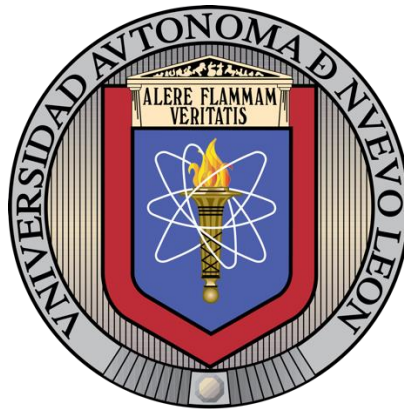


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA
SUBDIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



EL ROL DE LA ACUPUNTURA EN EL
MANEJO DE LA DEPRESIÓN. UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA

Por:

DRA. MARÍA FERNANDA NÚÑEZ RODRÍGUEZ

Como requisito parcial para obtener el Grado de Maestría en Medicina
Tradicional China con Orientación en Acupuntura y Moxibustión

Agosto 2021 Monterrey, Nuevo León

“EL ROL DE LA ACUPUNTURA EN EL MANEJO DE LA DEPRESIÓN.
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”



Dra. Beatriz Eugenia Chávez Luevanos

Director de Producto Terminal



Dra. Laura Alvarado Leyva

Codirector de Producto Terminal



Dr. Julio César Delgadillo González

Coordinación del Programa



Dr. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

Gracias a ti Dios por guiarme por este camino nuevo y forjado por mis propios esfuerzos, por darme la fortaleza de seguir adelante ante cualquier adversidad y tener la fe en mí misma. A toda mi familia, mis amigos y mis maestros por apoyarme, sus consejos, palabras de aliento que fueron la energía seguir impulsando este sueño.

AGRADECIMIENTOS

A mi padre Fernando por apoyarme en mis sueños, mi madre por siempre tener una comida rica y palabras de aliento para darme las fuerzas, mis hermanas Brenda y Vanessa por darme el impulso de buscar mi propio destino, mis sobrinos por brindarme una sonrisa y risas en momentos necesarios.

A querida amiga Mariela por escucharme y darme la fuerza de seguir adelante, Deyanira por darme la oportunidad de aplicar mis conocimientos y que pudiera creer en mí misma, Marisol por ayudarme con mi estrés y darme el enfoque para canalizar las situaciones difíciles.

A mis compañeras de maestría Dayana y Raquel por haber estado conmigo, su apoyo y consejos, sin ellas no habría sobrellevado esta maestría durante esta pandemia y buscar siempre soluciones entre nosotras para continuar hasta el final.

A mis maestros, Dr. Julio César Delgadillo González y Dra. Laura Alvarado Leyva por compartir todo su conocimiento, consejos, sabiduría durante esta maestría.

TABLA DE CONTENIDO

1.	<i>RESUMEN:</i>	1
2.	<i>INTRODUCCIÓN:</i>	2
	Marco teórico occidental	2
	Marco teórico oriental	9
3.	<i>METODOLOGÍA:</i>	12
	Estrategia de búsqueda	12
	Criterios de inclusión y exclusión	13
4.	<i>RESULTADOS:</i>	14
	Evaluación riesgo de sesgo:	24
5.	<i>DISCUSIÓN:</i>	26
6.	<i>CONCLUSIÓN:</i>	28
7.	<i>CRONOGRAMA:</i>	29
8.	<i>REFERENCIAS:</i>	30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de PRISMA.....	14
Figura 2. Riesgo de sesgo.....	25

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud relacionados (ICD- 10).....	7
Tabla 2. Medicamentos farmacológicos antidepresivos ISRS.....	15
Tabla 3. Características y resultados del análisis de los estudios incluidos.....	17
Tabla 4. Puntos acupuntura utilizados.....	22

NOMENCLATURA

ACTH	Hormona adrenocorticotropa
ATC	Antidepresivos tricíclicos
BDI	Inventario de depresión de Beck
CCMD	Clasificación China de Trastornos Mentales
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
DMS	Manual de Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales
EA	Electroacupuntura
EHH	Eje hipotálamo- hipófisis
GC	Glucocorticoides
HAMD	Escala de calificación de depresión de Hamilton
ICD	Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud
IMAO	Inhibidores de monoaminoxidasa
IL-1b	Interleucina- 1 beta
IL-2	Interleucina-2
IL-6	Interleucina-6
MA	Acupuntura manual
MADRS	Escala de depresión Montgomery-Åsberg
MTC	Medicina Tradicional China
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
IRSN	Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina
PCR	Proteína C reactiva
PHQ-9	Cuestionario sobre la Salud del Paciente
PRISMA-A	Elementos de Informe Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis de Acupuntura
PROSPERO	Registro prospectivo internacional de revisiones sistemáticas
RDC	Criterios Diagnósticos de Investigación
SDS	Escala de depresión de autoevaluación
SERS	Escala de calificación de efectos secundarios

TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
5-HT	Receptor de serotonina

1. RESUMEN:

Introducción: La depresión es una afección prevalente que requiere de un manejo multidisciplinario, los pacientes con este diagnóstico, además del uso de tratamiento farmacológico, han optado por otras terapias complementarias en búsqueda de mejores resultados siendo la acupuntura una de las utilizadas en los últimos años. **Objetivo:** identificar la eficacia y seguridad de la acupuntura en el manejo de los síntomas de la depresión como terapia complementaria mediante una revisión sistemática utilizando como guía The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Acupuncture (PRISMA-A). **Metodología:** se formuló la pregunta para definir los criterios de selección para posteriormente buscar artículos entre el periodo 2011- Marzo 2021 en las bases de datos PubMed, Web of Science (WOS), Springer, Science Direct, Lilacs y Wiley. Se utilizó el programa Mendeley para recabar los datos y sintetizar los datos. **Resultados:** Se identificaron 2304 artículos a través de las bases de datos y se eligieron 47 estudios, de los cuales solo 5 cumplieron con los criterios de elegibilidad y calidad metodológica realizados en China con un total de 914 pacientes con edades entre 18 a 73 años cumplieron los criterios, se mostró que el tratamiento farmacológico antidepresivo adicional con MA como con EA produjeron una reducción significativamente mayor en las puntuaciones en HAMD-17 en comparación con ISRS solo en la semana 1 hasta la semana 6 ($P = 0,000$) y muestra una disminución estadística importante en la puntuación media de HAMD para el grupo MA + ISRS con una reducción de 17 puntuaciones

totales ($p < 0,05$) después de 6 semanas. puede mejorar la 5-HT sérica y regular el equilibrio de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, así como mejorar los metabolitos del hipocampo en pacientes con depresión. Discusión: varios artículos se encontraban en otros idiomas, sin disponibilidad o incompletos, no se cumplían el criterio de inclusión de la combinación de acupuntura con tratamiento antidepresivo, falta mejorar la calidad en el cegamiento de participantes y personal para evitar un alto sesgo. Conclusiones: Existe eficacia y seguridad en el uso de la acupuntura como tratamiento complementario en pacientes con depresión demuestra tener un impacto clínico significativo, ayuda a disminuir los efectos secundarios de los antidepresivos ISRS, mostrar cambios a partir de la primera semana por lo que se puede sugerir que ocupe un papel más rutinario dentro de la clínica para los pacientes con depresión.

2. INTRODUCCIÓN:

Marco teórico occidental

La depresión es un trastorno mental frecuente, que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio, falta de concentración por al menos dos semanas, e incluso puede conducir al suicidio. (APA, 2017). Aproximadamente afecta a más de 300 millones de personas y en el 2021 será una de las principales causas de discapacidad en el mundo. La depresión puede ocurrir a cualquier edad, pero a menudo comienza en la adolescencia o a principios de la adultez temprana, entre los 20 y los 35 años de

edad (WHO, 2020). En México acorde datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) del 2017 se indica que la depresión en México ocurre con mayor frecuencia en las mujeres (35.4%) que en los hombres (25.3%), (INEGI, 2017). La depresión ser crónica o recurrente, dificulta las actividades cotidianas, escolares y laborales; Puede afectar la capacidad para afrontar la vida diaria, disminuye la calidad de vida de los enfermos y compromete la sobrevivencia de pacientes con enfermedades crónicas (Mora, Gutiérrez, Quintanar, & Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, 2015).

Se han descubierto diferentes mecanismos biológicos que se involucran en la fisiopatología de la depresión, tales como inflamación, eje hipotálamo - hipófisis (EHH), crecimiento neurotrófico, disminución de la vitamina D y anormalidades estructurales de la sustancia gris y blanca (Kaltenboeck & Harmer, 2018). Estos mecanismos participan en la etiología y progresión de la enfermedad, y dependen de las experiencias que involucren los factores psicosociales, de personalidad, conductuales y las condiciones somáticas (Kaltenboeck & Harmer, 2018), (Verduijn et al., 2015). Los trastornos depresivos también se han asociado con anormalidades en el sistema inmune, especialmente un aumento en los niveles de biomarcadores inflamatorios tales como interleucina-6 (IL-6) e interleucina -1 beta (IL-1b), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), receptores de interleucina-2 solubles (IL-2), proteínas de fase aguda, incluidas la proteína C reactiva (PCR), la haptoglobina, ciclooxigenasa-2, prostaglandinas- E2 y elevados niveles de peroxidación lipídica. Se ha mostrado que la indoleamina 2,3-dioxigenasa, una enzima metabolizadora de

triptófano causa una reducción en la síntesis y liberación de serotonina y una mayor producción de el metabolito potencialmente neurotóxico ácido quinolínico. Toda esta disfunción inflamatoria altera el metabolismo de los neurotransmisores, la función neuroendocrina y la plasticidad sináptica (Kaltenboeck & Harmer, 2018).

En los pacientes con depresión se muestra una alteración del EHH. Se presenta una la hiperactividad del EHH que libera la hormona liberadora de corticotropina (CRH) del núcleo paraventricular del hipotálamo, proporcionando una mayor respuesta fisiológica al estrés, lo que estimula la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) de la hipófisis, se da la liberación de glucocorticoides (GC) desde la corteza de la glándula suprarrenal hacia la circulación sanguínea; Los GC se unen con mayor afinidad a los receptores minerolocorticoides (RM) y se disminuye los enlaces con los receptores GC del cerebro. La alteración de los receptores provoca un efecto negativo de retroalimentación en el grado de activación del EHH; Si la exposición a GC es crónica se presenta una reducción del volumen del hipocampo y alteraciones cognitivas (Kaltenboeck & Harmer, 2018), (Lang & Borgwardt, 2013). Se ha demostrado que el factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC) regula la plasticidad sináptica en las redes neuronales y su disminución se asocia a ansiedad, riesgo a depresión, inestabilidad emocional y alteración en la neurotransmisión serotoninérgica (Horowitz, S, 2009). La vitamina D y sus metabolitos protegen la integridad de las neuronas a través de la regulación positiva de los factores neurotróficos presentes en el hipocampo y la neocorteza

cerebral, controlan las vías inflamatorias que producen citocinas proinflamatorias. Sin embargo, una disminución de esta vitamina puede asociarse a la presencia y gravedad de trastornos depresivos (Mora, Gutiérrez, Quintanar, & Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, 2015), (OMS 2019). Desde una perspectiva anatómica, la depresión se asocia con anomalías estructurales ,tanto en materia gris y blanca, creando una disfunción en la vía límbico-cortico-estriato-pálido-talámico. Las anomalías de la sustancia gris asociadas con la depresión son la disminución de los volúmenes del hipocampo, la corteza prefrontal, la corteza orbitofrontal, la corteza cingulada anterior y las estructuras de los ganglios basales. Mientras que en la sustancia blanca presenta lesiones que interrumpen las proyecciones límbicas en la corteza frontal que están involucradas en la regulación del estado de ánimo; Se ha comprobado que los altos niveles de lesiones de la sustancia blanca se asocian con un inicio tardío de la depresión de mayor gravedad clínica, con peor resultado clínico y síntomas clínicos específicos, (Kaltenboeck & Harmer, 2018), (Verduijn et al., 2015).

Los criterios diagnósticos usados principalmente para la depresión, en la clínica y en la investigación, son el Manual de Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DMS-V), los de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (ICD). El DMS-V debe contar con los siguientes criterios (APA, 2017) :

- A. Cinco o más de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio de

funcionamiento previo; los que se presentan más frecuentemente son el estado de ánimo depresivo y pérdida de interés o de placer.

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

- B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.
- D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.
- E. Nunca ha habido un episodio maniaco o hipomaniaco.

En la ICD clasifica la depresión dentro del apartado de los trastornos del humor o afectivos de F30 a F39 (OMS, 2019). En el apartado categórico de F32 contiene episodio depresivo que se subdivide acorde la tabla 1; En F33 se incluye el trastorno depresivo recurrente.

Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud relacionados (ICD) F30-F39 Trastornos de humor
F32.0 Episodio depresivo leve
F32.1 Episodio depresivo moderado
F32.2 Episodio depresivo grave sin síntomas
F32.3 Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos
F32.8 Otros episodios depresivos
F32.9 Episodio depresivo, no especificado

Tabla 1. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud relacionados (ICD) Versión 10.

En cualquiera de los casos, el episodio depresivo debe tener una duración de al menos dos semanas, el episodio no debe ser atribuible a abuso de sustancias psicoactivas trastorno mental orgánico y siempre deben estar presentes como mínimo dos de los tres síntomas considerados típicos de la depresión (OMS, 2019):

- Pérdida importante de interés o capacidad de disfrutar de actividades que normalmente era placenteras
- Ausencia de reacciones emocionales ante acontecimientos que habitualmente provocan una respuesta.
- Despertarse por la mañana dos o más horas antes de lo habitual
- Empeoramiento matutino del humor depresivo
- Presencia de entecimiento motor ó agitación
- Pérdida marcada del apetito
- Pérdida de peso de al menos 5% en el último mes
- Notable disminución del interés sexual

Aunque es uno de los trastornos psiquiátricos más comunes en adultos en atención primaria solamente un 17.7% de la población recibe tratamiento, retrasan mucho la búsqueda de ayuda ó no recibe la asistencia adecuada (Mora,

Gutiérrez, Quintanar, & Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, 2015). En la atención primaria, las pautas sugieren que la depresión se maneja principalmente con antidepresivos tales como: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (FDA, 2017).

Además, se recomienda utilizar diferentes intervenciones psicológicas como las terapias cognitivo-conductuales, terapia interpersonal, psicoterapia y el asesoramiento. Cuando los pacientes no responden a una única modalidad, se recomiendan tratamientos farmacológicos y / o psicológicos complementarios o combinados. Sin embargo, alrededor del 70% puede permanecer sin respuesta o parcialmente con respuesta al tratamiento, presentar efectos secundarios adversos de los medicamentos, recaídas, reacciones de abstinencia, provocando una obstaculización al uso clínico de antidepresivos creando una limitación de los tratamientos convencionales (Mora, Gutiérrez, Quintanar, & Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, 2015), (Y. Zhang, 2020). Por lo cual los pacientes con este diagnóstico suelen buscar la medicina complementaria y alternativa, tal como la acupuntura, usándose cada vez con mayor frecuencia ya sea como complemento o reemplazo de las terapias convencionales (Y. Zhang, 2020).

Marco teórico oriental

La acupuntura es una de las terapias más importantes de la medicina tradicional china (MTC) e históricamente se ha utilizado para trastornos emocionales, psicológicos y espirituales. En la práctica clínica se ha reconocido

la acupuntura como una terapia complementaria alternativa para tratar los trastornos depresivos, proporciona una coordinación que ayuda a lograr el estado de equilibrio relativo de cuerpo y mente (Dávila Hernández, González González, Liangxiao, & Xin, 2016). La MTC se basa en el holismo donde cada parte integrante del cuerpo humano está conectada por medio de los órganos ó zang-fu, que se comunica a través del sistema de meridianos y colaterales para formar una estructura interconectada que no puede ser dividida. Las actividades físicas, emocionales y espirituales de un individuo son también dependientes entre sí y comparten una relación inseparable, (Xue-sheng, Z, 2014).

El diagnóstico en la MTC tiene como objetivo diferenciar los desequilibrios clínicos y fisiológicos subyacentes y el tratamiento dirigido individualmente para restaurar la adaptabilidad y optimizar la función; se debe sintetizar y analizar los síntomas y signos recopilados de la historia de la enfermedad y del examen físico para la diferenciación sindromática, así se podrán aplicar métodos terapéuticos para el padecimiento (Sudhakaran, 2014). Las emociones son estímulos mentales que influyen en nuestra vida diaria, el ser humano cuenta con 7 emociones principalmente: alegría, ira, preocupación, contemplación (pensamiento), tristeza (dolor), miedo y conmoción; Se consideran causa de enfermedad cuando son de duración crónica o muy intensas, y éstas ocupan ó perturban nuestra Mente ó Shen, provocando un desequilibrio de los órganos internos, Qi y Sangre lo que resulta en un trastorno mental. Por ejemplo, la ira excesiva daña el hígado, la alegría excesiva daña el corazón, el pensamiento excesivo daña el bazo, el dolor excesivo daña el pulmón y el miedo excesivo daña el riñón (Sudhakaran, 2014).

La depresión puede ser causada por estrés emocional (ira, tristeza, preocupación, culpa), dieta irregular, exceso laboral; se destaca por presentarse principalmente debido a síndromes de exceso como el estancamiento de Qi de Hígado el cual posteriormente se convierte en Calor, estancamiento de Qi con flema, flema-calor que amenaza la Mente; también puede presentarse por síndromes de deficiencia: preocupación que daña la mente, deficiencia de Corazón y Bazo, deficiencia de Yang de Corazón, deficiencia de Yin de Riñón y de Corazón, deficiencia de Yang de Riñón, (Maciocia, 2011). Los estudios fisiológicos actuales de la acupuntura sugieren que la acupuntura media las señales que controlan el intercambio de información a través de una red de canales interconectados, para restaurar la adaptabilidad y mantener el equilibrio. Los puntos de acupuntura pueden considerarse como nodos interconectados en esta red funcional, (Sudhakaran, 2014). Varios estudios experimentales en animales y humanos indican que la punción de acupuntura tiene efectos fisiológicos notables y cambios en el funcionamiento neural que está enlazado en la fisiopatología de los trastornos afectivos y también influye en los sistemas neuroendocrino e inmunológico regulando los niveles de serotonina, norepinefrina dopamina, endorfinas o glucocorticoides y estimulando o la respuesta hipotalámica y del hipocampo, (Kaltenboeck & Harmer, 2018). Se ha demostrado que la acupuntura como tratamiento de depresión tiene beneficios sin embargo falta explorar cual puede ser su efecto con diferentes medicamentos antidepresivos y los resultados clínicos que pueden mostrarse (Lang & Borgwardt, 2013).

Debido a lo descrito en la literatura médica y a que cada vez es más alta la prevalencia de la depresión a nivel mundial consideramos necesario realizar una revisión sistemática con el objetivo de determinar si la acupuntura es eficaz como tratamiento complementario en el síntoma de depresión con la finalidad de poder contar con un adyuvante que optimice el efecto de los antidepresivos así como la disminución de los efectos colaterales de éstos y verificar su seguridad. Para eso se utilizará el método The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Acupuncture (PRISMA-A).

3. METODOLOGÍA

Se formuló la pregunta de investigación: ¿Cuál es la eficacia de la acupuntura en el manejo de los síntomas de depresión como terapia complementaria? después se definieron los criterios de selección para realizar la búsqueda y la selección de los artículos. En la página del Registro prospectivo internacional de revisiones sistemáticas (PROSPERO) se encontró un protocolo de revisión sistemática similar registrado en el 2019, pero aún sin finalizar.

Estrategia de búsqueda

Se buscaron artículos dentro del periodo 2011- 2021 en las bases de datos PubMed, WOS (World of Science), Springer, Science Direct, Lilacs y Wiley. Como estrategia de búsqueda se incluyeron los descriptores DeCS y MeSH, además de los operadores booleanos AND, NOT en las bases de datos previamente mencionadas. Se utilizaron términos como “depression, depression therapy,

depressive disorder” combinados con “acupuncture, acupuncture therapy, acupuncture treatment”.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los artículos con los siguientes criterios: 1) los participantes de los estudios en humanos, 2) adultos mayores de 18 años en adelante 3) con diagnóstico clínico de depresión por el DSM-III, DSM-IV o DSM-V, o la ICD versión 9-10 o los Criterios diagnósticos de investigación (RDC), o la Clasificación China de trastornos mentales (CCMD-2 o CCMD-3) 4) El tratamiento de intervención incluyó acupuntura manual, electroacupuntura con tratamiento farmacológico antidepresivo, 5) se contará con medidas de resultados: Escala de calificación de depresión de Hamilton (HAMD), Escala de depresión de autoevaluación (SDS), Inventario de depresión de Beck (BDI), Cuestionario sobre la Salud del Paciente (PHQ-9), Escala de depresión Montgomery-Åsberg (MADRS) 6) artículos solo en inglés y español. Se eligieron estudios finalizados de cohortes, casos y controles, pilotos, experimentales, cuasi experimentales, estudios piloto. Se excluyeron los estudios con participantes diagnosticadas con depresión acompañado de otra enfermedad psiquiátrica: esquizofrenia, trastorno bipolar; depresión con enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson y Alzheimer, pacientes con este padecimiento con abuso de drogas u otras sustancias ilícitas; Cualquier otra terapia como moxibustión, uso de hierbas medicinales, masajes, hipnoterapia, musicoterapia; Los estudios de revisiones sistemáticas y meta-análisis quedaron excluidos. Se obtuvieron 2304 artículos en total de todas las

bases de datos, y se verificó la lectura de títulos y resúmenes para el primer filtro para los artículos que fueron seleccionados para el análisis crítico de los textos completos. El proceso de inclusión y exclusión de los artículos de esta revisión sistemática se muestra en la siguiente figura 1.

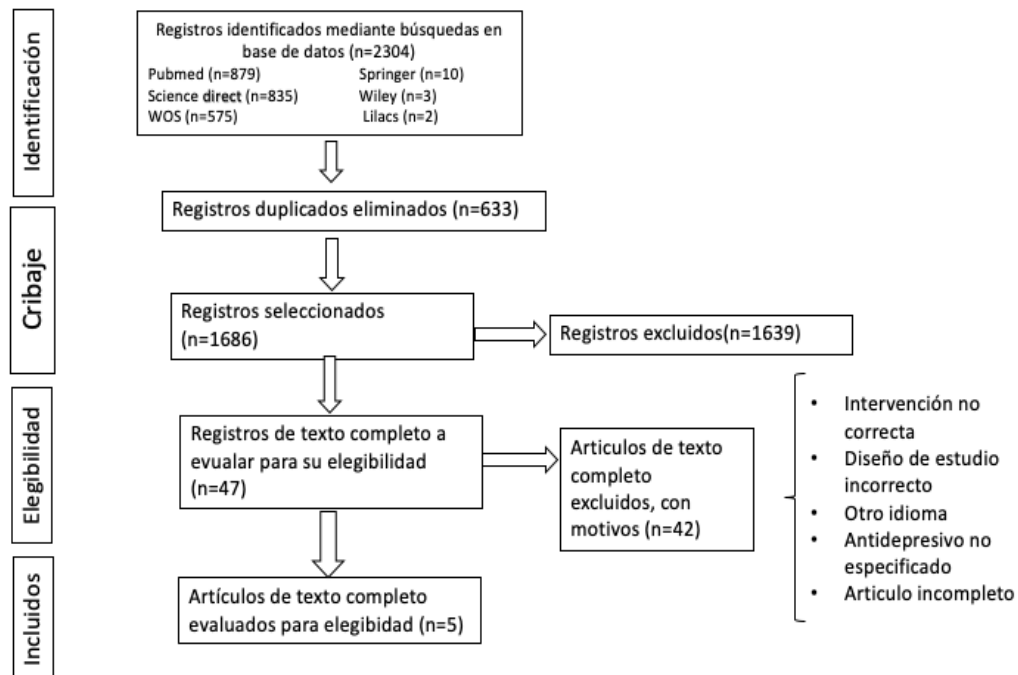


Figura 1. Diagrama de PRISMA

4. RESULTADOS

De los 5 estudios seleccionados fueron controlados aleatorizados realizados en China con un total de 914 pacientes con edades entre 18 a 73 años con diagnóstico de depresión según la ICD- 10, sin embargo en el estudio de Tianjun et al. (2015) utilizó la ICD-9; se usó la escala HAMD-17 con una puntuación de

al menos 17; en el estudio de Duan et al. (2011) se considero la HAMD-24 con puntuación mayor de 20 para depresión y Liu et al. (2015) consideró la además del ICD-10, la escala de MADRS que cumpliera con un puntaje mayor a 12 para cumplir los criterios de inclusión.

En cuanto al medicamento antidepressivo de selección en todos los grupos se utilizó diferentes tipos de ISRS que se describen en la tabla 2; el criterio a cumplir en tres estudios era que fuera primera vez en con el diagnóstico de depresión y sin tratamiento previo. Mismo se aplicó en estudio de Zhao et al, más otra opción de no haber tenido tratamiento farmacológico antidepressivo un mes previo; Liu et al (2015) sólo indicaba que los pacientes no deberían tener antecedente de un antidepressivo 4 semanas previas. En estudio de Zhao et al (2019) se permitieron pequeñas dosis de sedantes-hipnóticos (zolpidem, zopiclona y clase de sedantes de benzodiazepina de acción corta) para pacientes con insomnio severo a la hora de dormir solo en caso necesario.

Autor y año de publicación	Medicamento antidepressivo ISRS	Dosis
Duan et al.(2011)	Fluoxetina	20mg/día
Liu et al (2015)	Fluoxetina	20mg/día
	Paroxetina	20mg/día
	Citalopram	20mg/día
	Setralina	50mg/día
	Fluvoxamina	50mg/día
Shan et al (2013)	Paroxetina	19-21 mg / día.
Tianjun et al. (2015)	Fluoxetina	20 mg / día.
	Paroxetina	20 mg/ día.

	Duloxetina	40mg/ 2 veces al día.
Zhao et al.(2019)	Paroxetina Citalopram, setralina, fluoxentina, escitalopram, fluvoxamina	10 mg / día los dos primeros días y de 20 mg / día a partir del tercer día. La dosis de todos los ISRS se individualizó para adaptarse a las variaciones en la gravedad de los síntomas

Tabla 2. Medicamentos farmacológicos antidepresivos ISRS

En la intervención utilizada fue acupuntura manual (MA) en 4 estudios y 3 estudios con electroacupuntura (EA); En algunos estudios fueron utilizadas ambas intervenciones en todos los grupos se utilizó un grupo comparativo de ISRS solo. La terapia de implementó todos los días una sesión diaria por 6 semanas en estudios de Liu et al. (2015) y Duan et al. (2011), se aplicó en estudio de Tiajun et al (2015) 1 sesión diaria 5 días por 6 semanas, mientras que los estudios de Zhao et al (2019) y Shan et al (2013) fueron 3 sesiones por semana por 6 semanas con seguimiento a las 4 semanas posteriores, todos los estudios mostraron una relación de tiempo de duración de la sesiones de 30 minutos.

Durante cada semana estipulada en cada estudio se hicieron evaluaciones a los pacientes utilizando cada escala ya mencionada para valorar a los pacientes, donde se mostró resultados significativos para la reducción de puntuaciones y mejoría de los pacientes con depresión; en el estudio de Shan et al. (2013) tratamiento farmacológico antidepresivo adicional con MA como con EA produjeron una reducción significativamente mayor en las puntuaciones en

HAMD-17 en comparación con ISRS solo en la semana 1 hasta la semana 6 ($P = 0,000$), así como en por Tianjun et al. (2015) muestra una disminución estadística importante en la puntuación media de HAMD para el grupo MA + ISRS con una reducción de 17 puntuaciones totales ($p < 0,05$) después de 6 semanas ($-1,83$; IC del 95%: $-2,07$ a $-1,58$) y esta diferencia fue evidente desde la primera semana de intervención ($-2,52$, IC del 95% - $2,14$ a $-2,92$). en comparación con ISRS solo. En la tabla 2 se describe las características y resultados del análisis de los estudios incluidos.

Autor y año de publicación	Tamaño y características de la muestra	Evaluación depresión	Resultados
Duan et al(2011)	75 pacientes EA+ ISRS 38 pacientes ISRS: 37 pacientes	HAMD-24 1,2,4,6 semanas	<p>Respuesta terapéutica: 73,53% grupo de ISRS y 83,33% para EA, pero sin diferencia significativa entre los dos grupos ($P=0.17$) después del tratamiento.</p> <p>Diferencia significativa en el grupo EA en la tasa de reducción de las puntuaciones HAMD ($P < 0,05$).</p> <p>EA, la relación Cho / Cr mostró una diferencia significativa después del tratamiento en comparación con los anteriores al tratamiento ($P = 0,0306$ para el lado derecho y $P = 0,0401$ para el lado izquierdo).</p> <p>En NAA / Cr de los dos lados del hipocampo bilateral mostró una diferencia significativa, respectivamente, antes y después del tratamiento para los dos grupos ($P = 0,0432$ para el lado derecho, $P = 0,044$ para el lado izquierdo).</p> <p>No hubo relevancia entre la tasa de cambio de volumen del hipocampo bilateral y el efecto terapéutico en los</p>

			dos grupos (ISRS P=0.179/ EA P=0.219)
Liu et al (2015)	126 pacientes ISRS: 65 pacientes ISRS + MA: 61 pacientes	MADRS y SERS 1,2,3,4,6 semanas	<p>Hubo una diferencia significativa en la puntuación MADRS en las semanas 1, 2, 4 y 6 después del tratamiento en el grupo de medicina de acupuntura (S1 = 6,99, P <0,01; S2 = 14,60, P <0,01; S4 = 22,10, P <0,01; S6 = 27,83, P <0,01).</p> <p>Hubo una diferencia significativa en la puntuación MADRS a la 1, 2, 4 y 6 semanas después del tratamiento entre los dos grupos (P <0,01).</p> <p>Diferencia significativa en las puntuaciones de SERS en las semanas 1, 2, 4 y 6 después del tratamiento entre dos grupos (P <0,01).</p> <p>Hubo una diferencia significativa en el suero de 5-HT entre el grupo de medicamento y el medicamento de acupuntura 6 semanas después del tratamiento (t = -3,78, P <0,01).</p> <p>Se muestra diferencia significativa en IL-6 entre los dos grupos 6 semanas después del tratamiento (t = 10,12, P <0,01).</p> <p>Hubo una diferencia significativa en IL-4 entre los dos grupos 6 semanas después del tratamiento (t = -12,79, P <0,01).</p> <p>Diferencia significativa en IL-10 entre los dos grupos 6 semanas después del tratamiento (t = -2.30, P <0.05)</p>
Shan et al (2013)	160 pacientes:	HAMD-17	Comparaciones entre grupos además que tanto el tratamiento adicional con MA como con EA produjeron una

	<p>MA + ISRS: 54 pacientes</p> <p>EA + ISRS: 58 pacientes</p> <p>ISRS: 48 pacientes</p>	<p>SDS</p> <p>1,2,4,6, 10 semanas</p>	<p>reducción significativamente mayor en las puntuaciones en HAMD-17 en comparación con ISRS solo en la semana 1 hasta la semana 6 (P = 0,000), pero no se observaron diferencias significativas entre las dos grupos de acupuntura. Hay reducción significativa mayor en las puntuaciones de SDS en pacientes con EA + ISRS en la semana 1 a la semana 6 y en pacientes con MA + ISRS en la semana 2 y la semana 6 (P =0,012) en comparación con ISRS solo.</p> <p>Las tasas de respuesta de los grupos MA + ISRS y EA + ISRS fueron significativamente más altas que las de ISRS solo (P= 0,004).</p> <p>Pacientes que necesitaron aumentar la dosis de ISRS debido al empeoramiento de los síntomas en el tratamiento de 6 semanas fue significativamente mayor en el grupo con ISRS solo (22,9%) en comparación con los grupos con MA + ISRS (5,7%) y EA + ISRS (8,9%)</p>
Tianjun et al. (2015)	<p>76 pacientes</p> <p>MA+ ISRS: 45 pacientes</p> <p>ISRS: 26 pacientes</p>	<p>HAMD-17</p> <p>1.2.4.6 semanas</p>	<p>Se encontró una reducción estadísticamente significativa en la puntuación media de HAMD para el grupo MA + ISRS en comparación con ISRS solo.</p> <p>MA + ISRS mostró una reducción de 17 puntuaciones totales (p <0,05) después de 6 semanas (-1,83; IC del 95%: -2,07 a -1,58) y esta diferencia fue evidente desde la primera semana de intervención (-2,52, IC del 95% - 2,14 a -2,92).</p>

<p>Zhao et al.(2019)</p>	<p>477 pacientes</p> <p>MA + ISRS: 161 pacientes</p> <p>EA+ ISRS: 160 pacientes</p> <p>ISRS: 156 pacientes</p>	<p>HAMD-17</p> <p>SDS</p> <p>SERS</p> <p>1,2,4,6,10 semanas</p>	<p>Se mostró una diferencia significativa más alta en respuesta a HAMD-17 el grupo EA + ISRS (P = 0,013).</p> <p>La tasa de remisión fue significativamente mayor en el grupo de EA + ISRS (38,1%) que en el grupo de ISRS (24,4%. P = 0,0083).</p> <p>Dos grupos de acupuntura fueron significativamente mejores que el grupo de ISRS todo el tiempo (P <0.05).</p> <p>Hubo diferencias significativas en términos de puntuaciones totales de SDS entre los tres grupos en la 1ª, 2ª, 4ª y 6ª semana (P <0,01). Tanto los grupos MA + ISRS como EA + ISRS fueron significativamente mejores que el grupo de ISRS desde la primera semana (P <0.05).</p> <p>Hubo diferencias significativas en las puntuaciones totales de HAMD-17 y SDS entre tres grupos (P <0,0001) al final del seguimiento. Tanto los grupos MA + ISRS como EA + ISRS fueron significativamente mejores que los ISRS solos (P <0,01),</p> <p>En comparación con el grupo de ISRS, se observaron menos efectos secundarios en los grupos MA + ISRS y EA + ISRS desde la segunda semana hasta el final del tratamiento (semana 2, MA, P = 0,057, EA, P = 0,0003; semana 4, MA, P = 0,0013, EA, P <0,0001; semana 6, MA, P = 0,0015, EA, P <0,0001).</p>
--------------------------	--	---	---

EA: electroacupuntura, ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, HAMD-17/24: Escala de depresión de Hamilton de 17/ 24 ítems, MA: acupuntura manual, MADRS: Escala de calificación de depresión de Montgomery-Asberg, SERS: Escala de calificación de efectos secundarios, 5-HT: receptor de serotonina, IL-4 :

interleucina 4, IL-6:interleucina 6, IL-10: interleucina 10, SDS: Escala de autoevaluación de la depresión

Tabla 3. Características y resultados del análisis de los estudios incluidos

La escala de autoevaluación de la depresión utilizada en los estudios de Zhao et al. (2019) y Shan et al. (2013) mostraron una reducción en los puntajes. En cuanto la relación con el volumen del hipocampo, el estudio de Duan et al. (2011) no mostró ningún cambio significativo pero sus metabolitos relacionado si se mostró variabilidad bilateralmente en la terapia de electroacupuntura; En la valoración sérica de 5-HT y citocinas proinflamatorias mostraron cambios significativos con aumento de 5-HT, las IL-4, IL-6 y IL-10 Hubo una diferencia significativa entre los dos grupos 6 semanas después del tratamiento, con disminución sérico en el grupo de acupuntura manual con tratamiento farmacológico antidepresivo.

Los estudios que implementaron la Escala de Calificación de Efectos Secundarios en comparación con los grupos de ISRS, se observaron menos efectos secundarios en los grupos MA + ISRS y EA + ISRS, acorde Zhao et al. (2019) desde la segunda semana hasta el final del tratamiento mientras que Liu et al. (2015) indica que desde la primera semana.

En la técnica de aplicación de puntos de acupuntura dos estudios describen las técnicas completas que se utilizaron: Shan et al.(2013) describe tipo inserción, marca de agujas utilizadas, profundidad de inserción en los puntos de acupuntura, tipo de manipulación realizada en la acupuntura manual de la misma forma en la

EA detallando el tipo de onda, frecuencia y el ajuste de la estimulación; De la misma forma Tianjun et al.(2015) menciona los mismos datos pero este estudio solamente se basó en MA. La tabla 4 se muestra los puntos de acupuntura que utilizaron los estudios, se consideraron dos partes: puntos de acupuntura principales obligatorios y puntos de acupuntura agregados, presentando en este apartado una variabilidad en los estudios, ya que Duan et al. (2011) y Tianjun et al. (2015) usaron los puntos acordes la diferenciación sindromática de cada paciente.

Autor y año publicación	Puntos acupuntura principales	Puntos acupuntura agregados
Duan et al.(2011)	Baihui (GV20) y Yintang (EX-HN3)	Según los síndromes individuales. Para el insomnio, agregamos Sishencong (Extra-HN), Anmian (Extra 8), Sanyinjiao (SP6), Taixi (KI3) y Zhaohai (KI6), etc .; para dolor de cabeza o mareos, Shenting (DU24), Benshen (GB13) y Fengchi (GB20), etc .; para los síndromes de digestión, Zhongwan (ZH12), Tianshu (ST25), Liangqiu (ST34), Fenglong (ST40), Zusanli (ST36) y Neiting (ST44), etc .; para síndromes cardiovasculares, Shenmen (H7), Neiguan (P6) y Sanyinjiao (SP6), etc.
Liu et al (2015)	No mencionados	No mencionados
Shan et al (2013)	No mencionados	No mencionados

Tianjun et al. (2015)	GV24 (Shenting), GV20 (Baihui), GV14 (Dazhui) and GV4 (Mingmen).	Acorde la diferenciación sindromática: LR3 (Taichong), SP9 (Yinlingquan, LR14 (Qimen), HT7 (Shenmen) ST36 (Zusanli); KI3 (Taixi) ,CV4 and CV6. Acorde síntomas individuales: HT7 (Shenmen) ,An'mian (Ext) PC6 (Neiguan); ST25 (Tianshu), ST37 (Shangjuxu)
Zhao et al.(2019)	GV20 (Baihui) y EX-HN3 (Yintang).	GV16 (Fengfu), GB20 bilateral (Fengchi), GV14 (Dazhui), PC6 bilateral (Neiguan) y SP6 bilateral (Sanyinjiao)

Tabla 4. Puntos acupuntura utilizados

Los resultados en la seguridad de la aplicación de acupuntura Tiajun et al. (2015) no se informó de ninguna reacción adversa a la acupuntura. Zhao et al. (2019) en el grupo de EA con ISRS se presentó desmayos transitorios durante la punción y el sangrado subcutáneo fueron los más comunes asociados con la acupuntura, otros fueron náuseas, vómitos y estreñimiento; en este mismo estudio en el grupo de MA y ISRS se observó un evento adverso grave que requirió de hospitalización debido a conductas anormales y confusión mental después de 13 sesiones de tratamientos de acupuntura y 17 días de tratamiento con ISRS, el paciente había dejado de tomar la medicación solo durante 12 días antes de que aparecieran tales síntomas. Shan et al. (2013) en los grupos de EA y MA, ambos con ISRS, 3 pacientes no completaron la primera sesión de tratamiento de acupuntura y lo interrumpieron debido a desmayos de la punción, también se reportó cansancio físico, cefalea y sueño.

En los efectos adversos de los grupos basados solo en ISRS se presentó después de seis semanas de tratamiento, el cansancio físico, el temblor, la boca seca, el estreñimiento y la somnolencia fueron menos graves en los dos grupos de acupuntura que en el grupo que tomó ISRS solo ($P < 0,05$) acorde Zhao et al. (2019). Duan et al. (2011) en el grupo de ISRS solo muestra un caso con reporte mareos e hipotensión postural que se produjeron a las dos semanas de tratamiento; un caso por pánico y picnografía detectados por electrocardiograma a las cuatro semanas de tratamiento y otro caso por disuria.

Evaluación riesgo de sesgo:

En la figura 2 se muestra un resumen gráfico de los estudios seleccionados que fueron sometidos para evaluaciones de riesgo de sesgos mediante el programa Review Manager 5.4.1 acorde las bases del Manual de Cochrane para estudios o ensayos clínicos aleatorizados. Ningún estudio figuró para bajo riesgo en todos los dominios, todos los estudios mostraron bajo riesgo de sesgo en 6 dominios. La generación aleatoria de bajo sesgo se mostró en 4 estudios mientras que un estudio no describió el método que se empleó, de igual forma en la asignación solamente un estudio no informa el método por lo que se consideró como incierto.

El cegamiento en participantes e investigadores solamente en el estudio de Tianjun et al. (2015) cumplió con bajo sesgo; de los estudios de alto riesgo Shan et al. (2013) mencionaba que los participantes si fueron cegados pero el personal no y en el estudio de Zhao et al. (2013) no hubo ningún tipo de cegamiento en participantes y acupunturistas, en el resto de los estudios no referían información

al respecto por lo que se calificaron como riesgo incierto. Todos lo ensayos se evaluó como de bajo riesgo de sesgo para los dominios de datos incompletos, notificación selectiva de los resultados y otros sesgos.

	Generación aleatoria de la secuencia (sesgo de selección)	Ocultamiento de la secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Ciego de participantes e investigadores (sesgo de realización)	Ciego de evaluadores de resultados (sesgo de detección)	Reporte incompleto de resultados (sesgo de atrición)	Reporte selectivo de resultados (sesgo de reporte)	Otros sesgos
Duan et al. 2011	+	?	?	+	+	+	+
Liu et al. 2015	+	-	?	+	+	+	+
Shan et al. 2013	+	+	-	+	+	+	+
Tianjun et al. 2015	?	+	+	+	+	+	+
Zhao et al. 2019	+	+	-	+	+	+	+

Figura 2. Riesgo de sesgo, verde: bajo sesgo, amarillo: sesgo incierto, rojo alto sesgo.

5. DISCUSIÓN:

En esta revisión se identificaron 5 estudios de uso de acupuntura para depresión con una participación de 914 pacientes, se encontró que el uso de la acupuntura como complemento en el tratamiento farmacológico antidepresivo ISRS se asocia a un efecto clínico relevante que ayuda a reducir los síntomas de la depresión a comparación del uso de medicamento antidepresivo solo. Puede acelerar la respuesta clínica a los ISRS mostrando resultados desde la primera semana, puede reducir significativamente las reacciones adversas de los ISRS y prevenir el agravamiento de la depresión.

En las pruebas serológicas el uso de acupuntura con el tratamiento antidepresivo ISRS puede mejorar la 5-HT sérica y regular el equilibrio de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, así como mejorar los metabolitos del hipocampo en pacientes con depresión.

Solamente se cuenta con un estudio de revisión sistemática similar que abarca el manejo de la acupuntura en la depresión, pero difiere a este estudio realizado ya que los criterios de inclusión fueron distintos, sin embargo, se llevó bajo los mismos procesos de metodología, mostrando resultados terapéuticos favorables en los estudios que indicaban combinación del tratamiento con acupuntura y medicamento antidepresivo o incluso la acupuntura como tratamiento único en los pacientes con depresión (Armour et al., 2019).

Es notable que la implementación de la acupuntura en un entorno clínico puede ser de gran beneficio para la reducción de la depresión e incluso el efecto

es más prolongado acorde los estudios que mostraron seguimiento después de las 6 semanas.

En fortalezas esta revisión se destaca por incluir ensayos aleatorizados controlados que brinda una alta calidad para demostrar la efectividad de la acupuntura como tratamiento complementario en pacientes con depresión. En los estudios medidas o escalas para la medición de la gravedad de la depresión que dan mayor veracidad y calidad, se incluyen estudios de los últimos diez años hasta publicaciones de marzo 2021 lo que incrementa la relevancia clínica incluyendo pacientes con depresión como punto principal. Además de mostrar efectividad como tratamiento complementario, también se destacaron los datos de seguridad y efectos adversos, los cuales muestran resultados prometedores, sin embargo, se recomienda realizar bien antecedentes patológicos a los pacientes para detección de enfermedades previas o riesgos, y que se consideren para futuras investigaciones en donde se busque también un enfoque a estos hallazgos. Dentro de las limitaciones que se tuvo en esta revisión fue la falta de inclusión de otros artículos por el estar en otros idiomas principalmente, otros no se encontraron disponibles o no estaban completos, varios no cumplían el criterio de inclusión de la combinación de acupuntura con tratamiento antidepresivo, muchos realizaban comparativa entre acupuntura solamente por lo que falta más realización de estudios con este tipo de enfoque. En unos estudios no se mencionaban los puntos de acupuntura aplicados, y en uno mantenía un esquema fijo para los pacientes, recordando que el tratamiento con acupuntura se da como base a un diagnóstico sindromático el cual individualiza el manejo siendo esto

primordial para lograr la eficacia con puntos de acupuntura. Falta mejorar la calidad en el cegamiento de participantes y personal para evitar un alto sesgo, por lo que es importante promover la calidad metodológica de los estudios clínicos, así como protocolizar la información que deben contener éstos con el fin de evitar la ausencia de información indispensable para un buen entendimiento e interpretación de los resultados obtenidos.

6. CONCLUSIÓN:

El uso de la acupuntura como tratamiento complementario en pacientes con depresión demuestra tener un impacto clínico significativo, en cuanto a seguridad muestra que tiene pocos efectos adversos no graves, disminuye los efectos secundarios de los antidepresivos ISRS, muestra cambios a partir de la primera semana por lo que se puede sugerir que ocupe un papel más rutinario dentro de la clínica para los pacientes con depresión. Sin embargo en los estudios seleccionados se mostró riesgo de sesgo alto en el cegamiento de participantes y personal por lo que se debe considerar con cierta cautela las interpretaciones de los resultados. A pesar de contar con evidencia que demostró efectividad a mediano plazo, fueron pocos los ensayos con este criterio, por lo que para futuros estudios se deberían incluir el beneficio para mediano y largo plazo, así como realizar mejor manejo cegamiento de participantes y personal, así se obtendrán estudios con bajo sesgo, mejor calidad para futuros ensayos.

7. CRONOGRAMA:

ACCIONES	2020	2021					
	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN
Identificar pregunta de investigación							
Búsqueda de información							
Marco teórico							
Planificar criterios de elegibilidad							
Selección de descriptores Mesh, DeCs y operadores booleanos							
Búsqueda artículos en bases de datos							
Eliminación de duplicados							
Aplicación criterios de elegibilidad							
Evaluación de textos completos							
Análisis							
Conclusiones y finalización de revisión							

8. REFERENCIAS:

1. American Psychiatric Association.: APA (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub.
2. Armour, M., Smith, C. A., Wang, L. Q., Naidoo, D., Yang, G. Y., MacPherson, H., ... & Hay, P. (2019). Acupuncture for depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical medicine*, 8(8), 1140.
3. Dávila Hernández, A., González González, R., Liangxiao, M., & Xin, N. (2016). Estudio sinomédico de la fisiopatología de la depresión. *Revista Internacional de Acupuntura*, 10(1), 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.acu.2016.01.003>
4. Duan, D. M., Tu, Y., Jiao, S., & Qin, W. (2011). The relevance between symptoms and magnetic resonance imaging analysis of the hippocampus of depressed patients given electro-acupuncture combined with fluoxetine intervention—a randomized, controlled trial. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 17(3), 190-199.
5. Food and Drug Administration: FDA. (2017, 28 abril). medicamentos que pueden ayudar con la depresión. Recuperado de <https://www.fda.gov/consumers/articulos-en-espanol/medicamentos-aprobados-por-la-fda-pueden-ayudar-con-la-depresion>.
6. Horowitz, S. (2009). Acupuncture for treating mental health disorders. *Alternative and Complementary Therapies*, 15(3), 135-14.
7. INEGI. (2017). Tabulados Interactivos-Genéricos. Recuperado de https://www.inegi.org.mx/app/tabulados/interactivos/?px=Mental_03&bd=Salud
8. Kaltenboeck, A., & Harmer, C. (2018). The neuroscience of depressive disorders: A brief review of the past and some considerations about the future. *Brain and Neuroscience Advances*, 2, 2398212818799269.
9. Lang, U. E., & Borgwardt, S. (2013). Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 31(6), 761-777. <https://doi.org/10.1159/000350094>
10. Liu, Y., Hui, F., Yali, M., Jingfang, G., Hongjing, M., Mingfen, S., ... & Wenjuan, L. (2015). Effect of soothing-liver and nourishing-heart acupuncture on early selective serotonin reuptake inhibitor treatment onset

for depressive disorder and related indicators of neuroimmunology: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 35(5), 507-513.

11. Maciocia, G. (2011). *La práctica de la medicina china*. 2ª edición. Madrid, España: Elsevier España, S.L.U.
12. Milaneschi, Y., Hoogendijk, W., Lips, P. T. A. M., Heijboer, A. C., Schoevers, R., Van Hemert, A. M., ... & Penninx, B. W. J. H. (2014). The association between low vitamin D and depressive disorders. *Molecular psychiatry*, 19(4), 444-451.
13. Mora, M. E. M., Gutiérrez, E. J. S., Quintanar, T. R., & Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (México). (2015). *La depresión y otros trastornos psiquiátricos (Revisado ed., Vol. 1)*. México, México: Intersistemas.
14. Organización Mundial de la Salud. (2019). CIE-11. Recuperado 31 de mayo de 2021, de <https://icd.who.int/es>
15. Shang, Q., Huang, Y., Zhang, Z. J., Chen, J. Q., Lin, R. Y., Wang, C. Q., ... & Zhang, Y. C. (2013). A 6-week randomized controlled trial with 4-week follow-up of acupuncture combined with paroxetine in patients with major depressive disorder. *Journal of psychiatric research*, 47(6), 726-732.
16. Sudhakaran, P. (2014). Acupuncture for Depression. *Medical Acupuncture*, 26(4), 230-240. <https://doi.org/10.1089/acu.2014.1043>
17. Tianjun, W., Wang, L., Tao, W., & Chen, L. (2014). Acupuncture combined with an antidepressant for patients with depression in hospital: a pragmatic randomised controlled trial. *Acupuncture in Medicine*, 32(4), 308-312.
18. Verduijn, J., Milaneschi, Y., Schoevers, R. A., van Hemert, A. M., Beekman, A. T. F., & Penninx, B. W. J. H. (2015). Pathophysiology of major depressive disorder: mechanisms involved in etiology are not associated with clinical progression. *Translational Psychiatry*, 5(9), e649. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.137>
19. World Health Organization: WHO. (2020, enero 30). Depresión. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
20. Zhang, Y. (2020, mayo 13). Challenge and Prospect of Traditional Chinese Medicine in Depression Treatment. Recuperado de <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2019.00190/full#B18>

21. Zhao, B., Li, Z., Wang, Y., Ma, X., Wang, X., Wang, X., ... & Fei, Y. (2019). Manual or electroacupuncture as an add-on therapy to SSRIs for depression: A randomized controlled trial. *Journal of psychiatric research*, 114, 24-33.
22. Xue-sheng, Z. (2014). *Fundamentos. Guías de Estudio de Medicina China*. Fundación Europea de MTC.