_Sixth-fifth world health assembly, 2012 (The global burden of mental disorders and the need for a comprehensive, coordinated response from health and social sectors at the country level).pdf, (May), 2–5.
- Baeken, C., Van Schuerbeek, P., De Raedt, R., De Mey, J., Vanderhasselt, M. A., Bossuyt, A., & Luypaert, R. (2011). The effect of one left-sided dorsolateral prefrontal sham-controlled HF-rTMS session on approach and withdrawal related emotional neuronal processes. *Clinical Neurophysiology*, *122*(11), 2217–2226. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.04.009>
- Bakker, N., Shahab, S., Giacobbe, P., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Kennedy, S. H., & Downar, J. (2015). rTMS of the dorsomedial prefrontal cortex for major depression: Safety, tolerability, effectiveness, and outcome predictors for 10 Hz versus intermittent theta-burst stimulation. *Brain*

- Stimulation*, 8(2), 208–215. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.002>
- Bambico, F. R., Nguyen, N. T., & Gobbi, G. (2009). Decline in serotonergic firing activity and desensitization of 5-HT_{1A} autoreceptors after chronic unpredictable stress. *European Neuropsychopharmacology*, 19(3), 215–228. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.11.005>
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985, May 11). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*. Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92413-4)
- Barker, Anthony T., & Shields, K. (2017). Transcranial Magnetic Stimulation: Basic Principles and Clinical Applications in Migraine. *Headache*. <https://doi.org/10.1111/head.13002>
- Barkus, C. (2013). Genetic Mouse Models of Depression. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. https://doi.org/10.1007/7854_2012_224
- Barkus, C. (2013). Genetic Mouse Models of Depression. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. https://doi.org/10.1007/7854_2012_224
- Barr, A. M., & Markou, A. (2005). Psychostimulant withdrawal as an inducing condition in animal models of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.012>
- Barré-Sinoussi, F., & Montagutelli, X. (2015). Animal models are essential to biological research: Issues and perspectives. *Future Science OA*, 1(4), 4–6. <https://doi.org/10.4155/fso.15.63>
- Barrientos, R. M., Sprunger, D. B., Campeau, S., Higgins, E. A., Watkins, L. R., Rudy, J. W., & Maier, S. F. (2003). Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation produced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(03\)00564-5](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(03)00564-5)
- Baumeister, A. A., Hawkins, M. F., & Uzelac, S. M. (2003). The myth of reserpine-induced depression: Role in the historical development of the monoamine hypothesis. *Journal of the History of the Neurosciences*, 12(2), 207–220. <https://doi.org/10.1076/jhin.12.2.207.15535>
- Bawa-Khalife, T., Altememi, G. F., Mandyam, C. D., Schwarz, L. A., Eikenburg, D. C., & Standifer, K. M. (2007). The presence of β_2 -adrenoceptors sensitizes α_2A -adrenoceptors to desensitization after chronic epinephrine treatment. *BMC Pharmacology*, 7. <https://doi.org/10.1186/1471-2210-7-16>
- Baxter, L. R., Schwartz, J. M., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Guze, B. H., Selin, C. E., ... Sumida, R. M. (1989). Reduction of Prefrontal Cortex Glucose Metabolism Common to Three Types of Depression. *Archives of General Psychiatry*, 46(3), 243–250. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810030049007>
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2016a). Control químico del encéfalo y la conducta. In M. F. Bear, B. W. Connors, & M. A. Paradiso (Eds.), *Neurociencia. La Exploración del Cerebro* (4ta (en es, pp. 521–549). Barcelona: Wolters Kluwer.

- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2016b). Mecanismos moleculares del aprendizaje y la memoria. In *Neurociencia. La Exploración del Cerebro* (Cuarta Edición). Wolters Kluwer.
- Bekris, S., Antoniou, K., Daskas, S., & Papadopoulou-Daifoti, Z. (2005). Behavioural and neurochemical effects induced by chronic mild stress applied to two different rat strains. *Behavioural Brain Research*, *161*(1), 45–59. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.01.005>
- Berenzon, S., Lara, M. A., Robles, R., & Medina-Mora, M. E. (2013). Depresión: Estado del conocimiento y la necesidad de políticas públicas y planes de acción en México. *Salud Pública de México*, *55*(1), 74–80. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342013000100011>
- Berlim, M. T., Van Den Eynde, F., & Jeff Daskalakis, Z. (2013). Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: A meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology*, *38*(4), 543–551. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.237>
- Bickford, R. G., & Fremming, B. D. (1965). Neuronal Stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. *Digest of the 6th International Conference of Medical Electronics in Biology and Engineering*.
- Bielajew, C., Konkle, A. T. M., Kentner, A. C., Baker, S. L., Stewart, A., Hutchins, A. A., ... Fouriez, G. (2003). Strain and Gender Specific Effects in the Forced Swim Test: Effects of Previous Stress Exposure. *Stress*, *6*(4), 269–280. <https://doi.org/10.1080/10253890310001602829>
- Binder, D. K. (2007). Neurotrophins in the dentate gyrus. *Progress in Brain Research*, *163*, 371–397. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)63022-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)63022-2)
- Bittner, A., Goodwin, R. D., Wittchen, H. U., Beesdo, K., Höfler, M., & Lieb, R. (2004). What characteristics of primary anxiety disorders predict subsequent major depressive disorder? *Journal of Clinical Psychiatry*. <https://doi.org/10.4088/JCP.v65n0505>
- Bliss, T. V. P., & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*, *232*(2), 357–374. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010274>
- Broerman, R. (2017). Diathesis-Stress Model. En V. Zeigler-Hill & T. K. Shackelford (Eds.), *Encyclopedia of Personality and Individual Differences* (pp. 1–3). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-28099-8_891-1
- Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., Iwata, N., Karam, A. N., Kaur, J., Kostyuchenko, S., Lépine, J.-P., Levinson, D., Matschinger, H., Medina Mora, M. E., Oakley Browne, M., Posada-Villa, J., ... Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, *9*(90).

- Bueno-Notivol, J., Gracia-García, P., Olaya, B., Lasheras, I., López-Antón, R., & Santabárbara, J. (2021). Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. *International Journal of Clinical and Health Psychology, 21*(1).
<https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2020.07.007>
- Cambiaghi, M., Crupi, R., Bautista, E. L., Elsamadisi, A., Malik, W., Pozdniakova, H., ... Battaglia, F. (2020). The effects of 1-Hz rTMS on emotional behavior and dendritic complexity of mature and newly generated dentate gyrus neurons in male mice. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 17*(11), 1–11. <https://doi.org/10.3390/ijerph17114074>
- Caraveo-Anduaga, J. J. (2009). Epidemiología psiquiátrica en México: 1977-2000. In J. J. Rodríguez, R. Kohn, & S. Aguilar-Gaxiola (Eds.), *Epidemiología de los trastornos mentales en América Latina y el Caribe* (pp. 132–144). Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud.
- Chail, A., Saini, R., Bhat, P., Srivastava, K., & Chauhan, V. (2018). Transcranial magnetic stimulation: A review of its evolution and current applications. *Industrial Psychiatry Journal, 27*(2), 172. https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_88_18
- Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology, 48*(5), 1398–1403. <https://doi.org/10.1212/WNL.48.5.1398>
- Chen, Ricky, Spencer, D. C., Weston, J., & Nolan, S. J. (2016). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011025.pub2>
- Chen, Y. H., Zhang, R. G., Xue, F., Wang, H. N., Chen, Y. C., Hu, G. T., ... Tan, Q. R. (2015). Quetiapine and repetitive transcranial magnetic stimulation ameliorate depression-like behaviors and up-regulate the proliferation of hippocampal-derived neural stem cells in a rat model of depression: The involvement of the BDNF/ERK signal pathway. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 136*, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2015.07.005>
- Chervyakov, A. V., Chernyavsky, A. Y., Sinitsyn, D. O., & Piradov, M. A. (2015). Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience, 9*(June), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00303>
- Chow, Z. R. (2019). Sham Treatment Is as Effective for Treatment-Resistant Depression as Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *JAMA Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2755>
- Chung, C. L., & Mak, M. K. Y. (2016). Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Physical Function and Motor Signs in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.03.017>

- Cirillo, P., Gold, A. K., Nardi, A. E., Ornelas, A. C., Nierenberg, A. A., Camprodon, J., & Kinrys, G. (2019). Transcranial magnetic stimulation in anxiety and trauma-related disorders: A systematic review and meta-analysis. *Brain and Behavior*, 9(6), e01284. <https://doi.org/10.1002/brb3.1284>
- Coolican, H. (2005). Validez en experimentos, cuasiexperimentos y métodos no experimentales. En *Métodos de investigación y estadística en psicología* (3ra. ed., pp. 53–79). Manual Moderno.
- Cosci, F., & Chouinard, G. (2019). The monoamine hypothesis of depression revisited: Could it mechanistically novel antidepressant strategies? In J. Quevedo, A. F. Carvalho, & C. A. Zarate (Eds.), *Neurobiology of Depression: Road to Novel Therapeutics* (pp. 63–73). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813333-0.00007-X>
- Crown, W. H., Finkelstein, S., Berndt, E. R., Ling, D., Poret, A. W., Rush, A. J., & Russell, J. M. (2002). The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 963–971. <https://doi.org/10.4088/JCP.v63n1102>
- Cusin, C., & Peyda, S. (2019). Treatment-Resistant Depression. In B. G. Shapero, D. Mischoulon, & C. Cusin (Eds.), *The Massachusetts General Hospital Guide to Depression* (pp. 3–19). <https://doi.org/10.1007/978-3-319-97241-1>
- Czéh, B., Fuchs, E., Wiborg, O., & Simon, M. (2016). Animal models of major depression and their clinical implications. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 64, 293–310. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.04.004>
- D'Aquila, P. S., Brain, P., & Willner, P. (1994). Effects of chronic mild stress on performance in behavioural tests relevant to anxiety and depression. *Physiology and Behavior*, 56(5), 861–867. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90316-6](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90316-6)
- D'Aquila, P. S., Newton, J., & Willner, P. (1997). Diurnal variation in the effect of chronic mild stress on sucrose intake and preference. *Physiology and Behavior*, 62(2), 421–426. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(97\)00042-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(97)00042-5)
- d'Arsonval, M. A. (1896). Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *Comput. Rend. Soc. Biol.*, 3, 430–451.
- Dahl, J., Ormstad, H., Aass, H. C. D., Malt, U. F., Bendz, L. T., Sandvik, L., ... Andreassen, O. A. (2014). The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology*, 45, 77–86. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.03.019>
- Daskalakis, Z. J., & Chen, R. (2005). The Physiology and Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. In M. Hallett & S. Chokroverty (Eds.), *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology* (2nd Ed., pp. 61–63). Elsevier Inc.
- De Raedt, R., Leyman, L., Baeken, C., Van Schuerbeek, P., Luypaert, R., Vanderhasselt, M. A., &

- Dannlowski, U. (2010). Neurocognitive effects of HF-rTMS over the dorsolateral prefrontal cortex on the attentional processing of emotional information in healthy women: An event-related fMRI study. *Biological Psychology*, *85*(3), 487–495. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.09.015>
- Denayer, T., Stöhrn, T., & Van Roy, M. (2014). Animal models in translational medicine: Validation and prediction. *New Horizons in Translational Medicine*, *2*(1), 5–11. <https://doi.org/10.1016/j.nhtm.2014.08.001>
- Diefenbach, G. J. ., Bragdon, L. B. ., Zertuche, L., Hyatt, C. J. ., Hallion, L. S. ., Tolin, D. F. ., ... Assaf, M. (2016). Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalised anxiety disorder: a pilot randomised, double-blind, sham-controlled trial. *BJPsych*, *209*, 222–228. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.168203>
- Dowd, S. M., Rado, J., Welch, M. J., & Janicak, P. G. (2008). Transcranial magnetic stimulation for depression. *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes*, *7*(12), 27–35.
- Dunlop, K., Woodside, B., Olmsted, M., Colton, P., Giacobbe, P., & Downar, J. (2016). Reductions in Cortico-Striatal Hyperconnectivity Accompany Successful Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder with Dorsomedial Prefrontal rTMS. *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.292>
- Dunner, D. L., Aaronson, S. T., Sackeim, H. A., Janicak, P. G., Carpenter, L. L., Boyadjis, T., ... Demitrack, M. A. (2014). A multisite, naturalistic, observational study of transcranial magnetic stimulation for patients with pharmaco-resistant major depressive disorder: Durability of benefit over a 1-year follow-up period. *Journal of Clinical Psychiatry*, *75*(12), 1394–1401. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08977>
- Elenkov, I. J., Papanicolaou, D. A., Wilder, R. L., & Chrousos, G. P. (1996). Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications. *Proceedings of the Association of American Physicians*, *108*(5), 374–381.
- Encyclopædia Britannica. (2013). Faraday's law of induction. Retrieved March 20, 2020, from <https://www.britannica.com/science/Faradays-law-of-induction>
- Enkel, T., Spanagel, R., Vollmayr, B., & Schneider, M. (2010). Stress triggers anhedonia in rats bred for learned helplessness. *Behavioural Brain Research*, *209*(1), 183–186. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.01.042>
- Escribano, B. M., Santamaría, A., de Lima, M. E., Medina-Fernández, F. J., Bashir, S., & Túnez, I. (2016). Brain magnetic stimulation in animal models: A valuable lesson for clinical applications, *15*(7), 845–856. <https://doi.org/10.2174/18715273156661605271525>
- Escribano, B. M., Santamaría, A., de Lima, M. E., Medina-Fernández, F. J., Bashir, S., & Túnez, I. (2016). *Brain magnetic stimulation in animal models: A valuable lesson for clinical applications*. *15*(7), 845–856. <https://doi.org/10.2174/18715273156661605271525>

- Estrada, C., Tarragon, E., B. Kelley, J., Lopez, D., Luisa Gil-Martínez, A., F. Villalba, E., & Herrero, M.-T. (2016). Transcranial Magnetic Stimulation on Rodent Models. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, *15*(7), 756–764. <https://doi.org/10.2174/1871527315666160518125341>
- Fava, M. (2003). Diagnosis and Definition of Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry*, *53*, 649–659. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00231-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00231-2)
- Feng, S. fang, Shi, T. yao, Fan-Yang, Wang, W. ning, Chen, Y. chun, & Tan, Q. rong. (2012). Long-lasting effects of chronic rTMS to treat chronic rodent model of depression. *Behavioural Brain Research*, *232*(1), 245–251. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.04.019>
- Fitzgerald, P. B., Hoy, K. E., Reynolds, J., Singh, A., Gunewardene, R., Slack, C., ... Daskalakis, Z. J. (2020). A pragmatic randomized controlled trial exploring the relationship between pulse number and response to repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in depression. *Brain Stimulation*, *13*(1), 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.09.001>
- Fox-Rawlings, S., & Zuckerman, D. (2020). *Is TMS Proven Effective for Depression?*
- Fregni, F., Otachi, P. T. M., Do Valle, A., Boggio, P. S., Thut, G., Rigonatti, S. P., ... Valente, K. D. (2006). A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Annals of Neurology*, *60*(4), 447–455. <https://doi.org/10.1002/ana.20950>
- Funke, K., & Benali, A. (2011). Modulation of cortical inhibition by rTMS - findings obtained from animal models. *Journal of Physiology*, *589*(18), 4423–4435. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.206573>
- Gallagher, M., & Rapp, P. R. (1997). The use of animal models to study the effects of aging on cognition. *Annual Review of Psychology*, *48*, 339–370. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.48.1.339>
- George, M. S., & Post, R. M. (2011). Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*, *168*(4), 356–364. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10060864>
- George, M. S., Ketter, T. A., & Post, R. M. (1994). Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression. *Depression*, *2*(2), 59–72. <https://doi.org/10.1002/depr.3050020202>
- George, M. S., Lisanby, S. H., Avery, D., McDonald, W. M., & Durkalski, V. (2014). Daily Left Prefrontal Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Major Depressive Disorder, *67*(5), 507–516.
- George, M. S., Wassermann, E. M., Kimbrell, T. A., Little, J. T., Williams, W. E., Danielson, A. L., ... Post, R. M. (1997). Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: A placebo-controlled crossover trial. *American Journal of Psychiatry*, *154*(12), 1752–1756. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.12.1752>
- George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Callahan, A., Ketter, T. A., Basser, P., ... Post, R. M. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport*, *6*(14), 1853–1856. <https://doi.org/10.1097/00001756-199510020-00008>

- Gersner, R., Kravetz, E., Feil, J., Pell, G., & Zangen, A. (2011). Long-Term Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Markers for Neuroplasticity: Differential Outcomes in Anesthetized and Awake Animals. *Journal of Neuroscience*, *31*(20), 7521–7526. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6751-10.2011>
- Geyer, M. A., & Markou, A. (1995). Animal models of psychiatric disorders. In F. E. Bloom & D. J. Kupfer (Eds.), *Psychopharmacology-The Fourth Generation of Progress* (pp. 787–798). New York: Raven Press.
- Geyer, M. A., & Markou, A. (1995). Animal models of psychiatric disorders. En F. E. Bloom & D. J. Kupfer (Eds.), *Psychopharmacology-The Fourth Generation of Progress* (pp. 787–798). Raven Press.
- Glahn, D. C., Knowles, E. E. M. M., Mathias, S. R., Almasy, L., Hodgson, K., Yao, N., ... Blangero, J. (2016). Conceptualizing Major Depression: From Genes to Neuroanatomy to Epidemiology. In T. Lehner, B. L. Miller, & M. W. State (Eds.), *Genomics, Circuits, and Pathways in Clinical Neuropsychiatry* (pp. 487–501). San Diego: Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/C2013-0-13583-0>
- Gold, P. W. (2015, February 5). The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Molecular Psychiatry*. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.163>
- Goldsmith, D. R., Rapaport, M. H., & Miller, B. J. (2016). A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular Psychiatry*, *21*, 1696–1709. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.3>
- González-Forteza, C., Torres, C. S., García, F. J., Tapia, A. J., Fernández, G. H., Mejía, H. F. V., & Medina-Mora, M. E. (2019). Depressive disorder and psychosocial indicators in high school and college students from Mexico City: Data from two censuses. *Salud Mental*, *42*(5), 243–249. <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2019.031>
- González-Pier, E., Gutiérrez-Delgado, C., Stevens, G., Barraza-Lloréns, M., Porrás-Condey, R., Carvalho, N., ... Salomon, J. A. (2007). Definición de prioridades para las intervenciones de salud en el Sistema de Protección Social en Salud en México. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Griebel, G., Simiand, J., Serradeil-Le Gal, C., Wagnon, J., Pascal, M., Scatton, B., ... Soubrié, P. (2002). Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(9), 6370–6375. <https://doi.org/10.1073/pnas.092012099>
- Grønli, J., Murison, R., Fiske, E., Bjorvatn, B., Sørensen, E., Portas, C. M., & Ursin, R. (2005). Effects of chronic mild stress on sexual behavior, locomotor activity and consumption of sucrose and saccharine

- solutions. *Physiology and Behavior*, 84(4), 571–577. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.02.007>
- Guala, F. (2003). Experimental Localism and External Validity. In *Philosophy of Science*. <https://doi.org/10.1086/377400>
- Guo, F., Lou, J., Han, X., Deng, Y., & Huang, X. (2017). Repetitive transcranial magnetic stimulation ameliorates cognitive impairment by enhancing neurogenesis and suppressing apoptosis in the hippocampus in rats with ischemic stroke. *Frontiers in Physiology*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00559>
- Hargreaves, G. A., McGregor, I. S., & Sachdev, P. S. (2005). Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation is antidepressant but not anxiolytic in rat models of anxiety and depression. *Psychiatry Research*, 137(1–2), 113–121. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.07.008>
- Harlow, H. F., & Zimmermann, R. R. (1959). Affectional responses in the infant monkey: Orphaned baby monkeys develop a strong and persistent attachment to inanimate surrogate mothers. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.130.3373.421>
- Harris, R. B. S., Zhou, J., Youngblood, B. D., Smagin, G. N., & Ryan, D. H. (1997). Failure to change exploration or saccharin preference in rats exposed to chronic mild stress. *Physiology and Behavior*, 63(1), 91–100. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(97\)00425-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(97)00425-3)
- Hart, B. L. (1988). Biological basis of the behavior of sick animals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 12(2), 123–137. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(88\)80004-6](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(88)80004-6)
- He, L., Zeng, L., Tian, N., Li, Y., He, T., Tan, D., ... Tan, Y. (2020). Optimization of food deprivation and sucrose preference test in SD rat model undergoing chronic unpredictable mild stress. *Animal Models and Experimental Medicine*, 3(1), 69–78. <https://doi.org/10.1002/ame2.12107>
- Hedges, D. W., Higginbotham, B. J., Salyer, D. L., & Lund, T. D. (2005). Transcranial magnetic stimulation effects on one-trial learning and response to anxiogenic stimuli in adult male rats. *Journal of ECT*, 21(1), 25–30. <https://doi.org/10.1097/01.yct.0000154051.73269.62>
- Hedges, D. W., Massari, C., Salyer, D. L., Lund, T. D., Hellewell, J. L., Johnson, A. C., & Lephart, E. D. (2003). Duration of transcranial magnetic stimulation effects on the neuroendocrine stress response and coping behavior of adult male rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27(4), 633–638. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00052-6](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00052-6)
- Heim, C., & Binder, E. B. (2012, January 1). Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Experimental Neurology*. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.10.032>
- Heim, C., Shugart, M., Craighead, W. E., & Nemeroff, C. B. (2010). Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Developmental Psychobiology*, 52(7), 671–690. <https://doi.org/10.1002/dev.20494>

- Hendriksen, H., Mechiel Korte, S., Olivier, B., & Oosting, R. S. (2015). The olfactory bulbectomy model in mice and rat: One story or two tails? *European Journal of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.10.033>
- Herrera-Pérez, J. J., Martínez-Mota, L., & Fernández-Guasti, A. (2008). Aging increases the susceptibility to develop anhedonia in male rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(8), 1798–1803. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.07.020>
- Herrera-Pérez, José Jaime, Martínez-Mota, L., & Fernández-Guasti, A. (2010). Aging impairs the antidepressant-like response to citalopram in male rats. *European Journal of Pharmacology*, 633(1–3), 39–43. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.01.022>
- Hesselberg, M. L., Wegener, G., & Buchholtz, P. E. (2016). Antidepressant efficacy of high and low frequency transcranial magnetic stimulation in the FSL/FRL genetic rat model of depression. *Behavioural Brain Research*, 314, 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.07.037>
- Hill, M. N., Hellemans, K. G. C., Verma, P., Gorzalka, B. B., & Weinberg, J. (2012). Neurobiology of chronic mild stress: Parallels to major depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(9), 2085–2117. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.001>
- Hindmarch, I. (2001). Expanding the horizons of depression: beyond the monoamine hypothesis. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 16(3), 203–218. <https://doi.org/10.1002/hup.288>
- Hoffman, K. L. (2016a). Modeling Neuropsychiatric Disorders in Laboratory Animals. En *Modeling Neuropsychiatric Disorders in Laboratory Animals*. <https://doi.org/10.1016/c2014-0-02345-3>
- Hoffman, K. L. (2016b). What is an animal model of a neuropsychiatric disorder? En *Modeling Neuropsychiatric Disorders in Laboratory Animals* (pp. 1–33). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-100099-1.00001-7>
- Hoffman, Kurt L. (2016). Modeling disorders of fear and anxiety in animals. In Kurt L. Hoffman (Ed.), *Modeling Neuropsychiatric Disorders in Laboratory Animals* (pp. 119–120). Cambridge: Elsevier Ltd.
- Hoffman, Kurt Leroy. (2016a). What can animal models tell us about depressive disorders? In *Modeling Neuropsychiatric Disorders in Laboratory Animals* (pp. 35–86). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-100099-1.00002-9>
- Hoffman, Kurt Leroy. (2016b). What is an animal model of a neuropsychiatric disorder? In *Modeling Neuropsychiatric Disorders in Laboratory Animals* (pp. 1–33). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-100099-1.00001-7>
- Hollis, F., & Kabbaj, M. (2014). Social Defeat as an Animal Model for Depression. *ILAR Journal*, 55(2), 221–232. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilu002>
- Hollis, F., & Kabbaj, M. (2014). Social Defeat as an Animal Model for Depression. *ILAR Journal*, 55(2),

- 221–232. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilu002>
- Hoogendam, J. M., Ramakers, G. M. J., & Di Lazzaro, V. (2010). Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimulation*, 3(2), 95–118. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.10.005>
- Horvath, J. C., Mathews, J., Demitrack, M. A., & Pascual-Leone, A. (2010). The NeuroStar TMS Device: Conducting the FDA Approved Protocol for Treatment of Depression. *Journal of Visualized Experiments*, (45), 6–8. <https://doi.org/10.3791/2345>
- Hsu, W. Y., Cheng, C. H., Liao, K. K., Lee, I. H., & Lin, Y. Y. (2012). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: A meta-analysis. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.649756>
- Huang, Y. Z., Lu, M. K., Antal, A., Classen, J., Nitsche, M., Ziemann, U., ... Rothwell, J. (2017). Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper. *Clinical Neurophysiology*, 128(11), 2318–2329. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.09.007>
- Huang, Y. Z., Lu, M. K., Antal, A., Classen, J., Nitsche, M., Ziemann, U., Ridding, M., Hamada, M., Ugawa, Y., Jaberzadeh, S., Suppa, A., Paulus, W., & Rothwell, J. (2017). Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper. *Clinical Neurophysiology*, 128(11), 2318–2329. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.09.007>
- Hughes, M. M., Connor, T. J., & Harkin, A. (2016). Stress-Related Immune Markers in Depression: Implications for Treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(6), 1–19. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw001>
- Ibiricu, M. A., & Morales, G. (2009). Estimulación magnética transcraneal Transcranial magnetic stimulation. *An. Sist. Sanit. Navar*, 32(Supl.3), 105–113.
- Ioannidis, J. P. A. (2008). Effectiveness of antidepressants: An evidence myth constructed from a thousand randomized trials? *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine*, 3(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1747-5341-3-14>
- Ising, M., Horstmann, S., Kloiber, S., Lucae, S., Binder, E. B., Kern, N., ... Holsboer, F. (2007). Combined Dexamethasone/Corticotropin Releasing Hormone Test Predicts Treatment Response in Major Depression-A Potential Biomarker? *Biological Psychiatry*, 62(1), 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.07.039>
- Janicak, P. G., Nahas, Z., Lisanby, S. H., Solvason, H. B., Sampson, S. M., McDonald, W. M., ... Schatzberg, A. F. (2010). Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: Assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study. *Brain Stimulation*, 3(4), 187–199. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2010.07.003>

- Jenkins, J., Shajahan, P. M., Lappin, J. M., & Ebmeier, K. P. (2002). Right and left prefrontal transcranial magnetic stimulation at 1 Hz does not affect mood in healthy volunteers. *BMC Psychiatry*, *2*, 1. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-2-1>
- Kaffman, A., & Meaney, M. J. (2007). Neurodevelopmental sequelae of postnatal maternal care in rodents: clinical and research implications of molecular insights. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *48*(3–4), 224–244. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01730.x>
- Kaltenboeck, A., & Harmer, C. (2018). The neuroscience of depressive disorders: A brief review of the past and some considerations about the future. *Brain and Neuroscience Advances*, *2*, 239821281879926. <https://doi.org/10.1177/2398212818799269>
- Karege, F., Vaudan, G., Schwald, M., Perroud, N., & La Harpe, R. (2005). Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Molecular Brain Research*, *136*, 29–37. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2004.12.020>
- Katz, R J, Roth, K. A., & Carroll, B. J. (1981). *Acute and Chronic Stress Effects on Open Field Activity in the Rat: Implications for a Model of Depression. Neuroscience & Biobehavioral Reviews* (Vol. 5).
- Katz, R. J., & Hersh, S. (1981). Amitriptyline and scopolamine in an animal model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *5*(2), 265–271. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(81\)90008-7](https://doi.org/10.1016/0149-7634(81)90008-7)
- Katz, Richard J. (1982). Animal model of depression: Pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *16*(6), 965–968. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(82\)90053-3](https://doi.org/10.1016/0091-3057(82)90053-3)
- Keck, M. E., Welt, T., Post, A., Müller, M. B., Toschi, N., Wigger, A., ... Engelmann, M. (2001). Neuroendocrine and behavioral effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a psychopathological animal model are suggestive of antidepressant-like effects. *Neuropsychopharmacology*, *24*(4), 337–349. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00191-3](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00191-3)
- Kernell, D., & Chien-Ping, W. (1967). Responses of the pyramidal tract to stimulation of the baboon's motor cortex. *The Journal of Physiology*, *191*(3), 653–672. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1967.sp008273>
- Kim, S. Y., Lee, D. W., -Kim, H., Bang, E., Chae, J. H., & Choe, B. Y. (2014). Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation enhances GABAergic and cholinergic metabolism in chronic unpredictable mild stress rat model: 1H-NMR spectroscopy study at 11.7T. *Neuroscience Letters*, *572*, 32–37. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.04.033>
- King, M., Walker, C., Levy, G., Bottomley, C., Royston, P., Weich, S., ... Nazareth, I. (2008). Development and validation of an international risk prediction algorithm for episodes of major depression in general practice attendees: The predictD study. *Archives of General Psychiatry*, *65*(12), 1368–1376.

- <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.12.1368>
- Kito, S., Fujita, K., & Koga, Y. (2008). Changes in Regional Cerebral Blood Flow After Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex in Treatment-Resistant Depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 20(1), 74–80. <https://doi.org/10.1176/jnp.2008.20.1.74>
- Klengel, T., & Binder, E. B. (2013). Gene-environment interactions in major depressive disorder. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 58(2), 76–83. <https://doi.org/10.1177/070674371305800203>
- Klomjai, W., Katz, R., & Lackmy-Vallée, A. (2015). Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 58(4), 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005>
- Kohman, R. A., & Rhodes, J. S. (2013). Neurogenesis, inflammation and behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*, 27, 22–32. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.09.003>
- Kolin, A., Brill, N. Q., & Broberg, P. J. (1959). Stimulation of Irritable Tissues by Means of an Alternating Magnetic Field. *Experimental Biology and Medicine*, 102(1), 251–253. <https://doi.org/10.3181/00379727-102-25209>
- Kompagne, H., Bárdos, G., Szénási, G., Gacsályi, I., Hársing, L. G., & Lévy, G. (2008). Chronic mild stress generates clear depressive but ambiguous anxiety-like behaviour in rats. *Behavioural Brain Research*, 193(2), 311–314. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.06.008>
- Konsman, J. P. (2019). Inflammation and depression: A nervous plea for psychiatry to not become immune to interpretation. *Pharmaceuticals*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/ph12010029>
- Konsman, J. P., Parnet, P., & Dantzer, R. (2002). Cytokine-induced sickness behaviour: Mechanisms and implications. *Trends in Neurosciences*, 25(3), 154–159. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)02088-9](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)02088-9)
- Kopp, C., Vogel, E., Rettori, M. C., Delagrangé, P., & Misslin, R. (1999). The effects of melatonin on the behavioural disturbances induced by chronic mild stress in C3H/He mice. *Behavioural Pharmacology*, 10(1), 73–83. <https://doi.org/10.1097/00008877-199902000-00007>
- Ladd, C. O., Huot, R. L., Thivikraman, K. V., Nemeroff, C. B., & Plotsky, P. M. (2004). Long-term adaptations in glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor mRNA and negative feedback on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis following neonatal maternal separation. *Biological Psychiatry*, 55(4), 367–375. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.10.007>
- Lanius, R. A., Vermetten, E., & Pain, C. (2010). *The impact of early life trauma on health and disease: The hidden epidemic. The Impact of Early Life Trauma on Health and Disease: The Hidden Epidemic.* Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511777042>

- Lara Muñoz, M. D. C., Medina-Mora, M. E., Borges, G., Zambrano, J., Muñoz, M. D. C. L., Medina-Mora, M. E., ... Zambrano, J. (2007). Social cost of mental disorders: Disability and work days lost. Results from the Mexican survey of psychiatric epidemiology. *Salud Mental*, *30*, 4–11.
- Lee, E. H., & Han, P. L. (2019). Reciprocal interactions across and within multiple levels of monoamine and cortico-limbic systems in stress-induced depression: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *101*(March), 13–31. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.014>
- Legatt, A. D., Pascual-Leone, A., & Rotenberg, A. (2011). Technical Aspects of Transcranial Magnetic and Electrical Stimulation of the Brain. In D. L. Schomer & F. H. L. da Silva (Eds.), *Niedermeyer's Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields* (6th Ed., pp. 1129–1138). Lippincott Williams & Wilkins (LWW).
- Lenz, M., & Vlachos, A. (2016). Releasing the cortical brake by non-invasive electromagnetic stimulation? RTMS induces LTD of GABAergic neurotransmission. *Frontiers in Neural Circuits*, *10*(NOV), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00096>
- Lenz, M., Galanis, C., Müller-Dahlhaus, F., Opitz, A., Wierenga, C. J., Szabó, G., ... Vlachos, A. (2016). Repetitive magnetic stimulation induces plasticity of inhibitory synapses. *Nature Communications*, *7*. <https://doi.org/10.1038/ncomms10020>
- Lenz, M., Galanis, C., Müller-Dahlhaus, F., Opitz, A., Wierenga, C. J., Szabó, G., Ziemann, U., Deller, T., Funke, K., & Vlachos, A. (2016). Repetitive magnetic stimulation induces plasticity of inhibitory synapses. *Nature Communications*, *7*. <https://doi.org/10.1038/ncomms10020>
- Lenz, M., Platschek, S., Priesemann, V., Becker, D., Willems, L. M., Ziemann, U., ... Vlachos, A. (2015). Repetitive magnetic stimulation induces plasticity of excitatory postsynapses on proximal dendrites of cultured mouse CA1 pyramidal neurons. *Brain Structure and Function*. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0859-9>
- Lenz, M., Platschek, S., Priesemann, V., Becker, D., Willems, L. M., Ziemann, U., Deller, T., Müller-Dahlhaus, F., Jedlicka, P., & Vlachos, A. (2015). Repetitive magnetic stimulation induces plasticity of excitatory postsynapses on proximal dendrites of cultured mouse CA1 pyramidal neurons. *Brain Structure and Function*. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0859-9>
- Leonard, B. E. (2018). Inflammation and depression: A causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatrica*, *30*(1), 1–16. <https://doi.org/10.1017/neu.2016.69>
- Levine, S. (1957). Infantile experience and resistance to physiological stress. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.126.3270.405>
- Levine, S. (1967). Maternal and environmental influences on the adrenocortical response to stress in weanling rats. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.156.3772.258>
- Li, M., D'Arcy, C., & Meng, X. (2016, March 1). Maltreatment in childhood substantially increases the

- risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: Systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychological Medicine*. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S0033291715002743>
- Liu, H., Li, G., Ma, C., Chen, Y., Wang, J., & Yang, Y. (2018). Repetitive magnetic stimulation promotes the proliferation of neural progenitor cells via modulating the expression of miR-106b. *International Journal of Molecular Medicine*, *42*(6), 3631–3639. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3922>
- Liu, Y., Ho, R. C. M., & Mak, A. (2012, August 1). Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression. *Journal of Affective Disorders*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.08.003>
- Loo, C. K., Mcfarquhar, T. F., & Mitchell, P. B. (2008). A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. <https://doi.org/10.1017/S1461145707007717>
- López-Rubalcava, C., Mostalac-Preciado, C., & Estrada-Camarena, E. (2009). The rat forced swimming test: An animal model for the study of antidepressant drugs. *Models of Neuropharmacology*, *66*(2), 149–168.
- Lowrance, S. A., Ionadi, A., McKay, E., Douglas, X., & Johnson, J. D. (2016). Sympathetic nervous system contributes to enhanced corticosterone levels following chronic stress. *Psychoneuroendocrinology*, *68*, 163–170. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.02.027>
- Luber, B., Peterchev, A. V., Nguyen, T., Sporn, A., & Lisanby, S. H. (2007). Application of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Psychophysiology. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. Berntson (Eds.), *Handbook of Psychophysiology* (3rd ed., pp. 120–138). Cambridge University Press.
- Luft, A. R., Kaelin-Lang, A., Hauser, T. K., Cohen, L. G., Thakor, N. V., & Hanley, D. F. (2001). Transcranial magnetic stimulation in the rat. *Experimental Brain Research*, *140*(1), 112–121. <https://doi.org/10.1007/s002210100805>
- Luo, J., Zheng, H., Zhang, L., Zhang, Q., Li, L., Pei, Z., & Hu, X. (2017). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves functional recovery by enhancing neurogenesis and activating BDNF/TrkB signaling in ischemic rats. *International Journal of Molecular Sciences*. <https://doi.org/10.3390/ijms18020455>
- Maes, M. (1995, January 1). Evidence for an immune response in major depression: A review and hypothesis. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. Elsevier. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(94\)00101-M](https://doi.org/10.1016/0278-5846(94)00101-M)
- Markou, A., Chiamulera, C., Geyer, M. A., Tricklebank, M., & Steckler, T. (2009). Removing obstacles in neuroscience drug discovery: The future path for animal models. *Neuropsychopharmacology*,

- 34(1), 74–89. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.173>
- Maslova, L. N., Bulygina, V. V., & Markel, A. L. (2002). Chronic stress during prepubertal development: Immediate and long-lasting effects on arterial blood pressure and anxiety-related behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 27(5), 549–561. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(01\)00092-0](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(01)00092-0)
- Mayberg, H. (2002). Depression, II: Localization of Pathophysiology. *American Journal of Psychiatry*, 159(12), 1979–1979. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.12.1979>
- Mayberg, H. S. (2003, November 1). Positron emission tomography imaging in depression: A neural systems perspective. *Neuroimaging Clinics of North America*. W.B. Saunders. [https://doi.org/10.1016/S1052-5149\(03\)00104-7](https://doi.org/10.1016/S1052-5149(03)00104-7)
- McArthur, R., & Borsini, F. (2006). Animal models of depression in drug discovery: A historical perspective. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 84(3), 436–452. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.06.005>
- Medina-Fernández, F. J., Escribano, B. M., Padilla-del-Campo, C., Drucker-Colín, R., Pascual-Leone, Á., & Túnez, I. (2018). Transcranial magnetic stimulation as an antioxidant. *Free Radical Research*, 52(4), 381–389. <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1434313>
- Medina-Mora, M. E., Borges, G., Lara, C., Benjet, C., Blanco, J., Fleiz, C., ... Zambrano, J. (2005). Prevalence, service use, and demographic correlates of 12-month DSM-IV psychiatric disorders in Mexico: Results from the Mexican National Comorbidity Survey. *Psychological Medicine*, 35(12), 1773–1783. <https://doi.org/10.1017/S0033291705005672>
- Medina-Mora, María Elena Borges, G., Benjet, C., Lara, M. delCarmen, Rojas, E., Fleiz, C., Zambrano, J., ... Aguilar-Gaxiola, S. (2009). Estudio de los trastornos mentales en México: resultados de la encuesta mundial de salud mental. In J. J. Rodríguez, R. Kohn, & S. Aguilar-Gaxiola (Eds.), *Epidemiología de los trastornos mentales en América Latina y el Caribe* (pp. 79–89). Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud.
- Melo, A. I., Hernández-Curiel, M., & Hoffman, K. L. (2009). Maternal and peer contact during the postnatal period participate in the normal development of maternal aggression, maternal behavior, and the behavioral response to novelty. *Behavioural Brain Research*, 201(1), 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.01.023>
- Merton, P. A., & Morton, H. B. (1980). Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285(5762), 227. <https://doi.org/10.1038/285227a0>
- Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry*, 65(9), 732–741. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>
- Mineur, Y. S., Belzung, C., & Crusio, W. E. (2006). Effects of unpredictable chronic mild stress on anxiety

- and depression-like behavior in mice. *Behavioural Brain Research*, 175(1), 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.07.029>
- Mizoguchi, K., Ishige, A., Aburada, M., & Tabira, T. (2003). Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feedback: Involvement of the prefrontal cortex and hippocampus. *Neuroscience*, 119(3), 887–897. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(03\)00105-2](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(03)00105-2)
- Modell, S., Yassouridis, A., Huber, J., & Holsboer, F. (1997). Corticosteroid Receptor Function Is Decreased in Depressed Patients. *Neuroendocrinology*, 65(3), 216–222. <https://doi.org/10.1159/000127275>
- Moreno-Fitz, J., Medina-Salazar, I., Chávez-Hernández, V., Elías-Viñas, D., & Verdugo-Díaz, L. (2015). Efecto de la exposición a campos magnéticos de extrema baja frecuencia en un modelo de hemiparkinson en ratas. *Revista ENeurobiología*, 7(12), 1–14.
- Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., & Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*, 370(9590), 851–858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61415-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61415-9)
- Moylan, S., Maes, M., Wray, N. R., & Berk, M. (2013). The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Molecular Psychiatry*, 18, 595–606. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.33>
- Müller-Dahlhaus, F., & Vlachos, A. (2013). Unraveling the cellular and molecular mechanisms of repetitive magnetic stimulation. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 6(DEC), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2013.00050>
- Musazzi, L., Mallei, A., Tardito, D., Gruber, S. H. M., El Khoury, A., Racagni, G., ... Popoli, M. (2010). Early-life stress and antidepressant treatment involve synaptic signaling and Erk kinases in a gene-environment model of depression. *Journal of Psychiatric Research*, 44(8), 511–520. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.11.008>
- Nemeroff, C. B. (2003). Improving antidepressant adherence. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64 Suppl 1, 25–30.
- Nemeroff, C. B. (2007). Prevalence and management of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(Supplement 8), 17–25. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Nestler, E. J., & Hyman, S. E. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature Neuroscience*, 13(10), 1161–1169. <https://doi.org/10.1038/nn.2647>
- Ni, Z., & Chen, R. (2015). Transcranial magnetic stimulation to understand pathophysiology and as potential treatment for neurodegenerative diseases. *Translational Neurodegeneration*. <https://doi.org/10.1186/s40035-015-0045-x>
- Niimi, M., Hashimoto, K., Kakuda, W., Miyano, S., Momosaki, R., Ishima, T., & Abo, M. (2016). Role of

- brain-derived neurotrophic factor in beneficial effects of repetitive transcranial magnetic stimulation for upper limb hemiparesis after stroke. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152241>
- Notzon, S., Steinberg, C., Zwanzger, P., & Junghöfer, M. (2018). Modulating Emotion Perception: Opposing Effects of Inhibitory and Excitatory Prefrontal Cortex Stimulation. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(4), 329–336. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.12.007>
- O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z., ... Sackeim, H. A. (2007). Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: A Multisite Randomized Controlled Trial. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1208–1216. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.018>
- Oberman, L., Edwards, D., Eldaief, M., & Pascual-Leone, A. (2011). Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: A systematic review of the literature. *Journal of Clinical Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e318205135f>
- Olchanski, N., McInnis Myers, M., Halseth, M., Cyr, P. L., Bockstedt, L., Goss, T. F., & Howland, R. H. (2013). The Economic Burden of Treatment-Resistant Depression. *Clinical Therapeutics*. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.09.001>
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D. C., & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature Publishing Group*, 2. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
- Overmier, J. B., & Seligman, M. E. (1967). Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. <https://doi.org/10.1037/h0024166>
- Overstreet, D. H., & Wegener, G. (2013, January 1). The flinders sensitive line rat model of depression-25 years and still producing. *Pharmacological Reviews*. American Society for Pharmacology and Experimental Therapy. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005397>
- Overstreet, D. H., Friedman, E., Mathé, A. A., & Yaidid, G. (2005, January 1). The Flinders Sensitive Line rat: A selectively bred putative animal model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Pergamon. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.015>
- Pace, T. W. W., Hu, F., & Miller, A. H. (2007). Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: Relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(1), 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.08.009>
- Pallanti, S., Di Rollo, A., Antonini, S., Cauli, G., Hollander, E., & Quercioli, L. (2012). Low-frequency rTMS over right dorsolateral prefrontal cortex in the treatment of resistant depression: Cognitive improvement is independent from clinical response, resting motor threshold is related to clinical

- response. *Neuropsychobiology*, 65(4), 227–235. <https://doi.org/10.1159/000336999>
- Papp, M. (2012). Models of affective illness: Chronic mild stress in the rat. *Current Protocols in Pharmacology*, (SUPPL.57), 1–11. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0509s57>
- Papp, M., Gruca, P., Lason-Tyburkiewicz, M., & Willner, P. (2016). Antidepressant, anxiolytic and procognitive effects of rivastigmine and donepezil in the chronic mild stress model in rats. *Psychopharmacology*, 233(7), 1235–1243. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4206-0>
- Papp, M., Willner, P., & Muscat, R. (1991). An animal model of anhedonia: attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress. *Psychopharmacology*, 104(2), 255–259. <https://doi.org/10.1007/BF02244188>
- Pariante, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences*, 31(9), 464–468. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.06.006>
- Pascual-Leone, Á., & Tormos-Muñoz, J. M. (2008). Estimulación magnética transcraneal: Fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas. *Revista de Neurología*, 46(SUPPL. 1), 3–10.
- Patton, H. D., & Amassian, V. E. (1954). Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *Journal of Neurophysiology*, 17(4), 345–363. <https://doi.org/10.1152/jn.1954.17.4.345>
- Peng, Zheng wu, Xue, F., Zhou, C. hong, Zhang, R. guo, Wang, Y., Liu, L., ... Tan, Q. rong. (2018). Repetitive transcranial magnetic stimulation inhibits Sirt1/MAO-A signaling in the prefrontal cortex in a rat model of depression and cortex-derived astrocytes. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 442(1–2), 59–72. <https://doi.org/10.1007/s11010-017-3193-8>
- Peng, Zhengwu, Zhou, C., Xue, S., Bai, J., Yu, S., Li, X., ... Tan, Q. (2018). Mechanism of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Depression •REVIEW•. *Shanghai Arch Psychiatry*, 30(2), 84–92. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.217047>
- Penninx, B. W. J. H., Milaneschi, Y., Lamers, F., & Vogelzangs, N. (2013). Understanding the somatic consequences of depression: Biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Medicine*, 11(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-129>
- Perera, T., George, M., Grammer, G., Janicak, P., Pascual-leone, A., & Wirecki, T. (2016). TMS Therapy For Major Depressive Disorder : Evidence Review and Treatment Recommendations for Clinical Practice. *Brain Stimulation*, 9, 336–346. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.03.010>
- Porges, S. W. (2006). Asserting the role of biobehavioral sciences in translational research: The behavioral neurobiology revolution. *Development and Psychopathology*, 18(3), 923–933. <https://doi.org/10.1017/S0954579406060457>
- Porges, S. W. (2006). Asserting the role of biobehavioral sciences in translational research: The

- behavioral neurobiology revolution. *Development and Psychopathology*, 18(3), 923–933.
<https://doi.org/10.1017/S0954579406060457>
- Preuss, T. M. (2000). Taking the measure of diversity: Comparative alternatives to the model- animal paradigm in cortical neuroscience. *Brain, Behavior and Evolution*, 55(6), 287–299.
<https://doi.org/10.1159/000006664>
- Price, J. L., & Drevets, W. C. (2012, January 1). Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends in Cognitive Sciences*. Elsevier Current Trends.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.12.011>
- Prime, H., Wade, M., & Browne, D. T. (2020). Risk and resilience in family well-being during the COVID-19 pandemic. *American Psychologist*, 75(5), 631–643. <https://doi.org/10.1037/amp0000660>
- Pryce, C. R., Azzinnari, D., Spinelli, S., Seifritz, E., Tegethoff, M., & Meinschmidt, G. (2011, December 1). Helplessness: A systematic translational review of theory and evidence for its relevance to understanding and treating depression. *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.06.006>
- Pryce, C. R., Rüedi-Bettschen, D., Dettling, A. C., Weston, A., Russig, H., Ferger, B., & Feldon, J. (2005, January 1). Long-term effects of early-life environmental manipulations in rodents and primates: Potential animal models in depression research. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Pergamon.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.011>
- Rafful, C., Medina-Mora, M. E., Borges, G., Benjet, C., & Orozco, R. (2012). Depression, gender, and the treatment gap in Mexico. *Journal of Affective Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.12.040>
- Rajan, T. S., Ghilardi, M. F. M., Wang, H. Y., Mazzon, E., Bramanti, P., Restivo, D., & Quartarone, A. (2017). Mechanism of action for rTMS: A working hypothesis based on animal studies. *Frontiers in Physiology*, 8(JUN), 1–3. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00457>
- Recursos para Educación - Centro de Estudios Científicos. (2020). Retrieved March 18, 2020, from <http://www.cecs.cl/educacion/index.php?section=fisica&classe=28&id=42>
- Rein, T., Ambrée, O., Fries, G. R., Rappeneau, V., Schmidt, U., & Touma, C. (2019). The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Depression: Molecular Regulation, Pathophysiological Role, and Translational Implications. In *Neurobiology of Depression: Road to Novel Therapeutics* (pp. 89–96). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813333-0.00009-3>
- Rosenblueth, A., & Wiener, N. (1945). The role of models in science. *Philosophy of Science*, 12(4), 316–321.
- Ross, M., & Pawlina, W. (2012). Técnica histológica y microscopia. *Histología Texto/Atlas Color Con Biología Celular y Molecular*.
- Rotenberg, A., & Pascual-Leone, A. (2011). Transcranial Magnetic Stimulation (TMS): Clinical

- Applications. In D. L. Schomer & F. H. Lopes da Silva (Eds.), *Niedermeyer's Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields* (6th Edition, Vol. 53, pp. 1689–1699). Lippincott Williams & Wilkins (LWW). <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Ruohonen, J., & Ilmoniemi, R. J. (2005). Basic Physics and Design of Transcranial Magnetic Stimulation Devices and Coils. In M. Hallett & S. Chokroverty (Eds.), *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology* (2nd Ed., pp. 17–30). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7506-7373-0.X5001-9>
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., ... Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, *163*(11), 1905–1917. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
- Rybakowski, J. K., & Twardowska, K. (1999). The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. *Journal of Psychiatric Research*, *33*(5), 363–370. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(99\)00014-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(99)00014-X)
- Sachdev, P. S., McBride, R., Loo, C., Mitchell, P. M., Malhi, G. S., & Croker, V. (2002). Effects of Different Frequencies of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) on the Forced Swim Test Model of Depression in Rats. *Biol Psychiatry*, *51*(01), 474–479. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01298-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01298-7)
- Sackeim, H. A., Prohovnik, I., Moeller, J. R., Brown, R. P., Apter, S., Prudic, J., ... Mukherjee, S. (1990). Regional Cerebral Blood Flow in Mood Disorders: I. Comparison of Major Depressives and Normal Controls at Rest. *Archives of General Psychiatry*, *47*(1), 60–70. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810130062009>
- Schildkraut, J. J. (1965, April 1). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *The American Journal of Psychiatry*. American Psychiatric Publishing. <https://doi.org/10.1176/ajp.122.5.509>
- Schmidt, M. V., Wang, X. D., & Meijer, O. C. (2011, March 18). Early life stress paradigms in rodents: Potential animal models of depression? *Psychopharmacology*. Springer. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2096-0>
- Secretaria de Salud. (2017). Depresión y ansiedad: Principales problemas de salud mental. Recuperado April 7, 2020, de https://www.salud.cdmx.gob.mx/comunicacion/nota/depresion-y-ansiedad-principales-problemas-de-salud-mental-sedesa?fbclid=IwAR2PP4OdfisjvNTwfRu7nO7N-rRgdl_6FQbPjLtLh6K8r9fdieKpu3w4Oog
- Sehatzadeh, S., Daskalakis, Z. J., Yap, B., Tu, H.-A. A., Palimaka, S., Bowen, J. M., ... O'Reilly, D. J.

- (2019). Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials over 2 decades. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 44(3). <https://doi.org/10.1503/jpn.180056>
- Sher, L., Oquendo, M. A., Burke, A. K., Cooper, T. B., & John Mann, J. (2013). Combined dexamethasone suppression-corticotrophin-releasing hormone stimulation test in medication-free major depression and healthy volunteers. *Journal of Affective Disorders*, 151(3), 1108–1112. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.049>
- Slattery, D. A., & Cryan, J. F. (2012). Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nature Protocols*, 7(6), 1009–1014. <https://doi.org/10.1038/nprot.2012.044>
- Slattery, D. A., & Cryan, J. F. (2014). The ups and downs of modelling mood disorders in rodents. *ILAR Journal*, 55(2), 297–309. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilu026>
- Slavich, G. M., & Irwin, M. R. (2014). From Stress to Inflammation and Major Depressive Disorder: A Social Signal Transduction Theory of Depression. <https://doi.org/10.1037/a0035302>
- Smith, R. S. (1991). The macrophage theory of depression. *Medical Hypotheses*, 35(4), 298–306. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(91\)90272-Z](https://doi.org/10.1016/0306-9877(91)90272-Z)
- Somani, A., & Kar, S. K. (2019). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: The evidence thus far. *General Psychiatry*, 32(4), 1–8. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2019-100074>
- Song, C., & Leonard, B. E. (2005). The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.010>
- Speer, A. M., Kimbrell, T. A., Wassermann, E. M., Repella, J. D., Willis, M. W., Herscovitch, P., & Post, R. M. (2000). Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 48(12), 1133–1141. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01065-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01065-9)
- Stetler, C., & Miller, G. E. (2011). Depression and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Activation: A Quantitative Summary of Four Decades of Research. *Psychosomatic Medicine*, 73, 114–126. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31820ad12b>
- Sturman, O., Germain, P. L., & Bohacek, J. (2018). Exploratory rearing: a context- and stress-sensitive behavior recorded in the open-field test. *Stress*, 21(5), 443–452. <https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1438405>
- Tang, A. D., Lowe, A. S., Garrett, A. R., Woodward, R., Bennett, W., Canty, A. J., ... Rodger, J. (2016). Construction and Evaluation of Rodent-Specific rTMS Coils. *Frontiers in Neural Circuits*, 10(JUNE), 47. <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00047>
- Tang, A., Thickbroom, G., & Rodger, J. (2017). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Brain: Mechanisms from Animal and Experimental Models. *Neuroscientist*, 23(1), 82–94.

- <https://doi.org/10.1177/1073858415618897>
- Tõnissaar, M., Mällo, T., Eller, M., Häidkind, R., Kõiv, K., & Harro, J. (2008). Rat behavior after chronic variable stress and partial lesioning of 5-HT-ergic neurotransmission: Effects of citalopram. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(1), 164–177. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.08.001>
- Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Warden, D., Ritz, L., Norquist, G., Howland, R. H., Lebowitz, B., McGrath, P. J., Shores-Wilson, K., Biggs, M. M., Balasubramani, G. K., & Fava, M. (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: Implications for clinical practice. *American Journal of Psychiatry*, 163(1), 28–40. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.28>
- U.S. Food & Drug Administration. (2008). Transcranial Magnetic Stimulator. Retrieved April 1, 2020, from <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/denovo.cfm?ID=DEN070003>
- U.S. Food & Drug Administration. (2013). Transcranial Magnetic Stimulator For The Treatment Of Migraine Headache. Retrieved April 1, 2020, from <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/denovo.cfm?ID=DEN130022>
- U.S. Food & Drug Administration. (2018). Transcranial Magnetic Stimulation System For Obsessive-Compulsive Disorder. Retrieved April 1, 2020, from <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/denovo.cfm?ID=DEN170078>
- Ueyama, E., Ukai, S., Ogawa, A., Yamamoto, M., Kawaguchi, S., Ishii, R., & Shinosaki, K. (2011). Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation increases hippocampal neurogenesis in rats. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 65(1), 77–81. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02170.x>
- Vahabzadeh-Hagh, A. M., Muller, P. A., Gersner, R., Zangen, A., & Rotenberg, A. (2012). Translational neuromodulation: approximating human magnetic stimulation protocols in rats. *Neuromodulation*, 15(4), 296–305. <https://doi.org/doi:10.1111/j.1525-1403.2012.00482.x>.
- van der Staay, F. J. (2006). Animal models of behavioral dysfunctions: Basic concepts and classifications, and an evaluation strategy. *Brain Research Reviews*, 52(1), 131–159. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.01.006>
- van der Staay, F. J., Arndt, S. S., & Nordquist, R. E. (2009). Evaluation of animal models of neurobehavioral disorders. *Behavioral and Brain Functions*, 5, 1–23. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-5-11>
- van Riezen, H., Schnieden, H., & Wren, A. (1976). Behavioural changes following olfactory bulbectomy in rats: a possible model for the detection of antidepressant drugs [proceedings]. *British Journal of Pharmacology*, 57(3), 426P-427P.
- Verdugo-Diaz, L., Estrada-Rojo, F., Garcia-Espinoza, A., Hernandez-Lopez, E., Hernandez-Chavez, A.,

- Guzman-Urbe, C., ... Navarro, L. (2017). Effect of Intermediate-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Recovery following Traumatic Brain Injury in Rats. *BioMed Research International*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/4540291>
- Villas Boas, G. R., Boerngen de Lacerda, R., Paes, M. M., Gubert, P., Almeida, W. L. da C., Rescia, V. C., ... Oesterreich, S. A. (2019). Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment. *European Journal of Pharmacology*, 851, 99–121. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.02.024>
- Vlachos, A., Müller-Dahlhaus, F., Roskopp, J., Lenz, M., Ziemann, U., & Deller, T. (2012). Repetitive magnetic stimulation induces functional and structural plasticity of excitatory postsynapses in mouse organotypic hippocampal slice cultures. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0409-12.2012>
- Vollmayr, B., & Gass, P. (2013). Learned helplessness: Unique features and translational value of a cognitive depression model. *Cell and Tissue Research*. Springer. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1654-2>
- Wang, Hong, Wang, X., & Scheich, H. (1996). LTD and LTP induced by transcranial magnetic stimulation in auditory cortex. *NeuroReport*. <https://doi.org/10.1097/00001756-199601310-00035>
- Wang, Hua-ning, Wang, L., Zhang, R. guo, Chen, Y. chun, Liu, L., Gao, F., ... Tan, Q. (2014). Anti-depressive mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in rat: The role of the endocannabinoid system. *Journal of Psychiatric Research*, 51(1), 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.01.004>
- Weininger, O. (1953). Mortality of albino rats under stress as a function of early handling. *Canadian Journal of Psychology*, 7(3), 111–114. <https://doi.org/10.1037/h0083578>
- Weissman, J. D., Epstein, C. M., & Davey, K. R. (1992). Magnetic brain stimulation and brain size: relevance to animal studies. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials*, 85(3), 215–219. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(92\)90135-X](https://doi.org/10.1016/0168-5597(92)90135-X)
- Wiborg, O. (2013). Chronic mild stress for modeling anhedonia. *Cell and Tissue Research*, 354(1), 155–169. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1664-0>
- Will, C. C., Aird, F., & Redei, E. E. (2003). Selectively bred Wistar-Kyoto rats: An animal model of depression and hyper-responsiveness to antidepressants. *Molecular Psychiatry*, 8(11), 925–932. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001345>
- Willner, P. (1991). Methods for Assessing the Validity of Animal Models of Human Psychopathology. *Animal Models in Psychiatry*, 1, 18, 1–24. <https://doi.org/10.1385/0-89603-198-5:1>
- Willner, P., Towell, A., Sampson, D., Sophokleous, S., & Muscat, R. (1987). Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant.

- Psychopharmacology*, 93(3), 358–364. <https://doi.org/10.1007/BF00187257>
- Willner, P. (1984). The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology*, 83(1), 1–16. <https://doi.org/10.1007/BF00427414>
- Willner, P. (1986). Validation criteria for animal models of human mental disorders: Learned helplessness as a paradigm case. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 10(6), 677–690. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(86\)90051-5](https://doi.org/10.1016/0278-5846(86)90051-5)
- Willner, P. (1997). Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: A 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology*, 134(4), 319–329. <https://doi.org/10.1007/s002130050456>
- Willner, P. (2005). Chronic mild stress (CMS) revisited: Consistency and behavioural- neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*, 52(2), 90–110. <https://doi.org/10.1159/000087097>
- Willner, P. (2017). The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiology of Stress*, 6, 78–93. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.002>
- Won, E., & Kim, Y. K. (2016). Stress, the Autonomic Nervous System, and the Immune-kynurenine Pathway in the Etiology of Depression. *Current Neuropharmacology*, 14(7), 665–673. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666151208113006>
- World Health Organization. (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. World Health Organization. Geneva: WHO Document Production Services. <https://doi.org/CC BY-NC-SA 3.0 IGO>
- World Health Organization. (2019a). 6A70 Trastorno depresivo, episodio único. Recuperado Abril 6, 2020, de <https://icd.who.int/browse11/lm/es#/http%3A%2F%2Fid.who.int%2Ficd%2Fentity%2F578635574>
- World Health Organization. (2019b). Trastornos depresivos. Recuperado Abril 6, 2020, de <https://icd.who.int/browse11/lm/es#/http%3A%2F%2Fid.who.int%2Ficd%2Fentity%2F1563440232>
- World Health Organization. (2020a). CIE-11. Recuperado Abril 6, 2020, de <https://icd.who.int/es>
- World Health Organization. (2020b). Depresión. Recuperado Abril 6, 2020, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Yang, J., Wang, L., Wang, F., Tang, X., Zhou, P., Liang, R., & Ming, D. (2019). Low-frequency pulsed magnetic field improves depression-like behaviors and cognitive impairments in depressive rats mainly via modulating synaptic function. *Frontiers in Neuroscience*, 13(JUL), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00820>
- Yesavage, J. A., Fairchild, J. K., Mi, Z., Biswas, K., Davis-Karim, A., Phibbs, C. S., & George, M. S. (2018). Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment-resistant major depression

- in US veterans: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 75(9), 884–893. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.1483>
- Zhang, C., Lu, R., Wang, L., Yun, W., & Zhou, X. (2019). Restraint devices for repetitive transcranial magnetic stimulation in mice and rats. *Brain and Behavior*, 9(6). <https://doi.org/10.1002/brb3.1305>
- Zhang, J., Yao, W., & Hashimoto, K. (2016). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-TrkB signaling in inflammation-related depression and potential therapeutic targets. *Current Neuropharmacology*, 14(7), 721–731. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160119094646>
- Zhang, Y. Q., Zhu, D., Zhou, X. Y., Liu, Y. Y., Qin, B., Ren, G. P., & Xie, P. (2016). Bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ontario Health Technology Assessment Series*, 16(5), 1–66. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20144270>
- Zhao, L., Ren, H., Gu, S., Li, X., Jiang, C., Li, J., & Song, J. (2018). rTMS ameliorated depressive-like behaviors by restoring HPA axis balance and prohibiting hippocampal neuron apoptosis in a rat model of depression. *Psychiatry Research*, 269, 126–133. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.017>
- Zunszain, P. A., Anacker, C., Cattaneo, A., Carvalho, L. A., & Pariante, C. M. (2011). Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(3), 722–729. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.04.011>