



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**Maestría en Ciencias (Neurobiología)**

**ASOCIACIÓN DEL NIVEL DE AMBIENTE ENRIQUECIDO Y LA  
CONCENTRACIÓN SÉRICA DEL FACTOR NEUOTRÓFICO DERIVADO DEL  
CEREBRO (BDNF) EN PACIENTES CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR**

Tesis de Maestría  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA:

**M. C. GERARDO ANDRÉS VEGA ROSAS**

**DRA. MÓNICA FLORES RAMOS**  
TUTORA PRINCIPAL  
Facultad de Psicología, UNAM / INPRFM

Miembros del Comité Tutor

**DR. GERARDO BERNABÉ RAMÍREZ RODRÍGUEZ**  
Facultad de Psicología, UNAM / INPRFM

**DR. SARAEL ALCAUTER SOLÓRZANO**  
Instituto de Neurobiología, UNAM Juriquilla

**Ciudad de México, 2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

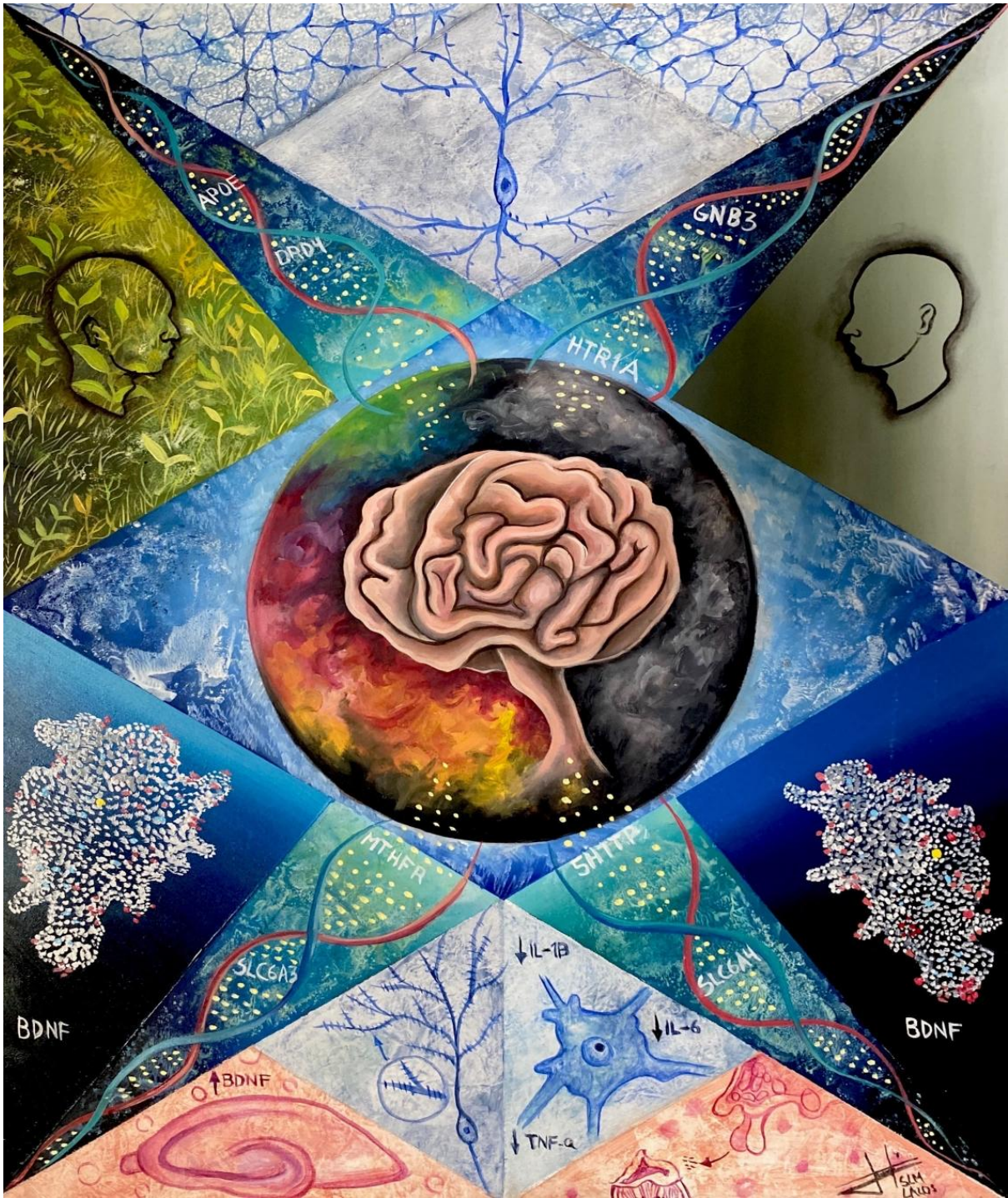


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.



**Neuroplasticidad y entorno**

Sebastián Lazos Morán, 2023

Óleo sobre masonite

Colección privada Vega Rosas

## **Agradecimientos**

A mi madre Martha Rosas, por su incondicional apoyo y complicidad desde y para siempre. A Maira Campos, por abrazarme y avanzar conmigo a lo largo de este camino. A Judy.

A la Dra. Mónica Flores, por haber creído en mí y siempre ofrecer su mejor disposición para con mi crecimiento. Al Dr. Gerardo Ramírez, quien no dudó en brindarme toda su ayuda en los momentos más complicados. Al Dr. Sarael Alcauter, por orientarme y darme dirección oportuna desde el inicio.

A Diana Gutiérrez, la mejor compañera y amiga de la maestría. Así como a mis compañeros y amigos del Laboratorio de Neurogénesis: Jorge, David, Andrea, Maria Elisa, Dana, Vanessa, Allan, Natalia, Viridiana y Angélica. Todos me enriquecieron mucho como persona.

Al CONAHCyT y al PAEP por las becas recibidas que me permitieron cultivarme durante mi maestría. A los responsables del programa, los Dres. Gerardo Rojas y Nuri Aranda.

A mis amigos más cercanos: Luis Fernando, Eduardo y Patrick. Al equipo médico del Mocel, los Dres. Juan José Medina, Paola Ballesteros, Silvia Coubert y la Lic. Lissa Rosas. A mis profesores que dieron el extra y construyeron en mí, a lo largo de toda mi trayectoria académica.

## Índice

Resumen	p. 4
Abstract	p. 5
Antecedentes	p. 6
El Trastorno Depresivo Mayor	p. 6
Cambios en la neuroplasticidad durante el TDM	p. 8
Neurobiología del BDNF en la depresión	p. 9
El Enriquecimiento Ambiental	p. 11
Indicador de Nivel de Ambiente Enriquecido	p. 13
Justificación	p. 16
Hipótesis	p. 17
Objetivos	p. 18
Método	p. 19
Diseño	p. 19
Sujetos	p. 19
Estrategia experimental	p. 21
Análisis estadístico	p. 24
Consideraciones éticas	p. 24
Resultados	p. 26
Discusión	p. 35
Conclusiones	p. 39
Referencias bibliográficas	p. 41
Anexos	p. 48

## Resumen

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es una condición neuropsiquiátrica caracterizada a nivel clínico por un estado del ánimo predominantemente triste y anhedonia, así como otros síntomas emocionales, cognitivos y conductuales. Si bien el TDM tiene una predisposición genética, los factores determinantes para su desarrollo y severidad se encuentran en el medio ambiente y los cambios epigenéticos que éste puede promover en el sistema nervioso central. Dentro de las afecciones neurobiológicas que se encuentran durante este trastorno, las alteraciones en la plasticidad cerebral juegan un papel importante dentro de la patogénesis sistémica, encontrándose principalmente afectados la corteza prefrontal y el hipocampo. En estas regiones, los factores tróficos, como el Factor Neurotrófico Derivado de Cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) participan en la modulación de la plasticidad para la supervivencia de las neuronas y su adecuado metabolismo; pero su producción y utilización se ven afectadas de forma negativa durante un cuadro de TDM. En modelos animales se ha visto que el Enriquecimiento Ambiental (EA), a partir de estímulos medioambientales de tipo cognitivos, sociales, físicos, motores y somatosensoriales, promueve la neuroplasticidad y mejora los cambios negativos de paradigmas de conductas tipo depresivos o de estrés crónico. A pesar de que tiene muchas limitaciones trasladar este tipo de modelos de AE a seres humanos, medir el nivel de Ambiente Enriquecido (AE) con el que cuentan en su día a día representa un punto de partida para considerar riesgo y posible severidad dentro de un cuadro de TDM. A partir del Indicador de AE (IAE) que evalúa los dominios cognitivo, social y de actividad física, se puede determinar si existe una asociación entre el nivel de AE y la concentración sérica de BDNF. En el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM) se reclutaron participantes con diagnóstico de TDM y controles sanos, quienes fueron evaluados de forma clínica, con el IAE y en quienes se obtuvo concentración sérica de BDNF; al comparar los grupos de TDM y controles, no se observó una diferencia significativa en niveles de BDNF. Al desglosar los dominios del IAE, los puntajes del AE cognitivo y social, muestran una correlación positiva, por lo que la suma de estos dos factores se encuentra potencialmente modulando factores neurotróficos en el TDM. El IAE como una medida novedosa en seres humanos presenta un área de oportunidad, ya que es indicativo de la presencia y severidad del TDM, así como de su relación con las concentraciones séricas de BDNF, siendo únicamente necesario explorar diferentes formas para medir el impacto real del AE físico.

## **Abstract**

Major Depressive Disorder (MDD) is a neuropsychiatric condition clinically characterized by predominantly sad mood and anhedonia, as well as other emotional, cognitive, and behavioral symptoms. Although MDD has a genetic predisposition, the determining factors for its development and severity are found in the environment and the epigenetic changes that it can promote in the central nervous system. Within the neurobiological conditions found during this disorder, alterations in brain plasticity play an important role in systemic pathogenesis, with the prefrontal cortex and hippocampus being mainly affected. In these regions, trophic factors, such as Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) participate in the modulation of plasticity for the survival of neurons and their proper metabolism; but its production and use are negatively affected during a MDD episode. In animals it has been seen that environmental enrichment, based on cognitive, social, physical, motor and somatosensory environmental stimuli, promotes neuroplasticity and improves negative paradigm shifts of depressive-like behaviors or chronic stress. Perhaps it has many limitations to transfer this type of environmental enrichment models to human beings, measuring the level of Enriched Environment (EE) that they have in their day to day represents a starting point to consider risk and possible severity within MDD. From the EE Indicator (EEI) that evaluates the cognitive, social and physical activity domains, it can be determined if there is an association between the level of EE and the serum concentration of BDNF. Participants diagnosed with MDD and healthy controls were recruited at the Ramón de la Fuente Muñiz National Institute of Psychiatry (INPRFM), who were evaluated clinically, with the EEI and in whom serum BDNF concentrations were obtained. When comparing the MDD and control groups, no significant difference was shown in BDNF levels. When breaking down the EEI domains, the cognitive and social EE scores show a positive correlation, so that the sum of these two factors is potentially modulating neurotrophic factors in MDD. The EEI as a novel measurement in humans presents an area of opportunity, since it is indicative of the presence and severity of MDD, as well as its relationship with serum BDNF concentrations; all that remains is to find a more effective way to measure the impact of physical activity

## **Antecedentes**

### *El Trastorno Depresivo Mayor*

El síndrome depresivo surge de un sistema complejo de interacciones causales entre las experiencias fisiológicas, cognitivas, emocionales y conductuales a las que comúnmente se refieren como síntomas [Fried, 2022], que se manifiestan en las personas con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) como un estado de ánimo deprimido o triste la mayor parte del día, la mayor parte de los días; anhedonia constituida por una marcada disminución de interés o placer, cambios en el apetito y peso, en el sueño, agitación o retraso psicomotor, fatiga, sentimientos de inutilidad o culpa, alteraciones cognitivas y pensamientos de muerte con o sin ideación suicida; de acuerdo con los criterios clínicos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM), de la American Psychiatric Association, en su quinta edición [APA, 2013].

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), alrededor de 350 millones de personas están afectadas por un trastorno depresivo, entre los cuales el TDM es el más importante, lo que representa una prevalencia mundial que varía del 3% en Japón al 16,9% en EE.UU. En la mayoría de los países, esta prevalencia oscila entre el 8 y el 12 % [Flint, 2014], afectando predominantemente en personas jóvenes de 18 a 29 años, con una prevalencia tres veces mayor que en personas de 60 años o más [Chand, 2021]. En México, la proporción de la población con síntomas de depresión asciende a 15.4% como media nacional de la población adulta, pero entre las mujeres llega a 19.5% [INEGI, 2021]; sin embargo, existen múltiples limitaciones para contar con datos precisos sobre la epidemiología del TDM en Latinoamérica. Estas cifras demuestran el problema de salud pública que representa en TDM por sus características de pérdida de calidad de vida, de días laborales, necesidad de tratamiento interdisciplinario por tiempos prolongados y los costos asociados a intentos suicidas, así como a su consumación.

La etiología del TDM es multifactorial, donde la genética juega un papel importante en el desarrollo de la patología, más no es el factor con mayor fuerza de asociación. Se estima que la heredabilidad del TDM es del 37-38%, con predominio en mujeres sobre hombres en una relación 2:1 [Kendler, 2006]. Si bien se han encontrado varios genes con una relación significativa para tener un mayor riesgo relativo de desarrollar TDM, como 5HTTP/SLC6A4,



APOE, DRD4, GNB3, HTR1A, MTHFR, y SLC6A3 [López-León, 2008; Bosker, 2011], se ha visto que los factores epigenéticos medioambientales generalmente juegan un papel más determinante en la psicopatogénesis. Los acontecimientos vitales, especialmente los traumáticos, el estrés psicoemocional de gran intensidad o su cronificación, y los entornos adversos o violentos operan como desencadenantes del desarrollo de TDM.

Dentro de los factores ambientales con mayor asociación para generar un riesgo o una protección para cruzar el horizonte clínico del TDM, se encuentra la percepción subjetiva de los estímulos apetitivos o aversivos del lugar en el cual viven las personas. Por ejemplo, se ha visto que la estética del entorno de vida se relaciona de forma estadísticamente significativa con el estado de ánimo depresivo; las personas que viven en barrios poco estéticos (con presencia de basura en la calle, vidrios rotos en las aceras, casas o escaparates vacíos o desiertos) experimentaron un estado de ánimo depresivo con mayor frecuencia [Mair, 2015; Blay, 2015].

Por el contrario, las áreas verdes se asocian con el fenómeno contrario, ya que se ha visto que la presencia de parques y espacios verdes vecinales fueron factores protectores contra el estado de ánimo depresivo [Garipey, 2015]. Otro ejemplo de factores medioambientales es la contaminación auditiva de diferentes fuentes (tráfico, entorno del vecindario y ruido interior) y la contaminación atmosférica calificada subjetivamente por el tráfico local y la contaminación del aire ambiental medida objetivamente en los domicilios de los participantes, las cuales también fueron estadísticamente significativas como factores de riesgo para desarrollar TDM; de manera contraria, la presencia de servicios de salud, servicios culturales, tiendas de comida saludable y restaurantes de comida rápida se relacionaron con menores niveles de estado de ánimo depresivo [Rautio, 2018].

Los estresores medioambientales juegan un papel importante para el desarrollo del TDM, donde cada vez aumenta más la evidencia de que los cambios epigenéticos son la clave de cómo el estrés interactúa con el DNA, promoviendo alteraciones en su estructura, expresión de genes y comportamiento [Park, 2019].

### *Cambios en la neuroplasticidad durante el TDM*

La neuroplasticidad, también conocida como plasticidad neuronal o plasticidad cerebral, es un proceso dinámico que implica cambios estructurales y funcionales adaptativos en el sistema nervioso, como respuesta a la experiencia de estímulos intrínsecos o extrínsecos mediante la reorganización de su estructura, funciones o conexiones [Puderbaugh, 2022 ; Axelrod, 2023]. La hipótesis de la neuroplasticidad del TDM propone la disfunción de la plasticidad neural como mecanismo fisiopatológico básico de este trastorno, especialmente a nivel del hipocampo, el área ventral tegmental del mesencéfalo y su conexión con el núcleo accumbens del sistema límbico, la corteza prefrontal, la amígdala y el eje hipotálamo / pituitaria / suprarrenales (HPA) [Mudgal, 2022], promoviendo alteraciones no solo de carácter neuronal, sino también inmunoendocrinológicas.

Los factores neurotróficos se han encontrado como los principales mediadores en el dinámico y constante proceso psicofisiológico tras la neuroplasticidad, donde destacan el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés), el Factor de Crecimiento de Fibroblastos 2 (FGF2, por sus siglas en inglés), el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), el Factor de Crecimiento Similar a la Insulina 1 (IGF1, por sus siglas en inglés), entre muchos otros [Porter, 2022 ; Amidfar, 2021], jugando un papel crucial desde la neurogénesis en el desarrollo embrionario, pero también en las adaptaciones del cerebro adulto a lo largo de toda la vida.

En modelos preclínicos de TDM y estrés crónico, se ha visto que ambas condiciones conducen a disminuciones sostenidas y alteraciones en las concentraciones de los factores neurotróficos y de crecimiento, especialmente el BDNF, promoviendo daño o dificultando la plasticidad, fomentando así la atrofia neuronal y disminuyendo la función sináptica, expresado en su cantidad de dendritas apicales y sus espinas dendríticas totales, estructuras íntimamente involucradas con los procesos cognitivos (Fig. 1); especialmente en las neuronas piramidales glutamatérgicas en la lámina V de corteza prefrontal medial e hipocampo [Duman, 2016 ; Price, 2020].

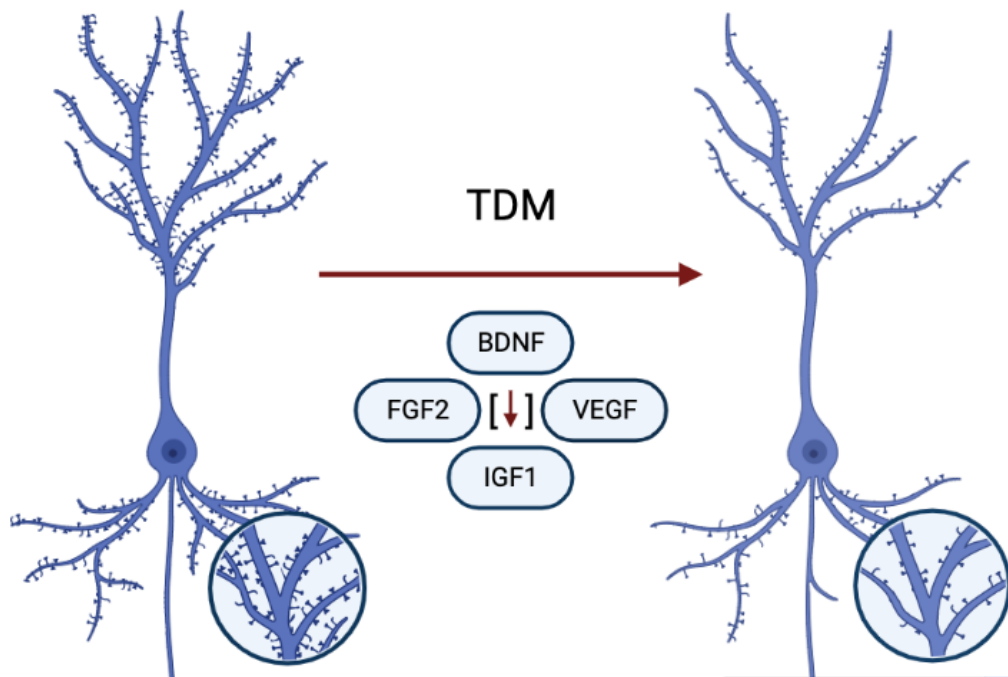


Fig. 1. Factores neurotróficos durante TDM. La disminución de los factores neurotróficos en el TDM promueve atrofia neuronal en corteza prefrontal e hipocampo.

### *Neurobiología del BDNF en la depresión*

El BDNF es una proteína de gran importancia con un papel espacial y temporal en procesos como el neurodesarrollo, la sinaptogénesis, la plasticidad hebbiana y la homeostasis cerebral, por lo que su alteración puede verse implicada en la fisiopatología de varios trastornos neuropsiquiátricos. Se sintetiza como pre-pro-BDNF en los cuerpos celulares de las neuronas y la glía, y se encuentra distribuido en todo el cerebro, pero se expresa en cantidades más altas en el hipocampo y la corteza cerebral donde se presentan cambios plásticos con mayor dinamismo adaptativo. Posteriormente, madura a pro-BDNF y por escisión postraduccional a BDNF, cuando se secreta en el espacio extracelular [Wang, 2022]. El BDNF maduro se une al receptor de Tirosina Quinasa B (TrkB), mientras que el pro-BDNF al receptor de neurotrofinas p75 (p75NTR), presentando múltiples efectos antagónicos a través de su señalización, especialmente referentes a la supervivencia de las neuronas y la homeostasis a nivel de la sinapsis [Kowiański, 2018; Notaras, 2018; Azman, 2022].

La corteza prefrontal y en hipocampo son estructuras cerebrales que se asocian al desarrollo de neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas a través de la modulación de la diferenciación

neuronal, además de que influye en la neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica [Colucci-D'Amato, 2020], por lo que se ha estudiado en desórdenes relacionados con estas estructuras, como el TDM afecta la cognición en mamíferos y no solamente su estado de ánimo.

La evidencia clínica y preclínica han demostrado que la patología depresiva inducida por el estrés contribuye a la alteración del nivel y la función de BDNF en individuos con TDM y, por lo tanto, se asocia a alteraciones en la neuroplasticidad a nivel regional y de circuitos específicos; mientras que la mejoría clínica de los síntomas depresivos tras un tratamiento efectivo se ha relacionado con la optimización del BDNF en regiones clave del cerebro, promoviendo la supervivencia neuronal, la recuperación de la función en los circuitos relacionados con el TDM y mejorando la respuesta farmacoterapéutica [Philips, 2017]. La influencia del BDNF sobre la neuroplasticidad no solo se puede encontrar a nivel central, sino que existen hallazgos empíricos sólidos que han indicado una asociación entre el aumento de la expresión del gen precursor del BDNF y la concentración periférica en sangre de pacientes con diagnóstico de TDM con una mayor plasticidad neuronal y neurogénesis [Arosio, 2021].

Se ha visto que la farmacoterapia con antidepresivos y la terapia electroconvulsiva pueden aumentar las concentraciones séricas de BDNF, relacionándose incluso con la mejoría clínica de las alteraciones cognitivas del TDM [Engelman, 2020; Ryan, 2018]. Por ejemplo, los niveles basales más altos de BDNF en plasma podrían estar asociados con mejoras en la fluidez verbal y la memoria de trabajo en pacientes tratados con vortioxetina, pero no con escitalopram [Sagud, 2021]; o la ketamina, como una de las intervenciones psicofarmacológicas más efectivas en depresión resistente a tratamiento, también se ha asociado con estos efectos cognitivos, disminución de ideaciones suicidas y mejora del estado del ánimo en el TDM, documentados por Escala de calificación de la depresión de Montgomery-Asberg [Zhou, 2017; Zheng, 2020; Zheng, 2021]. Respecto a la relación con las personas que practican actividad física, los niveles de BDNF aumentaron significativamente independientemente del tipo de ejercicio, el volumen de ejercicio semanal y la duración de la intervención [Ruiz-González, 2021]. Con el tratamiento antidepresivo no solo se ha visto aumento en la concentración del BDNF libre en suero, sino también en vesículas extracelulares como exosomas, que podrían potencialmente estar modulando sus efectos fuera del sistema nervioso central [Gelle, 2021].

## *El Enriquecimiento Ambiental*

Así como el medio ambiente puede influir de manera negativa en los seres humanos, como se ha visto con la privación temprana de la convivencia materna, la calidad de la prestación de cuidados de salud y la vivencia de eventos estresantes, predisponiendo a desarrollar enfermedades psiquiátricas; el Enriquecimiento Ambiental (EA) proporciona estímulos medioambientales que favorecen el desarrollo de conductas adaptativas en seres humanos y animales, mejorando la reactividad al estrés a nivel central, promoviendo la neurogénesis, disminuyendo la activación en el eje HPA y en el tono del sistema nervioso simpático [Wade, 2020], mejorando la salud mental y calidad de vida del individuo.

Diferentes cambios en la mejora de rendimiento cognitivo y neuroplasticidad relacionados al EA desde una perspectiva experimental han demostrado que los efectos del medio ambiente a largo plazo tienen un impacto significativo en comportamientos adaptativos que promueven la recuperación y prevención de trastornos de salud mental [Kokras, 2019]. El EA ofrece estimulación sensorial, cognitiva, física y social, que se ha relacionado con cambios que promueven procesos benéficos para el tejido nervioso, dentro de los cuales destacan el incremento de la arborización dendrítica, densidad sináptica y proliferación de células de la glía; así como mejoras en la expresión y funcionamiento de receptores metabotrópicos de glutamato, transportadores de glutamato y síntesis de este neurotransmisor [García, 2020; Smail, 2020], que se ha encontrado predominantemente relacionado con la mejoría en modelos animales de depresión, ansiedad, enfermedades neurodegenerativas y envejecimiento [Sampedro-Piquero, 2017; Brich, 2019; Arroyo, 2020].

Dentro de los cambios neurobiológicos más contundentes del EA en modelos animales se encuentran a nivel neuroplástico por el aumento de la complejidad en espinas dendríticas y supervivencia celular; proneurotrófico por el aumento en la expresión de BDNF en hipocampo; antiinflamatorio por disminución de citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6; e hiporreactivo a generar respuestas de estrés exacerbadas moduladas por el eje HPA sobre receptores glucocorticoides (Fig. 2) [Wohleb, 2016; Smail, 2020].

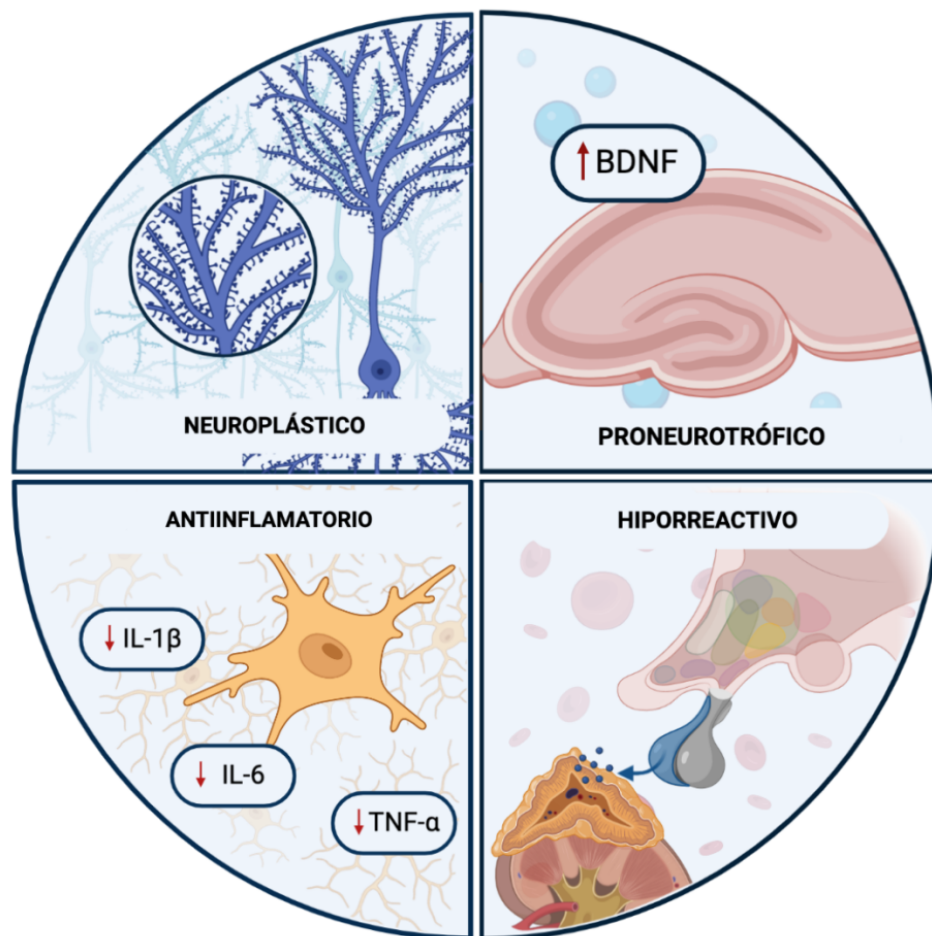


Fig. 2. Efectos neurobiológicos del EA. Los efectos benéficos del EA se encuentran a distintos niveles neuroinmunoendócrinos, disminuyendo la respuesta al estrés y promoviendo cambios plásticos favorecedores.

En tareas conductuales de memoria y aprendizaje realizadas en ratas macho Wistar, como lo es el laberinto acuático de Morris, se ha visto que la latencia de escape y el número de cruces de plataforma fue significativamente mejor en el grupo actividad física (carrera en cinta durante 40 min diarios durante 6 días) + EA (varios elementos de diferentes formas y texturas como pelotas, escaleras, cubos, túneles, columpios y ruedas se colocaron en las jaulas y estuvieron disponibles para los animales durante las 8 semanas del experimento) en comparación con los grupos de actividad física sola, EA o Control; además, hubo regulación positiva de BDNF y TrkB en ratas en el grupo actividad física + EA, en comparación con los grupos de actividad física sola, EA o Control [Xu, 2021]. En ratones CD-1 machos y hembras de ocho semanas de edad, el grupo con EA con Exposición Materna a la Privación del Sueño

(EMPS) como modelo de depresión (alojados en jaulas más grandes [52×40×20 cm<sup>3</sup>] que incluyen una variedad de juguetes coloridos, ruedas para correr, escaleras, túneles de plástico y casas de madera, con 7– 8 ratones por jaula, en comparación con los controles que eran solo 3 animales por caja) mostraron un tiempo de latencia de escape menor a los animales con EMPS sin EA, de manera similar a los animales controles; además de que los niveles de expresión de BDNF y TrkB en el hipocampo del grupo EMPS fueron significativamente inferiores a los del grupo Control ( $P < 0.05$ ) [Zhang, 2023].

Si bien la aplicación del EA en humanos resulta compleja como estrategia terapéutica, se ha visto que in útero y en el primer año de vida juega, un papel importante en la susceptibilidad para el desarrollo de trastornos de salud mental, relacionados con la volumetría, microestructura y conectividad de la amígdala y el hipocampo [Miguel, 2019]. En trauma craneoencefálico, se ha visto que un programa de EA provee una robusta mejoría neuroconductual, cognitiva e histológica, especialmente en combinación con farmacoterapia [de la Tremblaye, 2019].

#### *Indicador de Nivel de Ambiente Enriquecido*

Medir el EA en seres humanos tiene muchas limitaciones: privar al participante de su libertad para que se encuentre en un ambiente completamente controlado por un tiempo determinado, la subjetividad que tienen las personas para disfrutar hedónicamente al realizar las actividades enriquecedoras y la errónea idea de que un AE es sinónimo de un alto estatus socioeconómico. Para poder tener un parámetro objetivo del nivel de AE con el que cuentan los pacientes con TDM, se ha desarrollado el Indicador de AE (IAE) [Flores-Ramos, 2022], el cual se compone de la unión de las escalas psicométricas:

- Florida Cognitive Activities Scale (FCAS): escala cuyas puntuaciones se correlacionan positivamente con las medidas de varios dominios de la capacidad cognitiva, contribuyendo a la predicción de la capacidad cognitiva después de controlar los efectos de la edad, la educación y el género [Schinka, 2005].
- Multidimensional Social Integration in Later Life Scale (SILLS): evalúa la integración social y el nivel de satisfacción de la misma, considerando frecuencia en vínculos y actividades sociales [Fuller-Iglesias, 2016].

- International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): útil para medir el impacto de la actividad física en la salud de un sujeto. Considera la intensidad del ejercicio, la cantidad de sesiones a lo largo de la semana y la duración de las mismas en minutos, para calcular Unidades de índice Metabólico (METs) [Hagströmer, 2006].

Considerar la sumatoria clinimétrica de los retos cognitivos que afrontan las personas en su vida cotidiana a través del FCAS, la cantidad y satisfacción de interacciones sociales en diversos ámbitos con el SILLS y la frecuencia e intensidad con la que realizan actividad física mediante el IPAQ, permite obtener inferir la calidad del nivel de AE con el que cuenta un sujeto, por lo que considerar las tres escalas dentro de un mismo indicador resulta fructífero y ha sido previamente validado por Flores-Ramos, 2023. Los puntos de corte para clasificar el nivel de AE de cada dominio se presentan en la Tabla 1.

Escala	Bajo	Medio	Alto
FCAS (puntos)	0-42	43-56	$\geq 57$
SILLS (puntos)	0-78	79-98	$\geq 99$
IPAQ (METs)	0-600	601-1499	$\geq 1500$

Tabla 1. Puntos de corte para determinar nivel de AE por cada ámbito: cognitivo, social y de actividad física en sus respectivas escalas.

El IAE demostró ser válido para utilizarse en entornos clínicos y permite inferir el grado de AE según las actividades diarias en personas sanas y pacientes deprimidos, aunque presentó controversias y limitaciones puntuales para la evaluación de la actividad física.

Para determinar la puntuación total del nivel de AE, se consideraron las siguientes categorías:

- Bajo: 2 o 3 de las dimensiones cognitivas, sociales y físicas identificadas en la categoría baja.
- Moderado: 2 o 3 de las dimensiones cognitivas, sociales y físicas identificadas en la categoría moderada o una categoría identificada como baja, otra moderada y la tercera alta.



- Alto: 2 o 3 de las dimensiones cognitivas, sociales y físicas identificadas en la categoría alta.

De esta manera, se ha visto la correlación básico y clínica del EA, proponiendo ser un factor pronóstico clave para la mejoría del paciente, elemento que pueda actuar en la reducción de morbimortalidad y una potencial intervención terapéutica con importantes posibilidades no solo de mejoría clínica, sino de poder ser documentable por medio de pruebas psicométricas, y potencialmente también por espectroscopia, de esta manera aportando en el conocimiento que se tiene sobre las bases neurofisiológicas de una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo, y uno de los principales contribuyentes a la carga de morbilidad global.

En seres humanos tenemos evidentes limitaciones para la implementación de EA como parte de una estrategia terapéutica, ya que se necesitaría aislar al paciente de su medio natural y exponerlo a tareas que no forzosamente generen gusto en su realización; aunque se podrían considerar opciones para enriquecer el entorno de manera similar a propuestas en modelos animales. Además, resulta complejo medir con exactitud el tiempo de exposición a cada uno de los elementos enriquecedores, así como la satisfacción subjetiva que provocan en cada individuo. Es por ello, que contar con escalas psicométricas que permitan evaluar el nivel de AE que tienen los participantes en su día a día, resulta ser una estrategia más eficaz para esta aproximación.

## **Justificación**

El TDM es un trastorno neuropsiquiátrico altamente prevalente en la población mundial y mexicana, cuya compleja etiología multifactorial representa un reto diagnóstico-terapéutico para los clínicos. El EA en modelos animales ha demostrado modular la presencia y severidad de conductas tipo depresivas y paradigmas de estrés crónico, asociado a cambios plásticos modulados por factores neurotróficos, como el BDNF. Sin embargo, no existe ningún estudio en seres humanos que compare de manera cuantitativa el nivel de AE en diferentes dominios y su impacto sobre el BDNF sérico en pacientes con TDM.

Se busca comprobar que exista una relación entre la concentración sérica de BDNF y el nivel de AE en humanos con TDM y controles, para robustecer la evidencia biológica que sustenta la validez y efectividad del IAE, permitiendo que se extienda su utilización como herramienta complementaria en el abordaje humano de pacientes con TDM, así como disminuir la brecha para mejorar áreas de oportunidad en el mismo instrumento, no solo en trastornos depresivos, sino potencialmente también en otros problemas psiquiátricos; contribuyendo a ampliar la visión biopsicosocial en las estrategias terapéuticas del TDM.

## **Hipótesis**

- El TDM es una condición neuropsiquiátrica donde se ven disminuidos los procesos plásticos, modulados predominantemente por BDNF.
- Los procesos neuroplásticos en seres humanos se ven importantemente influenciados por el nivel de AE con el que se cuente antes y durante un cuadro de TDM.
- Se espera que participantes que tengan un nivel de AE menor presentarán menor concentración sérica de BDNF, en comparación con aquellos que tengan mayor nivel de AE o que sean controles sanos

## **Objetivo General**

Evaluar la relación que existe entre el nivel de AE y concentración sérica de BDNF en participantes con diagnóstico de TDM y controles sanos.

## **Objetivos específicos**

- Determinar el nivel de AE con el que cuenta una población de participantes con diagnóstico de TDM y un grupo control.
- Evaluar la relación que existe entre el nivel de AE y la concentración de BDNF sérico de participantes con TDM y controles.
- Estudiar de manera desglosada los ámbitos del IAE para ver su certeza clasificando a los participantes en diferentes categorías.

## **Método**

### *Diseño*

Se realizó un estudio observacional, comparativo, transversal, homodémico y unicéntrico. El método de colección de la muestra fue a conveniencia de participantes que acudieron a servicios de preconsulta, atención psiquiátrica continua o servicio de hospitalización del INPRFM que cumplieron con los criterios de inclusión.

### *Sujetos*

Participantes del INPRFM, que tengan diagnóstico clínico de TDM realizado por médico graduado, de acuerdo a los criterios del DSM en su versión 5, y que cumplan los criterios de inclusión. El investigador principal corroboró el diagnóstico a través de la aplicación de la entrevista diagnóstica estructurada MINI (Mini-entrevista Neuropsiquiátrica Internacional), misma que ha sido validada al idioma español. Después de explicarles el procedimiento y de aclarar dudas, todos los pacientes firmaron el respectivo consentimiento informado, aprobado por el Comité de Ética en Investigación del INPRFM.

#### Criterios de Inclusión:

- Hombres y mujeres de entre 18 a 60 años de edad.
- Capacidad para leer y entender los cuestionarios aplicados.
- Con diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor de acuerdo a los criterios del DSM-5.
- Puntuación de Hamilton de depresión igual o mayor a 18 puntos.
- Con indicación médica de tratamiento antidepresivo y que aún no hayan comenzado el mismo.
- Lateralidad derecha.

#### Criterios de Exclusión:

- Participantes con síntomas psicóticos al momento de la evaluación.
- Antecedente de episodios maníacos e hipomaníacos.

- Participantes con trastorno de uso de sustancias moderado-grave de acuerdo a criterios de DSM-5.
- Participantes con depresión secundaria a causa médica.
- Participantes que hayan tomado antidepresivos, ansiolíticos o estabilizadores del estado de ánimo durante las 8 semanas previas al momento de la evaluación.
- Consumo de drogas ilegales en el último mes.
- Historial de uso de Terapia Electroconvulsiva (TEC) o estimulación magnética transcraneal.
- Presencia actual de ideas suicidas que pongan en riesgo a un paciente sin tratamiento
- Mujeres embarazadas o cursando el periparto/lactancia.
- Presencia de enfermedad médica crónica, descontrol glucémico o enfermedad tiroidea descontrolada.

#### Criterios de Eliminación:

- Participantes que no acudan a alguna de las tomas de muestras.
- Participantes que no llenen adecuadamente los cuestionarios de evaluación.
- Muestras de sangre que no hayan sido tomadas y almacenadas de forma óptima, o que no presenten una adecuada detección de BDNF o proteínas séricas al momento de su análisis.
- Participantes que soliciten explícitamente su baja del protocolo.

Para el reclutamiento de participantes controles se considerarán los siguientes criterios:

#### Criterios de Inclusión:

- Hombres y mujeres de entre 18 a 60 años de edad.
- Con capacidad para leer y entender los cuestionarios aplicados.
- Que no cubran diagnóstico de trastorno depresivo mayor de acuerdo a los criterios del DSM-5.
- Puntuación de Hamilton de depresión igual o menor a 7 puntos.

- Sin indicación médica de tratamiento antidepresivo

#### Criterios de Exclusión:

- Participantes con cualquier trastorno neuropsiquiátrico, independientemente del grado de severidad.
- Participantes con antecedente de episodios maníacos e hipomaníacos, así como con uso de sustancias moderado-grave
- Participantes que hayan tomado antidepresivos, ansiolíticos o estabilizadores del estado de ánimo durante las 8 semanas previas al momento de la evaluación.
- Consumo de drogas ilegales en el último mes.
- Historial de uso de Terapia Electroconvulsiva (TEC) o estimulación magnética transcraneal.
- Mujeres embarazadas o cursando el parto/lactancia.
- Presencia de enfermedad médica crónica, descontrol glucémico o alteraciones endocrinológicas de cualquier índole.

#### Criterios de Eliminación:

- Participantes que no acudan a alguna de las tomas de muestra.
- Participantes que no llenen adecuadamente los cuestionarios de evaluación.
- Muestras de sangre que no hayan sido tomadas y almacenadas de forma óptima, o que no presenten una adecuada detección de BDNF o proteínas séricas al momento de su análisis.
- Participantes que soliciten su baja explícita del protocolo.

#### *Estrategia experimental*

Se invitó a participantes que acudieron al servicio de Atención Psiquiátrica Continua, hospitalización o preconsulta del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM), que sean diagnosticados con TDM de acuerdo a los criterios del DSM-5, y que aún no inicien tratamiento antidepresivo; así como a participantes controles sanos. A todos

los probables participantes se les explicó en qué consiste el presente trabajo y en caso de aceptar, se les solicitó firmar el consentimiento informado correspondiente para realizar una evaluación dirigida (Fig. 3). Posteriormente, se le invitó a los participantes a:

1. Entrevista: se realizó una entrevista clínica completa, recogiendo datos sociodemográficos y del estado general de salud del participante, con una duración aproximada de 45 minutos. Adicionalmente se aplicó la Escala de Hamilton para síntomas depresivos por parte de su médico entrevistador y se acompañó al participante para llenar la escala de AE, así como el cuestionario de la Asociación Mexicana de Agencias de Inteligencia de Mercado y Opinión (AMAI 2022) para determinar nivel socioeconómico. Se agendó acorde a la disponibilidad y comodidad del paciente para ser realizado en las instalaciones del edificio de Investigaciones Psicosociales del INPRFM.
2. Toma de muestras de laboratorio: Se brindó una cita para acudir al laboratorio clínico del INPRFM para toma de muestra de sangre entre las 7:00 y 8:00 A.M. por parte de un flebotomista capacitado, donde se determinaron perfiles de lípidos, tiroideo parcial, glucosa en ayuno, cortisol sérico matutino, testosterona libre y total, y en el caso de las mujeres se agregó el perfil hormonal ginecológico.



Fig. 3. Reclutamiento, recabación de datos y análisis. Se reclutaron participantes del INPRFM con diagnóstico de TDM que no habían iniciado tratamiento farmacológico, así



como controles sanos. Tras aceptar participar en el protocolo, se firmó el respectivo consentimiento informado para proceder a la evaluación médica, aplicaciones de escalas psicométricas, IAE y cita para toma de muestra de sangre en el laboratorio clínico del Instituto. Finalmente, se realizó la determinación sérica de BDNF por ELISA en el Laboratorio de Neurogénesis del mismo Instituto.

Para determinar el nivel de AE se utilizó el IAE, de acuerdo con los parámetros de clasificación establecidos para población mexicana con TDM y controles sanos [Flores-Ramos, 2022]. La muestra de suero tomada en el laboratorio clínico fue equivalente a 5 mL para los estudios paraclínicos y se tomaron 5 mL adicionales para resguardar y usar de manera posterior para determinar niveles séricos de BDNF, tras haber sido alicuotado y congelado para su almacenamiento a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

La determinación de concentraciones séricas de BDNF se realizó en el Laboratorio de Neurogénesis de la Subdiv. de Investigaciones Clínicas del INPRFM, a través de Human Free BDNF Quantikine ELISA Kits en placas de tiras de 96 pocillos (R&D Systems, No. de catálogo DY248, lote P284236). Se determinó la concentración de proteína global en las muestras de suero centrifugado por colorimetría mediante el test de Bradford. Posteriormente se realizaron diluciones a una concentración de 1:15 con el reactivo diluyente del kit, y se analizó acorde a los parámetros estandarizados del fabricante respecto a la concentración de la proteína (1500 - 23.4 pg/mL) para su óptima lectura.

Se preparó la placa de ELISA diluyendo el anticuerpo de captura en PBS de acuerdo con los requerimientos del fabricante y se dejó reposar de un día al otro en un lugar seco, cubierto, a temperatura ambiente y evitando la exposición directa a la luz. Con una pipeta multicanal, se aspiró cada pozo y se realizaron lavados con wash buffer, para posteriormente bloquear las placas. Para el ensayo se agregaron 100  $\mu\text{L}$  de muestra diluida, analizando las muestras de suero por triplicado, y se dejó incubar por dos horas. Se repitieron los lavados y se agregaron 100  $\mu\text{L}$  de anticuerpo de detección en cada pozo, dejando reposar por dos horas más, para volver a lavar. Se añadieron 100  $\mu\text{L}$  de Estreptavidina-peroxidasa de rábano picante (HRP) a cada pozo y se dejó incubar por 20 minutos. Finalmente, se agregaron 50  $\mu\text{L}$  de solución de alto (Stop), para poder leer la densidad óptica de los pozos en la placa de forma inmediatamente a 450 nm.

### *Análisis estadístico*

Se realizó estadística descriptiva con pruebas de ji cuadrada y t de Student para variables categóricas y numéricas, respectivamente. Se realizaron regresiones lineales para determinar asociación entre puntaje de Hamilton y concentración de BDNF. Las variables clínicas y paraclínicas se analizaron mediante una matriz de correlaciones de Spearman para determinar asociaciones. La comparación de concentraciones de BDNF y cortisol séricos se realizó por medio de la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Para evaluar que los participantes hayan sido adecuadamente categorizados en los subgrupos dependiendo de su nivel de AE, se realizó un test de Bonferroni con la sumatoria total de los puntos del IAE, así como puntaje desglosado por cada dominio: social, cognitivo y de actividad física. El nivel de significancia estadístico está fijado a una alfa de  $p \leq 0.05$ . Se utilizó el software GraphPad Prism en su versión 9.5.1 para macOS.

### *Consideraciones éticas*

El proyecto titulado: “El sistema gaba-glutamato y su relación con la respuesta al tratamiento antidepresivo”, ha cumplido con los requisitos éticos y metodológicos especificados en el Formato de inicio del Comité de Ética en Investigación y Consentimiento Informado del INPRFM, bajo el número de aprobación CEI/C/0102022, con vigencia del 14 de marzo de 2022 a 14 de marzo de 2025 (Anexo 1). El protocolo está basado en los principios éticos que fundamentan a toda investigación realizada con seres humanos:

- Respeto por las personas
- Beneficencia
- Justicia

Estos principios están mencionados en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en los artículos 13 y 14, fracciones I, II, III, IV, V, VII y VIII, en el título segundo que corresponde a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. De acuerdo al artículo 17 de este mismo título segundo, el presente trabajo de investigación se considera de riesgo mínimo para los participantes.

De acuerdo con los lineamientos establecidos, la presente investigación requiere de un consentimiento informado, por lo tanto, todos los pacientes incluidos firmaron dicho documento. La confidencialidad de la información se mantendrá para cada paciente en todo momento.

## Resultados

Se reclutaron un total de 25 participantes, de los cuales 19 fueron pacientes con diagnóstico de TDM corroborado (hombres n=4, mujeres n=15) y 6 fueron controles (hombres n=3, mujeres n=3). Se seleccionaron de forma pareada por sexo, edad y características generales a 6 participantes con TDM y 6 controles. Además, se dividió a cada grupo de acuerdo a su nivel de AE: (bajo o medio, no se consiguió reclutar a ningún participante TDM o control que cumpliera con criterios de AE alto) con una n=3 por cada grupo (Tabla 1). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Parámetro	Total	TDM	Control	p
Edad (años)	26.75	26.17 ± 2.87	27.33 ± 2.87	0.6851
Hombres/Mujeres	4/8	2/4	2/4	
Nivel Socioeconómico		150.3 ± 38.22	163.3 ± 31.23	0.5334
Puntaje de Hamilton		26.5 ± 6.56	4.16 ± 1.83	<0.0001
BDNF (ng/mL)		17.09 ± 4.59	19.58 ± 5.06	0.3942

Tabla 1. Características de la muestra. Variables sociodemográficas y clínicas de interés.

Los participantes seleccionados presentaron una edad promedio de  $26.75 \pm 2.87$  perteneciendo al mismo grupo etario, con una misma relación en la proporción de hombres y mujeres; presentando un mismo nivel socioeconómico sin diferencia entre la media del puntaje de AMAI para ambos grupos. Presentaron un puntaje de Hamilton francamente diferente ( $p < 0.0001$ ), corroborando la congruencia clínica con los grupos donde fueron categorizados los participantes como TDM o controles. Los niveles séricos de BDNF en participantes controles mostraron una tendencia a ser mayores que los participantes con TDM, aunque no alcanzaron significancia estadística, de manera similar a lo reportado en la literatura.

Se evaluó la posible relación que existe entre el puntaje de Hamilton para ilustrar la severidad del TDM y niveles séricos de BDNF (Fig. 4) encontrando que no hay una asociación significativa entre estas variables en la totalidad de la muestra ( $p = 0.1318$ ), al evaluar los

controles ( $p = 0.3876$ ) o en el grupo TDM ( $p = 0.0740$ ), sin embargo se encuentra presente una tendencia a que a mayor puntaje en la escala de Hamilton hay una menor concentración sérica de BDNF. A pesar de no conseguir significancia estadística, de la misma forma que con el promedio de la concentración del BDNF, la tendencia que muestran los participantes con TDM abre la posibilidad de encontrar una mayor fuerza de asociación en caso de replicar el estudio con una muestra más grande.

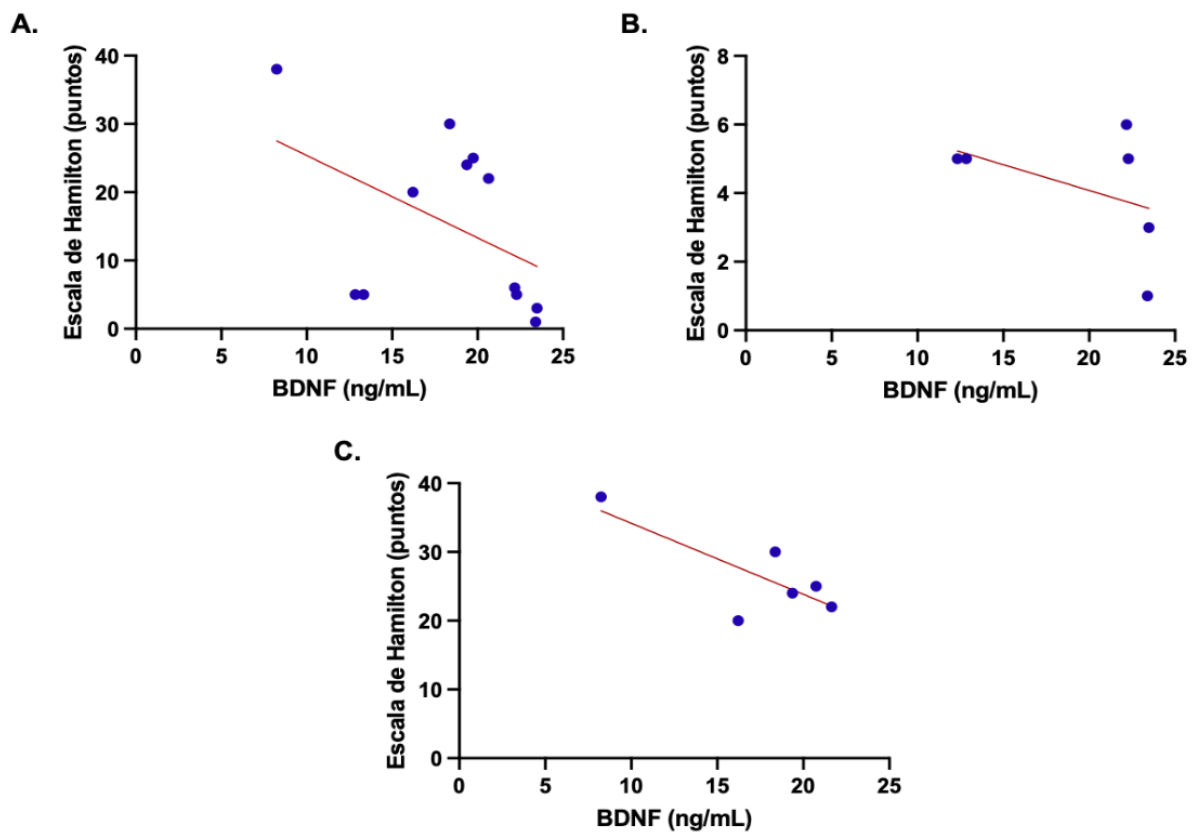


Fig. 4. Regresión lineal entre puntaje de Hamilton y nivel sérico de BDNF. A. Total de la muestra. B. Grupo de controles. C. Grupo de participantes con TDM.

Posteriormente, se realizó una matriz de correlación global de Pearson para determinar asociaciones entre la edad, puntaje de Hamilton, Nivel de AE (en puntaje total y desglosado por categoría AC, AS y AF), concentración sérica de BDNF y resultados de laboratorio clínico (Fig. 5): perfil tiroideo (T3, T4, TSH), perfil de lípidos (HDL, LDL, COL, TAG), glucosa en ayunas, cortisol matutino y testosterona total. Las variables que guardan una correlación positiva o negativa significativa se enumeran en la Tabla 1.

Destaca la manera de comportarse del AE con la concentración sérica del BDNF al tener una correlación positiva, ya que demuestra que guardan una asociación por parte del ambiente en el que se desarrolla un sujeto mediando la producción de factores neurotróficos; además de estar presente el efecto sinérgico del AC y AS reforzando la condición del instrumento de AE que para determinar en qué nivel se encuentra un sujeto necesita de dos ámbitos que concluyan con el mismo puntaje.

Respecto a la correlación negativa entre el AS y el puntaje de Hamilton, hace referencia a como un participante con TDM tendrá principalmente una afección en sus interacciones sociales manifiesta frecuentemente como aislamiento, manifestación clínica adecuadamente verificada a partir de la interpretación del IAE. En el caso de las correlaciones significativas referentes a los laboratorios paraclínicos, sus asociaciones se explican a partir del papel fisiológico que tienen de manera ya bien conocida en la literatura médica.

Se compararon las medias de BDNF en los diferentes subgrupos a partir de una prueba de Kruskal Wallis (Fig. 6) y se encontró que si bien no existen diferencias significativas, los controles mostraron una tendencia a mayor concentración sérica de BDNF que sus respectivas comparaciones con los participantes con TDM; además de que en participantes con TDM, la media se encuentra aumentada al comparar un nivel de AE bajo contra medio, mostrando una tendencia de que a mayor nivel de AE, mayor BDNF.

Correlación positiva		p	r
<b>Ham</b>	<b>TDM</b>	<b>0.002</b>	<b>0.875</b>
<b>BDNF</b>	<b>AES</b>	<b>0.035</b>	<b>0.620</b>
<b>BDNF</b>	<b>Cortisol</b>	<b>0.04</b>	<b>0.608</b>
<b>BDNF</b>	<b>Estradiol</b>	<b>0.022</b>	<b>0.810</b>
<b>AET</b>	<b>AEF</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>1.000</b>
Edad	LDL	0.023	0.657
Edad	Col	0.002	0.820
TSH	T3	0.038	0.612
TSH	T4	0.035	0.622
T4	Gluc	0.024	0.655
TAG	Gluc	0.006	0.761
LH	LDL	0.015	0.833
LH	Col	0.015	0.833
Correlación negativa		p	r
<b>AES</b>	<b>Ham</b>	<b>0.001</b>	<b>-0.864</b>
<b>AES</b>	<b>TDM</b>	<b>0.004</b>	<b>-0.846</b>
HDL	TAG	0.045	-0.594

Tabla 1. Variables con asociaciones significativas. Se muestran en negritas aquellas relaciones que se explican dentro del contexto de la neurobiología del TDM y su relación con el AE.

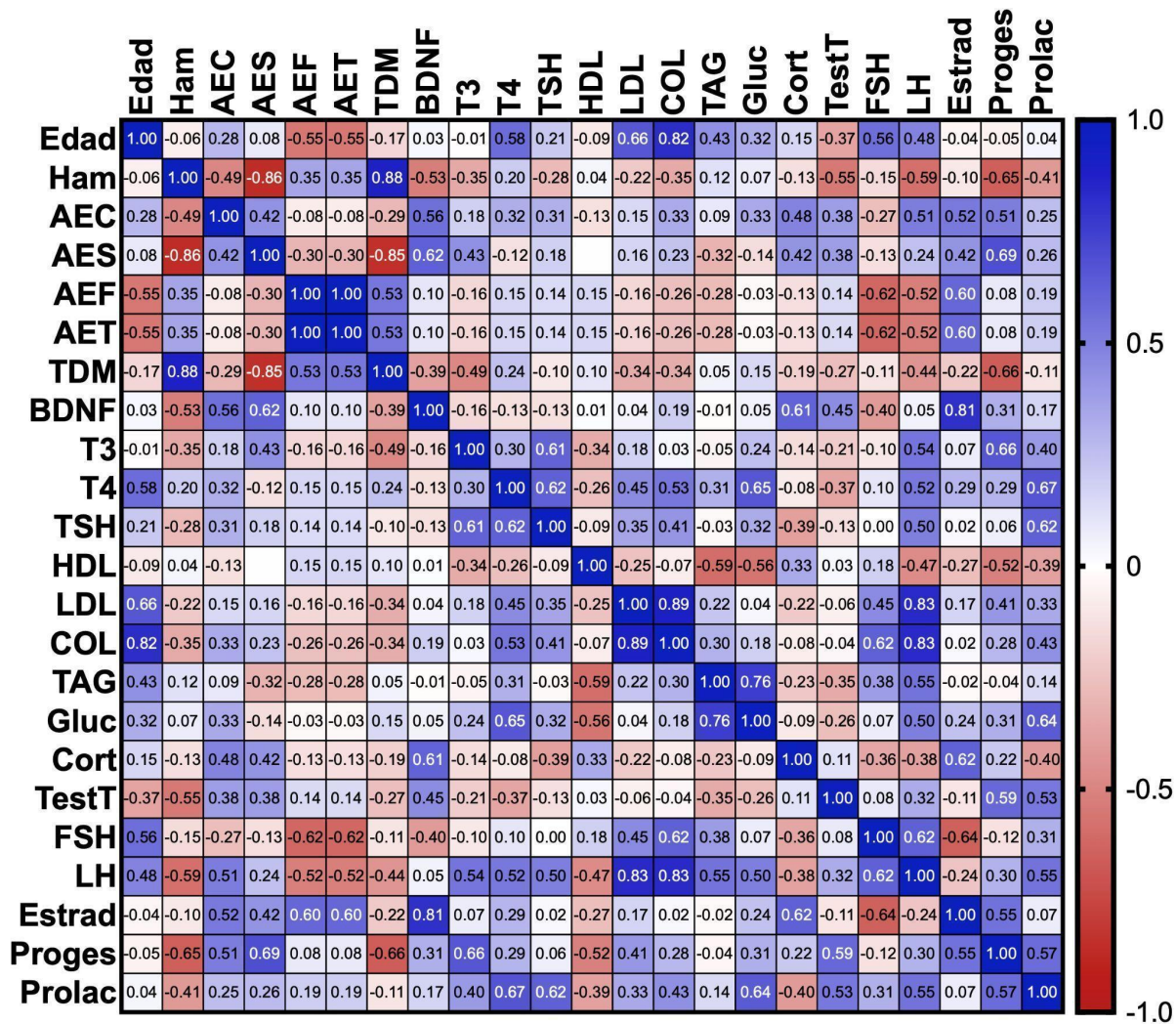


Fig. 5. Matriz de correlación de variables clínicas: entre puntaje de Hamilton, nivel de AE y estudios paraclínicos de laboratorio.

Por otro lado, uno de los principales marcadores biológicos del estrés es el cortisol, el cual puede relacionarse a síntomas depresivos o el agravamiento de un cuadro de TDM, por lo que se realizó un análisis similar al del BDNF para este metabolito, obteniendo un promedio de  $11.01 \pm 3.19$  mg/dL en controles y  $10.44 \pm 4.6$  mg/dL en participantes con TDM, pero no se encontraron diferencias significativas entre controles y TDM, o entre grupos (Fig. 7).



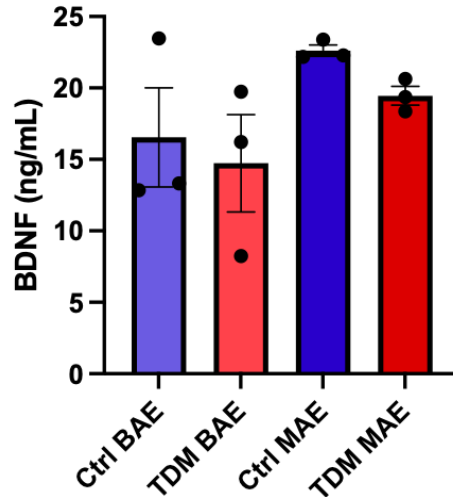


Fig. 6. BDNF en subgrupos de AE: No se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones séricas de BDNF y los subgrupos de AE. Abreviaturas: Control con Bajo nivel de Ambiente Enriquecido (Ctrl BAE), Participante TDM con Bajo nivel de Ambiente Enriquecido (TDM BAE), Control con Medio nivel de Ambiente Enriquecido (Ctrl MAE), Participante TDM con Medio nivel de Ambiente Enriquecido (TDM MAE).

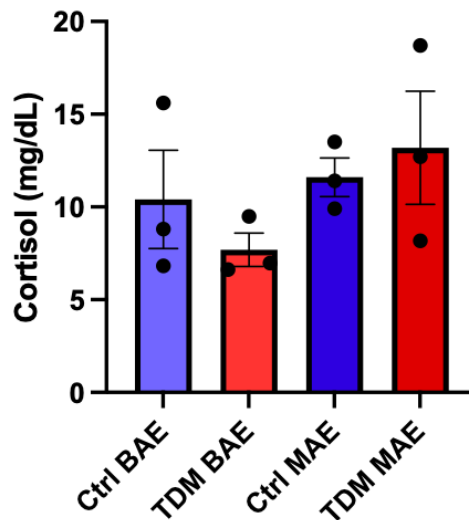


Fig. 7. Cortisol sérico matutino en subgrupos de AE: No se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones séricas de cortisol matutino y los subgrupos de AE. Abreviaturas: Control con Bajo nivel de Ambiente Enriquecido (Ctrl BAE), Participante TDM con Bajo nivel de Ambiente Enriquecido (TDM BAE), Control con Medio nivel de Ambiente Enriquecido (Ctrl MAE), Participante TDM con Medio nivel de Ambiente Enriquecido (TDM MAE).

Tras determinar que no habían diferencias significativas entre el BDNF de los diferentes grupos clasificados acorde a su nivel de AE total, se decidió desglosar los resultados del IAE en sus diferentes dominios: cognitivo, social y físico. Para determinar las diferencias clínicas entre los diferentes dominios del IAE, los participantes se dividieron en subgrupos dependiendo de su nivel de AE. Se realizó un test de Bonferroni con la sumatoria total de los puntos del IAE, así como los puntos de cada ámbito de manera individual (Fig. 8), encontrando diferencias significativas.

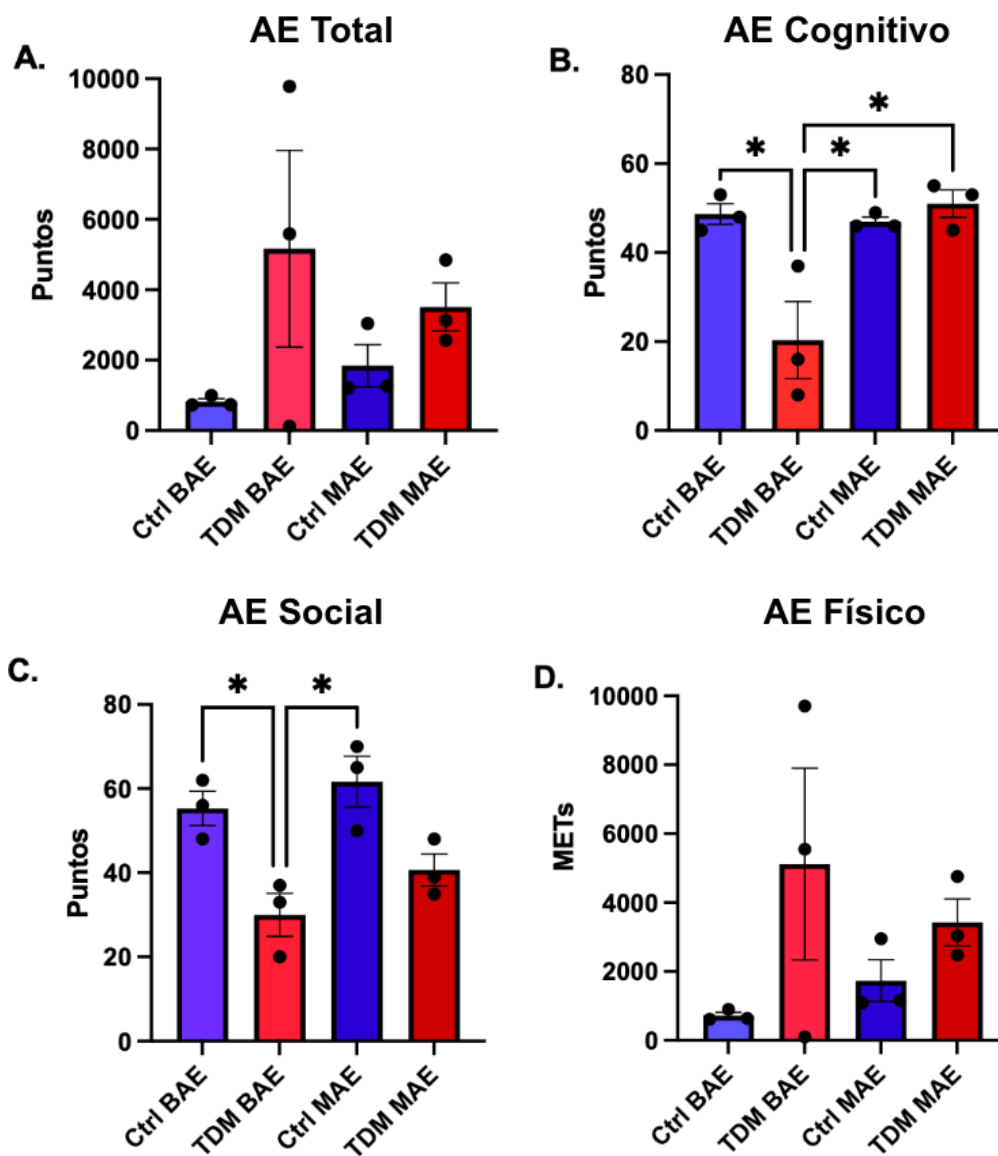


Fig. 8. Confirmación de clasificación de los participantes por nivel de AE. Abreviaturas: Control con Bajo nivel de Ambiente Enriquecido (Ctrl BAE), Participante TDM con Bajo nivel de Ambiente Enriquecido (TDM BAE), Control con Medio nivel de Ambiente

Enriquecido (Ctrl MAE), Participante TDM con Medio nivel de Ambiente Enriquecido (TDM MAE).

Al caracterizar los dominios de forma desglosada, se buscó encontrar una relación entre los niveles de BDNF y el puntaje desglosado, sin embargo los dominios por separado no mostraron diferencias (Fig. 9): cognitivo ( $47.83 \pm 29.2$  puntos en controles y  $35.67 \pm 19.57$  puntos en TDM,  $p=0.066$ ), social ( $58.5 \pm 8.66$  puntos en controles y  $35.33 \pm 9.14$  puntos en TDM,  $p=0.066$ ) y físico ( $1226 \pm 872.9$  METs en controles y  $4269 \pm 3271$  METs en TDM,  $p=0.64$ ). Considerando que el efecto del AE se debe a la combinación de al menos dos factores y que la actividad física medida por el IPAQ no es certera como indicador de AE total, se analizó la sumatoria de los puntajes de AE cognitivo + social para verificar su relación con el BDNF sérico (Fig. 10), encontrando una relación significativa con la concentración de BDNF ( $p=0.0451$ ).

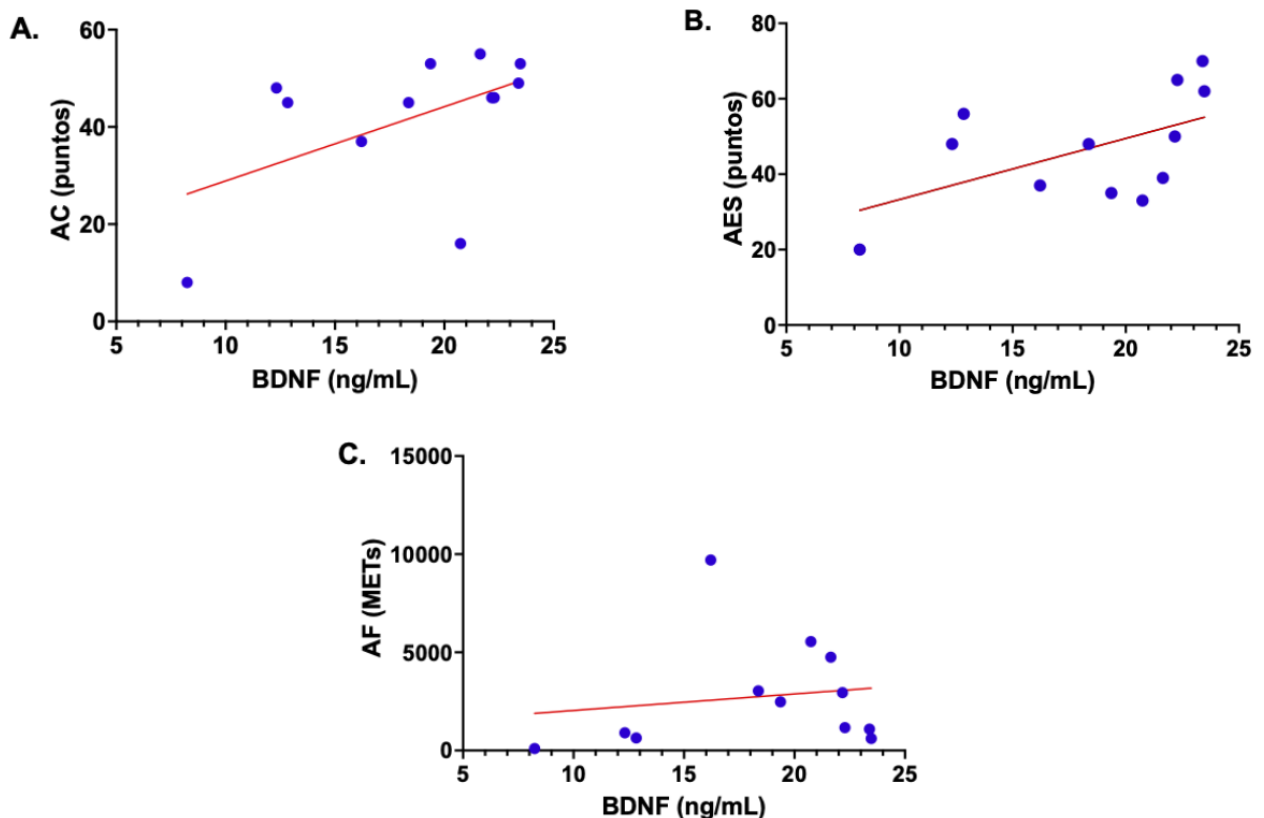


Fig. 9. Asociación entre el nivel de AE y BDNF desglosado por dominios. Abreviaturas: Ambiente Cognitivo (AC), Ambiente Social (AS), Ambiente Físico (AF).

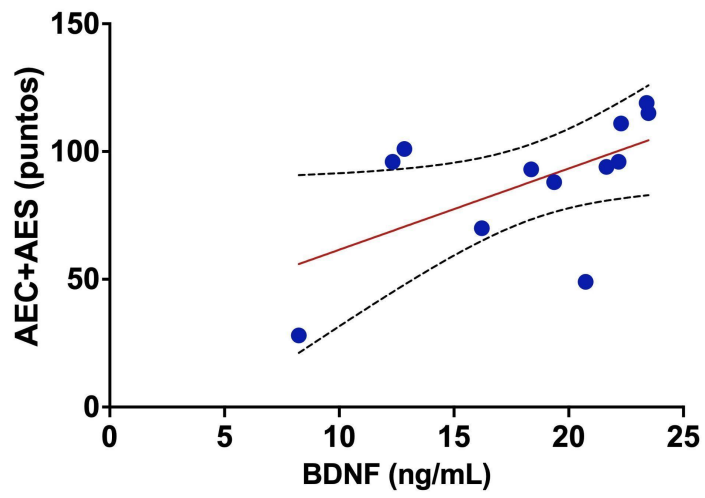


Fig. 10. Asociación entre la sumatoria de puntajes desglosados del nivel de AE Cognitivo + Social y BDNF. Abreviaturas: Ambiente Cognitivo (AC), Ambiente Social (AS).

## Discusión

A pesar de la vasta evidencia que presenta el EA en modelos animales de condiciones neuropsiquiátricas, son escasos los estudios clínicos y traslacionales en este ámbito, además de que no ha sido previamente publicado uno que mida cuantitativamente el nivel de AE considerando más de un dominio a la vez en seres humanos con TDM y que analice simultáneamente su relación con factores neurotróficos como el BDNF, haciendo de éste un estudio novedoso.

En el presente trabajo de tesis se aplicó el IAE con la intención de robustecer su evidencia sobre su utilización, así como fortalecer sus áreas de oportunidad, a partir de corroborar su utilidad para la clasificación de participantes contrastado con marcadores biológicos de la neuroplasticidad, como lo es el BDNF sérico. Ya que el TDM es multifactorial y la subjetividad de cada persona respecto a cómo experimenta su medio ambiente presenta gran variabilidad, no se puede considerar a los factores biológicos, como los responsables de la causalidad en su totalidad. Acorde a lo que sugieren la mayoría de los estudios sobre la neurobiología de la depresión, la comunicación bilateral entre el interfaz cerebro-ambiente a través de cambios epigenéticos ejerce una influencia compleja, donde un mismo estímulo puede desencadenar diferentes simbolismos y resultados en distintos individuos.

El BDNF ha sido propuesto por numerosos estudios como una molécula crítica en los cambios dinámicos de la plasticidad cerebral en mamíferos, la cual se ve afectada negativamente durante un cuadro de TDM en seres humanos así como en modelos animales, y que puede mejorar a partir del EA; sin embargo, similar a lo reportado en la literatura donde los datos son controversiales, los participantes con TDM de este protocolo presentaron un promedio menor BDNF sérico en comparación con controles sanos aunque de forma no significativa. En este mismo sentido, los cambios significativos de concentraciones séricas de BDNF se han encontrado sobre todo cuando los participantes son sometidos a tratamientos antidepresivos farmacológicos solo con ciertos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina o al ser intervenidos con terapia electroconvulsiva; sin embargo esta diferencia no se encuentra de manera homogénea y replicable en todos los psicofármacos, por lo que encontrar esta diferencia no significativa en la presente muestra está acorde a lo reportado en otros que analizan BDNF sérico en humanos.

Dentro de las principales herramientas que se utilizan en la práctica clínica para el diagnóstico y determinación de severidad de un cuadro de TDM, se usa la escala de Hamilton para depresión. Se encontró que el puntaje de esta escala tiende a una correlación negativa con la concentración sérica de BDNF, por lo que a mayor severidad de los síntomas y disfunciones del TDM representados por un puntaje más alto en escala de Hamilton, se presentan menores concentraciones de BDNF sérico. Respecto al resto de las correlaciones encontradas en la matriz, que no están vinculadas con el TDM, el BDNF o el AE, sus asociaciones se encuentran bien conocidas por la literatura médica universal dentro del ámbito fisiológico o patológico, especialmente aquellas referentes al metabolismo de lípidos o a factores endocrinológicos.

Al clasificar a los participantes en los diferentes grupos de AE medio o bajo, en controles y participantes con TDM no se encontraron diferencias respecto a este nivel y su concentración de BDNF, ya que al desglosar los dominios (cognitivo, social y físico) se encontró una importante dispersión en los puntajes del AE físico. Al entrevistar a los participantes con TDM, algunos refieren que realizan una gran cantidad de actividad física documentada en METs, sin embargo este ejercicio no representa un factor enriquecedor o de disfrute subjetivo para ellos, ya que en muchas ocasiones se asocia a la imposibilidad de transportarse de forma cómoda en automóvil propio para realizar sus actividades de la vida cotidiana, viéndose en la necesidad de caminar largas distancias o tomar el transporte público y mantenerse activos por mucho tiempo; de la misma forma, hay participantes con TDM que por sus actividad laborales pasan largas jornadas de pie o caminando, como es el caso de vendedores ambulantes o de cocineros, como algunos de los participantes del presente estudio. De esta manera, se ha visto sesgada la medición del AE en el dominio de la actividad física, generando mediciones dispersas y que determinan el puntaje final del IAE con mayor fuerza que los otros dominios cuyas actividades sin son percibidas subjetivamente como enriquecedoras y satisfactorias, para los participantes. A partir de ello, se decidió separar los dominios y evaluarlos desglosados de manera individual, por lo que puede tomarse como una perspectiva para mejorar el IAE considerar como la variable del disfrute subjetivo del individuo al realizar las diferentes actividades.

Analizando de manera independiente el puntaje de AE en el dominio social, se encontró que guarda una correlación con la concentración de BDNF, de tal manera que a mayor cantidad de interacciones sociales con su respectivo disfrute subjetivo, se encuentran mayores

concentraciones de esta neurotrofina en sangre. El AE social no solo podría estar mediando la producción del BDNF, sino también la presencia del diagnóstico de TDM, así como su severidad. Es bien sabido que las redes de apoyo social ayudan a promover la salud mental y a prevenir sus diferentes trastornos, especialmente el TDM, de la misma forma estas redes de apoyo fomentan un mejor apego a tratamiento y favorecen el pronóstico dentro del TDM, por lo que corroborar esta integración básico-clínica entre las interacciones sociales y su influencia en la clínica y cambios neurobiológicos del TDM resulta de gran valor para considerarse en acciones preventivas y en esquemas multidisciplinarios de tratamiento. De manera similar, las interacciones sociales han demostrado ser uno de los ámbitos de EA con mayor impacto para disminuir las conductas tipo depresivas en modelos de animales sometidos a estrés crónico o aislamiento social, además de promover una resolución óptima en tareas de cognitivas, especialmente de memoria.

En diferentes estudios con animales se ha visto mejoría de las conductas tipo depresivas o cambios asociados a la neuroplasticidad y metabolismo neuronal tras la exposición a paradigmas de EA, sin embargo estos resultados se vuelven verdaderamente consistentes cuando a los animales se les dan estímulos en más de un dominio; de tal manera que aquellos que solo tiene EA cognitivo pueden mejorar la resolución de tareas, pero no con la misma efectividad si a la par se agrega EA social o físico. Considerando este importante antecedente, se analizó la sumatoria en los puntajes de AE social y cognitivo, excluyendo el de actividad física por la dispersión previamente mencionada, y se encontró que en una regresión lineal guardan una relación estadísticamente significativa con la concentración sérica de BDNF, por lo que el AE puede estar modulando factores neurotróficos séricos en el TDM. Esta conclusión es particularmente congruente con las dificultades encontradas en la estandarización original de IAE donde no se logró obtener un punto de corte claro para la actividad física, pero si para el AE cognitivo y social, dando lugar a perspectivas para mejorar la aplicabilidad y reproducibilidad del IAE con alguna otra forma de medir la actividad física, además de con METs que no consideran el disfrute subjetivo al momento de realizar estas actividades por parte de los participantes, abriendo la interrogante para plantear métodos más efectivos que verdaderamente evalúen el impacto enriquecedor que tiene el ejercicio físico fuera de actividades laborales en individuos que requieren estar movilizando o que tienen dificultades para tomar tiempos de descanso durante sus jornadas, en quienes parecería que el dominio cognitivo no juega un papel favorecedor contra el TDM.

La principal limitación para el presente estudio fue el tamaño de muestra, el cual se resultó ser reducido por el corto tiempo que se tuvo para reclutar pacientes, ya que el protocolo original no pudo concluirse por cuestiones técnicas y se necesitó cambiar de proyecto durante el último semestre de la maestría. Analizar una población estadísticamente significativa no solo permitiría robustecer la evidencia encontrada y confirmar los hallazgos, sino que ofrecería la oportunidad de aplicar enriquecimiento ambiental como parte de una estrategia terapéutica integral en problemas de salud mental, como lo es el TDM.



## Conclusiones

El nivel de AE se encuentra modulando la presencia y severidad del TDM a nivel clínico, especialmente al considerar la sumatoria de los dominios social y cognitivo; pero también puede influir a nivel neuroplástico a través de promover o limitar la concentración del BDNF sérico. Estos hallazgos representan una oportunidad de considerable impacto para promover la psicoeducación sobre el TDM basada en evidencia científica, encaminar políticas públicas en materia de salud mental enfocadas a la prevención y el fortalecimiento de un medio ambiente de paz y planear aproximaciones psicosociales interdisciplinarias para el abordaje de estas problemáticas.

- La sumatoria de AES y AEC se relaciona de forma significativa con la concentración sérica de BDNF. De tal manera que el contar con al menos estos dos dominios enriqueciendo o no, el medio ambiente de los controles sanos y participantes con TDM, se encuentra mediando factores neurotróficos documentales a nivel periférico, presuntamente ejerciendo cambios dinámicos en la neuroplasticidad central en ambas partes del horizonte clínico de éste, el más importante problema de salud mental.
- Los participantes con TDM presentan una tendencia a menor [BDNF] que controles, aunque no significativa. La literatura muestra controversias sobre utilizar el BDNF como un marcador biológico inequívoco para diagnóstico de TDM y otros trastornos neuropsiquiátricos, ya que no siempre ha sido replicable el encontrar diferencias significativas en pacientes sin tratamiento.
- El puntaje de la escala de Hamilton para depresión tiende a una correlación negativa con la concentración sérica del BDNF. Si bien la regresión lineal no mostró significancia estadística, esto puede deberse a la pequeña muestra estudiada en el presente proyecto. Como perspectiva, replicar el estudio con una población representativa podría establecer asociaciones más claras.
- El puntaje de AES guarda una correlación negativa con el puntaje de Hamilton. Como sería de esperarse, el dominio social se ve afectado durante el TDM, ilustrando el característico cuadro clínico de tendencia al aislamiento por parte de participantes con este diagnóstico. Por otro lado, se podría considerar que un AES disminuído puede

fungir como factor de riesgo para promover un cuadro de TDM; ya que no se trata de un estudio de causa-consecuencia, no se puede aseverar que solo el TDM lleve a los individuos a aislarse, sino también el aislamiento social puede desencadenar o favorecer el inicio de un trastorno depresivo.

- Con la escala de AE no se pueden determinar diferencias entre grupos respecto a su concentración sérica de BDNF. Tal como en su publicación original, la escala muestra limitaciones para evaluar el nivel de AEF, por lo que su categorización de los participantes muestra áreas de oportunidad.
- El instrumento de AE discrimina entre grupos en los parámetros AEC y AES, pero no en AEF ni AET. El EA representa retos por ser multidimensional sin embargo la utilidad del IAE se mantiene firme ya que es capaz de evaluar dos de los tres dominios que están afectados o que pueden ser protectores en los seres humanos.

## Referencias bibliográficas

- American Psychiatric Association. (2013). Los trastornos depresivos. En Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (5ª ed.). doi : 10.1176/appi.books.9780890425596.807874
- Amidfar, M., Réus, G. Z., de Moura, A. B., Quevedo, J., & Kim, Y. K. (2021). The Role of Neurotrophic Factors in Pathophysiology of Major Depressive Disorder. *Advances in experimental medicine and biology*, 1305, 257–272. [https://doi.org/10.1007/978-981-33-6044-0\\_14](https://doi.org/10.1007/978-981-33-6044-0_14)
- Arosio, B., Guerini, F. R., Voshaar, R. C. O., & Aprahamian, I. (2021). Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Major Depression: Do We Have a Translational Perspective?. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 15, 626906. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.626906>
- Arroyo, L., Valent, D., Carreras, R., Pato, R., Sabrià, J., Velarde, A., & Bassols, A. (2020). Neurobiology of environmental enrichment in pigs: changes in monoaminergic neurotransmitters in several brain areas and in the hippocampal proteome. *Journal of proteomics*, 229, 103943. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103943>
- Azman, K. F., & Zakaria, R. (2022). Recent Advances on the Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Neurodegenerative Diseases. *International journal of molecular sciences*, 23(12), 6827. <https://doi.org/10.3390/ijms23126827>
- Axelrod, C. J., Gordon, S. P., & Carlson, B. A. (2023). Integrating neuroplasticity and evolution. *Current biology : CB*, 33(8), R288–R293. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.03.002>
- Blay, S. L., Schulz, A. J., & Mentz, G. (2015). The Relationship of Built Environment to Health-Related Behaviors and Health Outcomes in Elderly Community Residents in a Middle Income Country. *Journal of public health research*, 4(2), 548. <https://doi.org/10.4081/jphr.2015.548>
- Bosker, F. J., Hartman, C. A., Nolte, I. M., Prins, B. P., Terpstra, P., Posthuma, D., van Veen, T., Willemsen, G., DeRijk, R. H., de Geus, E. J., Hoogendijk, W. J., Sullivan, P. F., Penninx, B. W., Boomsma, D. I., Snieder, H., & Nolen, W. A. (2011). Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data. *Molecular psychiatry*, 16(5), 516–532. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.38>

- Birch, A. M., & Kelly, Á. M. (2019). Lifelong environmental enrichment in the absence of exercise protects the brain from age-related cognitive decline. *Neuropharmacology*, 145(Pt A), 59–74. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.03.042>
- Chand SP, Arif H. Depression. [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430847/>
- Colucci-D'Amato, L., Speranza, L., & Volpicelli, F. (2020). Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7777. <https://doi.org/10.3390/ijms21207777>
- de la Tremblaye, P. B., Cheng, J. P., Bondi, C. O., & Kline, A. E. (2019). Environmental enrichment, alone or in combination with various pharmacotherapies, confers marked benefits after traumatic brain injury. *Neuropharmacology*, 145 (Pt A), 13–24. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.02.032>
- Duman, R. S., Aghajanian, G. K., Sanacora, G., & Krystal, J. H. (2016). Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nature medicine*, 22(3), 238–249. <https://doi.org/10.1038/nm.4050>
- Engelmann, J., Wagner, S., Wollschläger, D., Kaaden, S., Schlicht, K. F., Dreimüller, N., Braus, D. F., Müller, M. B., Tüscher, O., Frieling, H., Tadić, A., & Lieb, K. (2020). Higher BDNF plasma levels are associated with a normalization of memory dysfunctions during an antidepressant treatment. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 270(2), 183–193. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01006-z>
- Flint, Jonathan, and Kenneth S Kendler. “The genetics of major depression.” *Neuron* vol. 81,3 (2014): 484-503. doi:10.1016/j.neuron.2014.01.027
- Flores-Ramos, M., Yoldi-Negrete, M., Guiza-Zayas, R., Ramírez-Rodríguez, G. B., Montes-Castrejón, A., & Fresán, A. (2022). An Indicator of environmental enrichment to measure physical, social and cognitive activities in human daily life. *BMC psychiatry*, 22(1), 295. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03952-w>
- Fried, E.I., Flake, J.K. & Robinaugh, D.J. (2022). Revisiting the theoretical and methodological foundations of depression measurement. *Nat Rev Psychol* 1, 358–368. <https://doi.org/10.1038/s44159-022-00050-2>

- Fuller-Iglesias, H. R., & Rajbhandari, S. (2016). Development of a Multidimensional Scale of Social Integration in Later Life. *Research on aging*, 38(1), 3–25. <https://doi.org/10.1177/0164027514568324>
- Garcia, E. J., & Cain, M. E. (2020). Environmental enrichment and a selective metabotropic glutamate receptor2/3 (mGluR2/3) agonist suppress amphetamine self-administration: Characterizing baseline differences. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 192, 172907. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.172907>
- Garipey, G., Thombs, B. D., Kestens, Y., Kaufman, J. S., Blair, A., & Schmitz, N. (2015). The Neighbourhood Built Environment and Trajectories of Depression Symptom Episodes in Adults: A Latent Class Growth Analysis. *PloS one*, 10(7), e0133603. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133603>
- Gelle, T., Samey, R. A., Plansont, B., Bessette, B., Jauberteau-Marchan, M. O., Lalloué, F., & Girard, M. (2021). BDNF and pro-BDNF in serum and exosomes in major depression: Evolution after antidepressant treatment. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 109, 110229. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110229>
- Grigoryan, G. A., Pavlova, I. V., & Zaichenko, M. I. (2022). Effects of Social Isolation on the Development of Anxiety and Depression-Like Behavior in Model Experiments in Animals. *Neuroscience and behavioral physiology*, 1–17. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s11055-022-01297-1>
- Gronemann, F. H., Jørgensen, M. B., Nordentoft, M., Andersen, P. K., & Osler, M. (2021). Treatment-resistant depression and risk of all-cause mortality and suicidality in Danish patients with major depression. *Journal of psychiatric research*, 135, 197–202. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.01.014>
- Hagströmer, M., Oja, P., & Sjöström, M. (2006). The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public health nutrition*, 9(6), 755–762. <https://doi.org/10.1079/phn2005898>
- INEGI. (2021). Comunicado de prensa núm. 772/21 del 14 de diciembre de 2021 sobre Resultados de la Primera Encuesta Nacional de Bienestar Autorreportado (ENBIARE), 1/3.
- Kendler, K. S., Gatz, M., Gardner, C. O., & Pedersen, N. L. (2006). A Swedish national twin study of lifetime major depression. *The American journal of psychiatry*, 163(1), 109–114. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.109>

- Kokras, N., Sotiropoulos, I., Besinis, D., Tzouveka, E. L., Almeida, O., Sousa, N., & Dalla, C. (2019). Neuroplasticity-related correlates of environmental enrichment combined with physical activity differ between the sexes. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 29(1), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.11.1107>
- Kowiański, P., Lietzau, G., Czuba, E., Waśkow, M., Steliga, A., & Moryś, J. (2018). BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cellular and molecular neurobiology*, 38(3), 579–593. <https://doi.org/10.1007/s10571-017-0510-4>
- López-León, S., Janssens, A. C., González-Zuloeta Ladd, A. M., Del-Favero, J., Claes, S. J., Oostra, B. A., & van Duijn, C. M. (2008). Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Molecular psychiatry*, 13(8), 772–785. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002088>
- Mair, C., Diez Roux, A. V., Golden, S. H., Rapp, S., Seeman, T., & Shea, S. (2015). Change in neighborhood environments and depressive symptoms in New York City: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Health & place*, 32, 93–98. <https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2015.01.003>
- Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium, Ripke, S., Wray, N. R., Lewis, C. M., Hamilton, S. P., Weissman, M. M., Breen, G., Byrne, E. M., Blackwood, D. H., Boomsma, D. I., Cichon, S., Heath, A. C., Holsboer, F., Lucae, S., Madden, P. A., Martin, N. G., McGuffin, P., Muglia, P., Nothen, M. M., Penninx, B. P., ... Sullivan, P. F. (2013). A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular psychiatry*, 18(4), 497–511. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.21>
- Miguel, P. M., Pereira, L. O., Silveira, P. P., & Meaney, M. J. (2019). Early environmental influences on the development of children's brain structure and function. *Developmental medicine and child neurology*, 61(10), 1127–1133. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14182>
- Mudgal, S. K., Nath, S., Chaturvedi, J., Sharma, S. K., & Joshi, J. (2022). Neuroplasticity in Depression: A Narrative Review with Evidence-Based Insights. *Psychiatria Danubina*, 34(3), 390–397. <https://doi.org/10.24869/psyd.2022.390>
- Notaras, M., & van den Buuse, M. (2019). Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): Novel Insights into Regulation and Genetic Variation. *The Neuroscientist : a*

review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry, 25(5), 434–454.  
<https://doi.org/10.1177/1073858418810142>

- Park, C., Rosenblat, J. D., Brietzke, E., Pan, Z., Lee, Y., Cao, B., Zuckerman, H., Kalantarova, A., & McIntyre, R. S. (2019). Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 102, 139–152. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.04.010>
- Phillips C. (2017). Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection. *Neural plasticity*, 2017, 7260130. <https://doi.org/10.1155/2017/7260130>
- Porter, G. A., & O'Connor, J. C. (2022). Brain-derived neurotrophic factor and inflammation in depression: Pathogenic partners in crime?. *World journal of psychiatry*, 12(1), 77–97. <https://doi.org/10.5498/wjp.v12.i1.77>
- Price, R. B., & Duman, R. (2020). Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Molecular psychiatry*, 25(3), 530–543. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0615-x>
- Puderbaugh, M., & Emmady, P. D. (2022). Neuroplasticity. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Rautio, N., Filatova, S., Lehtiniemi, H., & Miettunen, J. (2018). Living environment and its relationship to depressive mood: A systematic review. *The International journal of social psychiatry*, 64(1), 92–103. <https://doi.org/10.1177/0020764017744582>
- Ruiz-González, D., Hernández-Martínez, A., Valenzuela, P. L., Morales, J. S., & Soriano-Maldonado, A. (2021). Effects of physical exercise on plasma brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 128, 394–405. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.05.025>
- Ryan, K. M., Dunne, R., & McLoughlin, D. M. (2018). BDNF plasma levels and genotype in depression and the response to electroconvulsive therapy. *Brain stimulation*, 11(5), 1123–1131. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.05.011>
- Sagud, M., Nikolac Perkovic, M., Dvojkovic, A., Jaksic, N., Vuksan-Cusa, B., Zivkovic, M., Kusevic, Z., Mihaljevic-Peles, A., & Pivac, N. (2021). Distinct association of plasma BDNF concentration and cognitive function in depressed patients treated with vortioxetine or escitalopram. *Psychopharmacology*, 238(6), 1575–1584. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05790-2>

- Sampedro-Piquero, P., & Begega, A. (2017). Environmental Enrichment as a Positive Behavioral Intervention Across the Lifespan. *Current neuropharmacology*, 15(4), 459–470. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666160325115909>
- Schinka, J. A., McBride, A., Vanderploeg, R. D., Tennyson, K., Borenstein, A. R., & Mortimer, J. A. (2005). Florida Cognitive Activities Scale: initial development and validation. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 11(1), 108–116. <https://doi.org/10.1017/S1355617705050125>
- Smail, M. A., Smith, B. L., Nawreen, N., & Herman, J. P. (2020). Differential impact of stress and environmental enrichment on corticolimbic circuits. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 197, 172993. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.172993>
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *The American journal of psychiatry*, 157(10), 1552–1562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
- Thom, R., Silbersweig, D. A., & Boland, R. J. (2019). Major Depressive Disorder in Medical Illness: A Review of Assessment, Prevalence, and Treatment Options. *Psychosomatic medicine*, 81(3), 246–255. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000678>
- Wade, M., Sheridan, M. A., Zeanah, C. H., Fox, N. A., Nelson, C. A., & McLaughlin, K. A. (2020). Environmental determinants of physiological reactivity to stress: The interacting effects of early life deprivation, caregiving quality, and stressful life events. *Development and psychopathology*, 32(5), 1732–1742. <https://doi.org/10.1017/S0954579420001327>
- Wang, C. S., Kavalali, E. T., & Monteggia, L. M. (2022). BDNF signaling in context: From synaptic regulation to psychiatric disorders. *Cell*, 185(1), 62–76. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.003>
- Wohleb, E. S., Franklin, T., Iwata, M., & Duman, R. S. (2016). Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. *Nature reviews. Neuroscience*, 17(8), 497–511. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.69>
- Xu, L., Zhu, L., Zhu, L., Chen, D., Cai, K., Liu, Z., & Chen, A. (2021). Moderate Exercise Combined with Enriched Environment Enhances Learning and Memory through BDNF/TrkB Signaling Pathway in Rats. *International journal of environmental research and public health*, 18(16), 8283. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168283>



- Xu, L., Sun, H., Qu, C., Shen, J., Qu, C., Song, H., Li, T., Zheng, J., & Zhang, J. (2022). The environmental enrichment ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behaviors and cognitive decline by inducing autophagy-mediated inflammation inhibition. *Brain research bulletin*, 187, 98–110. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.07.001>
- Zhao, M. Z., Song, X. S., & Ma, J. S. (2021). Gene × environment interaction in major depressive disorder. *World journal of clinical cases*, 9(31), 9368–9375. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i31.9368>
- Zheng, W., Zhou, Y. L., Wang, C. Y., Lan, X. F., Zhang, B., Zhou, S. M., Yan, S., Yang, M. Z., Nie, S., & Ning, Y. P. (2020). Association between plasma levels of BDNF and the antisuicidal effects of repeated ketamine infusions in depression with suicidal ideation. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 10, 2045125320973794. <https://doi.org/10.1177/2045125320973794>
- Zheng, W., Zhou, Y. L., Wang, C. Y., Lan, X. F., Zhang, B., Zhou, S. M., Yan, S., & Ning, Y. P. (2021). Plasma BDNF concentrations and the antidepressant effects of six ketamine infusions in unipolar and bipolar depression. *PeerJ*, 9, e10989. <https://doi.org/10.7717/peerj.10989>
- Zhou, C., Zhong, J., Zou, B., Fang, L., Chen, J., Deng, X., Zhang, L., Zhao, X., Qu, Z., Lei, Y., & Lei, T. (2017). Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression. *PloS one*, 12(2), e0172270. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172270>

## Anexo 1. Aprobación por Comité de Ética en Investigación del INPRFM.



Ciudad de México a 14 de marzo de 2022.  
CONBIOÉTICA-09-CEI-010-20170316.  
IRB00006105-FWA00011992

Dra. Mónica Flores Ramos  
Investigador principal  
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz  
Calzada México-Xochimilco No. 101,  
Col. San Lorenzo Huipulco,  
Alcaldía de Tlalpan  
Ciudad de México

Por este medio, me permito informarle que el proyecto titulado: El sistema gaba-glutamato y su relación con la respuesta al tratamiento antidepresivo, a su cargo, cumple con los requisitos éticos y metodológicos especificados en el Formato de inicio del Comité de Ética en Investigación y Consentimiento Informado, por lo cual ha sido

### **APROBADO**

Número de aprobación CEI/C/010/2022 y vigencia de tres años del 14 de marzo de 2022 al 14 de marzo de 2025

El proyecto deberá realizarse cumpliendo con los aspectos éticos y metodológicos aprobados y notificar cualquier modificación o enmienda al mismo.

Si la duración del estudio es mayor de lo esperado, solicitar la re-aprobación del mismo, con un informe de los avances y resultados parciales de la investigación.

Una vez finalizada la investigación deberá enviar a este Comité una carta de aviso de cierre.

Atentamente,

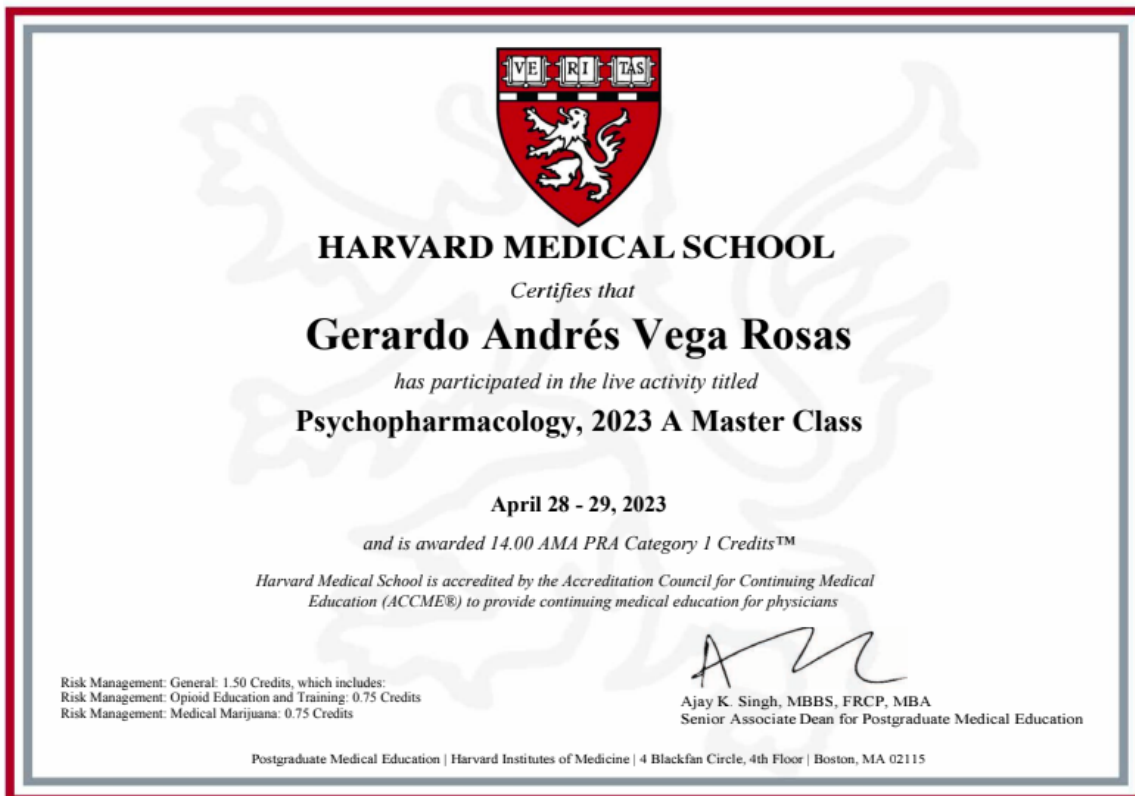
Dr. Ilyahin Merlín García  
Presidente del Comité de Ética en Investigación



Calzada México Xochimilco N° 101, Col. San Lorenzo Huipulco, CP. 14370, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.  
Tel: (55) 4160 5050 www.inprf.gob.mx



Anexo 2. Cursos tomados gracias al apoyo PAEP.





**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA  
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

EL INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA  
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ  
OTORGA LA PRESENTE

## CONSTANCIA

A

**VEGA ROSAS GERARDO ANDRÉS,  
FLORES RAMOS MÓNICA,  
RAMÍREZ RODRÍGUEZ GERARDO BERNABÉ**

POR HABER OBTENIDO **MENCIÓN HONORÍFICA** EN EL 22º CONCURSO DE CARTELES  
CATEGORÍA **ESTUDIANTES DE LA SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIONES  
CLÍNICAS** CON EL TRABAJO:

**ASOCIACIÓN DEL NIVEL DE AMBIENTE ENRIQUECIDO  
Y LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DEL FACTOR NEUOTRÓFICO  
DERIVADO DEL CEREBRO (BDNF) EN PACIENTES  
CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR**

EN EL MARCO DE LA **XXXVIII REUNIÓN ANUAL DE INVESTIGACIÓN**  
QUE SE LLEVÓ A CABO DEL 4 AL 6 DE OCTUBRE DE 2023

**DR. EDUARDO Á. MADRIGAL DE LEÓN**  
DIRECTOR GENERAL DEL INPRFM

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2023

