



---

---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE PSICOLOGÍA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS PROFESIONALES

**ESTANDARIZACIÓN DE LA LESIÓN FOTOTROMBÓTICA EN LA  
CORTEZA PREFRONTAL MEDIAL IZQUIERDA EN RATAS ADULTAS:  
PROPUESTA DE UN MODELO PARA EL ESTUDIO DE LA  
DEPRESIÓN POST ICTUS**

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

PRESENTA

**KATHYA DANIELA DÍAZ GARCÍA**

DIRECTORA: DRA. LAURA ELISA RAMOS LANGUREN

REVISOR: DR. HUGO SÁNCHEZ CASTILLO

SINODALES:

DR. FRUCTUOSO AYALA GUERRERO

DRA. CLAUDIA GÓMEZ ACEVEDO

DRA. VIOLETA GISSELLE LÓPEZ HUERTA



Ciudad Universitaria, CD.MX., 2024



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.

A mi mamá y a mi abuela.  
Todo ha sido, desde siempre, gracias a ustedes.  
Las amo eternamente.

“Cuando saboreamos un melocotón, o tomamos una decisión difícil, o nos sentimos tristes, o nos emocionamos al ver un cuadro, en realidad dependemos por completo de la maquinaria biológica del cerebro. *El cerebro nos convierte en lo que somos*”.

- **Eric Kandel**

*넘어져 다치고 아파도*

*끝없이 달리네 꿈을 향해*

*“Incluso si caigo y me lastimo, corro sin cesar hacia mi sueño”*

- **BTS**

## **Agradecimientos**

Esta Investigación fue realizada gracias al *Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT): IN216221*, y al *Programa para el Impulso a la Titulación por Actividades Académicas en el Extranjero (PITAAE)*. Agradezco enormemente a la Universidad Nacional Autónoma de México y a sus Direcciones: *DGAPA* y *DGECI* por el apoyo recibido.

### **A quienes han sido parte de mi camino en la vida académica**

*A la Dra. Laura.* Por darme la oportunidad de conocer las implicaciones de la investigación sobre la Enfermedad Vasculare Cerebral; y por su apoyo en la dirección de este proyecto.

*A los Doctores Hugo, Fructuoso, Claudia y Violeta.* Por su tiempo para revisar este trabajo y enriquecerlo con sus valiosas observaciones.

*Al Dr. Mario.* Por mostrarme lo maravilloso que es el mundo de las neurociencias.

*A Norma.* Por toda la escucha y consejos sobre la vida (dentro y fuera de la Academia).

*A Isaac.* Por lo mucho que nos esforzamos por sacar adelante este proyecto.

*A Andrés y Noelia.* Por su tiempo y apoyo; y por no dejar que se extinguieran los ánimos.

*A la Dra. Hélène.* Por darme la oportunidad de aprender y trabajar en su laboratorio; y por todas las veces en que sus palabras de aliento y amabilidad me reconfortaron enormemente.

*A Emma y a Marilou.* Por el tiempo que compartimos juntas en el laboratorio y la oficina, y todo lo que aprendí con ustedes.

*Al Dr. Óscar Zamora, Gaby y sus estudiantes.* Por su genuina solidaridad y compañerismo.

*A la MVZ. Elianne y a Lucy.* Por su atención y cuidado con nuestros animales.

*Al Dr. Erick Escartín.* Por sus amables donaciones.

*A todas las ratas que formaron parte de esta investigación.* Por todos los aprendizajes adquiridos en el proceso.

## **A mi familia**

*A mi mamá.* Por ser un gran ejemplo de esfuerzo, valor y tenacidad. Te admiro siempre.

*A mi abuela.* Por acompañarme toda la vida y en todo momento. Gracias por creer.

*A mi hermano.* Por compartir tantas risas (y los traumas más personales).

*A mi abuelo.* Por apoyar cada uno de mis proyectos.

## **A mis amistades**

*A Anahí.* Por entender, abrazar y querer a mi corazón a través de la conexión más cálida.

*A Lalo.* Por el acompañamiento y los abrazos en los momentos llenos de desilusión.

*Al grupo de chules.* Por haber sido un pilar fundamental a lo largo de todos estos años.

*A Nat.* Por ser mi lugar seguro toda la vida, y ante cualquier tipo de circunstancia.

*A Danny.* Por todas las crisis de vida compartidas y a las que hacemos frente, juntas.

*A Karly.* Por acompañarme a tomar un respiro dentro del caos que puede ser el mundo.

*A Ale.* Por estar conmigo en los procesos dolorosos y hacerlos más llevaderos.

*A Bra.* Por todos los años invaluable como espejo y memoria.

*A Marianita.* Por todas las pláticas sinceras sobre el amor, el futuro y la vida.

*A Edgar.* Por diez años siendo parte de cada etapa (sea de logros o de decepciones).

*A Arianna.* Por reencontrarnos siempre con el más cálido abrazo.

*A Viri.* Por la sincera amistad que surgió desde que fuimos equipo por primera vez.

*A Jareth.* Por todo lo compartido desde que éramos pequeñas compañeras de banca.

*A Miguel.* Por todo el esfuerzo que hiciste para que mis sueños no se desvanecieran.

*A Monse.* Por las cosas que me enseñaste a ver de un modo valioso y distinto.

*A Jesús.* Por toda la escucha y compañía en los momentos tristes.

*A Elsy.* Por ser siempre la persona más amable.

*A Anny.* Por cada plática llena de empatía.

*A Fer.* Por brindarme siempre una gran sonrisa.

*Al grupo de Mini Friendglish.* Por la valiosa compañía de cada viernes dentro del aislamiento.

**A quienes tuve la oportunidad de conocer en Sudbury Av.**

*A Janice.* Por abrirme las puertas de su hogar y recibirme cada tarde con alegría.

*A Ericson.* Por siempre mostrar interés en lo que había hecho en la universidad.

*A Cole.* Por brindarme el amor más dulce, de la manera más natural.

## ÍNDICE

<b>LISTA DE TABLAS Y FIGURAS.....</b>	<b>08</b>
<b>GLOSARIO DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>09</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>11</b>
<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>12</b>
<b>Enfermedad Vascul ar Cerebral.....</b>	<b>12</b>
<b>Epidemiología.....</b>	<b>12</b>
<b>Clasificación .....</b>	<b>13</b>
<b>Secuelas .....</b>	<b>14</b>
<b>Depresión post ictus.....</b>	<b>15</b>
<b>Epidemiología e importancia clínica .....</b>	<b>16</b>
<b>Etiología .... ..</b>	<b>16</b>
<b>Ubicación de la lesión y depresión post ictus.....</b>	<b>18</b>
<b>Modelos animales para el estudio de la depresión post ictus .....</b>	<b>18</b>
<b>Fototrombosis como herramienta de estudio para la depresión post ictus.....</b>	<b>20</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>22</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>24</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>24</b>
<b>General.....</b>	<b>24</b>
<b>Específicos.....</b>	<b>24</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>24</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>25</b>

<b>Animales.....</b>	<b>25</b>
<b>Estandarización de la lesión fototrombótica en corteza prefrontal medial izquierda .....</b>	<b>26</b>
<b>Evaluación Conductual.....</b>	<b>28</b>
<b>Prueba de preferencia del consumo de sacarosa .....</b>	<b>28</b>
<b>Prueba de nado forzado .....</b>	<b>29</b>
<b>Prueba de la viga de equilibrio .....</b>	<b>30</b>
<b>Análisis estadístico.....</b>	<b>32</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>33</b>
<b>Estandarización de la lesión fototrombótica en corteza prefrontal medial izquierda .....</b>	<b>33</b>
<b>Mortalidad de la lesión fototrombótica en corteza prefrontal medial izquierda .....</b>	<b>34</b>
<b>Evaluación Conductual.....</b>	<b>35</b>
<b>Prueba de preferencia del consumo de sacarosa .....</b>	<b>35</b>
<b>Prueba de nado forzado .....</b>	<b>39</b>
<b>Prueba de la viga de equilibrio .....</b>	<b>41</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>42</b>
<b>LIMITACIONES Y FUTURAS INVESTIGACIONES.....</b>	<b>49</b>
<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>53</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>54</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>69</b>



## LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

	Página
<b>Figura 1.</b> <i>Distribución de los animales en los grupos experimentales</i> .....	27
<b>Figura 2.</b> <i>Procedimiento para realizar la cirugía de estandarización de la fototrombosis</i> .....	29
<b>Figura 3.</b> <i>Línea del tiempo experimental correspondiente a la prueba de preferencia del consumo de sacarosa. Grupos Sham y Lesión</i> .....	31
<b>Figura 4.</b> <i>Línea del tiempo experimental correspondiente a la prueba de nado forzado. Grupos Sham y Lesión</i> .....	32
<b>Figura 5.</b> <i>Línea del tiempo experimental correspondiente a la prueba de la viga de equilibrio. Grupos Sham y Lesión</i> .....	34
<b>Figura 6.</b> <i>Datos de mortalidad tras la lesión fototrombótica</i> .....	36
<b>Figura 7.</b> <i>Porcentaje de supervivencia tras la lesión fototrombótica</i> .....	37
<b>Figura 8.</b> <i>Prueba de preferencia de consumo de sacarosa. Grupos Sham y Lesión</i> .....	37
<b>Figura 9.</b> <i>Consumo de agua durante la línea base y en la fase de evaluación. Grupos Sham y Lesión</i> .....	37
<b>Figura 10.</b> <i>Consumo de agua con sacarosa durante la línea base y en la fase de evaluación. Grupos Sham y Lesión</i> .....	37
<b>Figura 11.</b> <i>Prueba de Nado Forzado. Grupos Sham y Lesión</i> .....	41
<b>Figura 12.</b> <i>Prueba de Nado Forzado. Grupo Sham</i> .....	41
<b>Figura 13.</b> <i>Prueba de Nado Forzado. Grupo Lesión</i> .....	42
<b>Figura 14.</b> <i>Prueba de la viga de equilibrio. Grupos Sham y Lesión</i> .....	42
<b>Tabla 1.</b> <i>Estandarización de la lesión en corteza prefrontal medial izquierda. Grupo lesión</i> ....	35
<b>Tabla 2.</b> <i>Estandarización de la lesión en corteza prefrontal medial izquierda. Grupo sham</i> ....	36
<b>Tabla 3.</b> <i>Implicación de BDNF en depresión</i> .....	51
<b>Tabla 4.</b> <i>Implicación de BDNF en depresión post ictus</i> .....	52

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

**AIT:** Ataque isquémico transitorio

**BDNF:** Factor neurotrófico derivado del cerebro

**BWT:** Prueba de la viga de equilibrio

**CMS:** Estrés leve crónico

**Eje HPA:** Eje hipotalámico-pituitario-adrenal

**EVC:** Enfermedad vascular cerebral

**FST:** Prueba de nado forzado

**MCAO:** Oclusión de la arteria cerebral media

**PSD:** Depresión post ictus

**SPT:** Prueba de preferencia de consumo de sacarosa

## Resumen

La depresión post ictus es la complicación neuropsiquiátrica más frecuente tras un evento cerebrovascular. Su estudio es de gran importancia debido a que se asocia con un mal pronóstico para la recuperación funcional de los pacientes. Con el propósito de desarrollar un modelo preclínico que facilite su estudio, se indujo una lesión isquémica en la corteza prefrontal medial izquierda de ratas Wistar haciendo uso de la técnica de lesión fototrombótica. En comparación con las ratas sham, las ratas lesionadas mostraron un consumo significativamente menor de sacarosa a los 14 días tras realizar la cirugía. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre grupos en el tiempo de inmovilidad de la prueba de nado forzado a los 30 días posteriores a la cirugía. Los datos obtenidos en la prueba de la viga de equilibrio tampoco muestran diferencias significativas entre el grupo sham y lesión; por lo que se descarta que los resultados en la prueba de nado forzado puedan deberse a un problema de tipo motor. Considerando la discrepancia en los datos obtenidos en las pruebas que permiten evaluar conducta similar a la depresión, se sugiere que futuras investigaciones que utilicen esta técnica incluyan además el uso de biomarcadores que permitan evaluar de manera complementaria la validez de este modelo para el estudio de la depresión post ictus.

**Palabras clave:** *EVC, depresión post ictus, lesión fototrombótica, corteza prefrontal medial izquierda.*

## **Introducción**

La enfermedad vascular cerebral (EVC) es una alteración neurológica que interfiere con el adecuado proceso vascular del sistema nervioso. Su elevada prevalencia y mortalidad, la convierten en uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Sobre todo, si se tiene en cuenta que aproximadamente una tercera parte de las personas que sobreviven a un evento cerebrovascular desarrolla secuelas graves. Dentro de las cuales, la depresión se considera el principal factor de mal pronóstico para su recuperación.

Se vuelve entonces necesario desarrollar modelos preclínicos que permitan ahondar en el estudio de los mecanismos de la depresión post ictus. Facilitando en primer lugar, su comprensión. Y posteriormente, una mejora para los actuales tratamientos de este padecimiento.

Si bien, el modelo estándar dentro de esta línea de investigación es el de la oclusión de la arteria cerebral media (MCAO) en combinación con el estrés leve crónico (CMS), se han destacado importantes fallas con su uso. Por lo que se han propuesto nuevos modelos que generen lesiones más focalizadas y reduzcan la presencia de sesgos conductuales. No obstante, y pese las múltiples ventajas que supondría para el estudio de la depresión post ictus, no se ha hecho uso del modelo de lesión fototrombótica.

Por lo que este trabajo pretende conocer si dicha técnica facilita el estudio de la conducta similar a la depresión tras la ocurrencia de un infarto isquémico. Para ello, se estandarizó la lesión en la corteza prefrontal medial izquierda, por ser una región altamente asociada con la depresión post ictus. Además, se evaluó conductualmente el efecto del ictus a través de las pruebas de preferencia de consumo de sacarosa, nado forzado y de la viga de equilibrio.

## **Antecedentes**

### **Enfermedad Vascular Cerebral**

La enfermedad vascular cerebral puede definirse como una anomalía del cerebro que ocurre como consecuencia de una alteración en su suministro sanguíneo (Thomas, 1996). Se caracteriza por manifestarse de forma súbita (INNNMVS, 2018).

Su elevada prevalencia, morbilidad y mortalidad se encuentra asociada a distintos factores de riesgo. Mismos que son clasificados como “no modificables” y “modificables”. Los primeros incluyen la edad, el sexo, la etnia y la predisposición genética. Siendo la edad el factor más relevante (Chandra et al., 2017). A su vez, los factores de riesgo modificables incluyen la hipertensión arterial, la dislipidemia, la diabetes mellitus (Villanueva, 2004), el sedentarismo, la obesidad, el tabaquismo, y el consumo de alcohol (Ávila et al., 2012). De entre estos factores, se considera a la hipertensión arterial como el más importante (Cantú-Brito et al., 2011). De igual forma, algunos estudios sugieren además que factores como la capacidad cognitiva infantil, la educación y el nivel socioeconómico también pueden contribuir al desarrollo de la EVC en la edad adulta (Backhouse et al., 2017).

Ya que los factores modificables son responsables de aproximadamente el 90% del riesgo de ocurrencia de la enfermedad vascular cerebral, es necesario evidenciar el hecho de que ésta no debe ser conceptualizada como un “accidente” (González-Piña y Landinez-Martínez, 2016).

### ***Epidemiología***

En 2019 se registraron 12.2 millones de eventos cerebrovasculares, de los cuales 6.55 millones derivaron en muertes (GBD Stroke Collaborators, 2019). Dichas cifras posicionan a la enfermedad vascular cerebral como la segunda causa de muerte a nivel mundial (OMS, 2020) y la séptima en nuestro país (INEGI, 2023). Aunado a ello, la EVC es la principal causa de

discapacidad funcional (Ávila et al., 2012; Valadez-Roque et al., 2017; INNNMVS, 2018), por lo que es considerada uno de los principales problemas de salud pública.

Aunque la EVC sobreviene a cualquier edad, su incidencia se incrementa a partir de los 55 años (Villanueva, 2004). En las mujeres, los eventos cerebrovasculares ocurren a edades más avanzadas que los hombres (Thrift, 2017), siendo la edad promedio de ocurrencia de 74.8 años; mientras que para los hombres de 69.8 años (González-Piña y Landinez-Martínez, 2016).

### ***Clasificación***

La enfermedad vascular cerebral puede clasificarse en 2 subtipos: isquémica y hemorrágica. La primera ocurre como consecuencia de la oclusión de una arteria, lo cual conlleva a una interrupción o pérdida repentina del flujo sanguíneo cerebral. Por otro lado, la hemorragia deriva de la ruptura de un vaso sanguíneo (Arauz y Ruiz, 2012; INNNMVS, 2018). Mientras que la isquemia cerebral tiene una edad media de aparición de 70.5 años, la hemorragia es más común entre los menores de 40 años.

La EVC de tipo isquémica se considera “global” si afecta a todo el cerebro, y “focal” si afecta únicamente a un solo territorio vascular (Prieto-Arribas et al., 2008) y puede a su vez subdividirse en ataque isquémico transitorio (AIT) e infarto cerebral (Coutts, 2017). En el AIT, los síntomas duran pocos minutos y los pacientes se recuperan en menos de 24 horas (IMSS, 2015), además de que no existe daño neuronal permanente (Arauz y Ruiz, 2012). Sin embargo, su relativa levedad y reversibilidad no es un sinónimo de poca significancia clínica. Ya que el 10% de los pacientes que lo experimentan, sufren un evento cerebrovascular completo en los 90 días posteriores a su ocurrencia (Chandra et al., 2017).

Por otro lado, el infarto cerebral suele clasificarse dependiendo del tipo de coágulo que lo desencadene. En el infarto cerebral de tipo trombótico, el flujo de sangre de una arteria cerebral

se bloquea debido a una oclusión *in situ*. Mientras que en el de tipo embólico, el coágulo se origina en alguna parte alejada del cerebro y es arrastrado por la corriente sanguínea hasta éste, tapando el vaso sanguíneo y cortando el abastecimiento de sangre (INNNMVS, 2018). No obstante, se han establecido de igual forma cinco subtipos de infarto cerebral: aterosclerosis de grandes vasos, cardioembolismo, enfermedad de pequeño vaso cerebral, otras causas y etiología no determinada (Arauz y Ruiz, 2012).

En lo que respecta a los ictus de tipo hemorrágico, suelen subdividirse en hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea. La primera se define como una colección hemática dentro del parénquima cerebral producida por la ruptura de un vaso. Puede clasificarse en: profunda, lobar, cerebelosa, de tronco cerebral, e intraventricular dependiendo de la topografía del sangrado. Mientras que en la hemorragia subaracnoidea el sangrado se presenta en el espacio subaracnoideo mayormente como consecuencia de la ruptura espontánea de aneurismas cerebrales en el líquido cefalorraquídeo (Chandra et al., 2017).

A pesar de que la mayor parte de los eventos cerebrovasculares (cerca del 87%) son de tipo isquémico, la hemorragia cerebral se considera una enfermedad mucho más grave. Debido a que, dentro de los 30 días posteriores a su inicio, alcanza una tasa de mortalidad del 50%. De igual forma, cabe destacar que entre el 30 y el 40% de los eventos cerebrovasculares de tipo isquémicos se transforman en hemorrágicos, siendo este proceso una de las principales causas de mortalidad temprana en pacientes que sufrieron una isquemia cerebral aguda (Chandra et al., 2017).

### ***Secuelas***

La enfermedad vascular cerebral es considerada una causa común y permanente de discapacidad (Schaar et al., 2010). Se sabe que un tercio de los sobrevivientes de eventos cerebrovasculares

presenta secuelas graves (Valadez-Roque et al., 2017); las cuales pueden ser cognitivas, motoras, sensoriales y/o emocionales (Chandra et al., 2017). Dentro de estas últimas, la depresión se ha posicionado como la secuela neuropsiquiátrica más frecuente tras un evento cerebrovascular (Espárrago et al., 2012). Por lo que a continuación se le describe con mayor profundidad.

### **Depresión post ictus**

Si bien no es sencillo establecer una definición consensuada de depresión post ictus (PSD por sus siglas en inglés), el término hace referencia al cuadro depresivo que ocurre como consecuencia directa de un evento cerebrovascular (Espárrago et al., 2012).

Su diagnóstico suele basarse en la evaluación clínica realizada a través del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (Villa et al., 2018), el cual la clasifica como un “trastorno depresivo debido a otra afección médica”. Los criterios diagnósticos incluyen: un periodo importante y persistente de estado de ánimo deprimido o una disminución notable de interés o placer por todas o casi todas las actividades; así como pruebas de que el trastorno es la consecuencia fisiopatológica directa de otra afección médica (APA, 2014). Aunque la PSD puede considerarse un subtipo de depresión vascular, su sintomatología y respuesta al tratamiento resultan similares a los del trastorno depresivo mayor (Shao et al., 2015).

Su diagnóstico también suele apoyarse del uso de diversas escalas psiquiátricas estandarizadas para la depresión. Como lo son la Escala de Valoración de Hamilton para la Evaluación de la Depresión, el Inventario de Depresión de Beck, la Escala Montgomery-Åsberg para la Evaluación de la Depresión (Villa et al., 2018) y la Escala de Valoración de la Depresión Post Ictus (Espárrago et al., 2012). Sin embargo, cabe señalar, que la mayoría de estos instrumentos no se desarrollaron originalmente para poblaciones con enfermedad vascular cerebral (Wei et al.,



2015). Por lo que la depresión post ictus se encuentra actualmente infradiagnosticada, poco investigada y no lo suficientemente tratada (Villa et al., 2018).

### ***Epidemiología e importancia clínica***

La depresión post ictus se presenta en aproximadamente un tercio de los supervivientes (Kronenberg et al., 2014; Wei et al., 2015; Villa et al., 2018). Alcanzando su máxima prevalencia entre los 3 y los 6 meses posteriores al ictus; sin embargo, el riesgo de desarrollarla se mantiene elevado durante los 3 primeros años una vez ocurrido el evento cerebrovascular (Santos et al., 2009).

La PSD es considerada como el principal factor de mal pronóstico en la recuperación funcional de la enfermedad vascular cerebral (Espárrago et al., 2012). No solo aumenta drásticamente el tiempo de hospitalización de los pacientes (Balkaya et al., 2018), sino que además conlleva a un deterioro tanto en el desarrollo de las actividades de la vida diaria, como en su funcionamiento social y cognitivo (Vahid-Ansari et al., 2016). Si bien todos estos factores están relacionados con un mayor nivel de dependencia y con una peor calidad de vida (Ezema et al., 2019), es necesario señalar de igual forma que la depresión post ictus afecta negativamente la capacidad de los pacientes para participar en terapias de rehabilitación, y que incrementa de manera considerable su tasa de mortalidad (Santos et al., 2009; Espárrago et al., 2012; Ifergane et al., 2018; Villa et al., 2018).

### ***Etiología***

La fisiopatología que subyace a la depresión post ictus es compleja y multifactorial. Sin embargo, dentro de la investigación existente se han propuesto dos modelos teóricos principales: el de la vulnerabilidad psicosocial y el del determinismo biológico (Santos et al., 2009). Y si bien, no se niega que el malestar psicosocial pueda desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de la PSD, la evidencia actual señala que los factores neurobiológicos podrían tener

una mayor implicación (Villa et al., 2018).

Los factores biológicos que se han asociado con la depresión post ictus son diversos. Sin embargo, es importante mencionar que varios de estos elementos se encuentran interactuando, por lo que no son mutuamente excluyentes (Carboni, 2013).

En primer lugar, se han descrito alteraciones en los sistemas de monoaminas (Loubinoux et al., 2012), debido a que, tras una lesión isquémica, disminuye la liberación de serotonina y norepinefrina. Lo cual provoca depresión (Pietra-Pedroso et al., 2015).

De igual modo, se ha observado que los pacientes que sufrieron un evento cerebrovascular presentan niveles elevados de hormona adrenocorticotropa y de cortisol (Villa et al., 2018), lo cual implica una desregulación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) (Zhou et al., 2022) en la PSD.

Así mismo, se ha documentado que, tras la ocurrencia de un evento cerebrovascular, existe un aumento en la liberación de citocinas proinflamatorias (Korostynski, et al., 2021), el cual puede dar lugar a una depleción de serotonina, favoreciendo la aparición de síntomas de depresión (Kronenberg et al., 2014).

Por otro lado, se hipotetiza que la alteración de la transmisión glutamatérgica podría ser otro mecanismo implicado. Ya que se han observado niveles elevados de glutamato en pacientes con PSD (Gruenbaum et al., 2020).

Finalmente, se ha considerado el papel de la neuroplasticidad (Fioranelli et al., 2023). Puesto que la aparición de la PSD se ha vinculado tanto con la inhibición de la neurogénesis en el hipocampo ocasionada por la desregulación del eje HPA y por el aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias (Robinson y Jorge, 2016), como con un deterioro en la señalización de los factores neurotróficos (Sheldrick et al., 2017; Levy et al., 2018). En particular, con el factor

neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Zhang et al., 2012; Jie et al., 2014; Kronenberg et al., 2014; De la Tremblaye et al., 2016; Su et al., 2016; Ifergane et al., 2018; Silva de Miranda et al., 2020; Zhang y Liao 2020).

### ***Ubicación de la lesión y depresión post ictus***

Los estudios centrados en explorar la relación existente entre la localización de la lesión cerebrovascular y el desarrollo de depresión post ictus, sugieren que son las lesiones en el hemisferio cerebral izquierdo las que conllevan a esta secuela (Santos et al., 2009; Espárrago et al., 2012). Así como también los infartos en regiones frontales. Pues si bien ya se había demostrado de forma consistente que una desregulación en la corteza prefrontal está asociada con los procesos fisiopatológicos subyacentes a la depresión (Duman, 2005; Pae et al., 2008; Pittenger y Duman, 2008; Wu et al., 2015; Anastasiades y Carter, 2021), estudios recientes especifican que en la depresión post ictus, es la corteza prefrontal medial la región implicada (Vahid-Ansari et al., 2016).

Teniendo esto en consideración, el presente trabajo tiene por objeto lesionar la corteza prefrontal izquierda con el fin de desarrollar un modelo preclínico de depresión post ictus.

### **Modelos animales para el estudio de la depresión post ictus**

Dentro de la investigación realizada en animales no humanos para el estudio de la enfermedad vascular cerebral, los modelos con roedores son la opción más común para los investigadores. Considerando que poseen una anatomía vascular similar a la de los humanos (Schaar et al., 2010; Livingston-Thomas y Tasker, 2013; Balkaya et al., 2018).

Sin embargo, en lo que respecta a la depresión post ictus, se ha dedicado poca investigación al desarrollo de un modelo animal para su estudio (Wang et al., 2009; Boyko et al., 2013; Yankelevitch-Yahav et al., 2015). Pese a que hacerlo conllevaría a una mejor comprensión de la

fisiopatología de este trastorno.

Es necesario señalar que dentro de los requisitos mínimos para que un modelo animal sea válido, debe ser “razonablemente análogo” al trastorno humano. Es decir, debe ser capaz de reproducir las características fisiopatológicas de la enfermedad humana, al igual que mostrar signos y síntomas similares. Mismos que pueden monitorearse de forma objetiva, así como reproducirse entre investigadores. Para esto, suele recurrirse al uso de pruebas que cuantifican la reducción del interés por un evento placentero o la renuencia a escapar de una situación desagradable (Cryan y Holmes, 2005; Carboni, 2013).

Actualmente, el modelo preclínico más común para el estudio de la depresión post ictus es el de la oclusión de la arteria cerebral media en combinación con el estrés leve crónico. Este modelo evoca un fenotipo conductual caracterizado por diversos grados de ansiedad, desesperación y anhedonia. Que es de igual forma susceptible a la medicación antidepresiva (Wang et al., 2009). Sin embargo, este modelo no está exento de desventajas. Ya que se ha observado que la MCAO produce una lesión cerebrovascular inconsistente, que puede afectar regiones de la corteza y el cuerpo estriado. Lo cual puede producir deficiencias motoras pronunciadas que interfieren con la evaluación de la conducta similar a la depresión (Vahid-Ansari et al., 2016). En adición a esto, la oclusión de la arteria cerebral media se caracteriza por un riesgo de rotura de vasos, hemorragia y alta mortalidad (Uzdensky, 2017). De igual manera, es necesario considerar que los procedimientos de CMS se utilizan en modelos animales que inducen anhedonia en ausencia de daño cerebral. Por lo que podría no ser un modelo óptimo en el estudio de la depresión post ictus (Balkaya et al., 2018).

A raíz de esto, Vahid-Ansari y colaboradores (2016) desarrollaron un nuevo modelo para el estudio de la depresión post ictus. Haciendo uso del péptido vasoconstrictor endotelina-1,

indujeron de manera focal una lesión isquémica en la corteza prefrontal medial izquierda. El análisis conductual mostró que los animales lesionados presentaban un fenotipo muy fuerte de conducta similar a la depresión, sin que fuera necesario hacer uso de un modelo de estrés leve crónico. De igual manera, debido a que la lesión estaba restringida a la corteza prefrontal medial izquierda, no se observaron alteraciones motoras.

Considerando los hallazgos de dicha investigación, el presente trabajo hizo uso de otra técnica de lesión isquémica focal para producir un infarto isquémico en la misma región cerebral. Con el propósito de propiciar el desarrollo de conducta similar a la depresión tras un evento cerebrovascular.

### ***Fototrombosis como herramienta de estudio para la depresión post ictus***

El concepto de fototrombosis fue propuesto inicialmente por Rosenblum y El-Sabban en 1973. No obstante, tal y como señalan Labat-gest y Tomasi (2013), se hizo famoso 8 años más tarde a través de las aplicaciones realizadas por Watson y colaboradores (1985).

La fototrombosis es una técnica que requiere de la aplicación sistémica de un tinte fotosensible (como lo pueden ser el rosa de Bengala o la eritrosina B), seguido de la iluminación del cerebro a través del cráneo. Cuando el tinte se ilumina mediante una fuente de luz fría, éste se activa resultando en la formación de oxígeno singlete y superóxido. Lo que deriva en daño oxidativo a las membranas del endotelio vascular y agregación plaquetaria. Esto conduce finalmente a la formación de trombos que interrumpen de manera local del flujo cerebral; generándose de esta manera una lesión isquémica cortical (Prieto-Arribas et al., 2008; Sommer, 2017; Uzdensky, 2017). A pesar de que este modelo se ha desarrollado principalmente en ratas, se dispone de igual manera de protocolos modificados para ratones (Sommer, 2017).

La fototrombosis es una técnica mínimamente invasiva (Watson et al., 1985) que posee múltiples

ventajas. Como lo son su sencillez de ejecución, su alta reproducibilidad y su baja tasa de mortalidad. Debido a que permite inducir lesiones focales en las áreas cerebrales corticales o subcorticales de interés haciendo uso de coordenadas estereotóxicas (Prieto-Arribas et al., 2008; Sommer, 2017; Uzdensky, 2017), se considera que puede ser una técnica útil en el estudio de la depresión post ictus. Teniendo en cuenta que se trata de un modelo que facilita el estudio conductual de las consecuencias de la isquemia en regiones anatómico-funcionales específicas (Watson et al., 1985).

## **Justificación**

El estudio de la enfermedad vascular cerebral posee una gran repercusión e importancia social; considerando que esta patología es la primera causa de discapacidad funcional en adultos (Ávila et al., 2012; Valadez-Roque et al., 2017; INNNMVS, 2018), lo cual supone notables costes humanos y económicos (Prieto-Arribas et al., 2008). Sobre todo, si se tiene en cuenta el incremento en la ocurrencia de eventos cerebrovasculares a nivel mundial (Thrift et al., 2017).

Los pacientes que sobreviven a la EVC pueden ver afectadas su autonomía, su actividad laboral, y sus relaciones sociales (Vázquez-Vélez y Paz-Rodríguez, 2011) debido a las diversas secuelas que alteran su calidad de vida (Villanueva, 2004). Este trabajo se enfoca en la depresión post ictus. Al ser la complicación neuropsiquiátrica más frecuente tras un evento cerebrovascular y el principal factor de mal pronóstico en la recuperación funcional (Espárrago et al., 2012; Villa et al., 2018).

Si bien es cierto que el estudio de la fisiopatología que subyace a la enfermedad vascular cerebral requiere del desarrollo de modelos preclínicos (Vahid-Ansari et al., 2016) que posteriormente conlleven a identificar dianas terapéuticas más efectivas (Prieto-Arribas et al., 2008), es necesario señalar que se ha dedicado poca investigación al desarrollo de un modelo animal para la depresión post ictus (Su et al., 2016).

Las investigaciones actuales suelen utilizar el modelo de oclusión de la arteria cerebral media, ya sea por sí solo o con una exposición posterior al estrés (Happ et al., 2020). Sin embargo, este tipo de lesión afecta regiones cerebrales que pueden sesgar los resultados de las posteriores evaluaciones conductuales (Vahid-Ansari et al., 2016). Debido a esto, en el presente proyecto se hizo uso de la técnica de lesión por fototrombosis. Al ser una técnica mínimamente invasiva y sencilla de ejecutar que permite seleccionar la región cerebral cortical específica de interés. Que

además posee una tasa de mortalidad muy baja (Watson et al., 1985; Prieto-Arribas et al., 2008; Sommer, 2017; Uzdensky, 2017).

Finalmente, es necesario destacar que la validación del fenotipo de depresión post ictus requiere de más de una prueba de comportamiento, las cuales deben tener validez y propiciar resultados objetivos y reproducibles (Vahid-Ansari et al., 2016). Por lo que se hizo uso de las pruebas de preferencia de consumo de sacarosa, nado forzado y viga de equilibrio.



## **Pregunta de investigación**

¿La inducción de un evento cerebrovascular isquémico por fototrombosis en la corteza prefrontal medial izquierda conlleva al desarrollo de conducta similar a la depresión?

## **Objetivos**

### **General**

Inducir un evento cerebrovascular isquémico por fototrombosis en la corteza prefrontal medial izquierda de ratas Wistar, con el propósito de conocer si la lesión en esta área desencadena en los animales una conducta similar a la depresión.

### **Específicos**

- Estandarizar la lesión fototrombótica en corteza prefrontal medial izquierda.
- Evaluar la conducta similar a la depresión post ictus a través de las pruebas de *Preferencia de consumo de sacarosa (SPT)* y *Nado forzado (FST)*.
- Descartar que el desempeño en la prueba de nado forzado se deba a un deterioro motor haciendo uso de la *Prueba de la viga de equilibrio (BWT)*.

## **Hipótesis**

1. La lesión en corteza prefrontal medial izquierda mediante fototrombosis conlleva a una menor preferencia por el consumo de sacarosa en los animales del grupo experimental.
2. La lesión en corteza prefrontal medial izquierda mediante fototrombosis conlleva a un mayor tiempo de inmovilidad en los animales del grupo experimental.
3. La lesión en corteza prefrontal medial izquierda mediante fototrombosis no producirá un deterioro motor en los animales del grupo experimental.

## Materiales y Métodos

### Animales

Esta tesis deriva del protocolo de investigación aprobado por el CICUAL del Instituto Nacional de Rehabilitación Dr. Luis Guillermo Ibarra Ibarra (INRLGII 50/23). Los animales utilizados fueron producidos por el Bioterio de la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México, y tratados de acuerdo con las especificaciones para la producción, cuidado, y uso de los animales de laboratorio NOM-062-ZOO-1999.

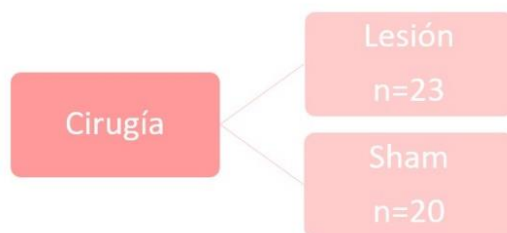
Se utilizaron 80 ratas macho de la cepa Wistar de pesos comprendidos entre los 220 y los 390 gramos. 35 ratas fueron destinadas exclusivamente a la estandarización del modelo de fototrombosis. Mientras que las 45 ratas restantes fueron sometidas a evaluación de conducta similar a la depresión una vez inducida la lesión fototrombótica.

Los animales fueron alojados en pares en cajas de acrílico con alimento y agua *ad libitum* (excepto durante la prueba de preferencia de consumo de sacarosa). Se mantuvo un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas, en el cual se encendían las luces a las 07:15 a.m.

Los animales se dividieron aleatoriamente en dos grupos: Lesión y Sham. De las 45 ratas contempladas para la evaluación de conducta similar a la depresión post ictus, una murió antes de realizar la cirugía y otra fue descartada por otitis. La distribución final de los animales en los grupos experimentales se muestra a continuación en la [Figura 1](#).

### Figura 1

*Distribución de los animales en los grupos experimentales*



### **Estandarización de lesión fototrombótica en corteza prefrontal medial izquierda**

Para realizar la cirugía, las ratas fueron anestesiadas con una combinación de Ketamina (90 mg/kg) y Xilacina (8.5 mg/kg). De igual manera, se les administró de manera subcutánea 10UI de lidocaína (Piscaína®) en el área a realizar la incisión como anestésico local.

Posteriormente, se hizo uso del aparato estereotáxico para localizar la corteza prefrontal medial izquierda (AP = +3.2, LM = ± 1.6 desde Bregma) (Paxinos y Watson, 2013). Una vez identificada esta área, se realizó un trépano sobre el cráneo.

Para la administración del tinte fotosensible, se utilizó una disolución previamente preparada de rosa de bengala y solución salina. Cuya concentración fue de 15 mg/ml conforme al protocolo de Labat-gest y Tomasi (2013). Estos investigadores destacan de igual manera el hecho de que la cantidad de rosa de bengala a inyectar depende en gran medida de las condiciones del experimento, en particular del tipo de fuente de luz utilizada. Por lo que se probaron tanto distintas dosis de rosa de bengala como diferentes intensidades de luz.

La administración de rosa de bengala para la condición experimental o de solución salina en el grupo sham se realizó por vía intravenosa, al ser la sugerida en ratas (Uzdensky, 2017).

Una vez administrado el tinte o la solución salina, se les dejó difundir en el torrente sanguíneo por 5 minutos (Hong et al., 2020; Weber et al., 2020). Posteriormente, se colocó sobre el trépano un haz de fibra óptica con una apertura de 3 mm para iluminar el área con luz fría (KL 1500 LCD, Schott, Alemania) durante 20 minutos (Watson et al., 1985; Schmidt et al., 2005; Jablonka et al., 2007; Müller et al., 2008; Jablonka et al., 2010; Diederich et al., 2014). Se mantuvo a la fibra óptica en estrecho contacto con la superficie del cráneo para evitar la dispersión de la luz, pero cuidando no ejercer presión sobre ella (Labat-gest y Tomasi, 2013).

Transcurrido el tiempo de iluminación se detuvo la exposición a la luz, se colocó spongostan (™) en el lugar del trépano y se suturó la herida.

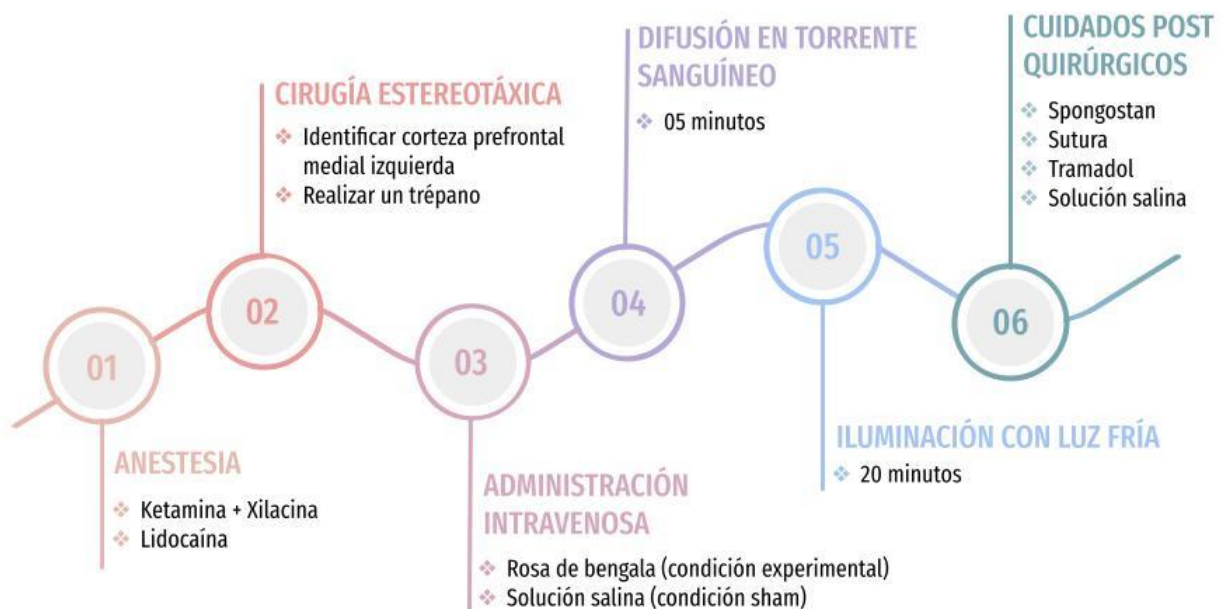
Una vez finalizada la cirugía, se les administraron a las ratas 4UI de tramadol disueltos en 10UI de solución salina de manera subcutánea. De igual manera, se les inyectó una dosis de 2 ml de solución salina de manera intraperitoneal para la recuperación de líquidos y la aceleración de la metabolización de los anestésicos.

La temperatura de los animales se mantuvo regulada en todo momento mediante el uso de un colchón térmico.

La [Figura 2](#) y el [Anexo 1](#) sintetizan de manera gráfica el desarrollo de este proceso.

### Figura 2

*Procedimiento para realizar la cirugía de estandarización de la fototrombosis*



Considerando que el área del infarto generalmente se estabiliza entre 2 a 4 días posteriores a la fototrombosis (Labat-gest y Tomasi, 2013), para verificar que la lesión fuera inducida de manera adecuada, 3 días después de realizar la cirugía se perfundió a los animales con una solución de

cloruro de sodio (0.9%) seguida de una solución de paraformaldehído (4%) y se extrajeron sus cerebros ([Anexo 2](#)).

## **Evaluación Conductual**

Dentro del trabajo con modelos animales, la apropiada selección de pruebas conductuales es crucial para el éxito de la investigación (Schaar et al., 2010). En lo que respecta a la conducta similar a la depresión, los modelos de roedores se evalúan haciendo uso de pruebas como la de preferencia de consumo de sacarosa (SPT) y la de nado forzado (FST) (Stepanichev et al., 2014; Yankelevitch-Yahav et al., 2015; Shi et al., 2021).

Así mismo, debido a que los déficits motores son extremadamente comunes tras un evento cerebrovascular isquémico (Fluri et al., 2017), se recomienda hacer uso de pruebas que evalúen la actividad motora (Schaar et al., 2010; Balkaya et al., 2018). Sobre todo, para descartar algún sesgo en la prueba de nado forzado (Yankelevitch-Yahav et al., 2015). Por lo que se hará uso de la prueba de la viga de equilibrio (BWT).

### ***Prueba de Preferencia de Consumo de Sacarosa***

La preferencia de sacarosa se evaluó de acuerdo con los parámetros establecidos por De la Tremblay y colaboradores (2016). Las ratas fueron alojadas de manera individual en cajas de acrílico con 2 botellas de 100 ml. Una de ellas con una solución de sacarosa al 1% y otra con agua del grifo.

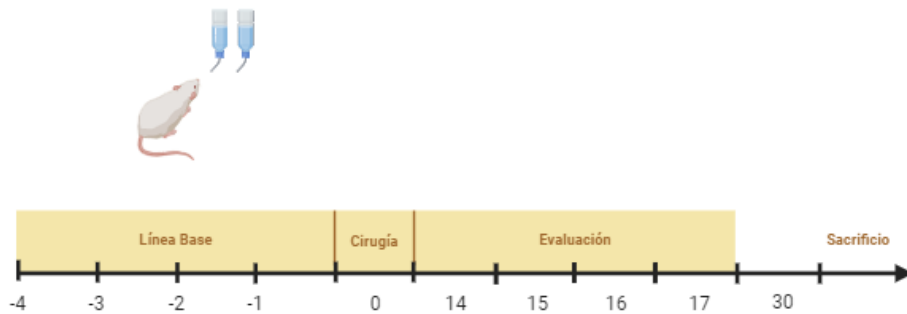
Se registró el consumo de ambos líquidos pesando ambas botellas cada mañana durante 4 días consecutivos previos a la cirugía, para establecer la línea base; y durante 4 días consecutivos 14 días posteriores a la cirugía, para evaluar la conducta similar a la depresión ([Figura 3](#)). La posición de las botellas fue alternada cada 24 horas.

La preferencia por sacarosa se evaluó mediante el cálculo de la relación entre el volumen de

solución de sacarosa consumido sobre la ingesta total de líquido (preferencia por sacarosa = consumo de sacarosa / (consumo de solución de sacarosa + consumo de agua del grifo) × 100%).

### Figura 3

*Línea del tiempo experimental correspondiente a la prueba de preferencia del consumo de sacarosa. Grupos sham y lesión*



### ***Prueba de Nado Forzado***

La prueba de nado forzado fue realizada siguiendo los parámetros del protocolo de Yankelevitch-Yahav y colaboradores (2015). Las ratas se colocaron dentro de un cilindro de plexiglás lleno con agua del grifo a una temperatura de  $23 \pm 1^\circ\text{C}$ . Se ajustó la profundidad del agua de acuerdo con el tamaño de las ratas, para evitar que tocaran el fondo del cilindro con las patas traseras.

Las sesiones de nado fueron codificadas de la siguiente manera:

- Se codificó como “*Inmóvil*” (*Tipo 1 de nado*) el tiempo en que los animales permanecieron flotando en el agua sin ningún movimiento adicional a los necesarios para mantener la nariz fuera del agua.
- Se codificó como “*Lucha*” (*Tipo 2 de nado*) el tiempo en que los animales presentaron movimientos rápidos de sus extremidades anteriores, rompiendo la tensión superficial del agua.

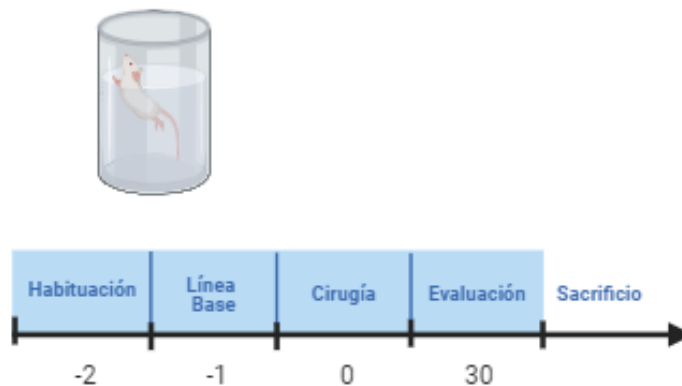
- Se codificó como “Nado” (*Tipo 3 de nado*) el tiempo en que los animales movieron sus extremidades anteriores o posteriores en forma de chapoteo.

Previo a la cirugía, se llevaron a cabo 2 sesiones de nado con 24 horas de diferencia. La primera sesión (habituaación) tuvo una duración de 15 minutos. La segunda sesión (de prueba) únicamente 5 minutos; ésta es la sesión cuyos tiempos de nado se codifican para establecer la línea base. Para la evaluación de conducta similar a la depresión post ictus, se sometió a los animales únicamente a una sesión de 5 minutos 30 días posteriores a la cirugía (Figura 4). Debido a que es el periodo en el que diversas investigaciones han reportado que los animales presentan un mayor tiempo de inmovilidad (Balkaya et al., 2018; Hiuling et al., (2018).

Es necesario destacar, que al finalizar cada una de las sesiones, los animales eran colocados en una caja de secado. De igual manera, el agua del cilindro fue cambiada al finalizar cada sesión para evitar cualquier influencia en las próximas ratas.

#### Figura 4

*Línea del tiempo experimental correspondiente a la prueba de nado forzado. Grupos sham y lesión*



#### ***Prueba de la viga de equilibrio***

Para llevar a cabo la prueba de la viga de equilibrio, se situó a los animales en un extremo de una viga de madera de 200 cm de largo x 5 cm de ancho dividida en 4 cuadrantes del mismo tamaño, colocada 50 cm por encima del suelo.

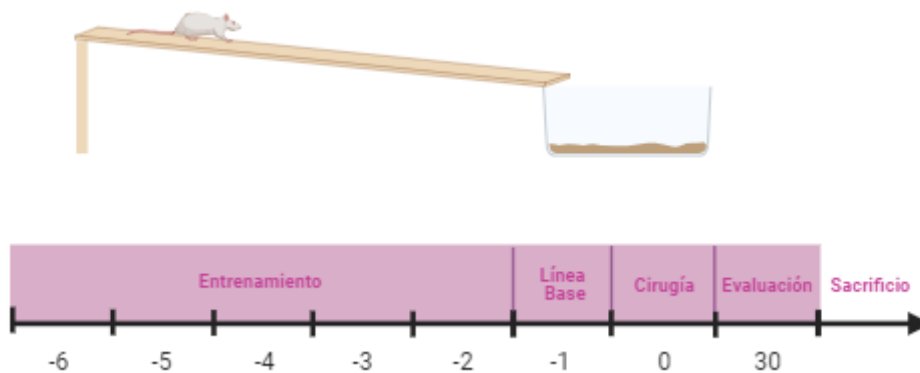
Para evaluar la habilidad de los animales de cruzar la viga y alcanzar así una plataforma de escape situada en el extremo opuesto (Blanco et al., 2010), se asignó un puntaje entre 0 y 6 por cuadrante siguiendo el protocolo de Ramos-Languren et al. (2021).

- 0 = Sin déficit motor aparente
- 1 = Ampliación de zancada
- 2 = Cojeo de 1 o más miembros
- 3 = Menos de 3 deslizamientos de los miembros
- 4 = 3 o más deslizamientos de los miembros
- 5 = Arrastre de miembros
- 6 = El animal es incapaz de atravesar la viga

Es necesario entrenar a los animales para que sean capaces de cruzar la viga sin interrupciones (Shi et al., 2021). Por lo que de manera previa a la cirugía y antes de establecer la línea base, las ratas fueron entrenadas durante 5 días. La evaluación para descartar que los resultados de la prueba de nado forzado estuvieran influenciados por un deterioro motor se llevó a cabo 30 días después de la cirugía (Figura 5).

### Figura 5

*Línea del tiempo experimental correspondiente a la prueba de la viga de equilibrio. Grupos sham y lesión*





### **Análisis estadístico**

Para la selección de pruebas estadísticas a utilizar, se tomó en cuenta el nivel de medición de los datos, su comportamiento respecto a la curva normal, y el tipo de diseño experimental.

Considerando que la variable de grupo (Sham y Fototrombosis) tenía una  $n < 50$ , se hizo uso de la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Posteriormente, se optó por la prueba de U de Mann-Whitney para analizar los resultados obtenidos de preferencia de consumo de sacarosa, nado forzado y viga de equilibrio.

En todos los casos, el nivel de significancia establecido fue de  $P < 0.05$

## Resultados

### Estandarización de la lesión fototrombótica en corteza prefrontal medial izquierda

Tras una serie de pruebas en las que se administraron diferentes dosis de rosa de bengala, así como de intensidades de luz fría (Tabla 1), se observó que para inducir una lesión por fototrombosis es necesario administrar a las ratas de manera intravenosa 0.5 ml/kg de rosa de bengala; dejar que éste se difunda en el torrente sanguíneo durante 5 minutos; y posteriormente estimular el área de interés (corteza prefrontal medial izquierda) con luz fría durante 20 minutos a una intensidad de 4. Como se observa en la *condición E* de la Tabla 1 y Anexo 2.

De igual manera, se comprobó que la administración de solución salina en vez de rosa de bengala para las cirugías de tipo sham, no induce una lesión por fototrombosis. Aún si se mantienen el resto de las condiciones experimentales del grupo lesión. Como se muestra en la *condición F* de la Tabla 2 y Anexo 2. Por lo que se puede verificar que la lesión isquémica se debe al efecto del tinte fotosensible.

#### Tabla 1

*Estandarización de la lesión en corteza prefrontal medial izquierda. Grupo lesión*

<i>Condición</i>	<i>Dosis de rosa de bengala</i>	<i>Tiempo de difusión de rosa de bengala</i>	<i>Potencia de luz blanca</i>	<i>Tiempo de estimulación con luz</i>	<i>Observaciones</i>
A	0.4 ml x kg	5 minutos	2.5	20 minutos	No lesión
B	0.4 ml x kg	5 minutos	3.5	20 minutos	No lesión
C	0.4 ml x kg	5 minutos	4	20 minutos	No lesión
D	0.4 ml x kg	5 minutos	4.5	20 minutos	No lesión
E	0.5 ml x kg	5 minutos	4	20 minutos	Lesión

**Tabla 2**

*Estandarización de la lesión en corteza prefrontal medial izquierda. Grupo sham*

<i>Condición</i>	<i>Dosis de solución salina</i>	<i>Tiempo de difusión de solución salina</i>	<i>Potencia de luz blanca</i>	<i>Tiempo de estimulación con luz</i>	<i>Observaciones</i>
F	0.5 ml x kg	5 minutos	4	20 minutos	No lesión

### **Mortalidad de la lesión fototrombótica en corteza prefrontal medial izquierda**

De las 43 ratas que fueron sometidas a la técnica de lesión fototrombótica para una posterior evaluación de conducta similar a la depresión, 2 murieron durante la cirugía, 3 al finalizar la cirugía, y 3 en los días posteriores a la cirugía (Figura 6).

**Figura 6**

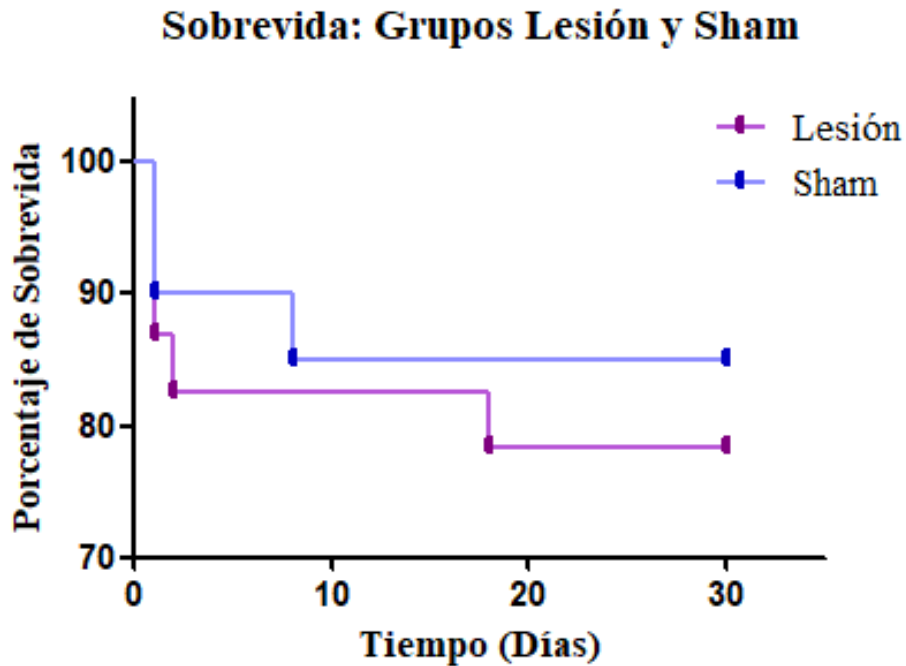
*Datos de mortalidad tras la lesión fototrombótica*



En concreto, el porcentaje de supervivencia para el grupo de animales con lesión (n=23) una vez concluido el protocolo experimental fue de 78.26% (n=18). Mientras que para los animales del grupo sham (n=20) fue de 85% (n=17) (Figura 7).

### Figura 7

*Porcentaje de supervivencia tras la lesión fototrombótica*



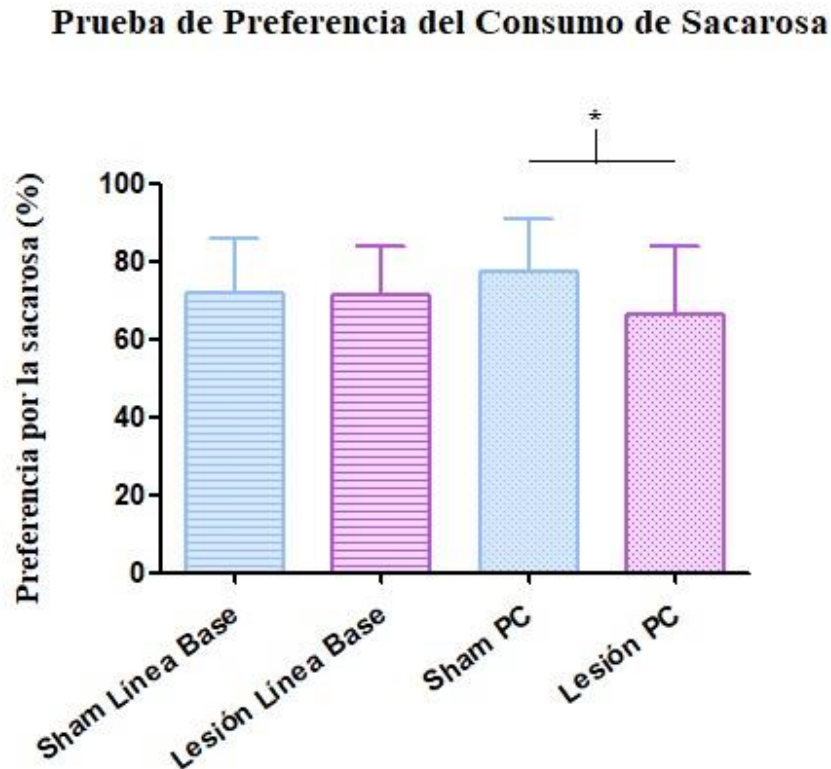
### Evaluación conductual

#### *Prueba de consumo de sacarosa*

En lo que respecta a la preferencia de consumo de sacarosa, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $U = 90$ ,  $p = .023$ ) post cirugía entre los grupos sham (Med = 83.11, R = 54.01) y lesión (Med = 70.41, R = 76.44) (Figura 8). Los datos complementarios del consumo diario de agua y de agua con sacarosa tanto en la línea base como en el periodo de evaluación, se muestran en las Figuras 9 y 10.

## Figura 8

Prueba de preferencia de consumo de sacarosa. Grupos Sham y Lesión

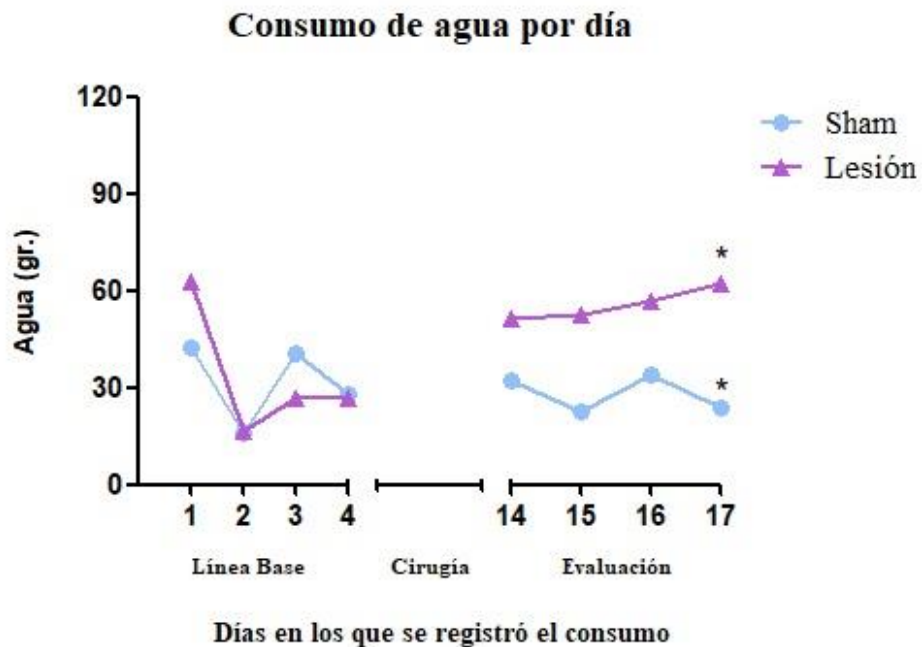


En lo que respecta al consumo diario de agua durante la línea base, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el día 1 ( $U = 127.5$ ,  $p = .281$ ) entre el grupo sham (Med = 42.29,  $R = 16.5$ ) y el grupo lesión (Med = 63.05,  $R = 20.29$ ). En el día 2, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de agua ( $U = 157$ ,  $p = .886$ ) entre los animales sham (Med = 16.23,  $R = 18.24$ ) y los animales lesionados (Med = 16.84,  $R = 18.74$ ). El día 3 no mostró de igual forma diferencias estadísticamente significativas en el consumo ( $U = 140$ ,  $p = .495$ ) entre la condición sham (Med = 40.88,  $R = 19.76$ ) y la de lesión (Med = 26.78,  $R = 17.37$ ). Los datos del día 4 coinciden con los anteriores, al no haber una diferencia estadísticamente significativa en el consumo de agua ( $U = 143$ ,  $p = .558$ ) entre el grupo sham (Med = 28.05,  $R = 17.41$ ) y el grupo lesión (Med = 26.73,  $R = 19.47$ ).

Durante la fase de evaluación, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de agua el día 14 ( $U = 153, p = .787$ ) entre las condiciones sham (Med = 32.41,  $R = 18$ ) y lesión (Med = 51.31,  $R = 18.95$ ). El consumo durante día 15, tampoco presentó diferencias estadísticamente significativas en el consumo de agua ( $U = 109.5, p = .099$ ) entre los animales sham (Med = 22.58,  $R = 15.44$ ) y los animales lesionados (Med = 52.89,  $R = 21.24$ ). Los resultados del día 16, tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $U = 110.5, p = .106$ ) entre el grupo sham (Med = 33.82,  $R = 15.5$ ) y el grupo lesión (Med = 56.68,  $R = 21.18$ ). Sin embargo, el día 17 sí se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el consumo de agua ( $U = 79.5, p = .009$ ) del grupo sham (Med = 24,  $R = 13.68$ ) en comparación con el del grupo lesión (Med = 62.1,  $R = 22.82$ ).

**Figura 9**

*Consumo de agua durante la línea base y en la fase de evaluación. Grupos Sham y Lesión*

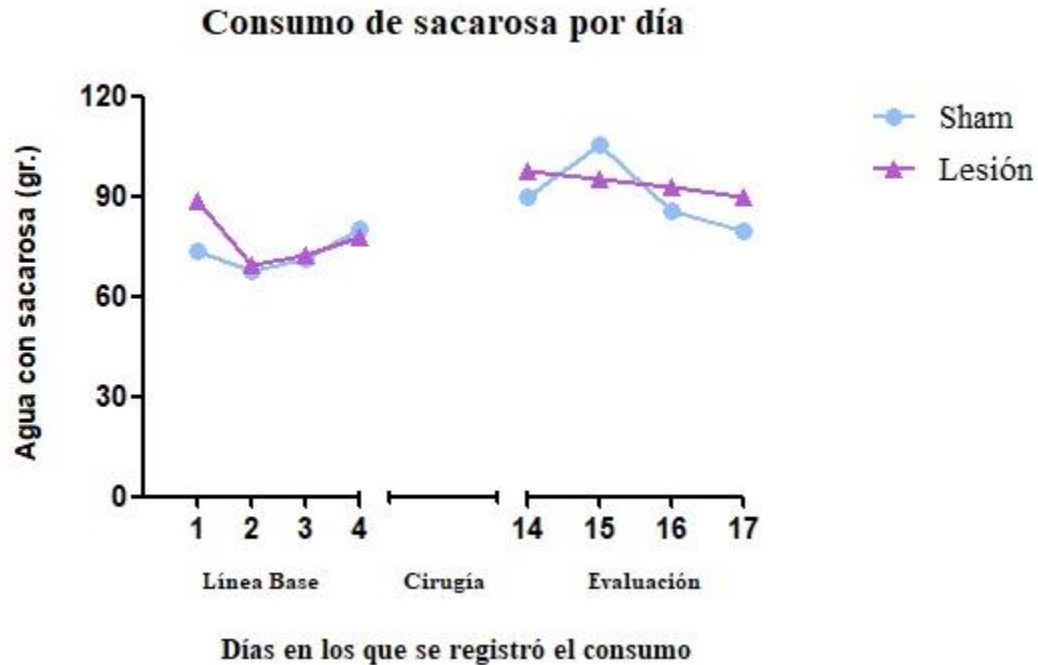


En lo referente al consumo de agua con sacarosa durante la línea base, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas ( $U = 143$ ,  $p = .558$ ) en el consumo del grupo sham (Med = 73.7, R = 17.41) y el grupo lesión (Med = 88.36, R = 19.47) durante el día 1. En el día 2, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de agua con sacarosa ( $U = 152$ ,  $p = .763$ ) entre los animales sham (Med = 67.88, R = 17.94) y los animales lesionados (Med = 69.63, R = 19). El consumo durante el día 3 tampoco difirió estadísticamente de forma significativa ( $U = 146$ ,  $p = .623$ ) entre la condición sham (Med = 71.47, R = 17.59) y la condición lesión (Med = 72.47, R = 19.32). De igual modo, en el día 4 no hubo una diferencia estadísticamente significativa en el consumo ( $U = 152$ ,  $p = .763$ ) entre el grupo sham (Med = 80.17, R = 19.06) y el grupo lesión (Med = 77.52, R = 18).

A su vez, durante el periodo de evaluación, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el consumo del día 14 ( $U = 160$ ,  $p = .962$ ) entre las condiciones sham (Med = 89.58, R = 18.59) y lesión (Med = 97.42, R = 18.42). El día 15, tampoco presentó diferencias estadísticamente significativas en el consumo de agua con sacarosa ( $U = 131.5$ ,  $p = .342$ ) entre los animales sham (Med = 105.17, R = 20.26) y los animales lesionados (Med = 95.26, R = 16.92). Los datos del día 16, tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $U = 156.5$ ,  $p = .874$ ) entre la condición sham (Med = 85.82, R = 18.21) y la de lesión (Med = 92.52, R = 18.76). Finalmente, el último día de la evaluación, tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas ( $U = 159$ ,  $p = .937$ ) en el consumo de agua con sacarosa entre el grupo sham (Med = 79.41, R = 18.65) y el grupo lesión (Med = 89.78, R = 18.37).

### Figura 10

Consumo de agua con sacarosa durante la línea base y en la fase de evaluación. Grupos Sham y Lesión



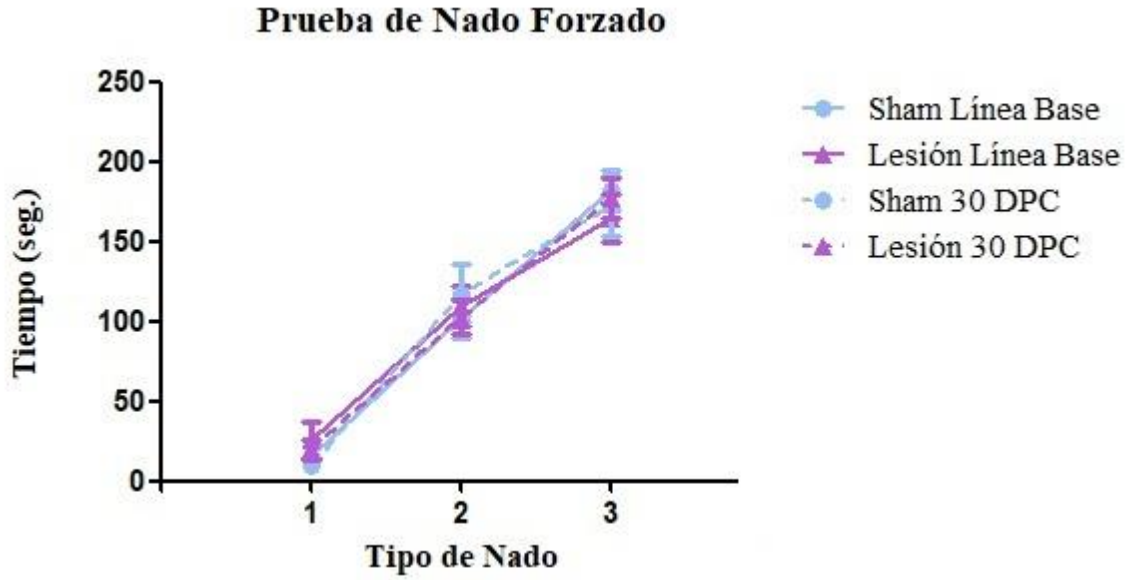
### Prueba de nado forzado

Los resultados de la prueba de nado forzado, no mostraron diferencias estadísticamente significativas durante el periodo “inmóvil” ( $U = 107$ ,  $p = .289$ ) entre el grupo sham (Med = 7, R = 72) y el grupo lesión (Med = 9, R = 100). De igual forma, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el periodo “de lucha” ( $U = 134$ ,  $p = .943$ ) entre los grupos sham (Med = 107, R = 279) y lesión (Med = 111, R = 157). El periodo de “nado”, tampoco presentó diferencias estadísticamente significativas ( $U = 134$ ,  $p = .943$ ) entre la condición sham (Med = 184.5, R = 268) y la condición de lesión (Med = 179, R = 187) (Véanse Figuras 11, 12 y 13).



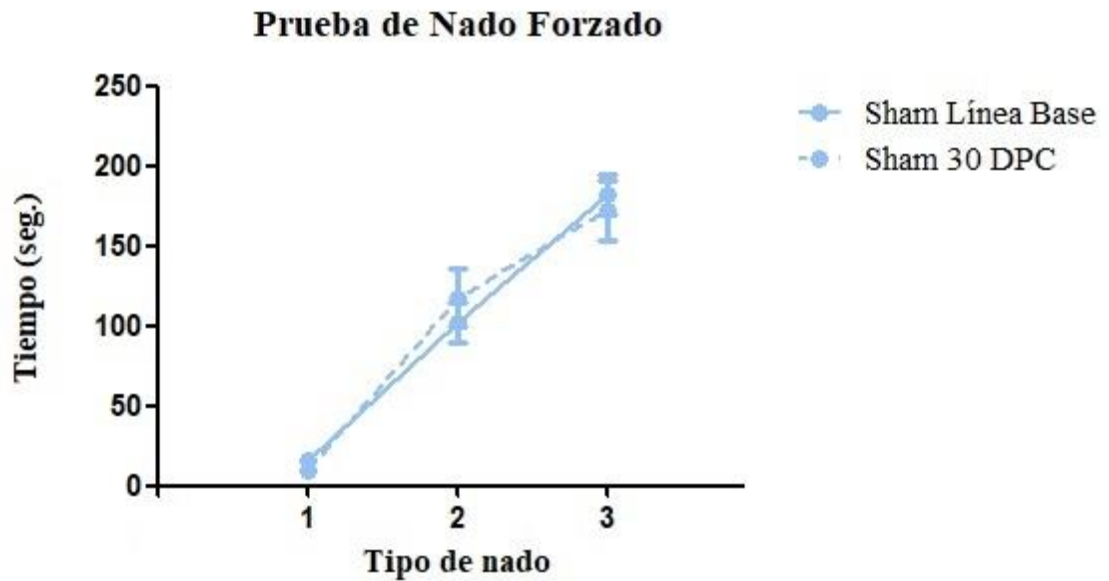
**Figura 11**

*Prueba de Nado Forzado. Grupos Sham y Lesión*



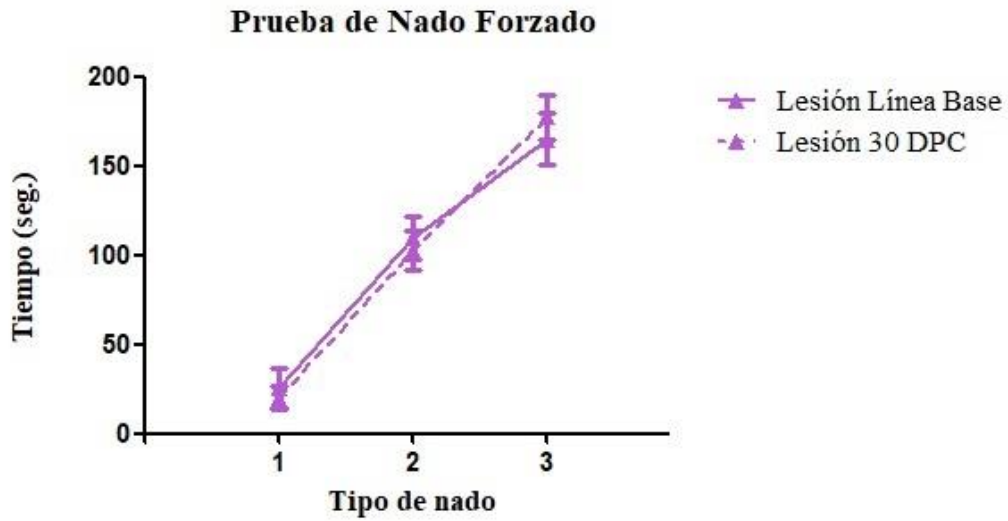
**Figura 12**

*Prueba de Nado Forzado. Grupo Sham*



**Figura 13**

*Prueba de Nado Forzado. Grupo Lesión*

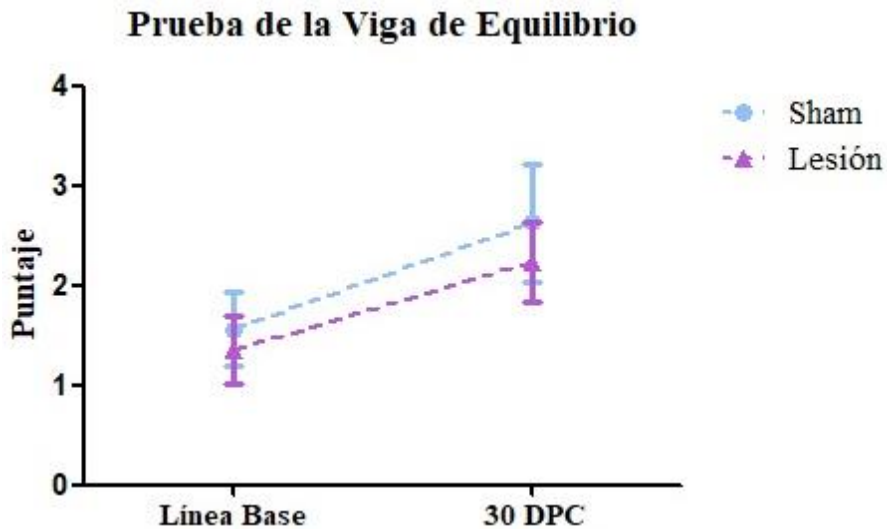


**Prueba de la viga de equilibrio**

Los resultados obtenidos para la viga de equilibrio no mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $U = 130, p = .825$ ) para las puntuaciones obtenidas 30 días después de la cirugía por los grupos sham (Med = 2, R = 8) y lesión (Med = 2, R = 6). (Véase figura 14).

**Figura 14**

*Prueba de la viga de equilibrio. Grupos Sham y Lesión*



## Discusión

El creciente incremento de enfermedades crónico-degenerativas tales como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la obesidad, que son factores de riesgo para el desarrollo de la EVC (Chandra et al., 2017; Montes, 2018), pone en evidencia la necesidad de investigar sus características tanto como sea posible con el propósito de reducir su impacto (Thrift et al., 2017). Sobre todo, si se considera que únicamente el 10% de los pacientes que sufrieron un evento cerebrovascular se recuperan por completo (Chandra et al., 2017); mientras que cerca del 30%, quedan con alguna discapacidad grave y/o permanente (Ávila et al., 2012). Lo cual requiere en muchos casos, del apoyo físico y emocional de un cuidador, factor que puede a su vez implicar dificultades económicas (Vázquez-Vélez y Paz-Rodríguez, 2011).

En adición a esto, es necesario destacar que las investigaciones centradas en la EVC deben propiciar el estudio de la depresión post ictus. Considerando que se trata no sólo de su secuela neuropsiquiátrica más frecuente, sino también del principal factor de mal pronóstico en la recuperación funcional y cognitiva de los sobrevivientes. Esto debido a que está asociada con un mayor deterioro en las actividades de la vida diaria y de la vida social e interpersonal, con una peor calidad de vida, y con una tasa más elevada de mortalidad (Espárrago et al., 2012).

Debido a que la comprensión de la fisiopatología de la PSD contribuiría enormemente a reducir las complicaciones de los pacientes (Wu et al., 2015), surge la necesidad de desarrollar nuevos y más específicos tratamientos terapéuticos (Robinson y Jorge, 2016). Y si bien actualmente se cuenta con opciones como lo son la farmacoterapia y la psicoterapia, se requiere además de la incorporación de nuevos objetivos neurobiológicos (Carboni, 2013). Para ello, se vuelve de suma importancia el uso de modelos preclínicos (Cryan y Holmes, 2005) que, aunque continúan en desarrollo, poseen implicaciones relevantes en el estudio de este trastorno (Schaar et al., 2010;

Boyko et al., 2013; Kronenberg et al., 2014; Wu et al., 2015).

Dentro de los modelos animales más utilizados en las investigaciones de la enfermedad vascular cerebral, los roedores suelen ser la principal opción. Debido a que poseen una anatomía vascular cerebral aceptablemente similar a las de los humanos. Además, presentan altas tasas de reproducción, tienen un bajo coste de mantenimiento, y son animales fáciles de criar y manejar (Prieto-Arribas et al., 2008; Livingston-Thomas y Tasker, 2013; Balkaya et al., 2018; Ruan y Yao, 2020).

Sin embargo, es necesario destacar que a pesar de las múltiples ventajas que poseen, los roedores no son simplemente versiones en miniatura de los seres humanos. Sobre todo, si se tienen en cuenta las considerables diferencias en su anatomía cerebral (Cryan y Holmes, 2005), como lo es la mayor proporción de sustancia blanca que poseen los humanos. Factor que es importante destacar debido a que gran parte de las lesiones cerebrovasculares en humanos se encuentran limitadas a la sustancia blanca; mientras que en roedores son pocos los estudios en sustancia blanca debido al volumen reducido que poseen (Kolb et al., 2010).

De igual manera, es importante mencionar que, dentro del estudio de la depresión, algunos de los aspectos subjetivos y complejos que experimentan los humanos, no pueden modelarse en roedores (Su et al., 2016). Como por ejemplo la baja autoestima, o la ideación suicida (Cryan y Holmes, 2005). No obstante, y pese a los desafíos mencionados, los investigadores intentan reproducir en los modelos animales algunos de los síntomas característicos de la enfermedad en humanos. Mismos que evalúan con pruebas que cuantifican la reducción del interés por un evento placentero (como la prueba de preferencia de consumo de sacarosa) o la renuencia a escapar de una situación desagradable (como la prueba de nado forzado) (Carboni, 2013).

En lo que respecta a la depresión post ictus, el uso de la MCAO en combinación con CMS se ha

vuelto el modelo base debido a que se caracteriza por diversos grados de ansiedad, desesperación y anhedonia (Wang et al., 2009; Vahid-Ansari et al., 2016). Cabe resaltar, que la oclusión de la arteria cerebral media ha sido siempre relevante para el estudio de la isquemia cerebral ya que aproximadamente 80 % de todos los eventos cerebrovasculares son el resultado de daño en esa área (Su et al., 2016). Sin embargo, el modelo de MCAO, también posee distintas desventajas. Entre las cuales destacan el riesgo de hemorragia, la alta mortalidad (Uzdensky, 2017), las lesiones inconsistentes y las deficiencias motoras pronunciadas que interfieren con la evaluación de la conducta similar a la depresión (Vahid-Ansari et al., 2016). Así mismo, se ha reportado que, si bien la exposición a CMS posterior a un evento cerebrovascular conlleva a un comportamiento similar a la depresión, se trata de un procedimiento utilizado en ausencia de daño cerebral. Por lo que podría no ser un modelo óptimo para el estudio de la PSD (Balkaya et al., 2018).

Tal y como explica el trabajo Vahid-Ansari y colaboradores (2016), la combinación de los factores anteriormente señalados, evidencian la necesidad de desarrollar nuevos modelos que permitan el adecuado estudio de la depresión post ictus. Por lo cual, este proyecto hizo uso de la técnica de lesión por fototrombosis con el objetivo de conocer si se trata de una herramienta útil para la investigación en este campo.

Dicha técnica fue seleccionada debido a las múltiples ventajas que reportaba la literatura: sencillez de ejecución, alta reproducibilidad y baja tasa de mortalidad (Prieto-Arribas et al., 2008; Sommer, 2017; Uzdensky, 2017). Con respecto a la primera, la estandarización de la lesión requirió realizar múltiples ensayos hasta encontrar la dosis de rosa de bengala y la intensidad de luz adecuadas para inducir un evento cerebrovascular isquémico (Tabla 1). Sin embargo, una vez establecidos estos elementos, las lesiones se presentaron de manera consistente en las ratas del grupo experimental en comparación a las ratas del grupo sham (Anexo 2). Sobre todo, si se tiene

en cuenta la precisión que otorga el uso del aparato estereotáxico (Uzdensky, 2017). En cuanto a la mortalidad, se encontró que los animales lesionados presentaron un porcentaje de supervivencia de 78.26% (Figura 7). Estos resultados contrastan con los reportados por Labat-gest y Tomasi (2013), quienes reportaron una tasa de supervivencia del 100%. Sin embargo, cabe destacar que se encontraban lesionando una región cerebral distinta (corteza somatosensorial).

Una vez descritas las ventajas de esta técnica, también es necesario considerar sus desventajas. Siendo una de las principales discrepancias en comparación con los eventos cerebrovasculares humanos el hecho de que estos se caracterizan por un edema principalmente citotóxico; mientras que los inducidos por fototrombosis conllevan a un desarrollo casi simultáneo de edema citotóxico y vascular con una rápida ruptura de la barrera hematoencefálica (Sommer, 2017).

Otra de las principales críticas a este modelo es la escasa o nula penumbra isquémica. Dado que ésta es el principal objetivo de las terapias neuroprotectoras, el impacto traslacional de este modelo parece ser limitado. Sin embargo, y con el propósito de subsanar esta problemática, se han desarrollado algunas modificaciones para el modelo (Uzdensky, 2017). Mediante el uso de un filtro de anillo, se ha buscado inducir un área sin trombosis. Si esto corresponde adecuadamente o no a la penumbra de los infartos cerebrales humanos, sigue siendo tema de debate (Sommer, 2017).

Ahora bien, con el propósito de evaluar si el uso de la fototrombosis propició el desarrollo de un fenotipo similar a la depresión, se hizo uso de las pruebas de preferencia de consumo de sacarosa y de nado forzado. Es importante mencionar, que se obtuvieron datos de referencia de diversas manipulaciones experimentales. Debido a que existen tiempos críticos para obtener una evaluación exitosa (Schaar et al., 2010). Por lo cual, una vez realizada la lesión en la corteza

prefrontal medial izquierda, las pruebas de SPT y FST se realizaron respectivamente a los 14 y a los 30 días posteriores a la cirugía (Figuras 3 y 4).

En lo que respecta a la prueba de preferencia de consumo de sacarosa, se encontraron diferencias significativas en la preferencia de consumo de sacarosa entre los animales lesionados y los animales sham (Figura 8). Estos resultados apoyan la hipótesis principal de este trabajo y son consistentes con los hallazgos reportados previamente (De la Tremblay et al., 2016; Balkaya et al., 2018). Sin embargo, existen también otras investigaciones, que muestran de igual forma una menor preferencia en el consumo de sacarosa una semana después de inducir el modelo de depresión post ictus (Shao et al., 2015; Su et al., 2016); así como también transcurridos 28 días (Zhang et al., 2012; Pei et al., 2019). Por lo que podría ser pertinente evaluar la conducta similar a la depresión haciendo uso de esta prueba a lo largo de distintos puntos temporales, con el propósito de conocer en qué momento comienza a presentarse y por cuánto tiempo se mantiene. De igual manera, es importante destacar la necesidad de explorar a profundidad el consumo diario tanto de agua como de agua con sacarosa (Figuras 9 y 10). Con el propósito de conocer si los resultados se deben a una conducta similar a la depresión, o si existen otro tipo de factores influyendo el consumo.

Así mismo, es necesario tener en cuenta que, si bien la prueba de SPT se considera el mejor método para evaluar la anhedonia en roedores, carece de aparatos estandarizados. Por lo que la pérdida de agua no es fácil de controlar en todo momento. Lo cual, puede afectar los resultados experimentales (Shi et al., 2021).

En contraste con los resultados obtenidos en la prueba de preferencia de consumo de sacarosa, la prueba de nado forzado no mostró diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de inmovilidad entre los grupos de animales sham y con lesión fototrombótica (Figuras 11, 12 y 13).

Es importante señalar que diversas investigaciones (Balkaya et al., 2018; Hiuling et al., 2018) reportan un mayor tiempo de inmovilidad entre las semanas 3 y 5 posteriores al evento cerebrovascular, por lo que se sugiere que esta prueba podría ser aplicada a las 2 semanas una vez inducido el infarto cerebral, por ser éste el periodo en que los animales mostraron una conducta similar a la depresión durante la prueba de consumo de sacarosa.

Por otro lado, teniendo en consideración que los infartos isquémicos producen déficits motores (Diederich et al., 2014; Shanina et al., 2006; Fluri et al., 2017), se hizo uso de la prueba de la viga de equilibrio, para descartar posibles sesgos en los resultados de la FST. La BWT, permite detectar deficiencias motoras ocasionadas por lesiones del sistema nervioso central (Luong et al., 2011). Sin embargo, una vez realizada esta prueba, los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones obtenidas por los grupos de animales sham y con lesión (Figura 14), con lo que se sugiere que la lesión focal en la corteza prefrontal medial izquierda, no provoca un deterioro motor.

La prueba de nado forzado permite monitorear adecuadamente la conducta similar a la depresión partiendo de la suposición de que la inmovilidad refleja una medida de desesperación conductual (Yankelevitch-Yahav et al., 2015). Sin embargo, es importante considerar que la exposición repetida a esta prueba conlleva a resultados inexactos (Cryan y Holmes, 2005). En este proyecto, los animales fueron sometidos a la prueba en 3 ocasiones; factor que podría ser responsable de la ausencia de diferencias significativas entre grupos. Y si bien las investigaciones previas en PSD que han utilizado tanto el modelo de MCAO en combinación con CMS (Balkaya et al., 2018; Hiuling et al., 2018) y el modelo de endotelina-1 (Vahid-Ansari et al., 2016) muestran un mayor tiempo de inmovilidad en los grupos lesionados, el modelo de lesión fototrombótica no condujo a estos mismos resultados.



Finalmente, es importante considerar que las diferencias obtenidas en las pruebas conductuales podrían estar relacionadas con la ubicación de la lesión (Shanina et al., 2006; Kolb et al., 2010). Pues si bien múltiples estudios asocian las lesiones del hemisferio izquierdo con la depresión post ictus (Espárrago et al., 2012), existen también informes que reportan que las lesiones del hemisferio derecho también están vinculadas con la PSD (Santos et al., 2009; Vahid-Ansari et al., 2016). Por lo que podría resultar importante lesionar de igual manera esta región y contrastar los resultados. Adicionalmente, es importante mencionar que aun cuando en investigaciones previas se había demostrado que las lesiones unilaterales en la corteza prefrontal medial propiciaban un fenotipo robusto de depresión post ictus, el hecho de que los eventos cerebrovasculares frontales sean poco frecuentes en humanos, limita su valor de traducción (Balkaya et al., 2018). No obstante, no deja de ser indispensable el seguir refinando o desarrollando modelos que permitan comprender mejor los factores que subyacen a la depresión post ictus.

## **Limitaciones y futuras investigaciones**

En la investigación con modelos animales, es de suma importancia ser consciente no sólo de las fortalezas que estos poseen; sino también de sus debilidades (Sommer, 2017).

En primer lugar, debe tenerse presente que existen múltiples razones por las cuales se presentan discrepancias entre los estudios experimentales y los clínicos. Como lo son el hecho de que en los modelos de EVC sea posible tener un control de las variables que puedan influir en la extensión de la lesión, a diferencia de lo que ocurre con los humanos que sufren un evento cerebrovascular. Sin embargo, y pese a que la lesión fototrombótica permitió establecer un infarto cerebral focalizado, no se hizo uso de alguna técnica que permitiera evaluar el volumen del infarto. Elemento que resulta necesario debido a que la corteza peri-infarto se encuentra conectada a otras regiones cerebrales (Sommer, 2017). Para ello, se recomienda hacer uso de la tinción de Nissl (Prieto-Arribas et al., 2008).

Por otro lado, se sugiere que futuras investigaciones evalúen las similitudes y diferencias entre roedores machos y hembras, jóvenes y viejos, y de diferentes cepas (Schaar et al., 2010). Con el propósito de conocer si estos factores inciden en las características del infarto y/o en el desarrollo de la depresión post ictus.

Así mismo, debido a los resultados poco concretos en las pruebas conductuales, se recomienda evaluar otros parámetros que han sido asociados a la conducta similar a la depresión tras un evento cerebrovascular, como lo son el peso corporal (Zhang et al., 2012). Adicionalmente, se vuelve deseable el uso de biomarcadores de depresión. Tales como los niveles de monoaminas, citoquinas inflamatorias y hormonas del eje HPA (Carboni, 2013, Stepanichev et al., 2014; De la Tremblaye et al., 2016).

Por otro lado, considerando que los modelos experimentales que permiten estudiar la PSD deben

prestarse para probar no sólo las teorías neurobiológicas clásicas, sino también las novedosas (Kronenberg et al., 2014), se recomienda evaluar los niveles de BDNF (Boyko et al., 2013; Madinier et al., 2013; Su et al., 2016). Sobre todo, si se tiene en cuenta que la relación entre el desarrollo de depresión post ictus y una desregulación de este factor neurotrófico ha comenzado a estudiarse de manera considerable en los últimos años (Tablas 3 y 4).

### Tabla 3

#### *Implicación de BDNF en depresión*

<i>Hallazgo</i>	<i>Población</i>	<i>Referencias</i>
Decremento significativo de BDNF en el hipocampo y la corteza prefrontal	Víctimas de suicidio	Karege et al., 2005
Niveles séricos de BDNF significativamente más bajos	Pacientes con depresión	Karege et al., 2002 Li et al., 2014 Oglodek et al., 2016
La expresión de BDNF en la amígdala lateral disminuye tras la exposición a un modelo de depresión (CUMS)	Ratas Wistar	Zhang et al., 2014
El tratamiento con antidepresivos incrementa la expresión de BDNF	Pacientes con trastorno depresivo mayor	Chen et al., 2001 Gervasoni et al., 2005 Shimizu et al., 2003
El tratamiento con antidepresivos incrementa la	Ratas Sprague Dawley	Nibuya et al., 1995 Balu et al., 2008

expresión de BDNF en corteza frontal, hipocampo, y corteza piriforme	El tratamiento con antidepresivos incrementa la expresión de BDNF	Ratas Wistar	Zhang et al., 2014
La infusión bilateral de BDNF en el giro dentado produce un efecto antidepresivo	El tratamiento con BDNF incrementa el número de neuronas serotoninérgicas	Ratas Sprague Dawley	Shirayama et al., 2002
			Rumajogee et al., 2005

**Tabla 4**

*Implicación de BDNF en depresión post ictus*

<i>Hallazgo</i>	<i>Población</i>	<i>Referencias</i>
Decremento significativo de BDNF en el hipocampo y la corteza prefrontal	Víctimas de suicidio	Karege et al., 2005
Las concentraciones séricas de BDNF disminuyen	Pacientes con depresión post ictus	Yang et al., 2011 Zhou et al., 2011
Disminución de BDNF en hipocampo y corteza prefrontal	Ratas Sprague Dawley	Zhang et al., 2012 Chen et al., 2015

En relación con lo anterior, es importante mencionar que el uso de la técnica de lesión por fototrombótica sería de gran utilidad para el estudio de BDNF en la depresión post ictus. Ya que se le ha descrito (Uzdensky, 2017) como un modelo adecuado para estudios celulares y moleculares de plasticidad cortical.

## **Conclusión**

La elevada incidencia de la enfermedad vascular cerebral evidencia la necesidad de desarrollar investigaciones que permitan reducir el impacto de sus secuelas mejorando así la calidad de vida de los sobrevivientes. En el caso de la depresión post ictus, se ha destacado la importancia de los estudios preclínicos. Sin embargo, debido a que los modelos que existen actualmente presentan diversas desventajas, se requiere que se sigan desarrollando nuevos modelos. Si bien a lo largo de este trabajo se propuso que la lesión fototrombótica podía resultar adecuada para el estudio de la PDS debido a las ventajas señaladas por la teoría, los resultados obtenidos en las pruebas conductuales no son lo suficientemente concisos como para concluir si se trata o no de una herramienta adecuada para este tipo de investigaciones. Por lo que se sugiere hacer uso de otras técnicas complementarias que permitan conocer si el fenotipo de conducta similar a la depresión está o no presente.

## Referencias

- American Psychiatric Association [APA] (2014). Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. 5ª Edición (DSM-V). Editorial Médica Panamericana.
- Anastasiades, P. G., y Carter, A. G. (2021). Circuit organization of the rodent medial prefrontal cortex. *Trends in neurosciences*, 44(7), 550–563.  
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.03.006>
- Arauz, A. y Ruíz-Franco, A. (2012). Enfermedad Vascolar Cerebral. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 55, 3, 11-21.
- Ávila, M., Ordoñez, A. y Ramírez, H. (2012). Enfermedad vascular cerebral: incidencia y factores de riesgo en el Hospital General La Perla. *Medicina Interna de México*, 28(4), 342-344.
- Backhouse E., McHutchison, C, Cvorov, V., Shenkin, S. y Wardlaw, J. (2017). Early life risk factors for cerebrovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 88(10), 976-984. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003687>.
- Balkaya, M., Trueman, R., Boltze, J., Corbett, D., y Jolkkonen, J. (2018). Behavioral outcome measures to improve experimental stroke research. *Behavioural brain research*, 352, 161–171. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.07.039>
- Balu, D., Hoshaw, B., Malberg, J., Rosenzweig-Lipson, S., Schechter, L. y Lucki, I. (2008). Differential regulation of central BDNF protein levels by antidepressant and nonantidepressant drug treatments. *Brain Research*, 1211, 37-43.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.03.023>.
- Blanco, L., Lorigados, L., Fernández, C., Serrano, T., Pavón, N., y Francis, L. (2010).

- Aplicación del test de la barra transversal modificado para evaluar ratas hemiparkinsonizadas. *Acta Biológica Colombiana*, 15(2), 189-201.
- Boyko, M., Kutz, R., Gruenbaum, B. F., Cohen, H., Kozlovsky, N., Gruenbaum, S. E., Shapira, Y., y Zlotnik, A. (2013). The influence of aging on poststroke depression using a rat model via middle cerebral artery occlusion. *Cognitive, affective y behavioral neuroscience*, 13(4), 847–859. <https://doi.org/10.3758/s13415-013-0177-3>
- Cantú-Brito, C., Ruiz-Sandoval, J., Chiquete, E., Arauz, A., León-Jiménez, C., Murillo-Bonilla, L., Villarreal-Careaga, J., Barinagarrementería, F., Fernández, J., Torres, B., Rodríguez-Leyva, I. y Rangel-Guerra, R. (2011). Factores de riesgo, causas y pronóstico de los tipos de enfermedad vascular cerebral en México: Estudio RENAMEVASC. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 12(5), 224-234.
- Carboni, L. (2013). Peripheral biomarkers in animal models of major depressive disorder. *Disease markers*, 35(1), 33–41. <https://doi.org/10.1155/2013/284543>
- Chandra, A., Stone, C., Du, X., Li, W., Huber, M. y Bremer, R. (2017). The cerebral circulation and cerebrovascular disease III: Stroke. *Brain Circulation*, 3, 66-77.
- Chen, B., Dowlatshahi, D., MacQueen, G., Wang, J. y Young, L. (2001). Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Society of Biological Psychiatry*, 50(4), 260-265. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01083-6](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01083-6)
- Chen, H., Zhang, N., Li, W., Fang, M., Zhang, H., Fang, Y., Ding, M., y Fu XY. (2015). Overexpression of brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus protects against post-stroke depression. *Neural Regeneration Research*, 10(9), 1427-1432. doi: 10.4103/1673-5374.165510.
- Coutts, S. B. (2017). Diagnosis and Management of Transient Ischemic Attack. *Continuum*,



- 23(1), 82–92. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000424>
- Cryan, J. y Holmes, A. (2005). The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(9), 775-90.  
<https://doi.org/10.1038/nrd1825>.
- De la Tremblaye, P. B., Linares, N. N., Schock, S., y Plamondon, H. (2016). Activation of CRHR1 receptors regulates social and depressive-like behaviors and expression of BDNF and TrkB in mesocorticolimbic regions following global cerebral ischemia. *Experimental neurology*, 284, 84–97. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.07.019>
- Diederich, K., Schmidt, A., Strecker, J., Schäbitz, W., Schilling, M. y Minnerup, J. (2014). Cortical photothrombotic infarcts impair the recall of previously acquired memories but spare the formation of new ones. *Stroke*, 45(2), 614-618.  
<https://doi:10.1161/STROKEAHA.113.001907>.
- Duman, R. (2005). Neurotrophic factors and regulation of mood: role of exercise, diet and metabolism. *Neurobiology of Aging*, 26(1), 88-93.  
<https://10.1016/j.neurobiolaging.2005.08.018>.
- Espárrago, G., Castilla-Guerra, L., Fernández, M., Ruiz, S. y Jiménez, M. (2012). Depresión post ictus: una actualización. *Neurología*, 30(1), 23-31.  
<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.06.008>.
- Ezema, C., Akusoba, P., Nweke, M., Uchewoke, C., Agono, J., y Usoro, G. (2019). Influence of Post-Stroke Depression on Functional Independence in Activities of Daily Living. *Ethiopian journal of health sciences*, 29(1), 841–846. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v29i1.5>
- Fioranelli, M., Rocchia, M. G., Przybyłek, B., & Garo, M. L. (2023). The Role of Brain-Derived

- Neurotrophic Factor (BDNF) in Depression and Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Life*, 13(10). <https://doi.org/10.3390/life13101967>
- Fluri, F., Malzahn, U., Homola, G. A., Schuhmann, M. K., Kleinschnitz, C., y Volkmann, J. (2017). Stimulation of the mesencephalic locomotor region for gait recovery after stroke. *Annals of neurology*, 82(5), 828–840. <https://doi.org/10.1002/ana.25086>
- GBD 2019 Stroke Collaborators (2019). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, 20(10), 795-820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
- Gervasoni, N., Aubry, J., Bondolfi, G., Osiek, C., Schwald, M., Bertschy, G. y Karege, F. (2005). Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode. *Neuropsychobiology*, 51(4), 234-238. <https://doi.org/10.1159/000085725>.
- González-Piña y Landinez-Martínez, (2016). Epidemiología, etiología y clasificación de la enfermedad vascular cerebral. *Archivos de Medicina (Manizales)*, 16(2), 495-507.
- Gruenbaum, B. F., Kutz, R., Zlotnik, A., y Boyko, M. (2020). Blood glutamate scavenging as a novel glutamate-based therapeutic approach for post-stroke depression. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 10, 1-14. <https://doi.org/10.1177/2045125320903951>
- Happ, D., Wegener, G. y Tasker, R. (2020). Effect of ischemic lesions in medial prefrontal cortex and nucleus accumbens on affective behavior in rats. *Behavioural Brain Research*, 378. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112234>.
- Hiuling, X., Tang, Q., Zhang, W., Li, Q., Sun, X., Zhao, R., Ma, C., Liu, H., Gao, Y., y Han,

- F. (2018). Yi-nao-jie-yu Prescription Exerts a Positive Effect on Neurogenesis by Regulating Notch Signals in the Hippocampus of Post-stroke Depression Rats. *Frontiers in psychiatry*, 9, 483. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00483>
- Hong, M., Kim, M., Kim, T., Park, S., Kim, M., Park, Y., Sung, Y. y Shin, M. (2020). Treadmill Exercise Improves Motor Function and Short-term Memory by Enhancing Synaptic Plasticity and Neurogenesis in Photothrombotic Stroke Mice. *International Neuropsychology Journal*, 24, S28-38. <https://doi.org/10.5213/inj.2040158.079>.
- Ifergane, G., Boyko, M., Frank, D., Shiyntum, H., Grinshpun, J., Kuts, R., Geva, A., Kaplan, Z., Zeldetz, V. y Cohen, H. (2018). Biological and Behavioral Patterns of Post-Stroke Depression in Rats. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 45(4), 451-461. <https://doi.org/10.1017/cjn.2017.302>.
- Instituto Mexicano del Seguro Social [IMSS] (26 de noviembre de 2015). Enfermedad Vasular Cerebral. Recuperado el 14 de junio de 2022 de <http://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/enfermedad-vascular-cerebral#:~:text=Se%20conoce%20como%20enfermedad%20vascular,2%20subtipos%3A%20isqu%C3%A9mica%20y%20hemorr%C3%A1gica>.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía [INEGI] (2023). Estadísticas de defunciones registradas (EDR) 2022. <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2023/EDR/EDR2022.pdf>
- Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez [INNNMVS] (14 de marzo de 2018). Enfermedad Vasular Cerebral. Recuperado el 16 de junio de 2021 de <http://www.innn.salud.gob.mx/interna/medica/padecimientos/evascularcerebral.html>
- Jablonka, J., Burnat, K., Witte, O. y Kossut, M. (2010). Remapping of the somatosensory cortex

- after a photothrombotic stroke: dynamics of the compensatory reorganization. *Neuroscience*, 165(1). 90-100. <https://doi.10.1016/j.neuroscience.2009.09.074>.
- Jablonka J., Witte, O. y Kossut, M. (2007). Photothrombotic infarct impairs experience-dependent plasticity in neighboring cortex. *NeuroReport*, 18(2), 165-169. <https://doi:10.1097/WNR.0b013e328010feff>.
- Jie, L., Yan-Dong, Z., Jun-Wei, Z., Xiao-Yan, C., Ruo-Dan, W. y Sai-Yu, C. (2014). Serum Brain-derived neurotrophic factor levels in post-stroke depression. *Journal of Affective Disorders*, 168, 373-379. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.07.011>
- Karege, F., Perret, G., Bondolfi, G., Schwald, M., Bertschy, G. y Aubry, J. (2002). Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Research*, 109(2):143-148. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(02\)00005-7](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(02)00005-7).
- Karege, F., Vaudan, G., Schwald, M., Perroud, N. y 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>.
- Kolb, B., Teskey, G. y Gibb, R. (2010). Factors influencing cerebral plasticity in the normal and injured brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, 204(4), 1-10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00204>.
- Korostynski, M., Hoinkis, D., Piechota, M., Golda, S., Pera, J., Slowik, A., y Dziedzic, T. (2021). Toll-like receptor 4-mediated cytokine synthesis and post-stroke depressive symptoms. *Translational psychiatry*, 11(1), 246. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01359-x>
- Kronenberg, G., Gertz, K., Heinz, A. y Endres, M. (2014). Of mice and men: modelling post-

- stroke depression experimentally. *British Journal of Pharmacology*, 171(20), 4673-4689.  
<https://doi.org/10.1111/bph.12775>.
- Labat-gest, V. y Tomasi, S. (2013). Photothrombotic Ischemia: A Minimally Invasive and Reproducible Photochemical Cortical Lesion Model for Mouse Stroke Studies. *Journal of Visualized Experiments*, 76, 1-6. <https://doi:10.3791/50370>
- Levy, M., Boulle, F., Steinbusch, H., Van den Hove, D., Kenis, G. y Lanfumey, L. (2018). Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology*, 235(8), 2195-2220. <https://10.1007/s00213-018-4950-4>.
- Li, J., Zhao, Y., Zeng, J., Chen, X., Wang, R. y Cheng, S. (2014). Serum Brain-derived neurotrophic factor levels in post-stroke depression. *Journal of Affective Disorders*, 168, 373-379. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.07.011>
- Livingston-Thomas, J. y Tasker, R. (2013). Animal models of post-ischemic forced use rehabilitation: methods, considerations, and limitations. *Experimental y translational stroke medicine*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/2040-7378-5-2>
- Loubinoux, I., Kronenberg, G., Endres, M., Schumann-Bard, P., Freret, T., Filipkowski, R. K., Kaczmarek, L., y Popa-Wagner, A. (2012). Post-stroke depression: mechanisms, translation and therapy. *Journal of cellular and molecular medicine*, 16(9), 1961–1969. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01555.x>
- Luong, T. N., Carlisle, H. J., Southwell, A., y Patterson, P. H. (2011). Assessment of motor balance and coordination in mice using the balance beam. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (49), 2376. <https://doi.org/10.3791/2376>
- Madinier, A., Bertrand, N., Rodier, M., Quirié, A., Mossiat, C., Prigent-Tessier, A., Marie, C., y

- Garnier, P. (2013). Ipsilateral versus contralateral spontaneous post-stroke neuroplastic changes: involvement of BDNF? *Neuroscience*, *231*, 169–181.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.11.054>
- Montes, M. (2018). Evento vascular cerebral y la presencia de secuelas discapacitantes. *Revista Mexicana de Medicina Física y Rehabilitación*, *30*.
- Müller, H., Hanumanthiah, K., Diederich, K., Schwab, S., Schäbitz, W. y Sommer, C. (2008). Brain-derived neurotrophic factor but not forced arm use improves long-term outcome after photothrombotic stroke and transiently upregulates binding densities of excitatory glutamate receptors in the rat brain. *Stroke*, *39*(3).1012-21.  
<https://doi:10.1161/STROKEAHA.107.495069>.
- Nibuya, M., Morinobu, S. y Duman, R. (1995). Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *The Journal of Neuroscience*, *15*(11):7539-7547. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-11-07539.1995>.
- Ogłodek, E., Just, M., Szromek, A. y Araszkiwicz, A. (2016). Melatonin and neurotrophins NT-3, BDNF, NGF in patients with varying levels of depression severity. *Pharmacological Reports*, *68*(5), 945-951. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.04.003>
- Organización Mundial de la Salud [OMS] (09 de diciembre de 2020). Las 10 principales causas de defunción. Recuperado el 01 de junio de 2022 de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Pae, C., Marks, D., Han, C., Patkar, A. y Steffens, D. (2008). Does neurotrophin-3 have a therapeutic implication in major depression? *International Journal of Neuroscience*, *118*(11), 1515-1522. <https://doi.org/10.1080/00207450802174589>.

- Paxinos, G., y Watson, C., (2013). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* (7ma ed.).  
<https://www.elsevier.com/books/the-rat-brain-in-stereotaxic-coordinates/paxinos/978-0-12-391949-6>
- Pei, C. D., Zhang, L. L., Fei, P. G., Gu, S. N., Li, W. Q., Mu, J. L., Wang, X. S., Wang, W. S., Zhang, X. Y., Zhang, Z. H., y Song, J. G. (2019). Upregulation of aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator 2 in the hippocampi of post-stroke depression rats. *Biomedical reports*, *11*(2), 51–58. <https://doi.org/10.3892/br.2019.1225>
- Pietra-Pedroso, V., Cruz de Souza, L., Brunoni, A.R. y Texeira, A. (2015). Post stroke depression: clinics, etiopathogenesis and therapeutics. *Archives of Clinical Psychiatry*, *42*(1), 18-24. <https://doi.org/10.1590/0101-60830000000041>
- Pittenger, C. y Duman, R. (2008). Stress, Depression, and Neuroplasticity: A Convergence of Mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, *33*, 88–109.  
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301574>
- Prieto-Arribas, R., Moreno-Gutierrez, A., Simal-Hernández, P., Pascual-Garvi, J., Matías-Guiu, J., Roda, J. y Barcia-Albacar, J. (2008). Modelos experimentales de isquemia cerebral. *Revista de Neurología*, *47*(8), 414-426. <https://doi.org/10.33588/rn.4708.2008233>
- Ramos-Languren, L. E., Avila-Luna, A., García-Díaz, G., Rodríguez-Labrada, R., Vázquez-Mojena, Y., Parra-Cid, C., Montes, S., Bueno-Nava, A., y González-Piña, R. (2021). Glutamate, Glutamine, GABA and Oxidative Products in the Pons Following Cortical Injury and Their Role in Motor Functional Recovery. *Neurochemical research*, *46*(12), 3179–3189. <https://doi.org/10.1007/s11064-021-03417-8>
- Robinson, R. y Jorge, R. (2016). Post-Stroke Depression: A Review. *The American Journal of Psychiatry*, *173*(3), 221-31. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15030363>.

- Ruan, J., y Yao, Y. (2020). Behavioral tests in rodent models of stroke. *Brain hemorrhages*, 1(4), 171–184. <https://doi.org/10.1016/j.heest.2020.09.001>
- Rumajogee, P., Vergé, D., Darmon, M., Brisorgueil, M., Hamon, M. y Miquel, M. (2005). Rapid Up-Regulation of the Neuronal Serotonergic Phenotype by Brain Derived Neurotrophic Factor and Cyclic Adenosine Monophosphate: Relations With Raphe Astrocytes. *Journal of Neuroscience Research*, 81, 481–487. <https://doi.org/10.1002/jnr.20572>.
- Santos, M., Kövari, E., Gold, G., Bozikas, V., Hof, P., Bouras, C., y Giannakopoulos, P. (2009). The neuroanatomical model of post-stroke depression: towards a change of focus? *Journal of the neurological sciences*, 283(1-2), 158–162. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.02.334>
- Schaar, K., Brenneman, M. y Savitz, S. (2010). Functional assessments in the rodent stroke model. *Experimental y Translational Stroke Medicine*, 2(1). <https://doi.org/10.1186/2040-7378-2-13>.
- Schmidt, A., Diederich, K., Strecker, J., Geng, B., Hoppen, M., Duning, T., Schäbitz, W. y Minnerup, J. (2005). Progressive cognitive deficits in a mouse model of recurrent photothrombotic stroke. *Stroke*, 46(4), 1127-1131. <https://doi:10.1161/STROKEAHA.115.008905>.
- Shanina, E., Schallert, T., Witte, O. y Redecker, C. (2006). Behavioral recovery from unilateral photothrombotic infarcts of the forelimb sensorimotor cortex in rats: role of the contralateral cortex. *Neuroscience*, 139(4), 1495-1506. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.01.016>.
- Shao, B., Zhou, Y. L., Wang, H., y Lin, Y. S. (2015). The role of calcitonin gene-related peptide



- in post-stroke depression in chronic mild stress-treated ischemic rats. *Physiology y behavior*, 139, 224–230. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.11.049>
- Sheldrick, A., Camara, S., Ilieva, M., Riederer, P. y Michel, T. (2017). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin 3 (NT3) levels in post-mortem brain tissue from patients with depression compared to healthy individuals - a proof of concept study. *European Psychiatry*, 46, 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.06.009>.
- Shi, X., Bai, H., Wang, J., Wang, J., Huang, L., He, M., Zheng, X., Duan, Z., Chen, D., Zhang, J., Chen, X. y Wang, J. (2021). Behavioral Assessment of Sensory, Motor, Emotion, and Cognition in Rodent Models of Intracerebral Hemorrhage. *Frontiers in Neurology*, 12, 1-17. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.66751>
- Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., Koike, K., Komatsu, N., Kumakiri, C., Nakazato, M., Watanabe, H., Shinoda, N., Okada, S. y Iyo, M. (2003). Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Society of Biological Psychiatry*, 54(1), 70-55. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00181-1](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00181-1).
- Shirayama Y., Chen, A., Nakagawa, S., Russell, D., Duman, R. (2002). Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *The Journal of Neuroscience*, 22(8):3251-3261. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-08-03251.2002>
- Silva de Miranda, A., De Barros, J., y Teixeira, A. (2020). Is neurotrophin-3 (NT-3): a potential therapeutic target for depression and anxiety? *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 24(12), 1225-1238. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1846720>.
- Sommer, C. (2017). Ischemic stroke: experimental models and reality. *Acta Neuropathologica*,

- 133(2), 245-261. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1667-0>
- Stepanichev, M., Dygalo, N., Grigoryan, G., Shishkina, G. y Gulyaeva, N. (2014). Rodent models of depression: neurotrophic and neuroinflammatory biomarkers. *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2014/932757>.
- Su, Q., Cheng, Y., Jin, K., Cheng, J., Lin, Y., Lin, Z., Wang, L., y Shao, B. (2016). Estrogen therapy increases BDNF expression and improves post-stroke depression in ovariectomy-treated rats. *Experimental and therapeutic medicine*, 12(3), 1843–1848. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3531>
- Thomas W. B. (1996). Cerebrovascular disease. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 26(4), 925–943.
- Thrift, A., Howard, G., Cadilhac, D., Howard, V., Rothwell, P., Thayabaranathan, T., Feigin, V., Norrving, B. y Donna, G. (2017). Global stroke statistics: An update of mortality data from countries using a broad code of “cerebrovascular diseases”. *International Journal of Stroke*, 1–6. <https://doi.org/10.1177/1747493017730782>
- Uzdensky, A. (2017). Photothrombotic Stroke as a Model of Ischemic Stroke. *Translational Stroke Research*, 9(5), 437-451. <https://doi.org/10.1007/s12975-017-0593-8>
- Vahid-Ansari, F., Lagace, D. y Albert P. (2016). Persistent post-stroke depression in mice following unilateral medial prefrontal cortical stroke. *Translational Psychiatry*, 6(8), 1-11. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.124>.
- Valadez-Roque, G., Martín del Campo-Arias, S. y Hernández-Arenas, C. (2017). Estado psicológico y físico relacionado con estilos de afrontamiento en cuidadores primarios informales de pacientes con EVC. *Investigación en discapacidad*, 6(1), 3-11.
- Vázquez-Vélez, S. y Paz-Rodríguez, F. (2011). Afrontamiento y calidad de vida en la diada

- paciente-cuidador ante un evento vascular cerebral (EVC). *Archivos de Neurociencias*, 16, 129-133.
- Villa, R., Ferrari, F., y Moretti, A. (2018). Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacology y Therapeutics*, 184, 131-144.  
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.11.005>.
- Villanueva, J. (2004). Enfermedad vascular cerebral: factores de riesgo y prevención secundaria. *Anales de Medicina Interna*, 21, 159-160.
- Wang, S. H., Zhang, Z. J., Guo, Y. J., Zhou, H., Teng, G. J., y Chen, B. A. (2009). Anhedonia and activity deficits in rats: impact of post-stroke depression. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 23(3), 295–304.  
<https://doi.org/10.1177/0269881108089814>
- Watson, B., Dietrich, W., Busto, R., Wachtel, M. y Ginsberg, M. (1985). Induction of Reproducible Brain Infarction by Photochemically Initiated Thrombosis. *Annals of Neurology*, 17(5), 497-504. <https://doi:10.1002/ana.410170513>.
- Weber, R., Grönnert, L., Mulders, G., Maurer, M., Tackenberg, C., Schwab, M. y Rust, R. (2020). Characterization of the Blood Brain Barrier Disruption in the Photothrombotic Stroke Model. *Frontiers in Physiology*, 11, 1-10.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.586226>
- Wei, N., Yong, W., Li, X., Zhou, Y., Deng, M., Zhu, H. y Jin, H. (2015). Post-stroke depression and lesion location: a systematic review. *Journal of Neurology*, 262(1), 81-90.  
<https://doi.org/10.1007/s00415-014-7534-1>.
- Wu, C., Zhang, J. y Chen, Y. (2015). Study on the behavioral changes of a post-stroke

- depression rat model. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 10(1), 159-163.  
<https://doi.org/10.3892/etm.2015.2450>.
- Yankelevitch-Yahav, R., Franko, M., Huly, A., y Doron, R. (2015). The forced swim test as a model of depressive-like behavior. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (97), 52587.  
<https://doi.org/10.3791/52587>
- Yang, L., Zhang, Z., Sun, D., Xu, Z., Yuan, Y., Zhang, X. y Li, L. (2011). Low serum BDNF may indicate the development of PSD in patients with acute ischemic stroke. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(5), 495-502.  
<https://doi.org/10.1002/gps.2552>.
- Zhang, E. y Liao, P. (2020). Brain-derived neurotrophic factor and post-stroke depression. *Journal of Neuroscience Research*, 98(3), 537-548. <https://doi.org/10.1002/jnr.24510>.
- Zhang, L., Luo, J., Zhang, M., Yao, W., Ma, X., y Yu, S. Y. (2014). Effects of curcumin on chronic, unpredictable, mild, stress-induced depressive-like behaviour and structural plasticity in the lateral amygdala of rats. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 17(5), 793–806. <https://doi.org/10.1017/S1461145713001661>
- Zhang, Z., Wu, L., Song, J. y Li, W. (2012). Correlations between cognitive impairment and brain-derived neurotrophic factor expression in the hippocampus of post-stroke depression rats. *Molecular Medicine Reports*, 6(4), 889-93.  
<https://doi.org/10.3892/mmr.2012.1009>.
- Zhou, Z., Lu, T., Xu, G., Yue, X., Zhu, W., Ma, M., Liu, W., Zhu, S. y Liu, X. (2011). Decreased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is associated with post-stroke depression but not with BDNF gene Val66Met polymorphism. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 49(2), 185-189. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.039>.

Zhou, L., Wang, T., Yu, Y., Li, M., Sun, X., Song, W., Wang, Y., Zhang, C., y Fu, F. (2022). The etiology of poststroke-depression: a hypothesis involving HPA axis. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 151, 113146.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113146>

## Anexos

### Anexo 1

*Inducción de infarto cerebral en corteza prefrontal medial izquierda mediante fototrombosis*



### Anexo 2

*Cerebros en las distintas condiciones de estandarización*

