



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Medicina**

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA

“RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ”

**“ASOCIACIÓN E INTERACCIÓN ENTRE LAS VARIANTES ALÉLICAS DEL PROMOTOR QUE  
CODIFICA AL GEN DEL TRANSPORTADOR DE SEROTONINA, EL GEN QUE CODIFICA AL  
FACTOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DEL CEREBRO Y LA ADVERSIDAD PSICOSOCIAL EN LA  
NIÑEZ CON LA PRESENCIA DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR EN ADOLESCENTES DEL  
DISTRITO FEDERAL”**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

PRESENTA:

**DR. JESÚS SUÁREZ GONZALEZ**

**Dr. Josué Vásquez Medina**  
Tutor Teórico

**Dr. Carlos Sabás Cruz Fuentes**  
Tutor Metodológico

México, D. F. a 12 de Mayo de 2011



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.

## **AGRADECIMIENTOS**

Antes que nada agradezco a mi esposa Claudia por estar ahí siempre y mostrarme que juntos todo puede pasar para bien.

Agradezco a mi Madre por su tenacidad y cariño en todo momento que me ha ayudado a ser lo que soy ahora

A mi Padre por su incansable trabajo y ejemplo que me ha enseñado a estar en donde estoy ahora.

A Tito y Emy por acompañarme mientras escribía esta tesis sin importar la hora que fuera.

A mis amigos Edén, Rafael, Eduardo, Iván, Israel y Rodrigo porque de una u otra manera contribuyeron al proceso de elaboración de esta tesis.

A mis maestros y tutores de tesis el Dr. Carlos Cruz y el Dr. Josué Vásquez por su asesoría y valioso tiempo.

## Índice

<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>- 4 -</b>
<b>TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR. GENERALIDADES. ....</b>	<b>- 4 -</b>
<b>EL TDM EN ADOLESCENTES. PARTICULARIDADES. ....</b>	<b>- 4 -</b>
EPIDEMIOLOGÍA. ....	- 5 -
<b>ESTRÉS PSICOSOCIAL Y DEPRESIÓN. ....</b>	<b>- 5 -</b>
ESTRESORES PSICOSOCIALES: EXPERIENCIAS PERSONALES TRAUMÁTICAS. ....	- 5 -
ESTRESORES PSICOSOCIALES: DISFUNCIÓN FAMILIAR. ....	- 5 -
¿CÓMO ES QUE LOS ESTRESORES PSICOSOCIALES CONTRIBUYEN A INCREMENTAR EL RIESGO DE TDM?.....	- 5 -
<b>NEUROBIOLOGÍA, GENÉTICA Y DEPRESIÓN.....</b>	<b>- 6 -</b>
<b>GENÉTICA Y DEPRESIÓN .....</b>	<b>- 7 -</b>
<b>INTERJUEGO GEN-AMBIENTE (GxE) EN LA DEPRESIÓN. ....</b>	<b>- 9 -</b>
<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>- 11 -</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>- 12 -</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>- 12 -</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>- 13 -</b>
OBJETIVO GENERAL.....	- 13 -
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	- 13 -
<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>- 13 -</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>- 14 -</b>
TIPO DE ESTUDIO:.....	- 14 -
POBLACIÓN DE ESTUDIO: .....	- 14 -
CRITERIOS DE SELECCIÓN: .....	- 14 -
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.....	- 14 -
VARIABLES .....	- 16 -
MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	- 17 -
ANÁLISIS GENÉTICO.....	- 17 -
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	- 18 -
ASPECTOS ÉTICOS.....	- 18 -
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>- 19 -</b>
ASPECTOS DEMOGRÁFICOS.....	- 19 -
COMORBILIDADES .....	- 19 -

<b>ASOCIACIÓN DE FACTORES DE ADVERSIDAD .....</b>	<b>- 20 -</b>
<b>EFFECTO DEL NÚMERO DE ADVERSIDADES .....</b>	<b>- 20 -</b>
<b>VARIABILIDAD EN EL GEN 5HTT.....</b>	<b>- 21 -</b>
<b>INTERACCIÓN 5HTT X ADVERSIDAD PSICOSOCIAL.....</b>	<b>- 21 -</b>
<b>VARIABILIDAD DEL GEN DE BDNF .....</b>	<b>- 22 -</b>
<b><u>DISCUSIÓN.....</u></b>	<b><u>- 23 -</u></b>
<b>RESULTADOS PRINCIPALES .....</b>	<b>- 23 -</b>
<b>VENTAJAS .....</b>	<b>- 25 -</b>
<b>LIMITACIONES.....</b>	<b>- 26 -</b>
<b><u>TABLAS.....</u></b>	<b><u>- 27 -</u></b>
<b><u>BIBLIOGRAFÍA .....</u></b>	<b><u>- 31 -</u></b>

## Marco Teórico

### *Trastorno Depresivo Mayor. Generalidades.*

El trastorno depresivo mayor (TDM) es un fenotipo complejo que incluye síntomas cognitivos, físicos, afectivos y de comportamiento así como complejas relaciones entre factores ambientales y genéticos. Este trastorno es una entidad nosológica del afecto que se caracteriza, de acuerdo al manual estadístico y diagnóstico para las enfermedades mentales, en su cuarta revisión, texto revisado (DSM-IV-TR por sus siglas en inglés) por: (1) estado de ánimo deprimido o irritable; (2) disminución de la capacidad para experimentar placer, apatía y pérdida del interés en las actividades cotidianas; (3) alteraciones en el apetito, sueño y deseo sexual; (4) enlentecimiento psicomotor; (5) ideación suicida o ideas de muerte, y (6) duración de al menos 2 semanas. Es un trastorno que causa una importante repercusión en el funcionamiento de quien la padece<sup>1</sup>.

Actualmente el TDM es uno de los padecimientos psiquiátricos que se presentan con mayor frecuencia en la población general, por ejemplo en Estados Unidos, de acuerdo a la información de la NCS-R<sup>2</sup> (por sus siglas en inglés: *National Comorbidity Survey Replication*), la prevalencia fue de 16.2% alguna vez en la vida y 6.6% en los últimos 12 meses (12% en hombres y 20% en mujeres).

En México en el 2003 se realizó la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica, la cual mostró una prevalencia para los Trastornos Afectivos de 9.1% (alguna vez en la vida) y 4.5% (en los últimos 12 meses). En dicha encuesta, 6.7% de los hombres y 11.2% de las mujeres cumplieron criterios para ese grupo nosológico<sup>3</sup>.

### *El TDM en Adolescentes. Particularidades.*

Pese a que hace algunos años se creía lo contrario<sup>4</sup>, ahora se sabe que el TDM se puede presentar en niños y adolescentes. En el DSM-IV-TR (DSM IV-TR) menciona los mismos criterios usados en los adultos para diagnosticar un episodio depresivo mayor en población pediátrica, con 2 excepciones: (1) el estado de ánimo puede ser exclusivamente irritable, y (2) en vez del criterio de pérdida de peso, puede sustituirse por el fracaso de alcanzar el peso y altura esperados para su edad. Otras diferencias en la población pediátrica son, que los niños raramente presentan hipersomnia y que pueden ser menos susceptibles a síntomas psicóticos<sup>5</sup>. Otra característica específica en adolescentes es la alta comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos, particularmente con el trastorno disocial<sup>6</sup>.

Los niños y adolescentes deprimidos con frecuencia presentan dificultades para interactuar con sus pares. Además pueden tener más dificultades en el desarrollo de habilidades relacionadas con la resolución eficaz de problemas sociales, lo que les conduce a mayores probabilidades de sufrir rechazo o de ser percibidos como menos competentes.

### Epidemiología.

En el Reino Unido<sup>7</sup>, se reportó una prevalencia de TDM en adolescentes en 1.8%. En el año 2005, se realizó en México la Encuesta Nacional de Salud de Adolescentes<sup>8</sup>, la cual incluyó a 3005 sujetos entre 12 y 17 años; en esta encuesta se estimó la prevalencia de TDM en 5%, de los cuales, 40% mostraron síntomas severos y el 54% moderados.

### *Estrés Psicosocial y Depresión.*

El estrés psicosocial se refiere al conjunto de eventos adversos que experimenta una persona a lo largo de su vida; en la infancia, los ejemplos incluyen (pero no se limitan a): disfunción familiar (e.gr. separación de los padres, psicopatología parental, tipo de crianza); experiencias personales traumáticas (e.gr. abuso físico, verbal y sexual), y estresores sociales (e.gr. desintegración social, cambios sociales rápidos)<sup>9</sup>.

Durante las últimas décadas<sup>10-12</sup>, se ha mostrado que la adversidad temprana en la infancia es un factor de riesgo mayor para desarrollar depresión<sup>13</sup>. Las experiencias negativas en la infancia han sido ligadas a un mayor riesgo de depresión en la edad adulta y en la adolescencia<sup>14</sup>.

### Estresores psicosociales: experiencias personales traumáticas.

Los acontecimientos negativos que se han correlacionado con el inicio y la gravedad de síntomas depresivos incluyen episodios de pérdida (e.gr. la muerte de un familiar, divorcio de los padres), abuso físico, sexual y emocional. En algunos estudios<sup>15, 16</sup>, se encontró que aquellos sujetos que tenían depresión presentaban un mayor número de eventos adversos que los controles, por ejemplo enfermedad de alguno de los padres (OR 2.6; CI 1.0- 6.8), falta de aceptación por sus pares (OR 6.42; 2.64- 15.60), conflictos entre sus padres (OR 5.5; 1.8- 16.7), ausencia de alguno de los padres (OR 2.9; 1.3- 6.3); el ser receptor de violencia física (OR 5.5 CI 3.0- 11.1), o vivir eventos violentos traumáticos como abuso sexuales, desastres naturales o ser testigos de alguno evento violento (OR 3.8; CI 2.1-6.8).

### Estresores psicosociales: disfunción familiar.

La pobreza y el bajo estatus socioeconómico en las familias se han asociado a un incremento del riesgo para una variedad de problemas de salud mental entre los que se incluyen trastornos emocionales serios<sup>5</sup>.

Al parecer en la depresión existe una componente familiar y esto sugiere que los padres de los jóvenes deprimidos presentan un riesgo ellos mismo relativamente alto de padecer depresión.

### ¿Cómo es que los estresores psicosociales contribuyen a incrementar el riesgo de TDM?

Unas de las mejores medidas de adversidad psicosocial estudiadas son los indicadores de adversidad de Rutter<sup>17, 18</sup>. El trabajo de Rutter ha mostrado que a pesar de que un solo factor de riesgo ambiental no incrementa significativamente el riesgo para trastornos mentales en la infancia, la presencia de dos factores de riesgo da

como resultado un incremento de hasta 4 veces más la probabilidad de trastornos mentales, y cuatro indicadores la incrementan hasta 10 veces<sup>19</sup>.

Uno de los mecanismos por los cuales la adversidad en la infancia podría contribuir a un mayor riesgo de depresión es a través del proceso de sensibilización al estrés, en el cual la adversidad contribuye a una mayor vulnerabilidad a experimentar reacciones depresivas en respuesta a bajos niveles de estrés futuro. Otra de las hipótesis de cómo afectan las experiencias adversas en la infancia para el desarrollo de síntomas depresivos es por el eje hipotálamo hipófisis adrenal: la adversidad en la infancia puede llevar a una mayor sensibilidad al estrés y una reacción exagerada al mismo manifestándose como síntomas depresivos<sup>20</sup>. En un estudio publicado por Korkeila<sup>21</sup> se estudió la asociación de experiencias adversas en la infancia, los eventos recientes y la depresión encontrándose que se asociaban de manera consistente con la depresión teniendo una influencia aditiva entre cada uno.

Los episodios de pérdida, como la muerte de un familiar cercano o la ruptura de una relación de pareja se han asociado al inicio de episodios de depresión mayor en niños y adolescentes<sup>22</sup>. El sufrimiento de abusos físicos y sexuales durante la infancia se ha relacionado con un incremento en el riesgo de padecer depresión. El abuso emocional y físico continuo en niños se ha postulado como una fuente de estilos de atribuciones negativas que se desarrollan en individuos con riesgo de sufrir depresión; por otra parte estos abusos podrían constituir un correlato humano en la inducción del estado de desesperanza aprendida en niños expuestos<sup>23</sup>.

#### *Neurobiología, Genética y Depresión.*

Una de las principales hipótesis de la depresión es la de las monoaminas<sup>1</sup> en la que se sugiere existe una disfunción de los sistemas serotoninérgico y adrenérgico (que se originan en áreas profundas del sistema nervioso central y se esparcen a lo largo de todo el cerebro), la cual afecta de manera importante las áreas del afecto, pensamiento y conducta de los sujetos. Una de las evidencias que sustentan esta propuesta deriva de la observación clínica en la que los primeros antidepresivos bloqueaban la recaptura de noradrenalina y serotonina en la neurona presináptica. Se postula así que los efectos inmediatos de esta acción farmacológica es aumentar la disponibilidad de la serotonina y la noradrenalina en la sinapsis e incrementar la estimulación de la neurona postsináptica. Aproximadamente dos tercios de los pacientes presentan respuesta clínica a los ISRS mientras que solo un tercio responde a placebo<sup>24</sup>. Dichos descubrimientos psicofarmacológicos han llevado a una teoría principal de la depresión: la teoría de la deficiencia de monoaminas. En cuanto a la población adolescente, algunos estudios han examinado el papel de los procesos neuroquímicos específicos en poblaciones infantiles. Las pruebas preliminares tanto de estudios que han utilizado marcadores periféricos de la función central catecolaminérgica, tales como niveles de serotonina en sangre, los receptores de serotonina plaquetaria, así como estudios neuroendocrinos con L-5-hidroxitriptofano, indican que cierto grupo de adolescentes la función central serotoninérgica podría estar alterada. Se ha encontrado que la serotonina juega un papel importante en estos circuitos cortico límbicos en los que el transportador de serotonina está

involucrado en el mecanismo de recaptura. Además, anomalías en la funcionalidad de la serotonina han sido implicadas en el origen de trastornos afectivos.

Otra interesante molécula candidata para la depresión es el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). El BDNF es la neurotrofina más abundante y ampliamente distribuida en el sistema nervioso central. Esta, es reconocida como un importante factor regulador de las diferentes funciones neuronales como migración neuronal, diferenciación fenotípica, crecimiento dendrítico y formación de sinapsis. Además parece ser un elemento regulador clave para la plasticidad sináptica.

Alguno de los datos que sustentan su posible papel en el desarrollo de los trastornos afectivos son por ejemplo que: se ha mostrado que ratones expuestos a un paradigma de depresión experimental (prueba de nado forzado), expresaron niveles bajos del BDNF, así como mostraron una pobre respuesta a los antidepresivos<sup>25</sup>. El BDNF se mostraba reducido en el hipocampo obtenido postmortem de pacientes con depresión que cometieron suicidio<sup>26</sup>. Los antidepresivos y la terapia electroconvulsiva regulan al alza el BDNF y otros factores neurotróficos<sup>27</sup>, lo cual sugiere un probable impacto del BDNF en los mecanismos neurobiológicos de la depresión.

Estos estudios sugieren que el BDNF es el enlace entre el estrés, la neurogénesis, la atrofia hipocámpal y la depresión. De esta forma podemos concluir que tanto el BDNF como la serotonina parecen tener un papel importante en varios de los mecanismos neurobiológicos asociados a la depresión.

### *Genética y Depresión*

Estudios en gemelos monocigotos y dicigotos sugieren una heredabilidad del 37% aproximadamente para el TDM<sup>28</sup>. Otros estudios en familias confirman la naturaleza familiar de los trastornos depresivos en niños y adolescentes. Los estudios sobre historia familiar y entrevistas a familias sugieren que los trastornos depresivos son más frecuentes en familiares adultos de niños y adolescentes deprimidos. Kendler et al<sup>29</sup> propuso que aunque la depresión es debida en parte a rasgos de personalidad heredables, también es resultado de factores heredables independientes de personalidad. Aquellas depresiones de inicio temprano, severas y recurrentes pueden tener una más alta heredabilidad en comparación con otras formas de depresión<sup>30</sup>. Como ya es sabido la depresión es una enfermedad multifactorial y compleja, y como en la mayoría de las enfermedades de este tipo, se ha pensado que pudieran tener un componente poligénico. Estudios de ligamiento genético han identificado algunas regiones cromosómicas de posible relevancia con la enfermedad. Por ejemplo y con posible relevancia a la depresión en el adolescente es el reporte de Holmans et al<sup>31</sup>, quienes mostraron evidencia de ligamiento en el cromosoma 15q25-q26 asociado a la depresión de inicio temprano; sin embargo, el riesgo atribuible a la población fue bajo. Por otra parte aunque algunos de los *loci* identificados a la fecha han sido replicados en más de un estudio de ligamiento, ninguna región cromosómica única ha sido replicada en cada de los estudio.

En cuanto a estudios de asociación para depresión, muchos de los estudios publicados se han enfocado en polimorfismos funcionales en los locus que codifican para diversos genes relacionados con la serotonina. Uno de los genes más estudiados es que codifica para el transportador de serotonina (5HTTLPR). Los hallazgos más significativos respecto a este gen en relación con el TDM son respecto al denominado alelo corto (S) del polimorfismo de delección /inserción de 44 pares de bases, presente en la región promotora del gen. Esta variante parece afectar el grado de recaptura de serotonina en las neuronas presinápticas<sup>32</sup>. Algunos estudios han encontrado que este polimorfismo pudiera conferir una vulnerabilidad para la depresión, pero también una predisposición a una personalidad ansiosa y pesimista<sup>33</sup>. Un reporte importante al tema de nuestro interés es el de Caspi et al<sup>34</sup> quienes reportaron que el número de eventos estresantes experimentados a lo largo de la vida fue una variable que predecía la depresión y que dicha relación se observaba particularmente para aquellos sujetos que poseían el genotipo homocigoto SS del 5HTTLPR. Con esto, sugirió una posible relación gen-ambiente al describir que aunque la variabilidad en el gen 5HTT no se asoció directamente con la depresión, pudo moderar la respuesta serotoninérgica al estrés.

Una interacción similar fue observada para el efecto en la depresión del maltrato infantil en niños<sup>35</sup>. Sin embargo, en ambos estudios ni el TDM, ni los síntomas depresivos fueron predichos únicamente por el genotipo. Ello sustenta la idea de que el genotipo influencia la reactividad al estrés más que “causar” directamente la depresión<sup>35,36</sup>.

Además del 5HTTLPR, algunos otros factores genéticos podrían alterar el balance de las respuestas neuroprotectoras y neurotóxicas al estrés. Entre ellos se ha identificado un polimorfismo de nucleótido único (SNP) en el prodominio del BDNF, que convierte el aminoácido 66 valina en metionina (Val66Met). Éste polimorfismo Val66Met afecta el tráfico dendrítico y la localización sináptica y entorpece su secreción. Se ha demostrado que la disminución de los niveles de BDNF en hipocampo se correlaciona con conductas depresivas inducidas por estrés<sup>26</sup>. El polimorfismo Val66Met ha sido asociado con un riesgo incrementado de padecer enfermedades neuropsiquiátricas<sup>37</sup>. De la misma forma, el BDNF tiene una distribución clave en algunas regiones cerebrales involucradas en la regulación emocional como del comportamiento. Existe evidencia que sugiere que ésta molécula es crucial para una adecuada respuesta adaptativa al estrés<sup>38</sup>. Se ha sugerido que el BDNF está involucrado en la neurobiología de los síntomas depresivos porque: 1) se ha encontrado disminución en niveles plasmáticos de BDNF en pacientes con trastorno depresivo mayor<sup>39</sup>, 2) se produce una regulación a la alta del BDNF en el hipocampo posterior a la administración a largo plazo de antidepresivos<sup>40</sup>, y 3) existe regulación a la baja en modelos animales de depresión inducida por estrés<sup>41</sup>.

Existe evidencia reciente en donde se sugiere que el BDNF y la serotonina interactúan entre sí para la regulación de algunos circuitos neuronales involucrados con síntomas afectivos como son los cortico límbicos entre los cuales destacan estructuras como hipocampo, neocorteza, hipotálamo, amígdala y cerebelo<sup>42, 43</sup>. De esta forma la activación de los receptores de 5HT puede inducir transcripción del gen de BDNF y, a la

inversa, el BDNF puede estimular la plasticidad sináptica de axones de neuronas de 5HT<sup>44</sup>. Es importante recalcar que la maduración de estas áreas de funciones de alto orden como la regulación del afecto continua a lo largo de la niñez y la adolescencia<sup>45</sup>. Así, estas áreas cerebrales podrían todavía estar vulnerables a adversidad ambiental durante la infancia y la adultez temprana<sup>46</sup>.

#### *Interjuego gen-ambiente (GxE) en la depresión.*

Para abordar este tema conviene revisar brevemente algunos conceptos sobre el interjuego de los genes y el ambiente. Existen diferentes autores que han dedicado sus esfuerzos a la investigación de esta importante relación, que es motivo de interés no sólo en psiquiatría sino también en otras áreas de la medicina, la biología, la antropología y otras ciencias sociales. Antes del redescubrimiento de Mendel, el tema y los acalorados debates habían sido abordados desde la perspectiva de genes contra ambiente, su respectiva influencia en los organismos, y consecutivamente en el ADN y el rol que juega en relación a otros factores causales. Al añadir a la discusión rasgos mentales y de comportamiento el panorama se complica.

En los pasados 30 años se ha visto un cambio de la concepción de los trastornos mentales como consecuencias del ambiente primariamente, dando a la visión contemporánea que otorga importancia fundamental a aspectos, tanto los genéticos como los ambientales, no sin controversia, lo que ha estimulado a diferentes grupos de investigadores a enfocar sus estudios en la interrelación del ambiente y los genes<sup>47</sup>.

Existen dos aproximaciones diferentes para el estudio de dichas influencias: a través de métodos epidemiológicos y métodos moleculares. Los métodos epidemiológicos, también nombrados cuantitativos se utilizan para distinguir las contribuciones genéticas y ambientales con rasgos de un organismo, y para evaluar las correlaciones e interacciones entre factores genéticos y ambientales que influyen de manera diferente entre los individuos. Estos estudios no examinan genes individuales identificados, sino que reportan en proporciones de diferencias en rasgos que son susceptibles de herencia o ambientales, o sus interacciones<sup>48</sup>. El método epidemiológico incluye estudios en familias, gemelos y adopción, y pueden ser combinados entre ellos. Los estudios de adopción estudian individuos genéticamente relacionados en diferentes ambientes familiares para de esta forma intentar desenmarañar las contribuciones del ambiente y la influencia genética<sup>49</sup>. Los estudios en gemelos comparan gemelos idénticos dentro del mismo ambiente familiar o, si son adoptivos, en ambientes familiares diferentes. Los estudios en gemelos han sido utilizados extensivamente en psiquiatría, para indicar cómo un trastorno es influido genética o ambientalmente, y en qué medida. Las investigaciones epidemiológicas han identificado también dos importantes patrones de cómo el ambiente y los factores genéticos interactúan. El primero “correlación gen-ambiente”, representa efectos posibles de la genética individual y el ambiente. El segundo, en el que diferentes genotipos tienen diferentes sensibilidad a ciertos ambientes, comúnmente llamado “interacción gen-ambiente”<sup>50</sup>.

Cuando existe GxE significa que más que una influencia directa en un rasgo o una enfermedad, los genes influyen en diferencias individuales para susceptibilidad para aun estresor individual. Numerosos estudios en gemelos han utilizado ecuaciones estructuradas para examinar el impacto del GxE en la depresión<sup>51, 52</sup>. Así, utilizando este acercamiento las variantes genéticas que influyen en una susceptibilidad a estrés ambiental no son completamente conocidas y la GxE incluye el efecto de muchos genes diferentes. Tres estudios en gemelos han mostrado evidencia consistente de GxE entre eventos adversos vitales y depresión en adolescentes. En el primero, Silberg y cols<sup>52</sup> examinaron eventos adversos de vida independientes y encontraron evidencia de GxE con depresión y ansiedad generalizada en mujeres adolescentes. En el segundo trabajo<sup>51</sup>, Eaves y cols encontraron que los genes que influenciaban la ansiedad temprana aumentaban la sensibilidad a eventos adversos posteriores, además de los efectos genéticos directos en depresión y ansiedad. Por último, Lau y Eley<sup>45</sup> reportaron una evidencia de GxE con eventos adversos de vida y disciplina materna punitiva y depresión en adolescentes. Estos resultados están también en acuerdo con un estudio reciente en familias que reporto que diferentes eventos adversos en la vida predicen de manera más fuerte el establecimiento de TDM en jóvenes con una historia familiar de TDM<sup>53</sup>.

Existen pocos estudios que han examinado los efectos del GxE en niños y adolescentes deprimidos utilizando una aproximación genética molecular<sup>54</sup>. Estos estudios han medido el riesgo genético de acuerdo a una variación natural de una SNP funcional. Se han examinado variaciones en 2 genes en particular: una variación en la repetición del 5HTTLPR y el polimorfismo val/met en el gen que codifica para el BDNF<sup>55</sup>.

## Antecedentes

Existen 4 estudios que han reportado interacciones complejas entre el gen de 5HTT y el del BDNF en depresión en individuos que han sufrido adversidad durante la niñez. Sin embargo, ninguno de estos estudios diferenciaba entre los tipos de adversidad en la infancia y sus conclusiones están limitadas al tipo de muestra utilizada como son niños, mujeres y ancianos. Kauffman et al<sup>55</sup> en un estudio realizado en niños encontraron que la interacción entre el genotipo val/met del BDNF, el s/s del 5HTTTLPR y la historia de maltrato predecía depresión; sin embargo, no especifica si existe algún tipo de adversidad psicosocial específico que se relacione más con el desarrollo de síntomas depresivos. Kim J et al<sup>56</sup> realizaron un estudio similar en adultos mayores correlacionándolo con eventos estresantes durante la vida y encontraron que la interacción BDNF, 5-HTTLPR y eventos estresantes durante la vida se podían encontrar como predictores para el desarrollo de la misma. Wichers et al<sup>57</sup> realizaron un estudio de esta misma interacción en mujeres adultas y encontraron una interacción positiva entre estas tres variantes, sin embargo se encontró un efecto mayor en la interacción BDNF-adversidad lo cual podría sugerir un confusor en la relación gen-ambiente. Por su parte, Aguilera et al<sup>58</sup> realizaron un estudio en población general adulta donde se investigaron síntomas depresivos, diferentes tipos de adversidad en la infancia y se genotipificó para el 5-HTTLPR y el BDNF y encontraron que la adversidad en la infancia por sí sola predecía altos niveles de síntomas depresivos; además la interacción BDNF x 5-HTTLPR parecía moderar el efecto del abuso sexual en los síntomas depresivos del adulto. Dichos estudios remarcan la importancia de la naturaleza de las experiencias adversas en la niñez atendiendo su interacción con estas variantes genéticas para fenotipos complejos como comportamiento suicida y ansiedad. Sin embargo ninguno de estos estudios examinó las interacciones entre los genes de 5HTT y el BDNF y el efecto de la naturaleza adversidad en la infancia con síntomas depresivos en la adolescencia.

De esta forma, el objetivo de este estudio es detectar la interacción gen-gen-ambiente entre el 5HTT, el BDNF y la adversidad en la niñez y su relación con la presencia de síntomas depresivos en la adolescencia.

## **Justificación**

En la actualidad, la depresión es un problema de salud grave, por lo es importante su estudio mediante la identificación de variantes genéticas y factores ambientales que se relacionen con la presencia de la misma, se logre reconocer a individuos con mayor susceptibilidad a desarrollar cuadros depresivos y realizar en ellos medidas preventivas.

Los eventos adversos en la infancia se han descrito como uno de los factores de riesgo ambientales de mayor importancia para el desarrollo de la depresión en el adolescente y en el adulto; así mismo, el estrés produce cambios a nivel cerebral principalmente en los circuitos cortico límbicos, por esto es importante estudiar el impacto de los efectos adversos psicosociales en los individuos y su relación con diferentes genotipos involucrados en la neurobiología de la depresión.

Existe incertidumbre en relación a las variaciones en las frecuencias alélicas encontradas en los genes BDNF y 5-HTTLPR y su probable asociación con síntomas depresivos en diversos grupos étnicos. Además en nuestra población (mestizos mexicanos) existen pocos estudios en relación a la genética de la depresión, y más aun no existe ningún estudio en donde se analice la interacción gen-gen-ambiente para el desarrollo de síntomas depresivos.

## **Pregunta de Investigación**

- ¿El abordaje integral de factores de riesgo tanto genéticos como ambientales nos brinda una mayor aproximación al entendimiento de los factores relacionados con la presencia de TDM en adolescentes?
- ¿Es más frecuente encontrar variables de adversidad en combinación con el genotipo los portadores Met del BDNF y la variante genética s/s del 5HTTLPR en adolescentes con TDM?

# Objetivos

## *Objetivo General*

Determinar la posible interacción entre las variantes alélicas de los genotipos de BDNF y 5-HTTLPR con la adversidad psicosocial a lo largo de la vida en relación al desarrollo y gravedad de los síntomas depresivos en adolescentes.

## *Objetivos Específicos*

- Determinar las frecuencias alélicas de los polimorfismos de BDNF
- Determinar las frecuencias alélicas de los polimorfismos de 5-HTTLPR
- Determinar las frecuencias de los genotipos de los polimorfismos de BDNF
- Determinar las frecuencias de los genotipos de los polimorfismos de 5-HTTLPR
- Determinar si existe una relación entre el número y el tipo de eventos adversos en la infancia con la presencia de TDM
- Determinar la relación de la gravedad de los síntomas depresivos con las variantes polimórficas del BDNF y/o 5-HTTLPR
- Determinar si existe una mayor frecuencia del genotipo SS del gen 5-HTTLPR en sujetos con TDM
- Determinar si existe una mayor frecuencia del alelo Met del gen BDNF en sujetos con TDM
- Determinar si la interacción entre los factores de adversidad, el gen BDNF y el gen 5HTTLPR confiere un mayor riesgo para presentar TDM.

# Hipótesis

- La presencia de las variantes alélicas (Val/Met, Met/Met) del BDNF y su interacción con las variantes alélicas s/s del 5-HTTLPR y con antecedente de adversidad psico-social se asocian a la presencia y mayor gravedad de síntomas depresivos en adolescentes.

## Material y Método

### *Tipo de estudio:*

Transversal

### *Población de estudio:*

La población del presente estudio se obtuvo a partir de la Encuesta Mexicana de Salud Mental del Adolescente (MAPS) en la que se seleccionaron de forma probabilística para lograr una muestra representativa a adolescentes de 12 a 17 años del Distrito Federal y Área Metropolitana. En ella participaron 3,005 adolescentes y uno de sus padres y/o tutores, y ambos, adolescente y padre o tutor, firmaron el consentimiento informado. Los adolescentes realizaron un enjuague bucal, del cual se procesaron las células del epitelio oral para obtener el ADN. Asimismo se reevaluó por entrevista clínica directa a un 10% de la población total.

### **Criterios de selección:**

#### *Criterios de inclusión:*

1. Adolescentes que participaron en la MAPS de ambos sexos
2. Que se cuente con su muestra de ADN.
3. Que tengan firmado el documento de consentimiento informado.
4. Que comprendan el lenguaje escrito y respondan órdenes sencillas.

#### *Criterios de exclusión:*

1. Adolescentes con retraso mental (sospechado por el criterio de haber reprobado 2 años o más)
2. Adolescentes con trastorno psicótico

#### *Criterios de eliminación:*

1. Adolescentes cuyas muestras de ADN no sean de la calidad adecuada para realizar técnica de laboratorio.

### *Variables y escalas de medición.*

La entrevista que se utilizó en la MAPS fue el Composite International Diagnostic Interview (CIDI) en su versión computarizada, entrevista estructurada que permite diagnosticar los trastornos mentales, desarrollada por la OMS. Ésta está compuesta por 17 diagnósticos principales y seis secundarios. Incluye trastornos de ansiedad se incluye (agorafobia sin pánico, trastorno obsesivo – compulsivo, trastorno por estrés postraumático-

co, trastorno de ansiedad generalizada, fobia específica, fobia social, trastorno de pánico), trastornos del estado de ánimo (trastorno bipolar I y II, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor), trastornos del control de los impulsos (bulimia, trastorno explosivo intermitente, juego patológico) y trastornos de la niñez y la adolescencia (trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de conducta, trastorno negativista desafiante) y trastornos relacionados con sustancias (abuso de alcohol o drogas); los trastornos se diagnosticaron empleando las definiciones y criterios de la cuarta edición del Manual Estadístico y Diagnóstico de Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-IV).

La entrevista internacional compuesta de diagnóstico (CIDI) es una entrevista completamente estandarizada que se puede utilizar para determinar trastornos mentales según las definiciones y los criterios de la CIE-10 y del DSM-IV. Fue desarrollada como proyecto de colaboración entre la Organización Mundial de la Salud y los Institutos Nacionales de Salud de los E.E.U.U. Es la entrevista de diagnóstico estructurada más ampliamente utilizada en el mundo en población adolescente. El CIDI se ha diseñado y ajustado para el uso en una variedad de culturas. Se utiliza sobre todo como herramienta epidemiológica, pero puede ser empleada para otros tipos de investigación y actividades clínicas. El CIDI se ha utilizado en dos estudios epidemiológicos importantes en los E.E.U.U. así como en la Encuesta Nacional la Salud Mental y del Bienestar que se llevó a cabo en Australia en 1997. El éxito del CIDI se basa sobre una variedad de argumentos como que es modular y cubre actualmente los trastornos somatomorfos, de ansiedad, depresivos, manía, esquizofrenia, alimentarios, déficit cognitivos, y uso de sustancias.

Ya que es una entrevista altamente estructurada, puede ser administrada confiablemente por los entrevistadores entrenados que no son clínicos, con una versión computarizada que tiene un algoritmo para arrojar el diagnóstico según el número y la calidad de las respuestas de los entrevistados. El Comité Consultivo Internacional se reúne regularmente para revisar y para mejorar el instrumento teniendo en cuenta la experiencia de campo, estudios de validación y los cambios a los criterios de diagnóstico. Además, existen centros de entrenamiento regionales de CID en el mundo. La versión 1.0 fue lanzada en diciembre de 1990, la versión 1.1, en mayo de 1993, y la versión 2.1, en enero de 1997. La nueva versión está en dos formas: curso de la vida y 12 meses. La confiabilidad del CIDI se ha demostrado en el terreno internacional así como su validez.

Se analizarán aquellos sujetos que cuenten con el diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor y se describirá la comorbilidad, la presencia o ausencia de adversidad psicosocial como:

- Abuso físico
- Abuso sexual
- Muerte o abandono de alguno de los padres
- Psicopatología y/o consumo de alcohol u otras drogas en uno o ambos padres
- Disfunción o violencia familiar
- Enfermedad Física Severa

Las variables de adversidad se establecieron, con una serie de preguntas incluidas en la entrevista clínica estructurada CIDI. Todas eran para determinar frecuencia con la escala subjetiva *siempre, casi siempre, algún tiempo, o poco tiempo durante su niñez.*

### *Variables*

- Variantes alélicas de los genotipos del BDNF y del 5-HTTLPR
- Adversidad psico-social:
  - Nivel socioeconómico:
  - Psicopatología de los padres: Que uno o ambos padres tengan el diagnóstico de algún trastorno psiquiátrico según el DSM. obtenido de forma indirecta por la entrevista al adolescente, si bien no es una variable de diagnóstico estricto orienta de forma muy cercana hacia la presencia de cualquiera de estas adversidades
  - Alcoholismo o adicción a sustancias de los padres: Que uno o ambos padres presente consumo de etanol u otras sustancias, y se caracteriza por la necesidad de ingerir sustancias alcohólicas o administración de drogas en forma relativamente frecuente, según cada caso, así como por la pérdida del autocontrol, dependencia física y síndrome de abstinencia.
  - Abuso físico: Es el acto de emitir golpes o daños físicos deliberadamente con el objeto de expresar poder o ira.
  - Abuso sexual: Es un acto de violencia y humillación que se expresa a través de conductas sexuales, como tocamientos o penetración, siendo utilizado por el agresor para expresar poder o ira.
  - Disfunción familiar: Cuando dentro del núcleo familiar no se cumplen o se cumplen parcialmente cualquiera de la funciones familiares como son la económica, educativa, afectiva y reproductiva
  - Muerte o abandono de alguno de los padres: Fallecimiento de alguno de los padres o que uno de los padres deje de convivir con los hijos y asimismo deje de cumplir con su rol familiar.
  - Enfermedad física severa, también obtenida a través de una sección del CIDI en la que se pregunta únicamente sobre padecimientos crónicos.
- Trastorno Depresivo Mayor: Cumplir con por lo menos un periodo de por lo menos 2 semanas con 5 de los siguientes criterios, y necesariamente 1 de los primeros 2 citados:
  - *Animo bajo*: Estado de ánimo depresivo o irritabilidad casi cada día casi todos los días según lo refiere el sujeto.
  - *Anhedonia*: Disminución del interés o de la capacidad de placer en todas o casi todas las actividades.
  - *Hiporexia*: pérdida del apetito casi cada día que se refleja en pérdida de peso sin realizar ningún régimen dietético.
  - *Hiperorexia*: aumento del apetito casi cada día que se refleja en pérdida de peso sin realizar ningún régimen dietético.
  - *Insomnio*: Dificultad para conciliar el sueño.

- *Hipersomnia*: dificultad para mantener la vigilia durante el día presentando somnolencia excesiva.
- *Hipoergia*: Fatiga o pérdida de la energía
- *Ideas de culpa y/o minusvalía*: Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados.
- *Enlentecimiento psicomotriz*: Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse o indecisión.
- *Ideas de muerte y/o ideación suicida*: Pensamientos recurrentes de no querer vivir o de atentar contra la propia vida.

En cuanto a la gravedad de los síntomas depresivos se toma como más severo según la puntuación que se obtenga en el los ítem referentes a trastorno depresivo mayor y que además se tomara como mayor gravedad si tiene ideas de muerte y/o ideación suicida sin importar los demás síntomas

- **Variables de ajuste:**

- Sexo
- Edad

#### *Método de recolección de datos*

A través de los datos obtenidos del MAPS, se realizó una revisión de los casos con síntomas depresivos y se incluyeron los diagnósticos comórbidos para analizar la relación del número y la categoría diagnóstica, con la presencia de las variantes alélicas del 5HTTLPR y BDNF. La recolección del ADN se realizó de la siguiente manera: el método involucró que los participantes enjuagaran su boca con Scope<sup>MR</sup> durante un minuto y se recuperó el enjuague en un tubo para conservarlo. La extracción del ADN fue llevada a cabo empleando un kit comercial Puregene<sup>MR</sup>, Gentra.

#### *Análisis Genético*

Para el análisis del ADN se utilizará PCR/electroforesis en gel, con técnicas estandarizadas para el gen BDNF y 5HTTLPR.

El SNP del gen BDNF, denominado *Val66Met (rs6265)* se tipificó de cada muestra de DNA, empleando el método fluorogénico 5'- exonucleasa (TaqMan®; Applied Biosystems, con el ensayo Assays-on-Demand numero C\_11592758\_10, (Applied Biosystems®, Foster city, CA)<sup>59</sup>. La genotipificación de la región se realizará mediante el método de discriminación alélica con sondas TaqMan®. El volumen final de la reacción será de 5 ml y contendrá las siguientes condiciones de reacción: 20ng de DNA genómico, 2.5 µL de TaqMan Master Mix y 0.125 µL de la sonda. La amplificación será llevada a cabo con el equipo *7500 real time PCR system with SDS v2.1 software (Applied Biosystems)*.

El SNP de inserción/delección de 44 pares de bases del 5HTTLPR se utilizo PCR en un volumen total de 15ul conteniendo 1.8 mm MgCl<sub>2</sub>, 200 mm de dATP, dCTP y dTTP, 100 mm de dGTP y 7-deaza-dGTP, 0.96

unidades de AmpliTaq Gold polimerasa (AmpliTaQ Gold; Perkin Elmer, Norwalk, CT, USA), 1.3 un primer (5' GGC GTT GCC GCT CTG AAT TGC and 5' GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC CAC) y 150 ng de DNA genómico. Después de una desnaturalización inicial de 10 minutos a 95°C, se realizaron 45 ciclos consistiendo en 30 S a 95°C, 30 S a 61°C y 1 minuto a 72 °C seguidos de un paso final de 7 minutos a 72°C. los productos de PCR fueron separados en 2% en gel de agarosa y visualizados en UV posterior a tinción con bromuro de etilo<sup>60</sup>.

### *Análisis estadístico*

Una vez que las variables se capturaron y la base de datos depurada, se llevaron a cabo los siguientes análisis en el programa estadístico SPSS 15:

Se realizó una comparación de los sujetos con síntomas depresivos contra aquellos participantes de la misma encuesta que no tuvieron dichos síntomas. Para el análisis de las variantes genéticas y los factores de adversidad se comparó con una población que no cumplieran criterios para ningún diagnóstico.

Análisis univariado: Frecuencias simples, medidas de tendencia central y de dispersión.

Análisis bivariado: Relación entre la presencia y grado de la variable dependiente y las variantes genéticas encontradas, así como la correlación con la adversidad psicosocial.

Regresión logística multivariada: Se incluirán a aquellas variables significativas estadísticamente o con valor clínico.

Regresión logística multivariada con modelo de interacción: Donde se incluirán las variables más significativas

Además se utilizara el programa MDR 2.0 v 8.3 para realizar un análisis preliminar de posibles modelos de interacción gen-ambiente.

### *Aspectos Éticos*

Conforme al reglamento de la Ley General de Salud, el presente estudio se considera de riesgo mínimo puesto que se obtendrán muestra de saliva mediante enjuague bucal.

El presente estudio es un adendum al protocolo número 4548 el cual fue dictaminado como aceptado por el Comité de Ética en septiembre de 2004, registrado por la Dirección de Investigaciones Epidemiológicas y Psicosociales, de forma que el componente genético corresponde a un adendum a este proyecto principal.

No se realizará modificación metodológica, ni procedimientos adicionales, únicamente se extraerá la información tanto de la base de datos epidemiológicos como de las muestras de ADN que previamente se habían recolectado.

# Resultados

## *Aspectos Demográficos*

Como se mencionó anteriormente esta encuesta evaluó a más de 3000 adolescentes (12-17 años) de la Ciudad de México. En cuanto a los aspectos descriptivos de la muestra general, se encontró un discreto predominio del sexo femenino (47.9% hombres/52.1% mujeres), siendo ligeramente mayor el porcentaje de adolescentes pequeños (12-14 años) con casi un 60%. La distribución del nivel socioeconómico tendió a ser mayor para los niveles bajo y medio bajo, juntos abarcando alrededor del 60% de la muestra. La frecuencia de las adversidades fluctuó entre el 1% y el 25%, destacando entre ellas con los mayores porcentajes la adversidad económica (24.8%), la violencia familiar (19.1%) y divorcio de los padres (13.6%).

Para los fines particulares de este estudio se seleccionaron los adolescentes que fueron positivos para el diagnóstico de TDM según el CIDI (7.5%, n=226). Esta primera submuestra se comparó con el resto de la muestra (n=2779), en la que también están incluidos adolescentes que fueron positivos para otros diagnósticos; sin embargo, los resultados no fueron diferentes a aquellos obtenidos de la comparación de la segunda submuestra, que se realizó para el análisis genético, en donde sólo se incluyeron controles sanos (es decir, aquellos que no presentaron ningún diagnóstico psiquiátrico), lo cual se describirá posteriormente.

En la primera submuestra encontramos que la proporción entre hombres y mujeres es diferente en comparación con la muestra general. Así, en la población con TDM las mujeres representaron más de dos terceras partes del grupo (71 % mujeres y 29 % hombres); en comparación con la muestra de los pacientes sin el diagnóstico que fue de 50.5% para los hombres y 49.5% para las mujeres ( $\chi^2=35.9$ ,  $p<0.001$ ). Puesto de otra forma, la prevalencia de TDM en esta población es mayor en mujeres que en hombres como se reporta en la literatura.

La edad media de los adolescentes con TDM fue de 15 años y el 58.7% de los mismos tuvieron de 12 a 14 años, en tanto que el resto se agrupó en el grupo de 15 a 17 años. Esto contrastó con el grupo de adolescentes con depresión en donde el 44.2% tuvieron de 12 a 14 años.

De esta forma los análisis subsecuentes debieron tomar en cuenta las diferencias de edad y género observadas entre estos grupos.

## *Comorbilidades*

En cuanto a comorbilidades las más frecuentes dentro de la población general fueron la Fobia específica (28.5%), Fobia Social (14.1%), Trastorno Explosivo Intermitente (10.4%) y Trastorno Oposicionista Desafiante (8.1%). Aquellos sujetos que cumplían con los criterios para TDM presentaban a su vez mayor

frecuencia de otras comorbilidades en comparación con los que no, como Fobia Específica (47.8% vs 27%), Fobia Social (29.2% vs 12.8%), Trastorno explosivo Intermitente (23.5% vs 9.4%), Trastorno por Ansiedad de Separación (19% vs 8%), Trastorno Opositor Desafiante (14.5 vs 7.2%), entre otras.

### *Asociación de Factores de adversidad*

La tabla 1 muestra las frecuencias observadas de los distintos factores de adversidad psicosocial en los grupos de contraste (i.e. deprimidos vs no deprimidos)

El análisis bivariado mostró que el grupo de sujetos con TDM presentó de forma estadísticamente significativa mayores antecedentes de diversos factores de adversidad psicosocial a saber: abuso físico, abuso sexual, otras pérdidas, enfermedad mental de los padres, uso de sustancias de los padres, y violencia familiar, enfermedad física del adolescente.

Debido a la diferencia de proporciones en el sexo de los casos y los no casos, se analizó a través de un análisis por  $\chi^2$  si existía alguna relación entre el sexo y cada una de las variables, sólo se encontró una relación estadísticamente significativa en mujeres para abuso sexual ( $\chi^2=26.28$ ,  $p<0.001$ ) y violencia familiar ( $\chi^2=15.59$ ,  $p<0.001$ ) y en hombres para negligencia ( $\chi^2= 6.79$ ,  $p=0.009$ ) y Enfermedad física del adolescente ( $\chi^2=5.99$ ,  $p=0.015$ ).

Se realizó un análisis multivariado ajustando por sexo y edad debido al potencial papel confusor que estas variables pudieran ocasionar (tabla 2) encontrando abuso físico, enfermedad mental de los padres, uso de sustancias de los padres y abuso sexual como factores de riesgo ajustados para edad y sexo.

Dada la gran cantidad de variables relevantes que se encontraron relacionadas con el TDM, se realizó un análisis factorial en el intento de agrupar factores que pudieran estar relacionados: El análisis mostró 4 factores principales (Tabla 3); donde en el primer factor incluyó a 6 adversidades: abuso físico, violencia familiar, abuso sexual, enfermedad mental de los padres, negligencia y divorcio de los padres); el segundo factor integró al abuso de sustancias y conducta criminal de los padres, por lo que podrá considerarse un factor relacionado con la psicopatología de los padres; un tercer que agrupó a la variable otras pérdidas y enfermedad física del adolescente y por último un cuarto factor integrado por la muerte de los padres y adversidad económica.

### *Efecto del número de adversidades*

En busca del probable impacto que podría tener el efecto del número de adversidades en el TDM se realizó un análisis y se encontró que conforme incrementaba el número de adversidades el riesgo aumentaba siendo significativo para 2 adversidades y para 3 adversidades o más (Tabla 4), lo cual confirmó la hipótesis planteada previamente.

### *Variabilidad en el gen 5HTT*

Para llevar a cabo el estudio genético, se recolectaron un total de 2113 muestras. De éstas se seleccionó una submuestra de adolescentes con diagnóstico de TDM y adolescentes sin psicopatología que contaran con tipificación para el gen 5HTT obteniendo un total de 166 sujetos con TDM y 253 sanos como grupo control. La tipificación fue hecha a partir de las muestras de ADN extraídas del enjuague bucal, para el gen 5HTT, como se describe en la metodología. Los genotipos encontrados para los casos TDM fueron 82 homocigotos (s/s), 67 heterocigotos (l/s) y 17 homocigotos (l/l). Para los controles la frecuencia de los genotipos fue de 99 homocigotos (s/s), 116 heterocigotos (l/s) y 38 homocigotos (l/l). Para los análisis subsecuentes se compararon aquellos sujetos portadores del alelo s/s contra los portadores de “l” (l/s, l/l) de acuerdo a lo descrito por Kendler et al<sup>36</sup>, y se encontró una mayor frecuencia significativa del alelo s/s en sujetos que cumplían con criterios para depresión (tabla 5). El análisis de las frecuencias observadas de estos genotipos, tanto de casos como controles, mostró que ambas no se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg. Se encontraron algunos cambios con diferencias significativas de las variables que fueron encontradas en la primera submuestra, encontrando significativas en esta segunda submuestra Enfermedad física del adolescente, Muerte de los padres y Otras pérdidas.

Se incluyó al gen 5HTT en el análisis multivariado junto con el resto de los factores de adversidad y se encontró una asociación significativa para el mismo y además para el abuso físico, el sexo femenino, la muerte de los padres y enfermedad mental de los padres (tabla 6).

### *Interacción 5HTT x Adversidad Psicosocial*

De acuerdo al objetivo principal de este estudio, se realizó un análisis de la posible interacción Gen-ambiente entre las variables de adversidad psicosocial y el gen 5HTT, para valorar si el efecto aumenta al interactuar ambos. En un primer análisis se encontró una asociación en el modelo de regresión lineal, con un efecto independiente significativo para las variables adversidad económica, abuso físico, abuso sexual, otras pérdidas y enfermedad mental de los padres que predijeron depresión sin embargo en el modelo de interacción no fueron significativas entre ninguna de las variantes de adversidad con el gen 5HTT (tabla 7).

Por otra parte se realizó un primer ejercicio de análisis estadístico de tipo no paramétrico para estudios genéticos, que se basa en la extracción de datos que en un principio parecen triviales, pero que pudieran por el contrario contener información útil (definido por el término anglosajón *data mining*). Esto se realizó mediante el programa llamando MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) que utiliza una exhaustiva búsqueda y una clasificación simple para identificar la combinación óptima de polimorfismos y/o factores ambientales que en conjunto predigan, aunque de forma discreta, una enfermedad. Como resultado de esta combinación nos brinda una gráfica de interacción y entropía para las diferentes combinaciones en las cuales puede resultar ya sea que el efecto de la combinación sea sinérgica (interacción), independiente o redundante<sup>61</sup>.

Este segundo análisis de interacción más detallado (con el programa MDR 2.0 beta 8.3) mostró como el mejor modelo estimado de una interacción entre el gen 5HTT y las variantes de adversidad divorcio de los padres y adversidad económica, con una exactitud de prueba de 57.92% y una consistencia de validación cruzada de 10 (p=0.001) (Figs. 1 y 2)

### *Variabilidad del Gen de BDNF*

En cuanto a la tipificación del polimorfismo Val66Met hasta ahora solo se ha terminado la de los sujetos controles sanos resultando con las frecuencias alélicas mostradas en la tabla 8, y en cuanto a la muestra con TDM aún se continúa con la tipificación de la misma para posteriormente realizar las comparaciones con los eventos adversos y a su vez con la interacción con el 5HTT.

# Discusión

## *Resultados principales*

Los resultados obtenidos en este estudio fueron similares muchos otros al encontrar una mayor prevalencia de eventos adversos en el grupo de sujetos deprimidos comparados con aquellos sujetos sin diagnóstico psiquiátrico. Un ejemplo de esto es la asociación altamente significativa encontramos entre el antecedente de psicopatología de los padres o el abuso físico con el diagnóstico de depresión mayor. Otro dato interesante fue la descripción de una alta prevalencia o antecedente de presentar enfermedad física ya sea en el adolescente o en los padres y la presencia de violencia familiar, datos que son muy similares a lo reportado por Olsson et al<sup>15</sup>.

Asimismo, la asociación entre número de eventos adversos en relación con la presencia de síntomas depresivos confirma lo reportado por Kendler et al<sup>62</sup>, reforzando la idea de el riesgo a presentar TDM a lo largo de la vida se incrementa a medida que se asocia una mayor cantidad de eventos adversos. De esto podríamos concluir que el presentar más de 2 adversidades durante la niñez puede llegar a predecir la presencia de depresión en la adolescencia, y más que tener un efecto independiente para la ocurrencia de depresión en la adolescencia, la adversidad temprana juega un papel importante en parte debido a la asociación con el estrés, el cual a su vez es un factor que contribuye a la presencia de depresión.

Un mecanismo potencial por el cual esto puede ocurrir fue descrito por Ruetter y cols<sup>63</sup> quienes encontraron que entre más conflictos en la infancia y adolescencia era predictivos a presentar mayores síntomas internalizados durante este mismo periodo de tiempo. Así, la exposición continua a estrés durante la infancia y adolescencia puede incrementar o mantener los síntomas de tal forma que se presenta un trastorno completo.

En cuanto al análisis genético, podemos mencionar que replicamos lo descrito en varios estudios previos en donde se mostró una mayor frecuencia del alelo s/s en aquellos sujetos con depresión en comparación con sus controles. Por otra parte uno de nuestros objetivos principales fue el de intentar replicar el hallazgo en el cual el polimorfismo 5HTTLPR modificaba los efectos depresogénicos de los eventos adversos<sup>34, 36</sup>. En nuestro análisis se confirmó, que si bien la presencia del genotipo no interactúa con todos los tipos de eventos adversos, si aumenta el riesgo ante la presencia de algunos otros. Igual que lo referido por Kendler<sup>36</sup> encontramos asociación significativa entre el genotipo s/s y la presencia de adversidad. Este dato contrasta sin embargo a lo reportado por Caspi<sup>34</sup> en el que presentar ya sea una o 2 copias del alelo S en combinación con adversidad psicosocial confería mayor riesgo para presentar TDM. Otros estudios por el contrario no reportaron interacción gen-ambiente significativa alguna<sup>46</sup>.

Cabe mencionar que varios de los estudios antes mencionados han evaluado la presencia de síntomas depresivos más que el diagnóstico como tal del TDM, o evalúan la presencia actual del TDM sin tomar en

cuenta los episodios previos. Más aun de estos solo hay dos en donde se ha evaluado esta interacción en población adolescente.

A la fecha, los estudios de asociación para enfermedades complejas han sido problemáticas produciendo bajas tasas de replicación, ya que mucho depende de la metodología en la obtención de los datos así como su análisis. Además, debido a que las interacciones son más difíciles de replicar que los efectos principales, se espera que las replications sean más raras aunque de particular valor cuando estas se dan. Actualmente existen pocas bases para guiarnos en el grado de replicación necesario antes que el hallazgo sea aceptado como correcto. Se tiene conocimiento de 6 estudios donde se ha examinado la interacción entre el gen 5HTT, estrés y depresión. Gillespie y cols<sup>64</sup> no encontraron un efecto directo en interacción con factores de adversidad, los factores de adversidad fueron medidos a lo largo de 1 año usando un autor reporte buscando una relación temporal entre los eventos adversos y el inicio de la depresión. Eley<sup>65</sup> estudio en adolescentes síntomas depresivos autorreportados y encontró una tendencia de interacción entre el gen 5HTT y una escala que medía factores de riesgo ambiental como predictores de depresión que encontró significancia en sujetos femeninos. Kendler<sup>36</sup> por su parte encontró un efecto individual significativo para genero y para eventos adversos, sin ser significativo para el gen5HTT, sin embargo encontró una interacción significativa entre el gen x eventos adversos. Chipman et al<sup>66</sup> demostraron que adolescentes homocigotos al alelo L presentaban mayor riesgo de depresión cuando estaban expuestos a altos niveles de adversidad de forma persistente. Sjöberg<sup>67</sup> en su estudio de 200 sujetos de 16 a 19 años encontró una interacción entre las mujeres portadoras del alelo corto, que presentaban antecedentes de eventos adversos para presencia de síntomas depresivos. Laucht et al<sup>68</sup>, basándose en datos de un estudio longitudinal de sujetos de 19 años de una comunidad de alto riesgo, encontró que el 5HTTLPR y las condiciones de adversidad interactúan para predecir patrones de depresión y ansiedad en adultos jóvenes, y que aquellos individuos homocigotos al alelo L mostraron altas tasas de trastornos depresivos y ansiosos, lo que no sucedió para el alelo S.

En conclusión parece necesario llevar a cabo mas estudios para dar consistencia a ésta asociación así como mayor fuerza de asociación entre los eventos adversos y el gen 5HTT. Existen datos que nos indican que a diferencia de los adultos, los adolescentes que presenta depresión han experimentado eventos adversos particulares como problemas en el neurodesarrollo, psicopatología e inestabilidad en la familia de origen y problemas de conducta en particular conducta antisocial o hiperactiva<sup>69</sup>.

Por último es conveniente comentar aunque sea brevemente el dato obtenido del análisis generado por el método del *data mining* que mostró una posible asociación entre la variante corta del polimorfismo de 44 pares de bases de inserción/delección, los factores de adversidad específicos de divorcio de los padres y adversidad económica y el riesgo conjunto para expresar el fenotipo del TDM.

Sin embargo es importante señalar que dentro de los estudios de interjuego gen-ambiente si bien estos resultados estadísticos nos sugieren una relación, la interpretación que se podría llegar a dar tiene que ser tomada con cautela ya que en este tipo de estudios muchas de estas variables son difíciles de establecer en una

relación real mas allá de un modelo estadístico. Dicho de otra forma, las correlaciones o asociaciones gen-ambiente son de forma estadística relativamente más sencillas, a diferencia que lo que realmente se podría interpretar del modelo estadístico, lo cual se tiene que pensar con más cuidado. Este análisis mostrado se puede interpretar de distintas maneras y este modelo estadístico dado es una manera de mostrar una dato cuantitativo, y puede ser valorado e interpretado de varias maneras..

Así (y a reserva de poder explorar a mayor profundidad este dato preliminar) podríamos sugerir que más que una relación directa entre el gen 5HTTLPR con estos factores de adversidad, podría existir una relación entre ellas a través de una serie de variables intermedias que influyan sobre el riesgo a desarrollar la depresión. Una de posibilidad sería que la variabilidad del gen 5HTT influya en el desarrollo de ciertos rasgos del carácter de los individuos, que su vez generen malas relaciones interpersonales, afectando su capacidad para obtener o mantener un trabajo, lo cual a su vez podría reflejarse en tener problemas económicos.

Otro escenario hipotético estaría relacionado con la descripción de estos mismos alelos de riesgo del 5HTT se asocian con altos grados de neuroticismo; este rasgo exacerbado de la personalidad pudiera conllevar a una percepción sesgada de acontecimientos negativos e inestabilidad afectiva, lo cual a su vez podría influir por en la inestabilidad laboral, mal manejo de sus gastos que se vean reflejados en su pobre capacidad económica. En tanto que la relación de divorcio de los padres con el polimorfismo 5HTTLPR podría ser explicada a través de un mecanismo hipotético en el que la mayor vulnerabilidad al estrés en conjunto con la ausencia de uno de los padres en la crianza ocasione un estrés crónico ya sea por adversidad económica, negligencia o otros factores que termine en la expresión de síntomas afectivos.

Por último, como conclusión, es necesario un abordaje que en este momento no se puede ahondar más por que el diseño experimental no lo permite, por lo cual es importante continuar con diferentes modelos de análisis de tal forma que los resultados mostrados hasta ahora se pueden analizar con más detalle y de esta forma obtener una interpretación mas allá de lo estadístico.

### *Ventajas*

Algunas ventajas de este estudio son: a) un grupo control amplio para detectar y comparar las tasa de adversidad en la niñez, b) los datos provienen de un estudio epidemiológico, lo cual implica que es un tamaño de muestra amplio, lo que nos da una idea que los datos obtenidos se puede generalizar más hacia población general, c) se utilizo una entrevista estructurada para medir un amplio rango de trastornos psiquiátricos y factores de adversidad, d) se controlaron los datos para edad y sexo de tal manera que se eliminaran las mismas como factores confusores, e) se comparo con un grupo de sujetos sin depresión es decir que podían cursar con otra psicopatología que no fuera depresión f) se ajustaron los síntomas para depresión de tal forma que explicaran para el trastorno y no que los síntomas explicaran mejor para otros trastornos f) se examinaron

diferentes tipos de adversidad psicosocial y la interacción de cada una con el genotipo 5HTTLPR y a su vez con el TDM.

### *Limitaciones*

Algunas limitaciones de este estudio son: a) utilizar datos retrospectivos, porque que puede existir el sesgo de recuerdo con lo que interpretaciones causales no son garantizadas, b) se midió la frecuencia de las adversidades psicosociales según la estimación subjetiva del sujeto en estudio sin establecer una escala para la misma, codificando para presencia o ausencia de la misma, c) se utilizo un cuestionario para valorar la presencia de adversidades más que una entrevista estructurada d) no se establece temporalidad entre las adversidades y la presencia de TDM, sino mas bien se valoro con el trastorno a lo largo de la vida y el antecedente de adversidades, e) para el análisis genético se tomo una muestra de los sujetos que cumplían criterios para depresión y se tomo un grupo de sujetos sin diagnostico como grupo control, ya que disminuye el tamaño de muestra, y los datos arrojados en la comparación podrían diferir debido a este tipo de grupo control.

## TABLAS

**Tabla 1. Características de la población, según la presencia de trastorno depresivo mayor**

Característica	Total n=3005	Depresión Mayor n=226	No Depresión Mayor n=2779	X <sup>2</sup>	p
Sexo femenino	1565 (52.1%)	161 (71.2%)	1404 (50.5%)	35.94	<0.001*
Edad, años	14.18 ± 1.6	14.8 ± 1.6	14.07 ± 1.6	33.986	<0.001*
Violencia familiar	575 (19.1%)	63 (27.9%)	512 (18.4%)	12.06	0.001*
Abuso físico	399 (13.3%)	61 (27%)	338 (12.2%)	39.91	<0.001*
Adversidad económica	745 (24.8%)	59 (26.1%)	686 (24.7%)	0.226	0.631
Enfermedad mental de los padres	345 (11.5%)	47 (20.8%)	298 (10.7%)	20.86	<0.001*
Otras pérdidas	404 (13.4%)	41 (18.1%)	363 (13.1%)	4.63	0.042*
Divorcio de los padres	409 (13.6%)	29 (12.8%)	380 (13.7%)	0.126	0.84
Uso de sustancias de los padres	160 (5.3%)	26 (11.5%)	134 (4.8%)	18.51	<0.001*
Enfermedad física del adolescente	197 (6.3%)	23 (10.2%)	174 (6.3%)	5.23	0.03*
Negligencia	172 (5.7%)	20 (8.8%)	152 (5.5%)	4.42	0.051
Conducta criminal de los padres	190 (6.3%)	20 (8.8%)	170 (6.1%)	2.63	0.116
Muerte de los padres	164 (5.5%)	17 (7.5%)	147 (5.3%)	2.01	0.168
Abuso sexual	50 (1.7%)	13 (5.8%)	37 (1.3%)	24.96	<0.001*

Los datos se presentan en número (%). IC<sub>95%</sub>, intervalo de confianza al 95%. \* p > 0.05 prueba  $\chi^2$

**Tabla 2. Factores de riesgo asociados al trastorno depresivo mayor. Regresión Logística Multivariada**

Factor asociado	RMPa	IC <sub>95%</sub>	p
Violencia familiar	1.04	(0.73 – 1.48)	0.803
Abuso físico	1.95	(1.37 – 2.77)	<0.001*
Adversidad económica	1.008	(0.73 – 1.39)	0.96
Enfermedad mental de los padres	1.67	(1.15 – 2.41)	0.007*
Otras pérdidas	1.29	(0.88 – 1.88)	0.184
Divorcio de los padres	0.86	(0.56 – 1.31)	0.482
Uso de sustancias de los padres	1.76	(1.05 – 2.93)	0.029*
Enfermedad física del adolescente	1.43	(0.88 – 2.33)	0.142
Negligencia	1.17	(0.68 – 1.99)	0.563
Conducta criminal	0.99	(0.58 – 1.71)	0.991
Muerte de los padres	1.34	(0.77 – 2.30)	0.290
Abuso sexual	2.07	(1.02 – 4.17)	0.042*

RMPa, RMP ajustada para edad y sexo. IC<sub>95%</sub>, intervalo de confianza al 95%.

**Tabla 3. Análisis Factorial**

Factores	Componentes			
	1	2	3	4
Abuso físico	<b>0.602</b>	0.219	0.190	0.009
Abuso sexual	<b>0.525</b>	-0.156	-0.074	0.077
Negligencia	<b>0.303</b>	0.220	0.110	0.144
Muerte de padres	-0.076	0.093	0.072	<b>0.839</b>
Divorcio de padres	<b>0.359</b>	-0.006	-0.673	-0.223
Otras pérdidas	0.344	-0.284	<b>0.608</b>	-0.047
Enfermedad mental padres	<b>0.357</b>	0.289	0.079	-0.098
Uso sustancias padres	0.036	<b>0.729</b>	0.083	0.050
Conducta criminal padres	0.070	<b>0.670</b>	-0.049	-0.057
Violencia familiar	<b>0.523</b>	0.382	-0.037	0.029
Enfermedad física adolescente	0.097	0.133	<b>0.394</b>	-0.158
Adversidad económica	0.281	-0.139	-0.251	<b>0.470</b>

Método de extracción: Análisis de componentes principales.  
Método de rotación: Normalización Equamax con Kaiser.

**Tabla 4. Número de adversidades y asociación con el trastorno depresivo mayor. Análisis bivariado y multivariado**

Factor asociado	Depresión Mayor	No Depresión Mayor	RMP	IC <sub>95%</sub>	p	RMP*	IC <sub>95%</sub>	p
	n=226	N=2779						
0 adversidades	49 (21.7)	941 (33.9)	1.00	---	---	---	1.00	---
1 adversidad	61 (27)	939 (33.8)	1.23	(0.85 - 1.77)	0.2	1.19	(0.80 - 1.75)	0.3
2 adversidades	49 (21.7)	498 (17.9)	1.80	(1.23 - 2.65)	0.002*	1.87	(1.23 - 2.83)	0.003*
3 y más adversidades	67 (29.6)	401 (14.4)	2.89	(2.03 - 4.11)	<0.001*	2.86	(1.93 - 4.24)	<0.001*

Los datos se presentan en número (%). RMP, razón de momios de prevalencia, RMP\* ajustada para edad y sexo. IC<sub>95%</sub>, intervalo de confianza al 95%. \* p < 0.05 prueba  $\chi^2$

**Tabla 5. Frecuencias genotipos 5HTTLPR.**

	LL/LS	SS	Total
Controles Sanos	154 (60.9)	99 (39.1)	253
Depresión mayor	84 (50.6)	82 (49.4)	166

Los datos se presentan en número (%).  $\chi^2=4.30$  p<0.038

**Tabla 6. Factores de riesgo asociados al trastorno depresivo mayor. Análisis multivariado**

Factor asociado	RM	IC 95%		p
5HTT SS	1.72	1.09	2.73	0.020*
Sexo Femenino	2.96	1.84	4.75	<0.001*
Abuso físico	3.88	1.92	7.85	<0.001*
Abuso Sexual	3.61	0.87	15.05	0.078
Negligencia	1.26	0.50	3.17	0.627
Muerte de los Padres	2.91	1.02	8.35	0.047*
Divorcio de los padres	0.81	0.42	1.58	0.535
Otras Perdidas	1.73	0.86	3.48	0.122
Enfermedad Mental de los padres	4.84	2.23	10.47	<0.001*
Uso de sustancias en los padres	2.55	0.86	7.54	0.091
Conducta criminal de los padres	0.97	0.38	2.46	0.942
Violencia Familiar	1.51	0.81	2.82	0.197
Enfermedad física del adolescente	2.13	0.90	5.03	0.086
Adversidad Económica	1.30	0.77	2.20	0.320

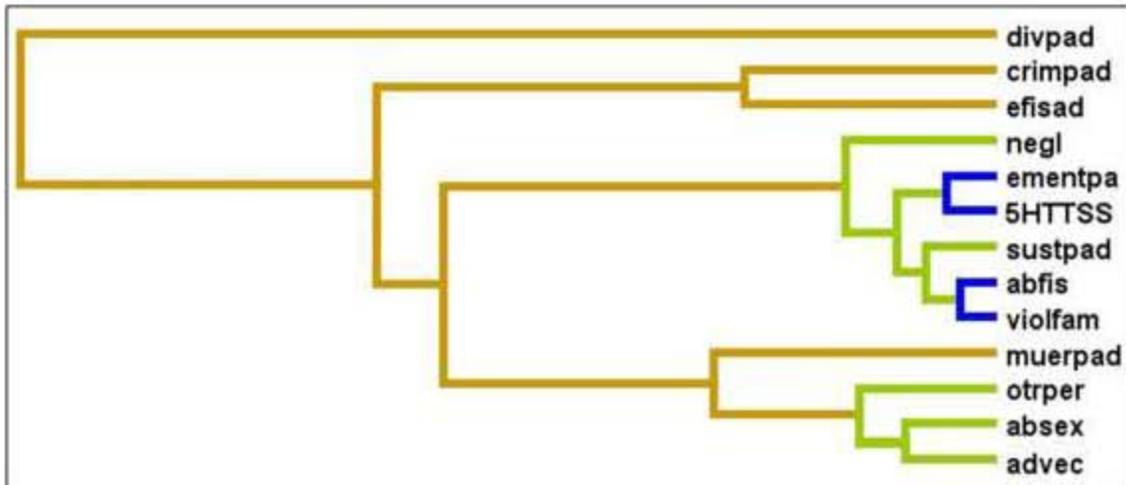
RM, razón de momios, RMPa, IC95%, intervalo de confianza al 95%. \* p >0.05

**Tabla 7. Modelo Regresión logística Multivariada con modelo de interacción**

	B	E.T.	Wald	p	RM	IC95%	
5HTT (s/s)	0.911	0.300	9.217	0.002	2.486	1.38	4.48
Adversidad económica	0.748	0.330	5.152	0.023	2.113	1.11	4.03
Abuso Físico	1.565	0.426	13.498	<0.001	4.783	2.08	11.02
Abuso Sexual	2.026	0.878	5.327	0.021	7.586	1.36	42.39
Otras pérdidas	0.919	0.437	4.427	0.035	2.508	1.07	5.90
Enfermedad Mental de los padres	1.777	0.481	13.636	<0.001	5.912	2.30	15.18
5HTT (s/s) x Adversidad económica	-0.773	0.515	2.252	0.133	0.462	0.17	1.27
5HTT (s/s) x Abuso Físico	0.107	0.666	0.026	0.873	1.112	0.30	4.10
5HTT (s/s) x Abuso Sexual	-0.605	1.485	0.166	0.684	0.546	0.03	10.03
5HTT (s/s) x Otras pérdidas	-0.902	0.703	1.646	0.200	0.406	0.10	1.61
5HTT (s/s) x Enfermedad Mental de los padres	-0.492	0.748	0.432	0.511	0.612	0.14	2.65
Constante	-1.495	0.223	44.789	0.000	2.24		

**Tabla 5. Frecuencias genotipos BDNF (Val66Met)**

	Met	Val/Val	Total
Controles Sanos	34 (23.7)	110 (76.3)	144



**Figura 1.** Análisis de Interacción entre adversidades y gen 5HTTLPR. Las líneas amarillas muestran un efecto independiente. Las líneas azules o verdes muestran un correlación y/o redundancia entre las variables. Las líneas rojas muestran sinergia e interacción entre las variables.



**Figura 2.** Se muestra una reducción de variables de adversidad que en combinación con el genotipo 5HTT presentan una interacción (colores naranja y rojo) en el modelo de entropía dado por el programa MDR.

## Bibliografía

1. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med* 2008;358(1):55-68.
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289(23):3095-3105.
3. Medina-Mora ME, Borges G, Munoz CL, et al. Prevalence of mental disorders and use of services: Results from the Mexican National Survey of Psychiatric Epidemiology. *Salud Mental* 2003;26(4):1-16.
4. Pataki CS, Carlson GA. Childhood and adolescent depression: a review. *Harv Rev Psychiatry* 1995;3(3):140-151.
5. Waslick B, Schoenholz D, Pizarro R. Diagnosis and treatment of chronic depression in children and adolescents. *J Psychiatr Pract* 2003;9(5):354-366.
6. Angold A, Costello EJ, Erkanli A. Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 1999;40(1):57-87.
7. Ford T, Goodman R, Meltzer H. The British Child and Adolescent Mental Health Survey 1999: the prevalence of DSM-IV disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42(10):1203-1211.
8. Benjet C, Borges G, Medina-Mora ME, et al. Sex differences in the prevalence and severity of psychiatric disorders in Mexico City adolescents. *Salud Mental* 2009;32(2):155-163.
9. Paris J, ed. *Psychosocial Adversity*. New York: The Guilford Press; 2001. Livesley J, ed. *Handbook of Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*; No. 10.
10. Brown J, Cohen P, Johnson JG, Smailes EM. Childhood abuse and neglect: specificity of effects on adolescent and young adult depression and suicidality. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38(12):1490-1496.
11. Monroe S, Hadjiyannakis K, eds. *The social environment and depression: focusing on severe life stress*. New York: Guilford Press; 2002. Gotlib I, Hammen C, eds. *Handbook of Depression*.
12. Hammen C, Shih JH, Brennan PA. Intergenerational transmission of depression: test of an interpersonal stress model in a community sample. *J Consult Clin Psychol* 2004;72(3):511-522.
13. Espejo EP, Hammen CL, Connolly NP, Brennan PA, Najman JM, Bor W. Stress sensitization and adolescent depressive severity as a function of childhood adversity: a link to anxiety disorders. *J Abnorm Child Psychol* 2007;35(2):287-299.
14. Kilpatrick DG, Ruggiero KJ, Acierno R, Saunders BE, Resnick HS, Best CL. Violence and risk of PTSD, major depression, substance abuse/dependence, and comorbidity: results from the National Survey of Adolescents. *J Consult Clin Psychol* 2003;71(4):692-700.
15. Olsson M-LN, Hans Arinell, Anne-Liis von Knorring. Adolescent depression and stressful life events: A case-control study within diagnostic subgroups. *Nordic Journal of Psychiatry* 1999;53(5):339-346.
16. Nruugham L, Hølen A, Sund AM. Associations between attempted suicide, violent life events, depressive symptoms, and resilience in adolescents and young adults. *J Nerv Ment Dis* 2010;198(2):131-136.
17. Rutter M, Cox A, Tupling C, Berger M, Yule W. Attainment and adjustment in two geographical areas. I--The prevalence of psychiatric disorder. *Br J Psychiatry* 1975;126:493-509.
18. Rutter M. DQ, ed. *Psychiatric disorder: ecological factors and concepts of causation, in ecological factor in human development*. Amsterdam, North Holland: McGuk H; 1977.
19. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC. Differential effect of environmental adversity by gender: Rutter's index of adversity in a group of boys and girls with and without ADHD. *Am J Psychiatry* 2002;159(9):1556-1562.
20. Schilling EA, Aseltine RH, Jr., Gore S. Adverse childhood experiences and mental health in young adults: a longitudinal survey. *BMC Public Health* 2007;7:30.
21. Korkeila K, Korkeila J, Vahtera J, et al. Childhood adversities, adult risk factors and depressiveness: a population study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005;40(9):700-706.
22. Monroe SM, Rohde P, Seeley JR, Lewinsohn PM. Life events and depression in adolescence: relationship loss as a prospective risk factor for first onset of major depressive disorder. *J Abnorm Psychol* 1999;108(4):606-614.
23. Kaufman J. Depressive disorders in maltreated children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30(2):257-265.
24. Mann JJ. The medical management of depression. *N Engl J Med* 2005;353(17):1819-1834.
25. Monteggia LM, Barrot M, Powell CM, et al. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004;101(29):10827-10832.
26. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 2002;22(8):3251-3261.
27. Bocchio-Chiavetto L, Zanardini R, Bortolomasi M, et al. Electroconvulsive Therapy (ECT) increases serum Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in drug resistant depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16(8):620-624.
28. Torgersen S. Genetic epidemiology of major depression. *Actas Esp Psiquiatr* 2008;36(1):25-27.
29. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry* 2006;163(1):109-114.
30. Levinson DF. The genetics of depression: a review. *Biol Psychiatry* 2006;60(2):84-92.
31. Holmans P, Weissman MM, Zhubenko GS, et al. Genetics of recurrent early-onset major depression (GenRED): final genome scan report. *Am J Psychiatry* 2007;164(2):248-258.
32. Canli T, Lesch KP. Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat Neurosci* 2007;10(9):1103-1109.
33. Luddington NS, Mandadapu A, Husk M, El-Mallakh RS. Clinical implications of genetic variation in the serotonin transporter promoter region: a review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009;11(3):93-102.
34. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301(5631):386-389.
35. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, et al. Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(49):17316-17321.
36. Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, Prescott CA, Riley B. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(5):529-535.

37. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003;112(2):257-269.
38. Ribeiro L, Busnelo JV, Cantor RM, et al. The brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) polymorphism and depression in Mexican-Americans. *Neuroreport* 2007;18(12):1291-1293.
39. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res* 2002;109(2):143-148.
40. Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry* 2002;7 Suppl 1:S29-34.
41. Angelucci F, Brene S, Mathe AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Mol Psychiatry* 2005;10(4):345-352.
42. Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(1):73-83.
43. Daws LC, Munn JL, Valdez MF, Frosto-Burke T, Hensler JG. Serotonin transporter function, but not expression, is dependent on brain-derived neurotrophic factor (BDNF): in vivo studies in BDNF-deficient mice. *J Neurochem* 2007;101(3):641-651.
44. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Goldman AL, et al. Evidence of biologic epistasis between BDNF and SLC6A4 and implications for depression. *Mol Psychiatry* 2008;13(7):709-716.
45. Lau JY, Eley TC. Disentangling gene-environment correlations and interactions on adolescent depressive symptoms. *J Child Psychol Psychiatry* 2008;49(2):142-150.
46. Brown GW, Harris TO. Depression and the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism: a review and a hypothesis concerning gene-environment interaction. *J Affect Disord* 2008;111(1):1-12.
47. Reiss D, Neiderhiser JM. The interplay of genetic influences and social processes in developmental theory: specific mechanisms are coming into view. *Dev Psychopathol* 2000;12(3):357-374.
48. Neiderhiser JM. Understanding the roles of genome and envirome: methods in genetic epidemiology. *Br J Psychiatry Suppl* 2001;40:s12-17.
49. Ingraham LJ, Kety SS. Adoption studies of schizophrenia. *Am J Med Genet* 2000;97(1):18-22.
50. Shaffner K. Nature and nurture. *Curr. Opin. Psychiatry* 2000;14:485-490.
51. Eaves L, Silberg J, Erkanli A. Resolving multiple epigenetic pathways to adolescent depression. *J Child Psychol Psychiatry* 2003;44(7):1006-1014.
52. Silberg J, Rutter M, Neale M, Eaves L. Genetic moderation of environmental risk for depression and anxiety in adolescent girls. *Br J Psychiatry* 2001;179:116-121.
53. Zimmermann P, Bruckl T, Lieb R, et al. The interplay of familial depression liability and adverse events in predicting the first onset of depression during a 10-year follow-up. *Biol Psychiatry* 2008;63(4):406-414.
54. Rice F. The genetics of depression in childhood and adolescence. *Curr Psychiatry Rep* 2009;11(2):167-173.
55. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, et al. Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol Psychiatry* 2006;59(8):673-680.
56. Kim JM, Stewart R, Kim SW, et al. Interactions between life stressors and susceptibility genes (5-HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders. *Biol Psychiatry* 2007;62(5):423-428.
57. Wichers M, Kenis G, Jacobs N, et al. The BDNF Val(66)Met x 5-HTTLPR x child adversity interaction and depressive symptoms: An attempt at replication. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B(1):120-123.
58. Aguilera M, Arias B, Wichers M, et al. Early adversity and 5-HTT/BDNF genes: new evidence of gene-environment interactions on depressive symptoms in a general population. *Psychol Med* 2009;39(9):1425-1432.
59. Jiang X, Xu K, Hoberman J, et al. BDNF variation and mood disorders: a novel functional promoter polymorphism and Val66Met are associated with anxiety but have opposing effects. *Neuropsychopharmacology* 2005;30(7):1353-1361.
60. Contreras J, Hare L, Camarena B, et al. The serotonin transporter 5-HTTPR polymorphism is associated with current and lifetime depression in persons with chronic psychotic disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119(2):117-127.
61. Moore JH. Detecting, characterizing, and interpreting nonlinear gene-gene interactions using multifactor dimensionality reduction. *Adv Genet* 2010;72:101-116.
62. Kendler KS, Kuhn JW, Prescott CA. Childhood sexual abuse, stressful life events and risk for major depression in women. *Psychol Med* 2004;34(8):1475-1482.
63. Rueter MA, Scaramella L, Wallace LE, Conger RD. First onset of depressive or anxiety disorders predicted by the longitudinal course of internalizing symptoms and parent-adolescent disagreements. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(8):726-732.
64. Gillespie NA, Whitfield JB, Williams B, Heath AC, Martin NG. The relationship between stressful life events, the serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and major depression. *Psychol Med* 2005;35(1):101-111.
65. Eley TC, Sugden K, Corsico A, et al. Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Mol Psychiatry* 2004;9(10):908-915.
66. Chipman P, Jorm AF, Prior M, et al. No interaction between the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and childhood adversity or recent stressful life events on symptoms of depression: results from two community surveys. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144B(4):561-565.
67. Sjöberg RL, Nilsson KW, Nordquist N, et al. Development of depression: sex and the interaction between environment and a promoter polymorphism of the serotonin transporter gene. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9(4):443-449.
68. Laucht M, Esser G, Baving L, et al. Behavioral sequelae of perinatal insults and early family adversity at 8 years of age. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(10):1229-1237.
69. Jaffee SR, Moffitt TE, Caspi A, Fombonne E, Poulton R, Martin J. Differences in early childhood risk factors for juvenile-onset and adult-onset depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(3):215-222.