



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

**NIVELES DE CREB EN LEUCOCITOS Y BDNF PERIFÉRICO COMO
MARCADORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO
DEPRESIVO MAYOR: ESTUDIO COMPARATIVO FLUOXETINA VS.
ESTIMULACION MAGNÉTICA TRANSCRANEAL**

T E S I S

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA**

SOFÍA VIDAL DE LA FUENTE

TUTOR TEÓRICO: DR. HÉCTOR SENTÍES CASTELLÁ

TUTOR METODOLÓGICO: DR. CARLOS CRUZ FUENTES

MÉXICO, D.F.

JULIO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos:

A mi abuelo Ramón de la Fuente, porque su recuerdo, ejemplo y legado han sido mi impulso cada uno de los días de mi formación con psiquiatra.

A mis padres Gabriela y Ernesto por su apoyo incondicional y por creer en mí; su ejemplo y fortaleza han sido siempre la luz que me ha guiado por los caminos más indicados.

A mis hermanas Andrea y Alejandra por su amistad y el amor mas desinteresado que he conocido.

A Alejandro por ser el amor de mi vida, porque has llenado mis días de sonrisas y porque nunca has soltado mi mano.

A mis tutores y maestros Carlos Cruz y Héctor Sentíes por el interés que mostraron hacia mi formación como psiquiatra y por su asesoría durante la realización de este trabajo.

ÍNDICE TEMÁTICO

1. Antecedentes

- 1.1 Generalidades del Trastorno Depresivo Mayor
- 1.2 Trastorno Depresivo Mayor y genética
- 1.3 Cambios moleculares en el Trastorno Depresivo Mayor y su tratamiento
- 1.4 El papel de CREB y BDNF en el Trastorno Depresivo Mayor
 - 1.4.1 Modificaciones del factor de transcripción CREB a nivel cerebral y sus implicaciones
 - 1.4.2 Cambios en el factor de transcripción CREB posterior al tratamiento antidepressivo
 - 1.4.3 Expresión y medición de CREB a nivel periférico
- 1.5 Generalidades de la Estimulación Magnética Transcraneal
- 1.6 Utilidad de la Estimulación Magnética Transcraneal
- 1.7 Comparación de la eficacia de la EMT y fármacos antidepressivos

2. Justificación

3. Planteamiento del problema

4. Objetivos

- 4.1 Objetivo General
- 4.2 Objetivos específicos

5. Hipótesis

6. Participantes

- 6.1 Población
- 6.2 Criterios
 - 6.2.1 Criterios de inclusión
 - 6.2.2 Criterios de exclusión
 - 6.2.3 Criterios de eliminación

7. Material y Métodos

- 7.1 Diseño del estudio
- 7.2 Definición conceptual y operacional de las principales variables
- 7.3 Flujograma
- 7.4 Análisis estadístico

8. Consideraciones Éticas

9. Resultados

10. Discusión

11. Conclusión

12. Referencias bibliográficas

13. Anexos

1. ANTECEDENTES

1.1 Generalidades del Trastorno Depresivo Mayor

El trastorno depresivo mayor (TDM) tiene la prevalencia más alta a lo largo de la vida (17%) entre todos los trastornos psiquiátricos, afecta del 10 al 30% de las mujeres y del 7 al 15% de los hombres dentro de una población; y es considerado la segunda causa de discapacidad a nivel mundial (1)(2). Este trastorno es un problema importante de salud pública y presenta una incidencia anual de 1.59%, siendo esta mayor en mujeres 1.89% que en varones 1.10%. La edad de inicio es en promedio los 40 años de edad, en el 50% de los casos la enfermedad aparece entre los 20 y los 50 años; y según datos epidemiológicos la incidencia parece estar aumentando entre los sujetos menores de 20 años, apareciendo con mayor frecuencia en personas que no mantienen relaciones interpersonales estrechas o que están divorciados o separados (1)(2).

Actualmente se considera una de las principales causas de incapacidad (número de años vividos con una condición incapacitante), y se han encontrado diferencias en su impacto que dependen de la raza y el sexo; en varones blancos se estima que es la novena causa de incapacidad mientras que en mujeres de la misma raza se encuentra en el segundo lugar siguiendo a las cardiopatías (Blendy J 2005). El impacto de dicho trastorno en la calidad de vida de quien lo padece es comparable o mayor que el de cualquier enfermedad médica crónica, siendo capaz de provocar un importante deterioro en el funcionamiento psicosocial (1).

El estado de ánimo es un tono vital interno dominante y mantenido que influye en el comportamiento de la persona y en su percepción del mundo, el afecto es la expresión externa del estado de ánimo; las personas sanas normalmente perciben el control de sus estados de ánimo y de sus afectos. Los trastornos del estado de ánimo son un grupo de afecciones clínicas que se caracterizan por la pérdida de ese sentido del control y por el sufrimiento subjetivo de un gran malestar.

Actualmente los trastornos del estado de ánimo que se han descrito son cinco: el trastorno depresivo mayor o depresión unipolar en el que los pacientes afectados presentan exclusivamente episodios depresivos, el trastorno bipolar en el que tienen episodios tanto maníacos como depresivos, la hipomanía caracterizada por un episodio con síntomas de manía que no satisfacen la revisión completa del texto de los criterios de episodio de manía del DSM-IV-TR, la ciclotimia y la distimia, estos dos últimos definidos como trastornos que representan formas menos graves del trastorno bipolar y de la depresión mayor respectivamente. En el DSM-IV-TR existen además otros trastornos del estado de ánimo en la categoría de investigación que son episodio depresivo menor, trastorno depresivo breve recidivante y trastorno disfórico premenstrual; además del trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica y el trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias. Finalmente en este mismo texto se incluyen tres trastornos residuales, el trastorno bipolar sin especificar, el trastorno depresivo sin especificar y el trastorno del estado de ánimo sin especificar (Kaplan y Sadock 2009).

El TDM se diagnostica de acuerdo a los criterios del DSM-IV-TR (APA 1995), los cuales consideran la presencia de una serie de síntomas anímicos, cognitivos y neurovegetativos durante un periodo de al menos dos semanas y que interfiera con el funcionamiento o la actividad previa de quien los padece.

Criterios diagnósticos del DSM-IV-TR

A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser estado de ánimo depresivo o pérdida de interés o de la capacidad para el placer.

1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto o la observación realizada por otros. En los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable
2. Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás)
3. Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso, o pérdida o aumento del apetito casi cada día. Nota: En niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables
4. Insomnio o hipersomnía casi cada día
5. Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día
6. Fatiga o pérdida de energía casi cada día
7. Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día
9. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse

B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.

C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o una enfermedad médica.

E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (por ejemplo después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

La depresión unipolar incluye diversas características que sugieren un sustrato neurobiológico, incluyendo entre éstas síntomas como alteraciones en el sueño y el apetito, pérdida del interés y de la capacidad para experimentar placer, rumiación negativa, fatiga e incapacidad para concentrarse; sin embargo también son observables aparentes alteraciones a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y de la neuroplasticidad (5). Más aún el trastorno depresivo cuenta con antecedentes genéticos, lo cual apunta a una contribución biológica en su etiología (6). La depresión no puede considerarse como una sola entidad, sino como la suma de una serie de contribuyentes que involucran tanto factores genéticos como trauma durante la infancia y estrés agudo, los cuales confieren por sí mismos su propio y único mecanismo

etiopatológico; es por esto que la naturaleza heterogénea de esta enfermedad debe ser siempre tomada en cuenta en la búsqueda de sustratos biológicos como agentes causales, en el diagnóstico oportuno y en el tratamiento adecuado para cada uno de los pacientes que presenten el trastorno.

1.2 Trastorno Depresivo Mayor y Genética

Se considera al TDM como un padecimiento heterogéneo, de alta prevalencia y moderadamente heredable (6). Debido al complejo y diverso inter-juego gen-ambiente implicado en el mecanismo fisiopatológico de esta enfermedad, son pocos los datos concluyentes que existen en la actualidad.

La secuenciación del genoma humano y el desarrollo de nuevas técnicas moleculares que ya se encuentran disponibles ha transformado diversas áreas de la medicina; el entendimiento de fenotipos psiquiátricos complejos como el del trastorno depresivo tiene mucho que ganar de la revolución genómica ya que la mayoría de los trastornos psiquiátricos definidos hasta la actualidad en base a la presentación clínica, muestran una heredabilidad considerable.

Se ha reportado cierta agregación familiar en el TDM, con un aumento de riesgo de 2.84 de tener un fenotipo relacionado con el trastorno en caso de contar con familiares de primer grado con dicha enfermedad (6); asimismo estudios de gemelos han mostrado una heredabilidad del 37% (2), siendo los fenotipos de mayor severidad, altas tasas de recurrencia, enfermedad crónica e inicio temprano de la enfermedad los que muestran mayor heredabilidad (6). Múltiples genes candidatos han sido descritos como participantes del TDM y la respuesta de quien padece la enfermedad a diferentes tratamientos farmacológicos. Estudios de asociación genética han relacionado al factor de transcripción CREB y al BDNF con el trastorno depresivo mayor. En familias con depresión recurrente de inicio temprano, se identificó una región de 451kb en la región 2q33-35 con asociación significativa a trastornos del ánimo en sujetos del sexo femenino; dicha región incluye al gen CREB1 que es considerado un factor de susceptibilidad para trastorno depresivo mayor y otros trastornos relacionados (Zubenko et al 2003). En otro estudio de asociación para depresión unipolar se identificaron interacciones del locus CREB1 a distintos loci de susceptibilidad previamente descritos, uno de los cuales incluye a CREM, factor que comparte una secuencia homóloga extensa con el factor de transcripción CREB (Zubenko 2003). El locus de BDNF se ha implicado en la vulnerabilidad para el trastorno depresivo principalmente en depresión pediátrica; el polimorfismo de un solo nucleótido val66met en la región codificante del BDNF tiene una fuerte asociación con depresión unipolar de inicio en edad pediátrica (Strauss et al 2005) y en edad geriátrica (Hwang et al 2005).

Sin embargo, a pesar de que gran parte de la varianza en el fenotipo de TDM es explicable a partir de la heredabilidad, las variantes genéticas específicas conocidas hasta el momento y que confieren susceptibilidad para el TDM solo logran explicar una proporción mínima de los casos de la enfermedad (2). Gran parte de la dificultad a la que nos hemos enfrentado para identificar genes específicos del trastorno depresivo unipolar, se debe a la compleja naturaleza de dicha enfermedad que resulta de múltiples y complejas causas (10)(11).

Hasta hace poco los neurotransmisores monoaminérgicos eran los principales focos de investigación con respecto a la etiología de la depresión, y por lo

tanto todos los fármacos con acción antidepresiva disponibles y aprobados hasta el momento actual, actúan directa o indirectamente aumentando la transmisión monoaminérgica; sin embargo existen meta análisis que muestran que dichos fármacos únicamente son efectivos para el 60% de este grupo de pacientes, además de requerir de dos a seis semanas para mostrar eficacia clínica observable y de producir efectos adversos que pueden limitar su uso(1)(11). A pesar de la alta prevalencia e impacto social de la depresión su pronóstico y manejo son generalmente limitados, esto debido a la alta heterogeneidad de la enfermedad y a la falta de conocimientos acerca de la fisiopatología, lo cual ha provocado poco avance en cuanto al tratamiento antidepresivo descubierto hace ya más de 50 años(11).

1.3 Cambios moleculares en el Trastorno Depresivo Mayor y su tratamiento

En la última década se ha ido produciendo un desplazamiento progresivo desde las alteraciones de cada uno de los sistemas por separado hacia el estudio de sistemas neuroconductuales, circuitos neuronales y mecanismos neuroreguladores más complejos. Se han realizado diversas investigaciones acerca de los cambios moleculares a largo plazo que subyacen al TDM y al mecanismo de acción de los agentes antidepresivos, haciendo énfasis en el funcionamiento de cascadas intracelulares y la regulación de la expresión génica(11).

Como ya se mencionó, todos los fármacos antidepresivos disponibles y eficaces en la actualidad afectan las vías de transducción de señal de la serotonina (5HT) y/o la noradrenalina (NE); por lo tanto la investigación se ha enfocado en el papel de los receptores acoplados a la proteína G y las vías de segundos mensajeros asociadas. La regulación de la proteína G mediante el tratamiento antidepresivo ha sido demostrada al observar un aumento de la unión de dicha proteína a la adenilciclase y un aumento de la actividad de ésta última posterior al tratamiento; el aumento del cAMP resulta en la activación de la proteína cinasa dependiente de cAMP (PKA), cuya actividad se ha reportado elevada posterior al tratamiento crónico con fármacos antidepresivos (11). Cabe mencionar que no todos los receptores acoplados a proteína G aumentan los niveles de cAMP, un claro ejemplo es el receptor 5HT_{1A} aparentemente implicado en el mecanismo de acción de los antidepresivos y del cual se han descrito vías de transducción de señal que involucran movilización de calcio intracelular y activación de calmodulina cinasas dependientes de calcio; más aún, éstas cinasas se han reportado como un blanco de expresión génica en tipos celulares específicos en ausencia de actividad(11).

Los fármacos antidepresivos facilitan la señalización de 5HT o NE, ya sea al inhibir la recaptura en terminales pre sinápticas, al inhibir el catabolismo, al unirse a receptores de dichas monoaminas o mediante una combinación de estos; a pesar de que las acciones antes mencionadas tienen lugar tan pronto se administra el fármaco, los efectos antidepresivos clínicamente observables ocurren lentamente después de semanas de la administración continua del medicamento. Existe ya evidencia de la implicación de cierta plasticidad en circuitos neuronales principalmente a nivel del hipocampo y la corteza prefrontal, tanto en la fisiopatología como en el tratamiento de la depresión. Evidencia reciente sugiere una disfunción a nivel de regiones neuroanatómicas específicas (hipocampo y corteza prefrontal); para explicar la patogenia de la depresión, se han observado alteraciones que incluyen

pérdida de volumen, atrofia neuronal e incluso muerte celular en dichas regiones del cerebro en pacientes con depresión y la capacidad del tratamiento antidepresivo de revertir e incluso proteger contra dichos cambios (11)(12). Se postula que la depresión podría ser resultado de una falla en ciertos circuitos neuronales para mostrar plasticidad adaptativa al exponer al individuo a estímulos externos como el estrés; y que los fármacos antidepresivos ejercen su efecto al revertir esta disfunción o mediante la estimulación directa de la plasticidad neuronal adaptativa (12).

1.4 El papel de CREB y BDNF en el Trastorno Depresivo Mayor

Debido al papel que tienen en la neuroplasticidad, el factor de transcripción CREB (cAMP response element binding protein) y el BDNF (brain derived neurotrophic factor) han mostrado ser participantes clave en la etiología y el tratamiento de la depresión; se han visto alterados en modelos animales y en pacientes con depresión, observándose también modificaciones en sus concentraciones después del tratamiento crónico con antidepresivos.

Se ha sugerido entonces que el retraso en los efectos clínicos observables de los antidepresivos, es consecuencia de la plasticidad estructural que se va desarrollando de forma gradual como una respuesta acumulativa del tratamiento con dichos fármacos.

El factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF) es el miembro más abundante de la familia de las neurotrofinas, mismas que juegan un papel crucial en el desarrollo y la plasticidad del sistema nervioso central. Ejerce sus efectos a través de la estimulación del receptor trkB (miembro de la familia de receptores acoplados a protein cinasa); juega un papel importante en el desarrollo, supervivencia y diferenciación de diferentes poblaciones neuronales y es capaz de aumentar la neurogénesis en el sistema nervioso maduro, asimismo aumenta la excitabilidad neuronal y se ha visto implicado en la plasticidad sináptica actividad-dependiente jugando un papel importante en los procesos de aprendizaje y memoria (12). Se ha demostrado una regulación a la baja de su expresión posterior a la exposición prolongada a situaciones de estrés (Smith et al 1995, Rasmussen et al 2002); y se ha propuesto que las perturbaciones ambientales resultan en la remodelación de su cromatina y la programación epigenética, mismas que influyen la expresión transcripcional del gen BDNF. Asimismo se ha demostrado que el uso de terapias antidepresivas incluyendo actividad física, terapia electroconvulsiva y fármacos antidepresivos aumentan notablemente la expresión de dicha neurotrofina a nivel del hipocampo y la corteza cerebral (Farmer et al 2004); y que la reducción en la expresión de BDNF mediada por el estrés pudiera incluso prevenirse con la administración profiláctica de dicho tratamiento (Nibuya et al 1995).

Por otra parte, el factor de transcripción CREB es una proteína nuclear cuyo gen consta de once exones y miembro de una familia de proteínas que funcionan como factores de transcripción; los factores de transcripción localizados a nivel del núcleo celular como CREB son esenciales para la transmisión de eventos que ocurren a nivel de la membrana celular hacia modificaciones en la expresión génica; asimismo esta modificación en la expresión génica es capaz de alterar la función tanto de neuronas individuales como de circuitos neuronales completos (10). Existen múltiples vías de señalamiento intracelular involucradas en la transmisión de información desde

la membrana celular hasta el núcleo, sitio donde interactúa con el residuo serina 133 del factor CREB para iniciar mecanismos que culminan en la transcripción génica; por mencionar algunas de estas podríamos hablar de vías de señalización que involucran a la proteína quinasa A (PKA), al movimiento de calcio intracelular o la proteína quinasa mitógeno activada (MAPK), mismas que se han visto implicadas en el trastorno depresivo mayor e influenciadas durante el tratamiento antidepresivo (11)(12). Los pasos clave involucrados en la transcripción génica mediada por CREB incluyen su dimerización, la unión de estos dímeros a elementos de respuesta en el DNA mediante una estructura conocida como "cremallera de leucinas" (CRE: porción especializada de DNA que contiene la secuencia de nucleótidos TGACGTCA, ATF-1: factor de transcripción activado 1 y CREM: el elemento modulador de la respuesta al cAMP) y su fosforilación. La fosforilación de CREB es estimulada por cascadas de señalamiento intracelular y activa a su vez una cascada de eventos que involucra el reclutamiento de proteínas asociadas como CBP (proteína de unión a CREB) y la formación de un complejo transcripcional mayor, mismo que promueve la acetilación de histonas y por tanto una alteración en la conformación de la cromatina, permitiendo así la síntesis de RNA y concluyendo la actividad transcripcional de CREB. A pesar de que la fosforilación de CREB es un indicador fiable de la actividad de CREB, la medida más exacta de la actividad de dicho factor es la transcripción génica como tal (11). Cabe mencionar que trabajos recientes han planteado el cuestionamiento acerca de la necesidad de la unión del CREB a sitios CRE para la fosforilación subsecuente en todos los casos, contra la posibilidad de que sea dicha fosforilación la que permita esta unión e inicie la interacción; se ha propuesto que ésta diferencia podría ser responsable de las diferencias tejido-específicas de la función de CREB (10, 11).



La capacidad de CREB para actuar sobre la función neuronal, los circuitos neuronales y el comportamiento complejo, depende de su habilidad de alterar la expresión en genes blancos. Se han realizado esfuerzos utilizando inmunoprecipitación de cromatina y técnicas relacionadas para identificar el "transcriptoma de CREB" (genes regulados por CREB) a partir de los cuales se ha obtenido información valiosa acerca de la función de este factor de transcripción; estudios en células cultivadas sugieren que el factor CREB es capaz de unirse a miles de promotores génicos en una célula determinada sin saber aún la proporción de estos genes que son funcionalmente regulados por dicha unión, por otro lado no todos los genes que contienen sitios CRE son blancos funcionales para el factor CREB, y por último dependiendo de la existencia de otros factores de transcripción y la conformación de la cromatina, el transcriptoma de CREB difiere de forma dramática de una célula a otra. Debido a estas diferencias, las consecuencias de la alteración de la función de CREB o de las vías de señalización intracelular en distintas regiones del cerebro parece ser multifacética y difícil de predecir (10); debido a que el factor CREB participa en múltiples, si no es que todos los circuitos neuronales e influencia la expresión de diversos genes, resulta esperable que la alteración de la regulación génica mediada por dicho factor resulte benéfica en ciertos

casos mientras que en otros tantos puede ser perjudicial. A pesar de esto, la regulación génica mediada por CREB en regiones cerebrales específicas ha sido implicada en ciertos fenómenos relevantes para distintos trastornos neuropsiquiátricos, siendo mejor identificado por su importante papel en los procesos de aprendizaje y memoria al actuar como mediador crucial de la neuroadaptación mediada por la experiencia.

1.4.1 Modificaciones del factor de transcripción CREB a nivel cerebral y sus implicaciones

Hablando del tema que en este caso nos concierne, el efecto de CREB en el estado de ánimo no solo depende del gen específico que se vea alterado, sino también de la región cerebral en la que ocurra esta regulación y los consiguientes cambios en la estructura y función de circuitos neuronales específicos (12). Se ha observado que el papel del factor de transcripción CREB en cuanto a la producción o disminución de síntomas o comportamientos depresivos depende de la región cerebral bajo estudio.

Mientras que la expresión hipocampal de CREB se encuentra reducida en respuesta a la exposición al estrés, una gran variedad de tratamientos antidepresivos incluyendo inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina (ISRN), inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO) y terapia electroconvulsiva (TEC) entre otros, elevan de forma importante la actividad de CREB a nivel del hipocampo, por lo que se puede afirmar que dicho factor es un mediador crucial del efecto antidepresivo a nivel de esta estructura cerebral; el mecanismo de acción a través del cual se producen dichos efectos antidepresivos es aún incierto; sin embargo, existe ya evidencia que sugiere la regulación a la alta de la actividad de vías de señalamiento intracelular como la cascada de PKA y la expresión de factores de crecimiento neuronal como el factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF) mediadas por CREB (10). Se ha visto además que el BDNF es capaz por sí mismo de activar la cascada intracelular de MAPK creando así un mecanismo de retroalimentación positiva con el factor CREB; y de alterar la liberación de neurotransmisores activando neuronas postsinápticas y generando consecuencias funcionales potencialmente protectoras en el circuito hipocampal (12). Estos hallazgos plantean la posibilidad de un efecto común de los tratamientos antidepresivos a nivel del hipocampo, región particularmente susceptible de ser dañada durante la exposición al estrés. El aumento de la actividad de factores de crecimiento a este nivel estimula procesos regenerativos como arborización dendrítica y neurogénesis principalmente en progenitores de la capa granular del giro dentado, cambios observables posterior al mantenimiento del tratamiento antidepresivo y que contribuyen a la restauración del estado de ánimo al reparar el daño relacionado con el estrés (12), además de explicar la razón por la cual los efectos terapéuticos tardan semanas o hasta meses en ser clínicamente aparentes. A pesar de que el hipocampo no es la única estructura cerebral implicada en la depresión, es una estructura límbica prominente a nivel de la cual se han reportado anomalías en pacientes con dicho trastorno.

La corteza cerebral es otra estructura que se ha visto importantemente implicada en el trastorno depresivo mayor; en estudios postmortem se ha encontrado que pacientes bajo tratamiento antidepresivo al momento de su muerte muestran mayores niveles de CREB y CREB fosforilado a nivel de la

corteza temporal y orbito frontal al compararlos con pacientes sin tratamiento (Dowlatshahi et al 1998, Yamada et al 2003).

En contraste a lo ya descrito, se ha observado que la elevación sostenida del factor de transcripción CREB y del BDNF a nivel del núcleo accumbens produce varios efectos depresivos, entre ellos anhedonia (síntoma crucial para hacer el diagnóstico de depresión unipolar); y que la disminución de los mismos a dicho nivel se relaciona con la aparición de efectos antidepresivos. Se cree que este efecto a nivel del núcleo accumbens, está mediada en parte por la transcripción de dinorfina (ligando endógeno de los receptores opioides K) mediada por CREB, la cual al disminuir la función dopaminérgica, es capaz de generar ciertos síntomas depresivos (10, 12).

Por otro lado a nivel de la amígdala, las alteraciones en la función de CREB en modelos animales de depresión han mostrado ser estado-dependientes; en el paradigma de indefensión aprendida se ha observado la aparición de efectos pro depresivos cuando la expresión de CREB es producida previo al entrenamiento, mientras que sí esta se produce posterior al mismo resulta en un efecto antidepresivo promoviendo la habilidad de superar dicha prueba e incluso la capacidad de un nuevo aprendizaje.

En conjunto estos datos brindan evidencia de que la actividad de CREB es región y temporalmente específica y que la acción del tratamiento antidepresivo tiene diferentes efectos en el factor CREB dependiendo de la región cerebral evaluada y la vía de señalamiento activada por dicho tratamiento (11); y nos llevan a la conclusión de que este importante factor de transcripción tiene la capacidad de regular la neuroplasticidad, proceso que no es inherentemente bueno o malo y que puede ser adaptativo, mal adaptativo o ambos de forma simultánea (10).

1.4.2 Cambios en el factor de transcripción CREB posterior al tratamiento antidepresivo

El factor de transcripción CREB ha sido implicado como un marcador molecular para la depresión y la respuesta al tratamiento antidepresivo (11). Estudios realizados en modelos animales muestran cambios en dicho factor de transcripción posterior al uso de tratamientos antidepresivos. En estudios realizados en ratas se ha demostrado que la administración crónica de fármacos antidepresivos (ISRS, ISRN), no así la administración aguda, es capaz de incrementar los niveles de mRNA de CREB a nivel de la región CA1 y CA3 de las células piramidales del giro dentado del hipocampo, además se observó un aumento de la inmunorreactividad de CREB y su capacidad de unión con dicho tratamiento, lo cual indica que la expresión y función de la proteína CREB se elevan de forma paralela a su mRNA; en este mismo estudio se pudo comprobar la implicación de la cascada de AMPC en este aumento del mRNA de CREB al observar un aumento en la expresión del mismo posterior a la administración de inhibidores de la fosfodiesterasa (Rolipram y Papaverina). Al realizar mediciones de BDNF y su receptor trkB encontraron que ambos se encuentran igualmente elevados, concluyendo que la regulación a la alta del factor CREB es resultado del tratamiento crónico con antidepresivos y que su expresión resulta en la regulación de genes blanco como BDNF y trkB que participan en los efectos del tratamiento a nivel cerebral (Nibuya M et al 1996). Mediante otros estudios realizados en ratas se ha sugerido que la sobreexpresión de CREB específicamente a nivel del hipocampo resulta en un efecto antidepresivo (Chen A et al 2001);

proponiendo a dicho factor como un blanco molecular para la creación de nuevos tratamientos antidepresivos. Contrario a lo ya mencionado, en los últimos años se han establecido modelos animales de depresión caracterizados por la exposición crónica a un ambiente de estrés psicosocial, los cuales muestran una elevación en la actividad transcripcional de CREB a nivel cerebral como resultado de esta exposición; se ha demostrado que este aumento de la actividad transcripcional puede ser detenido o atenuado al utilizar fármacos antidepresivos, principalmente ISRS (Boer U et al 2010).

1.4.3 Expresión y medición de CREB a nivel periférico

Debido a la dificultad que implica la obtención de tejido cerebral en humanos, se han realizado mediciones periféricas de diferentes factores con la finalidad de encontrar una aproximación a las encontradas a nivel cerebral. Los resultados encontrados son controversiales. Se han realizado mediciones de los niveles de mRNA de CREB en linfocitos periféricos mediante distintos kits pre-diseñados encontrando un aumento significativo en pacientes deprimidos y normalización de dichos niveles posterior al tratamiento antidepresivo (Jun-ichi Iga et al 2006). Asimismo al intentar explorar el papel de la expresión de mRNA de CREB en pacientes con TDM, se han realizado mediciones cuantitativas a través de reacción en cadena de transcriptasa-polimerasa reversa de linfocitos periféricos de pacientes con dicho diagnóstico, encontrando una disminución significativa en la expresión de CREB posterior al tratamiento farmacológico, a pesar de no haber encontrado diferencias entre los niveles de dicho factor en pacientes sin tratamiento al compararlos con un grupo control; y sin encontrar diferencias resultantes del uso de distintos fármacos para el tratamiento (I Ching Lai et al 2003). Por otro lado al intentar determinar si las concentraciones de CREB fosforilado en linfocitos T de muestras de sangre periférica podrían funcionar como un marcador de la respuesta antidepresiva posterior al tratamiento con fármacos en un grupo y con psicoterapia en otro grupo de pacientes deprimidos, se encontró que los pacientes respondedores (determinado a partir de la puntuación en la escala de depresión de Hamilton) mostraron un aumento significativo en la fosforilación de CREB al compararlos con el grupo de no respondedores, y sin importar la modalidad de tratamiento; mostrando por primera vez que el factor de transcripción CREB podría funcionar como un biomarcador de la respuesta al tratamiento antidepresivo (24).

Debido a la presencia de CREB en otros tejidos periféricos, al intentar determinar la expresión de la proteína CREB y la unión de CREB dimerizado al factor de unión al DNA CRE en la fracción nuclear de neutrófilos periféricos de pacientes de ambos sexos con diagnóstico de depresión unipolar y sin tratamiento antidepresivo, se encontró una disminución significativa de ambos al comparar a este grupo de pacientes con un grupo control; encontrando además una correlación significativa entre los niveles de la proteína CREB y la puntuación en la escala de severidad de la depresión de Hamilton, lo cual propone a la proteína CREB como un posible marcador de la severidad de la depresión (Xinguo Ren et al 2011). Se han observado cambios similares en fibroblastos de pacientes con depresión unipolar (Manier et al 2002).

La expresión de la proteína y el mRNA de CREB se ha visto igualmente alterado en estudios postmortem de tejido cerebral de pacientes deprimidos (Laifenfeld et al 2005); al examinar las concentraciones de CREB en su forma fosforilada y

no fosforilada en muestras postmortem de la corteza orbito frontal de un grupo de pacientes deprimidos sin tratamiento, se encontró que la inmunorreactividad para ambos se encontraba significativamente disminuida al compararlos con controles sanos, lo cual sugiere que alteraciones en cascadas dependientes de AMPc específicamente aquella que involucra al factor CREB podría tener un papel importante en la fisiopatología de la depresión y funcionar como un blanco potencial para el desarrollo de tratamientos antidepresivos (Yamada S et al 2003).

Resulta de gran interés que los cambios en el factor CREB y en el BDNF antes mencionados, no son únicamente evidentes posterior al tratamiento con fármacos antidepresivos; se han observado cambios similares posterior al tratamiento con terapia electroconvulsiva y psicoterapia entre otros, lo cual sugiere que éste efecto no es particular de las drogas antidepresivas, sino también de la respuesta generalizada al tratamiento (11).

1.5 Generalidades de la Estimulación Magnética Transcraneal

La estimulación directa del cerebro expuesto mediante una corriente eléctrica es utilizada de forma rutinaria por neurocirujanos para definir áreas que controlan el movimiento y la sensibilidad; la estimulación cerebral a través del cráneo presenta una mayor dificultad debido a la alta resistencia eléctrica que éste último provee. Se ha intentado aplicar corrientes eléctricas intensas, logrando únicamente la penetración de pequeñas cantidades de las mismas hacia el cerebro y esto a expensas de contracciones craneales y musculares dolorosas y la activación de receptores sensitivos cutáneos (28)(29). La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una técnica neurofisiológica que permite la inducción, de forma segura y no invasiva, de una corriente en el cerebro. Se basa en los principios de inducción electromagnética descubiertos por Michael Faraday en 1831; sin embargo fueron Anthony Barker y sus colaboradores quienes en 1984 consiguieron desarrollar un estimulador capaz de despolarizar neuronas en la corteza cerebral y evocar movimientos contra laterales al activar vías cortico espinales (28).

En la EMT una corriente pasa a través de una bobina de hilo de cobre (circular o en forma de ocho) encapsulada en una carcasa de plástico situada sobre la cabeza del sujeto, en el momento en el que un pulso de corriente pasa a través de la bobina de estimulación, se genera un campo magnético variable en tiempo que pasa a través del cuero cabelludo y la calota del sujeto sin atenuarse, e induce una corriente en el cerebro del mismo activando axones neuronales en la materia blanca a nivel cortical y subcortical; la corriente necesaria para generar un campo magnético de intensidad suficiente como para estimular la corteza cerebral es aproximadamente 7-10kA (28). El campo inducido interactúa con el tejido por lo que hay que considerar dos fuentes, corrientes de inducción generadas directamente por la corriente que fluye por la bobina y, corrientes de condensación generadas por la acumulación de carga en toda la interfase de tejidos de resistencia y conductividad existentes (cuero cabelludo y cráneo, cráneo y líquido cefalorraquídeo y líquido cefalorraquídeo y cerebro); la despolarización de neuronas y la generación de un potencial de acción dependen de la diferencia de potencial a través de la membrana axonal o dendrítica. La región de estimulación efectiva depende de la geometría de la bobina y del tipo, orientación y nivel de actividad de las neuronas subyacentes a la bobina, así como de la variabilidad de

conductividad local (28), por lo tanto el conocimiento detallado de la anatomía de las áreas corticales estimuladas es crítico para una correcta interpretación de los efectos de la EMT; la interacción entre la EMT, las características del tejido cerebral y el estado funcional del área cerebral afectada, deben considerarse cuidadosamente ya que a partir de éstas se puede alterar el campo eléctrico inducido y por lo tanto, los efectos biológicos de la EMT. Un estímulo único de intensidad y orientación adecuadas despolariza la membrana neuronal y puede desencadenar una respuesta postsináptica excitadora seguida de un potencial sináptico inhibitorio; comportamentalmente esta descarga puede dar lugar a procesos positivos o negativos.

1.6 Utilidad de la Estimulación Magnética Transcraneal

La EMT puede aplicarse como pulsos simples (un estímulo cada tres o más segundos sobre una determinada región), pulsos apareados (dos estímulos de idéntica o distinta intensidad aplicados a través de una misma bobina sobre la misma región del cerebro, o dos bobinas cuyos estímulos afectan distintas zonas del cerebro) y de forma repetitiva (frecuencias relativamente bajas que aplican un estímulo cada segundo o menos y que pueden tener efectos más prolongados a nivel cerebral tanto en el sitio estimulado como en sitios distantes conectados) (28)(29); esta última puede ser lenta o rápida ejerciendo un efecto modulador distinto sobre la excitabilidad cortical e influenciando además en la seguridad de la técnica. La EMTr permite estudios con paradigmas diferidos en los que la estimulación y la ejecución están separadas en el tiempo; en función de la frecuencia e intensidad de estimulación, la excitabilidad de la corteza cerebral afectada puede verse incrementada o reducida durante minutos o incluso horas. Esta capacidad de la EMTr para modular la excitabilidad ha sugerido la posibilidad de utilizar esta técnica en aplicaciones con finalidad terapéutica en procesos neuropsiquiátricos asociados con alteraciones de excitabilidad cortical, siempre considerando la existencia de cierto grado de variabilidad interindividual e intraindividual de estos efectos moduladores (28). Algunas de estas diferencias pueden ser detectadas y corregidas mediante el uso de imágenes individuales del cerebro obtenidas mediante estudios de resonancia magnética tanto para guiar la colocación de las bobinas estimulantes como para determinar la distancia entre el cráneo y la superficie del cerebro, sin embargo debemos considerar que existen otros factores difíciles de evitar, entre los que resulta importante mencionar la actividad cortical individual, cambios hormonales, ciclos circadianos, tratamientos farmacológicos, y factores genéticos; estos últimos son considerados un factor potencial para la presencia de variaciones en la respuesta a la EMTr. Se ha observado que pacientes que presentan el polimorfismo Val66Met en el gen que codifica para el BDNF presentan una disminución en la excitabilidad de la corteza motora posterior a la estimulación inducida mediante EMT (Kleim JA et al 2006), siendo esta la primera de múltiples anomalías genéticas detectadas que podrían influenciar en la capacidad individual de la plasticidad cortical (29).

Este método es sumamente útil para el mapeo de las funciones cerebrales gracias a su capacidad de resolución espacial y temporal, además de ser capaz de activar o interferir con las funciones cerebrales, lo cual permite establecer relaciones causales entre la actividad cerebral y el comportamiento de una persona. A partir de múltiples investigaciones

realizadas los últimos años, se sabe que aplicada de forma repetitiva (EMTr) es capaz de modular la actividad cerebral en la región cortical afectada más allá de la duración de la estimulación misma y que estos efectos se traducen en cambios de comportamientos simples (29). Se ha postulado que los efectos a corto plazo podrían deberse a cambios en la excitabilidad neuronal secundarios a cambios iónicos en una población neuronal activa, a los mismos efectos de capacitancia eléctrica inducidos por el estímulo o a un efecto de retroalimentación reaficiente al sitio de estimulación desde sus estructuras blanco; mientras que los efectos duraderos de la EMT diferida se producen gracias a la modificación transitoria de la eficacia sináptica de circuitos corticales específicos a través de su acción sobre la corteza cerebral (28, 29). Existe evidencia basada en intervenciones farmacológicas en humanos de que los efectos a largo plazo de la EMTr depende de los receptores glutamatérgicos NMDA y de los canales de calcio voltaje dependientes tipo L (Hess A et al 1999, Stefan K et al 2002). Por otro lado se han realizado estudios en sistemas de cultivos de células neuronales derivadas de humanos y que responden a los efectos de la EMTr, en los que se ha demostrado un aumento en los niveles de AMPc y de la fosforilación del factor de transcripción CREB como resultado de la estimulación; lo cual propone la participación de cascadas de señalamiento de segundos mensajeros como mecanismo de acción de la EMTr(33). Estos efectos duraderos o a largo plazo nos permiten explorar aplicaciones terapéuticas de la misma, utilizándola para inducir cambios en la actividad cerebral y normalizar alteraciones de la misma detectadas. Además estudios de neuroimagen han descrito alteraciones locales de la actividad debajo de la bobina de estimulación, así como un impacto distal a lo largo de redes bihemisféricas y cortico subcorticales; utilizando la conectividad existente entre regiones corticales y subcorticales, la EMT permite generar efectos neuromoduladores en zonas cerebrales y tronco encefálicas profundas en las que no se puede inducir corriente de forma directa (28, 29).

En cuanto a la seguridad de la técnica cabe mencionar que diferentes estudios en modelos animales han demostrado que no existen signos de lesión estructural o muerte neuronal incluso después de largos periodos de EMTr (hasta 12 semanas de estimulación diaria) a altas frecuencias (Sgro JA et al 1991); tampoco se han observado en marcadores sensibles de lesión glial, como la proteína ácida fibrilar glial expresada en astrocitos reactivos de animales estimulados (Post A et al 1999). En estudios in vitro, la estimulación a 20Hz de cultivos de células hipocámpales no demostraron pruebas de muerte neuronal por apoptosis, e incluso es posible que hayan aumentado la viabilidad celular de los cultivos neuronales estimulados; además se ha descrito la colateralización de fibras musgosas en el hipocampo misma que se cree podría estar mediada por la liberación de neurotrofinas como el BDNF durante la estimulación (Post A et al 1999). La principal preocupación de la EMT aplicada en humanos, es el riesgo potencial de la misma de producir convulsiones; la EMT de pulsos simples se considera segura a diferencia de la EMTr principalmente aplicada a frecuencias elevadas la cual es considerada potencialmente epileptógena, cabe mencionar que en los casos reportados de convulsiones inducidas no se han observado recurrencias de las mismas en los individuos afectados (29).

En el área de neurofisiología clínica la EMT es útil para explorar vías motoras centrales, explorar la excitabilidad intra y cortico cortical en salud y

enfermedad, planear intervenciones neuroquirúrgicas a partir de estudios de mapeo cortical no invasivo y caracterizar alteraciones patológicas de excitabilidad cortical en varias patologías; además permite estudiar la respuesta cortical a distintas intervenciones terapéuticas, lo cual promete ofrecer una estrategia controlada y objetivable para la elección del tratamiento más adecuado para cada paciente (28). Por otro lado, el primer uso terapéutico potencial de la EMTr fue probado hace más de diez años en pacientes deprimidos resistentes a tratamiento farmacológico, en los que mediante imágenes funcionales se encontró evidencia de una disminución de la actividad a nivel de la corteza prefrontal izquierda, y se planteó la posibilidad de utilizar la EMTr para excitar dicha área mediante sesiones diarias de estimulación a alta frecuencia. Investigaciones más recientes se han basado en el postulado de que al existir en pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor un desbalance en la actividad de los lóbulos frontales con una hipofunción izquierda causada por una inhibición excesiva producida por el lóbulo derecho, es la EMTr de baja frecuencia (supresiva) sobre la corteza prefrontal derecha, la forma más eficiente de tratar a dicho grupo de sujetos (29). Además en épocas recientes se ha determinado que ésta técnica ofrece una alternativa segura y eficaz para un gran número de patologías dentro de las que se siguen encontrando los trastornos afectivos (28).

La evidencia a partir de estudios neuropsicológicos, neurofisiológicos y de neuroimagen en animales y en humanos han demostrado que el procesamiento cognitivo y el comportamiento, son consecuencia de interacciones entre regiones cerebrales distantes que se entroncan en redes neuronales funcionales. Cada función cognitiva y cada acto comportamental pueden identificarse con un cierto patrón de actividad en ensambles de neuronas distribuidas espacialmente e interaccionando de forma coordinada en el tiempo, la definición de tales interacciones es crucial para entender los procesos cognitivos; además la mayoría de las enfermedades neuropsiquiátricas puede conceptualizarse como alteraciones de circuitos neuronales, la identificación gracias a técnicas de neuroimagen de la red neuronal alterada y subyacente a los síntomas en cada enfermo, representa una oportunidad más directa, eficaz, inmediata y no invasiva para una diana terapéutica induciendo la normalización funcional (28).

1.7 Comparación de la eficacia de la EMT y fármacos antidepresivos

La EMTr es una técnica bien tolerada y no invasiva, aprobada en el 2008 por la FDA (42) para el tratamiento de la depresión, que funciona a través de una estimulación a nivel cerebral. Múltiples ensayos clínicos han mostrado propiedades antidepresivas de dicho tratamiento y se ha propuesto que este efecto podría deberse a una potenciación del sistema serotoninérgico y a un aumento de los niveles centrales de monoaminas, a cambios en el metabolismo o a la inducción de expresión génica. Al comparar la eficacia antidepresiva en un grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson y Trastorno Depresivo Mayor se encontró una eficacia antidepresiva similar con el uso de EMTr y Fluoxetina, además de una disminución importante de los efectos secundarios con el uso de EMTr (43). En otro grupo de pacientes diagnosticados con depresión resistente se realizó un ensayo clínico comparando la eficacia entre la EMTr y el uso del fármaco antidepresivo

Venlafaxina, en el cual se mostro una eficacia antidepresiva similar en ambos grupos de pacientes (44).

A pesar de que la Estimulación Magnética Transcraneal no se encuentra aun entre las primeras opciones en las guías de tratamiento para la depresión unipolar; actualmente ha sido aprobada en distintas partes del mundo y al parecer es una forma de tratamiento que resulta prometedora para el tratamiento de esta enfermedad; será quizá necesario continuar evaluando este método de tratamiento mediante ensayos clínicos de investigación con la finalidad de obtener resultados más claros y así poder ofrecer dicho tratamiento al público en general.

2. JUSTIFICACIÓN

En tiempos recientes se ha comenzado a analizar el efecto que tiene la administración de diferentes tratamientos antidepresivos sobre la expresión de genes candidatos y/o sus productos proteicos en un intento por tratar de relacionar estos efectos con su mecanismo de acción terapéutico.

A pesar de que se han realizado múltiples estudios que incluyen factores moleculares; no existen actualmente marcadores específicos para determinar el riesgo de padecer la enfermedad o la respuesta individual al tratamiento antidepresivo.

Se han publicado algunos estudios que evalúan los cambios de BDNF y del factor de transcripción CREB en su forma fosforilada y no fosforilada a nivel periférico en pacientes con diagnóstico de TDM y la modificación de ésta expresión tras el tratamiento antidepresivo, sin embargo los resultados obtenidos no son del todo consistentes. Además la mayoría de éstos, emplea fármacos antidepresivos en su metodología; y no existe hasta la actualidad un estudio publicado que compare los cambios en la expresión observados y la respuesta clínica al tratamiento en un grupo de pacientes tratados farmacológicamente y otro tratado mediante estimulación magnética transcraneal repetitiva.

La presente investigación, buscó determinar variables moleculares que pudieran en un futuro servir como predictores de la respuesta al tratamiento ya sea farmacológico o mediante EMTr; así como ver la relación que existe entre los cambios observados en estas variables y la respuesta clínica al tratamiento. Al utilizar dos modalidades de tratamiento, se evaluó además el efecto de dos intervenciones sobre un mismo mecanismo biológico para determinar si éste es capaz de explicar el grado de respuesta al tratamiento.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se sabe que el trastorno depresivo mayor es un padecimiento complejo y multifactorial de etiología aún incierta y que afecta del 10 al 30% de mujeres y del 7 al 15% de hombres dentro de una población.

Los tratamientos que existen en la actualidad son considerados útiles para una proporción de pacientes que padecen la enfermedad; se ha planteado la posibilidad de que tanto el retardo en la respuesta al tratamiento como la respuesta parcial o falta de respuesta en las diferentes modalidades de tratamiento pudieran deberse a la acción del tratamiento sobre la expresión de genes candidatos y/o sus productos proteicos, misma que presenta diferencias a nivel intraindividuales e interindividuales.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

La medición de marcadores de expresión génica, como posibles marcadores de respuesta a distintas modalidades de tratamiento en pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor.

4.2 Objetivos Específicos

1. Evaluar posibles cambios en los niveles séricos BDNF y la expresión del factor de transcripción CREB en su forma fosforilada y no fosforilada a nivel periférico, en grupos de pacientes con diagnóstico de depresión que inician tratamiento ya sea con un ISRS (Fluoxetina) o con EMTr.
2. Relacionar los cambios observados en las variables moleculares con la respuesta clínica al tratamiento medida a través de la Escala de Depresión de Hamilton.
3. Contrastar los efectos tanto moleculares como clínicos de dos formas de tratamiento antidepresivo; tratamiento farmacológico con fluoxetina contra tratamiento con estimulación magnética transcraneal repetitiva.

5. HIPÓTESIS

H1: Se observaran cambios similares a nivel de CREB (en ambos estados de la proteína) y BDNF posterior al uso de ambas modalidades de tratamiento.

H2: Los cambios serán evidentes tanto a nivel individual como grupal.

H3: Los cambios moleculares observados tendrán correlación con la respuesta clínica al tratamiento.

6. PARTICIPANTES

6.1 Población

Se incluyó un total de 25 pacientes del sexo femenino que asistieron al servicio de Consulta Externa del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente; que cuentan con número de expediente, con una edad entre 18 y 60 años, que cumplieron criterios de DSM-IV-TR para un episodio depresivo mayor, sin tratamiento farmacológico durante el episodio actual, que presentaron un grado de severidad de 18 puntos o más evaluados con la escala de Hamilton para depresión, sin riesgo suicida, que no presentaron actividad paroxística en el EEG o mapeo cerebral basal y que aceptaron participar en el estudio tras haber firmado una carta de consentimiento informado.

La muestra de pacientes a la cual se le aplicó estimulación magnética transcraneal, fue tomada de un grupo de pacientes pertenecientes al protocolo IC102028.0 denominado "La estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva como tratamiento antidepresivo" a cargo del Dr. Jorge González Olvera y que había sido ya aprobado por el comité de ética; para la selección de los individuos se utilizaron los mismos criterios, intervenciones y evaluaciones que las ya utilizadas en dicho protocolo, y el seguimiento se hizo durante un periodo de 8 semanas. Al tratarse de un estudio naturalístico la muestra de pacientes que recibieron tratamiento farmacológico con Fluoxetina fue tomada de la población que acude a recibir tratamiento a la Consulta Externa del INPRF, cuyo tratamiento fue indicado y modificado (en caso de ser necesario) por su médico tratante (asignado desde el servicio de pre consulta); el investigador principal dio seguimiento a dichos pacientes por un periodo de 8 semanas.

A lo largo del estudio hubo una pérdida de 5 pacientes antes de completar las tres semanas de tratamiento, una paciente del grupo de tratamiento de

fluoxetina y 4 pacientes del grupo de estimulación magnética transcraneal, quienes no regresaron a las evaluaciones subsecuentes y a quienes fue imposible contactar; además 4 pacientes abandonaron en algún momento del tratamiento después de la tercer semana, datos de cuyas pacientes fueron imputados por acarreo del último dato hacia delante para llevar a cabo el análisis estadístico, dejando una muestra total de 20 pacientes (n=11 grupo de fluoxetina y n=6 grupo EMT).

6.2 Criterios

6.2.1 INCLUSIÓN:

1. Pacientes subsecuentes y con número de expediente en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente
2. Pacientes de género femenino
3. Edad de 18 a 60 años.
4. Que cursen un episodio depresivo mayor, de acuerdo al DSM-IV-TR, con puntuación mínima de 18 puntos en la escala de Hamilton para depresión de 21 ítems
5. Que se encuentren libres de tratamiento farmacológico al inicio del estudio
6. Que acepten firmar la hoja de consentimiento informado.

6.2.2 EXCLUSIÓN:

1. Pacientes con comorbilidad psiquiátrica grave como: trastornos afectivos bipolares, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos psicóticos, trastornos somatomorfos, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo o con algún trastorno grave de personalidad como diagnóstico principal.
2. Paciente con riesgo suicida.
3. Pacientes que hayan recibido tratamiento antidepresivo durante las últimas 4 semanas previas al inicio del estudio.
4. Pacientes con cualquier tipo de alteraciones en un electroencefalograma convencional, especialmente si se detectaron fenómenos paroxísticos identificados por un neurofisiólogo clínico especializado.
5. Pacientes con marcapasos u objetos metálicos intracraneales.
6. Pacientes con algún medicamento anti comicial en su tratamiento farmacológico actual.

6.2.3 ELIMINACIÓN:

1. Pacientes que no completen el estudio por presentar efectos secundarios.
2. Pacientes que deseen abandonar el estudio por voluntad propia.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Diseño del estudio

Se trató de una ensayo clínico no aleatorizado y abierto, con una población total de 20 pacientes y con dos brazos de tratamiento; en los cuales se aplico 1 sesión diaria de EMTr hasta completar 15 sesiones (aplicadas de lunes a viernes), y posteriormente una sesión semanal durante 5 semanas más o tratamiento farmacológico con 20 a 40mg al día de fluoxetina durante 8 semanas.

Se estableció la estrategia de intención de tratamiento, las puntuaciones de los pacientes que abandonaron después de la tercera semana fueron imputados por acarreo del último dato hacia adelante.

7.2 Definición conceptual y operacional de las principales variables

1. *Variable categórica: presencia o ausencia de TDM, se incluyó severidad del episodio depresivo y respuesta al tratamiento. (Variables nominal y dicotómica).*

Trastorno Depresivo Mayor

La OMS define a la depresión como el más común de los trastornos mentales. Afecta alrededor de 340 millones de personas en todo el mundo. Con una prevalencia estimada de 15 al 25%, siendo mayor en mujeres. Su etiología es desconocida; se cree que es multifactorial involucrando factores biológicos, genéticos y psicosociales.

Según el DSM-IV-TR el episodio depresivo mayor debe durar al menos 2 semanas, y la persona con este diagnóstico experimenta al menos cinco (o más) de los siguientes síntomas que representan un cambio respecto a la actividad previa; estado de ánimo depresivo, disminución del interés o la capacidad para el placer, cambios en el peso o apetito, en el sueño, agitación o enlentecimiento psicomotriz, fatiga o pérdida de la energía, sentimientos de inutilidad o culpa, disminución de la capacidad para pensar o concentrarse y pensamientos recurrentes de muerte. Uno de los síntomas debe ser estado de ánimo depresivo o pérdida de interés o de la capacidad para el placer.

Características y niveles de medición de la variable

Se estableció el diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor en base a los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR; además se aplicó el M.I.N.I Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional, con la finalidad de obtener un diagnóstico preciso y descartar otras patologías del eje I que pudieran intervenir con el estudio.

M.I.N.I ENTREVISTA NEUROPSIQUIÁTRICA INTERNACIONAL

Fue elaborada por Y. Lecrubier y col. de la "Salpêtrière" de París y D. Scheehan y col. de la Universidad de Florida en Tampa en los años 1992, 1994 y 1998. Es una entrevista diagnóstica altamente estructurada (sistemas DSM o CIE), de duración breve. Explora, para detección y/u orientación diagnóstica, los principales trastornos psiquiátricos del eje I del DSM-IV y la CIE-10. Esta entrevista está dividida en módulos, identificados por letras, cada uno correspondiente a una categoría diagnóstica. Al comienzo de cada módulo (excepto por el módulo de trastornos psicóticos) se presenta en un recuadro gris, una o varias preguntas "filtro" correspondientes a los principales criterios diagnósticos del trastorno. Al final de cada módulo, una o varias casillas diagnósticas, permiten al clínico indicar si se cumplen los criterios diagnósticos.

Severidad de la depresión

Según el DSM-IV, la depresión puede clasificarse de acuerdo de su severidad en leve (pocos o ningún síntoma además de los necesarios para realizar el diagnóstico y síntomas que provocan solo una ligera incapacidad laboral o en las actividades sociales habituales o en las relaciones con los demás),

moderado (síntomas de incapacidad funcional entre leves y graves) y graves (varios síntomas además de los necesarios para realizar el diagnóstico y síntomas que interfieren notablemente con las actividades laborales o sociales habituales, o las relaciones con los demás).

Además según las puntuaciones en las diferentes escalas de medición se puede determinar la severidad de la depresión de quien la padece. Se cree que el hecho de presentar un episodio leve es un indicador de buen pronóstico en el curso de la enfermedad.

Características y niveles de medición de la variable

El cambio en la severidad de los síntomas depresivos se define como el porcentaje de cambio con respecto a la evaluación basal en los siguientes instrumentos de medición, mismos que se aplicaron de modo basal, semanal y posterior al fin del tratamiento.

- Escala de depresión de Hamilton de 21 ítems. **(Ordinal)**
- Escala de depresión de Montgomery Asberg. **(Ordinal)**
- Inventario de Beck auto aplicable. **(Ordinal)**

Propiedades de las escalas de medición

ESCALA DE DEPRESIÓN DE HAMILTON

La escala de Hamilton para la evaluación de la depresión (Hamilton depression rating scale (HDRS)) es una escala, heteroaplicada, diseñada para ser utilizada en pacientes diagnosticados previamente con depresión, con el objetivo de evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas y valorar los cambios del paciente deprimido. Se valora de acuerdo con la información obtenida en la entrevista clínica y acepta información complementaria de otras fuentes secundarias. Se evalúan las respuestas del paciente a las preguntas que se le hacen sobre sentimientos de culpa, pensamientos de suicidio, hábitos de sueño, y otros síntomas de depresión.

Si bien su versión original constaba de 21 ítems, posteriormente se realizó una versión reducida con 17 ítems, que es la recomendada por el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos. La validación de la versión castellana de esta escala se realizó en 1986 por Ramos-Brieva. Diferentes evaluaciones han permitido comprobar la validez discriminante, la fiabilidad y la sensibilidad al cambio, tanto en poblaciones hospitalizadas como ambulatorios.

Las puntuaciones en cada uno de los índices se obtienen sumando las puntuaciones de los ítems que los constituyen: melancolía (ítems 1, 2, 7, 8, 10 y 13); ansiedad (ítems 9-11) y sueño (ítems 4-6). Cada cuestión tiene entre tres y cinco posibles respuestas, con una puntuación de 0-2 ó de 0-4 respectivamente. La puntuación total va de 0 a 52. Se utilizan los siguientes puntos de corte recomendados por la Asociación Psiquiátrica Americana:

No deprimido: 0-7

Depresión ligera/menor: 8-13

Depresión moderada: 14-18

Depresión severa: 19-22

Depresión muy severa: >23

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento se ha definido como respuesta una disminución mayor o igual del 50% de la puntuación inicial de la escala, respuesta parcial como una disminución entre el 25-49% y una no respuesta como una reducción de menos del 25%. La remisión se ha

considerado con una puntuación menor o igual a 7.

INVENTARIO DE BECK PARA DEPRESIÓN

Es un cuestionario auto aplicado de 21 ítems que evalúa un amplio espectro de síntomas depresivos; su objetivo es cuantificar la sintomatología, no proporcionar un diagnóstico. Es una connotación objetiva de los síntomas cognitivos, afectivos y somáticos subjetivos de la depresión.

Se sistematizan 4 alternativas de respuesta para cada ítem, que evalúan la gravedad / intensidad del síntoma y que se presentan igualmente ordenadas de menor a mayor gravedad. Su contenido enfatiza más en el componente cognitivo de la depresión, ya que los síntomas de esta esfera representan en torno al 50% de la puntuación total del cuestionario, siendo los síntomas de tipo somático/vegetativo el segundo bloque de mayor peso; de los 21 ítems, 15 hacen referencia a síntomas psicológicos-cognitivos, y los 6 restantes a síntomas somáticos vegetativos.

El paciente debe seleccionar, para cada ítem, la alternativa de respuesta que mejor refleje su situación durante el momento actual y la última semana. La puntuación total se obtiene sumando los valores de las frases seleccionadas, que van de 0 a 3. El rango de la puntuación obtenida es de 0-63 puntos. Los puntos de corte recomendados por la Asociación Psiquiátrica Americana son los siguientes:

- No depresión: 0-9 puntos
- Depresión leve: 10-16 puntos
- Depresión moderada: 17-29 puntos
- Depresión grave: > 30 puntos

ESCALA DE DEPRESIÓN MONTGOMERY-ASBERG

La MADRS es una escala heteroaplicada publicada en 1979 que consta de 10 ítems que evalúan los síntomas, la gravedad de la depresión y el cambio en la intensidad de la sintomatología depresiva relacionada con una intervención terapéutica. La escala debe ser administrada por un clínico y existen versiones auto aplicadas.

Los ítems incluyen tristeza aparente, tristeza referida, tensión interna, disminución de sueño, disminución de apetito, dificultades de concentración, laxitud, incapacidad para sentir, pensamientos pesimistas y pensamientos suicidas. La puntuación en cada ítem oscila entre 0 y 6 puntos y para asignar la puntuación, el clínico puede utilizar la información de fuentes distintas al paciente. Presenta la ventaja de no estar contaminada por ítems que evalúan ansiedad, aunque sigue manteniendo varios ítems somáticos o vegetativos que dificultan su administración en pacientes con sintomatología física predominante. El marco temporal de la evaluación se corresponde a la última semana o a los tres últimos días y la validación de las versiones en español fue realizada en 2002.

La puntuación global se obtiene de la suma de la puntuación asignada en cada uno de los ítems, oscilando entre 0-60. Los puntos de corte recomendados son:

- No depresión: 0-6 puntos
- Depresión leve: 7-19 puntos
- Depresión moderada: 20-34 puntos
- Depresión grave: > 35 puntos

Para la evaluación de respuesta a un tratamiento, se ha definido como

respuesta una disminución mayor o igual al 50% de la puntuación inicial de la escala, respuesta parcial como una disminución entre el 25 y 49% y no respuesta como una reducción de menos del 25%. Se considera remisión valores ≤ 8 a 12.

Respuesta al tratamiento

- a. Respuesta: se define como disminución del 50% o más en la calificación basal de la escala de Hamilton para depresión de 21 ítems. **(Dicotómica)**
- b. Tiempo de respuesta al tratamiento: Respuesta establecida como reducción de 50% en escala de Hamilton para depresión de 21 ítems, medido en días. **(Dimensional)**
- c. Remisión: puntuación menor o igual a 7 en la escala de Hamilton para depresión de 21 ítems. **(Dicotómica)**

Características y niveles de medición de la variable

Con la finalidad de evaluar la existencia tanto de respuesta como remisión de la depresión una vez finalizado el tratamiento, se aplicó la escala de depresión de Hamilton; y se tomaron como referencia los parámetros descritos anteriormente.

2. Variables dependientes: niveles sanguíneos de CREB fosforilado y no fosforilado y niveles séricos de BDNF

Niveles del factor de transcripción CREB

El factor de transcripción CREB es una proteína nuclear formada por once exones y miembro de una familia de proteínas que funcionan como factores de transcripción (10). Existen múltiples vías de señalamiento intracelular involucradas en la transmisión de información desde la membrana celular hasta el núcleo, sitio donde interactúa con el residuo serina 133 del factor CREB para iniciar mecanismos que culminan en la transcripción génica (12). Los pasos clave involucrados en la transcripción génica mediada por CREB incluyen dimerización, unión a CRE, ATF-1 y CREM y fosforilación; la fosforilación de CREB es estimulada por cascadas de señalamiento intracelular y activa a su vez una cascada de eventos que involucra el reclutamiento de proteínas asociadas como CBP y la formación de un complejo transcripcional mayor que promueve la acetilación de histonas y por tanto una alteración en la conformación de la cromatina, permitiendo así la síntesis de RNA y concluyendo la actividad transcripcional de CREB.

A pesar de que la medida más exacta de la actividad de dicho factor es la transcripción génica como tal, la fosforilación de CREB es un indicador fiable de la actividad de CREB (11); además la medición de este factor en sus diferentes estados podría explicarnos la falta de contundencia encontrada en los resultados de diferentes estudios publicados hasta el momento actual.

La medición del factor CREB a nivel periférico nos brinda una aproximación cercana a las concentraciones existentes a nivel central de dicho factor.

Características y niveles de medición de la variable

Para realizar los inmunoensayos, se lisaran células mediante ebullición SDS-PAGE, tamponamiento y electroforesis, transfiriéndolas posteriormente hacia membranas de nitrocelulosa. Después de una reacción de bloqueo (5% leche

seca sin grasaleche en tampón Tris-salino, pH 7,4, 0,05% de Tween-20), se realizará la incubación de anticuerpos primarios (anti-CREB, (1995). 1:2500, anti-CREB, 1:5000 y anti-CaMKIV, 1:1000) a 40°C durante la noche en el tampón de bloqueo, y la incubación de un segundo anticuerpo (biotina de cabra anti-conejo [o anti-ratón], anticuerpo [Cappel, 1:2000]). Lamembrana será además probada con un anticuerpo HRP-conjugado anti-biotina (NEB, 1:1000); esto seguido de un procedimiento de ECL(Amersham).

Niveles de BDNF

El factor de crecimiento derivado del cerebro es el miembro más expresado de la familia de las neurotrofinas, mismas que juegan un papel crucial en el desarrollo y la plasticidad del sistema nervioso central. Ejerce sus efectos a través de la estimulación del receptor trkB; juega un papel importante en el desarrollo, supervivencia y diferenciación de diferentes poblaciones neuronales y es capaz de aumentar la neurogénesis en el sistema nervioso maduro, asimismo aumenta la excitabilidad neuronal y se ha visto implicado en la plasticidad sináptica actividad-dependiente jugando un papel importante en los procesos de aprendizaje y memoria (12). Se han encontrado correlaciones positivas de los niveles de BDNF a nivel central y periférico.

Características y niveles de medición de la variable

Se tomó una muestra de 15 mililitros de sangre venosa de cada paciente. La muestra plasmática fue rápidamente separada mediante centrifugación (2000g, 10 min, 48°C) y almacenada a 80°C hasta el ensayo. Los niveles séricos de BDNF fueron medidos utilizando el Kit de Inmunoensayo de BDNF Emax (Promega, Madison, WI, USA), siguiendo las instrucciones de los fabricantes del Kit.

Se revistieron las microplacas con un anticuerpo monoclonal anti-BDNF, mismas que fueron incubadas a 48°C durante 18 horas. Las placas fueron incubadas en un tampón de bloqueo durante una hora a temperatura ambiente. Las muestras fueron diluidas 100 veces con el tampón de ensayo y los estándares de BDNF se mantuvieron a temperatura ambiente en movimientos horizontales constantes durante un periodo de dos horas, para posteriormente lavarlas con el tampón de lavado adecuado. Las placas fueron incubadas con anticuerpo anti-humano policlonal de BDNF a temperatura ambiente durante dos horas, lavadas con el tampón de lavado, incubadas con el anticuerpo anti inmunoglobulina Y conjugado con peroxidasa de rábano picante durante 1 hora a temperatura ambiente, y por último incubadas en sustrato de peroxidasa y solución de tetrametilbencidina para inducir una reacción de color. La reacción fue detenida con 1mol /L de ácido clorhídrico. La absorbencia a450nm fue medida con un lector de micro placas Emax automatizado, realizando las mediciones por duplicado.

3. Variables independientes: tratamiento con Fluoxetina o EMTr

Tratamiento con Fluoxetina

El primer inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina, la Fluoxetina, apareció en 1987. Modificó algunas actitudes con respecto al tratamiento farmacológico de la depresión, debido a que sus efectos secundarios eran en general mejor tolerados que en los fármacos empleados hasta entonces como los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminoxidasa, y su

dosificación resultaba mucho más sencilla. Posteriormente se ha desarrollado otros ISRS, que comparten básicamente las mismas propiedades de la Fluoxetina (3).

Cada ISRS posee una estructura molecular diferente; esta diversidad estructural permite explicar porque las diferencias de tolerabilidad y respuesta a estos fármacos son tan acusadas, y también la diversidad de sus características farmacocinéticas.

La Fluoxetina tiene la semivida más prolongada entre los ISRS, siendo ésta de cuatro a seis días, la semivida de su metabolito activo llega a ser de siete a nueve días. Se absorbe bien tras su administración oral y sus efectos máximos se producen entre tres y ocho horas después de la administración; se une a proteínas plasmáticas y se metaboliza a nivel del hígado por las enzimas del citocromo P450.

Ejerce su efecto terapéutico a través de la inhibición de la recaptura de serotonina (5HT), a menudo con las dosis iniciales se obtiene una actividad clínica adecuada y la saturación de los transportadores de 5HT; es un inhibidor débil de la recaptura de noradrenalina y se une a los receptores 5HT_{2c}.

La FDA (Food and Drug Administration) ha autorizado el uso de la Fluoxetina para el tratamiento de la depresión y desde 1990 se ha ampliado la lista de indicaciones autorizadas para los ISRS en general, incluyendo al trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de angustia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno disfórico premenstrual, trastornos de la conducta alimentaria y trastorno de ansiedad social (3).

Existen presentaciones de 20mg/5ml, 10, 20 y 90mg. Para el tratamiento de la depresión la dosis habitual es de 10mg/día a 20mg al día con una dosis máxima de 80mg/día, que se administran por vía oral y suele tomarse por la mañana por el riesgo que tiene de producir insomnio; debe tomarse con alimentos para evitar que produzca náusea. Debido a la semivida prolongada de este fármaco y su metabolitos, las concentraciones se estabilizan hasta pasadas las cuatro semanas de tratamiento.

Por lo que respecta a los efectos secundarios de los ISRS se deben tener en cuenta la disfunción sexual (anorgasmia, inhibición del orgasmo y disminución de la libido) que es su principal efecto adverso a largo plazo con una incidencia del 50-80% de los casos, los efectos adversos gastrointestinales (náusea, diarrea, anorexia, vómitos, meteorismo y dispepsia) que son habituales y generalmente temporales debido a su efecto sobre los receptores 5HT₃, la cefalea que se presenta en un 18 a 20% de los casos y es más frecuentemente causada por la Fluoxetina, los efectos adversos centrales entre los que se encuentran ansiedad, insomnio y sedación, embotamiento afectivo, bostezos, convulsiones y síntomas extra piramidales; y otros efectos adversos menos frecuentes pero reportados como disminución de la agregación plaquetaria, disminución en la glucemia, hiponatremia, secreción inadecuada de la hormona antidiurética, reacciones alérgicas, sudoración y síndrome serotoninérgico al administrarse con otros medicamentos que eleven las concentraciones plasmáticas de 5HT.

A pesar de que se han descrito varias posibles interacciones basadas en análisis in vitro de las enzimas del citocromo P450, las interacciones clínicamente importantes son infrecuentes. Debido a que se metaboliza por la isoenzima CYP2D6 hepática, la Fluoxetina puede interferir con el metabolismo de otros fármacos en el 7% de los pacientes que tienen una isoforma ineficaz

de dicha enzima; además puede hacer que el metabolismo de otros fármacos como Carbamazepina sea más lento.

Características y niveles de medición de la variable

El médico tratante (el que le fue asignado desde el servicio de pre consulta) del paciente en estudio, inició tratamiento con 20mg al día de Fluoxetina elevando la dosis hasta 40mg al día según la respuesta del paciente. Dicho tratamiento se mantuvo por un periodo mínimo de 8 semanas, durante las cuales el investigador principal citó al paciente semanalmente con la finalidad de aplicar instrumentos de medición, tomar muestras sanguíneas y evaluar el apego y la respuesta del mismo al tratamiento.

Tratamiento con Estimulación Magnética Transcraneal

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) es una técnica no cruenta de estimulación de las neuronas de la corteza cerebral que crea un campo magnético de duración variable, de forma que un campo magnético localizado sobre la superficie del cráneo despolariza las neuronas superficiales (3). En la EMTr se emplea una pequeña bobina que genera una estimulación eléctrica focalizada en la superficie del cuero cabelludo y el cráneo sin producir el dolor que causa la estimulación eléctrica percutánea (28)(29).

En la EMTr, se hace pasar una corriente eléctrica potente a través de una bobina colocada en el cuero cabelludo, la cual genera un campo magnético focalizado entre 1.5 T y 2.0 T que atraviesa el cuero cabelludo, y en gran medida el hueso y los tejidos. Dicho campo magnético despolariza las neuronas hasta una profundidad de 2cm de la bobina (3), las interneuronas corticales suelen ser estimuladas con mayor facilidad que las neuronas corticales de salida, puesto que las primeras acostumbra a alinearse de forma paralela a la superficie del cerebro. En esta técnica se emplean estimuladores magnéticos con varios condensadores de capacidad que pueden generar trenes de estimulación rápidos de hasta 60Hz (3); la estimulación de baja frecuencia (alrededor de 1Hz) inhibe las células corticales, mientras que la de alta frecuencia puede producir un incremento de la excitabilidad.

Su principal uso ha sido en enfermedades neurológicas, sin embargo su uso es cada vez más frecuente en el campo de la psiquiatría.

Algunas enfermedades psiquiátricas como la depresión mayor, se caracterizan por una hipoactivación de áreas corticales, y las técnicas de neuroimagen funcional como la tomografía por emisión de positrones, han revelado una relativa hipofrontalidad en algunos pacientes con depresión mayor. Se ha postulado que la EMTr de estas áreas frontales podría aliviar los síntomas depresivos (28). A partir de este supuesto se han realizado múltiples ensayos en pacientes con dicho trastorno mostrando resultados prometedores al mostrar un efecto antidepresivo de moderado a intenso posterior al tratamiento con EMTr. La aplicación más interesante de esta técnica es su combinación con la neuroimagen funcional para valorar directamente sus efectos en el cerebro; pudiendo entonces determinar no solo la neurofisiología conductual de la depresión, sino algunos de los circuitos fisiopatológicos del cerebro involucrados en la etiología de diversos síndromes psiquiátricos. Asimismo a partir de estudios a nivel molecular es posible determinar los mecanismos biológicos afectados en el trastorno depresivo mayor y sus modificaciones a partir de la aplicación de esta técnica.

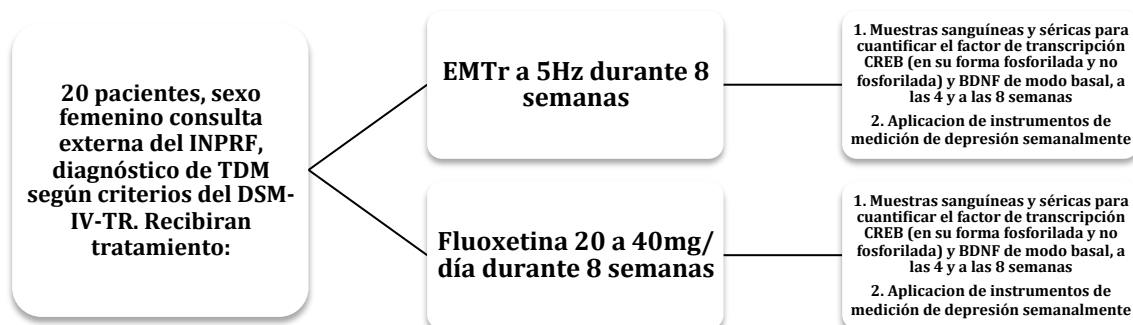
La estimulación magnética transcraneal es en un principio inocua, aunque el principal peligro es que cause una convulsión, que es más probable con la técnica repetitiva que con la que se aplica en un solo pulso. De acuerdo con los datos disponibles, la EMT, a intensidades moderadas, no tiene efectos duraderos negativos claros (29).

Características y niveles de medición de la variable

La EMTr se aplicó con un estimulador rápido *Dantec Magpro*®, equipado con una bobina en forma de 8, de 50mm de diámetro interno. Fue aplicada por un médico entrenado y con experiencia en dicha técnica, en un área con el equipo y personal necesarios para atender cualquier evento convulsivo que se pudiera presentar. Se estableció el umbral motor en cada paciente con el método visual al inicio de cada sesión de estimulación. Se estimuló la corteza motora primaria (M1) con pulsos simples. Se observó el movimiento del abductor corto del pulgar contra lateral a la región motora. Se estableció como umbral motor (UM) a la intensidad necesaria para producir movimiento del músculo abductor del pulgar, en al menos 5 de 10 intentos. Se cuantificó entonces la intensidad como 100%, intensidad con la cual se aplicó la estimulación.

Cada paciente recibió 3 cursos de tratamiento, cada curso consistente en 5 sesiones en 5 días consecutivos (de lunes a viernes); posterior a estas 15 sesiones, se aplicó una sesión de forma semanal hasta completar las 8 semanas de tratamiento. La estimulación fue aplicada en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, cuya ubicación se ha definido en reportes previos a 5cm anterior a la posición óptima de activación del primer músculo dorsal interóseo derecho o izquierdo. La estimulación sobre la corteza pre frontal izquierda se aplicó a una frecuencia de 5Hz, al 100% del umbral motor de cada paciente. Se eligieron estos parámetros de estimulación de acuerdo con reportes previos realizados en voluntarios sanos y en estudios clínicos con pacientes deprimidos. Todos los pacientes fueron evaluados por el investigador principal semanalmente durante las ocho semanas de estimulación, en dichas evaluaciones se realizó una entrevista clínica para detectar molestias o cambios en la sintomatología general, y se aplicaron instrumentos de clinimetría. Se registró en la "Hoja de registro diario" la fecha y hora, parámetros de estimulación utilizados, así como cualquier observación relacionada con la sesión de EMTr, incluyendo efectos secundarios, molestias y observaciones del paciente. Al finalizar la estimulación se le dio una nueva cita al paciente (24 horas posterior a la última sesión de EMTr), en la cual se adquirió un EEG en reposo (post-tratamiento).

7.3 Flujoograma



7.4 Análisis estadístico

La recolección de datos se archivó en una base Excel® para luego hacer su análisis según el paquete estadístico SPSS®.

Como la asignación a los grupos no fue aleatorizada, se procedió a utilizar la evaluación basal como covariable con el fin de controlar estadísticamente las posibles diferencias basales. Se analizaron los datos por medio de ANOVA para medidas repetidas 2●8.

Las correlaciones entre las escalas se efectuaron por medio del coeficiente de correlación de Spearman.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó de acuerdo a los principios generales estipulados en declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2008). A todos los sujetos se les solicitó consentimiento informado, mismo en el que se brindó la explicación del estudio, ante un testigo y el médico responsable. El no participar en el proyecto no excluyó al paciente de recibir la atención médica necesaria y si se retiró del mismo, no afectó esa decisión su tratamiento. Los datos generados en la investigación serán utilizados únicamente con fines científicos (Diario Oficial de la Federación 1983) y no se les dará otro uso, salvo autorización escrita y expresa de los pacientes y de los comités antes mencionados, guardando la absoluta confidencialidad de los pacientes que accedieron a participar. Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I.

Se conformó al grupo de estudio con pacientes adultos del sexo femenino que acudieron por primera vez al Instituto Nacional de Psiquiatría, que reunieron criterios para trastorno depresivo mayor.

La mitad de este grupo recibió por parte de su médico tratante (asignado desde el servicio de pre consulta), la indicación de iniciar tratamiento farmacológico a base de un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina (Fluoxetina), asimismo el médico tratante realizó ajustes en la dosis del medicamento según la respuesta clínica del paciente; el costo del tratamiento corrió a cargo del paciente. La otra mitad fue tomada de un grupo de pacientes pertenecientes al protocolo IC102028.0 denominado "La estimulación Magnética Transcranial Repetitiva como tratamiento antidepressivo", siguiendo los lineamientos de dicho protocolo.

Tras la primera evaluación del sujeto en la historia clínica de la consulta externa del INPRF se determinó si cumplía con los criterios de inclusión y exclusión. Posteriormente el encargado del protocolo (Sofía Vidal de la Fuente) habló con el paciente de forma detallada, explicando de forma precisa la utilidad científica de su participación, tomando en cuenta la justificación, los objetivos y los procedimientos en los que sería incluido como participante de la investigación.

Se contestaron todas las preguntas en términos en que el sujeto pudiera entenderlos, dejando la posibilidad a nuevas entrevistas para aclaración de nuevas dudas que pudieran surgir al paso del tiempo. Asimismo, se estableció

el derecho del paciente a retirar su participación en el protocolo sin implicaciones en el manejo especializado subsecuente.

En cuanto al tratamiento con Fluoxetina, mismo que fue indicado y ajustado por el médico tratante, se trató de un esquema de dosis flexibles con titulación progresiva hasta 40mg/día de acuerdo a la respuesta del paciente; considerando a un paciente "respondedor" cuando a la semana cuatro desde el inicio del tratamiento se demostró una reducción en el puntaje de la escala de depresión de Hamilton de 50% con respecto a la medición basal (semana 0).

El investigador principal aplicó instrumentos de clinimetría de forma semanal para la evaluación de síntomas depresivos. Asimismo fueron extraídos aproximadamente 10 ml de sangre, por medio de un piquete en el antebrazo para estudios de investigación en genética psiquiátrica que posteriormente se realizaron; esto de modo basal, a las cuatro y a las ocho semanas. Tras este procedimiento concluyó su participación en el estudio y tuvieron la libertad de decidir si aceptan o no continuar con el manejo especializado en esta Institución. Teóricamente, debido al aumento en la neurotransmisión serotoninérgica inducido por la Fluoxetina, pueden presentarse efectos indeseables como insomnio, nerviosismo o diarrea. La mayoría de los efectos colaterales se presentan de inmediato al inicio del medicamento, pero a menudo se pierden con el paso de días. En el caso que nos concierne, no se reportaron efectos secundarios al medicamento durante el tiempo del estudio (8 semanas).

La Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva ofrece una forma de intervención terapéutica que corresponde a un nivel de riesgo mayor que el mínimo, debido a que se lleva a cabo una intervención de estimulación cerebral que, aunque se encuentra aprobada por las autoridades sanitarias en otros países, en nuestro medio debe realizarse bajo protocolo de investigación avalado por la institución y aprobado por un comité de ética institucional. A pesar de que dicho tratamiento no se encuentra dentro de los tratamientos de primera elección para el trastorno depresivo mayor, se ha utilizado tanto como tratamiento de primera elección, como en aquellos pacientes con depresión resistente, y ha mostrado tener resultados similares al tratamiento antidepresivo en ambos grupos; el paciente fue ampliamente informado acerca de esta cuestión y de los riesgos y beneficios de la Estimulación Magnética Transcraneal, teniendo la oportunidad de elegir el tratamiento que deseaba y que más le conviniera. Se tomaron medidas de seguridad tales como descartar desde el inicio del tratamiento la presencia de antecedentes de riesgo convulsivo, anomalías en la excitabilidad del sistema nervioso central (disritmia, actividad paroxística, grafo elementos sugerentes de actividad epiléptica), y otras alteraciones funcionales del sistema nervioso central. Los pacientes fueron evaluados en cada sesión por el investigador principal, y un médico entrenado y con experiencia aplicó la estimulación, ésta fue aplicada en un área clínica en donde puedan manejarse crisis convulsivas en caso de que así ocurriese.

Se aplicaron 15 sesiones subsecuentes de estimulación magnética transcraneal repetitiva en un periodo de tres semanas (5 sesiones por semana, de lunes a viernes), posteriormente se dio una sesión semanal por cinco semanas más hasta completar 8 semanas de tratamiento. Asimismo el

investigador principal aplicó instrumentos de clinimetría de forma semanal para la evaluación de síntomas depresivos, y fueron extraídos aproximadamente 10 ml de sangre, por medio de un piquete en el antebrazo para estudios de investigación en genética psiquiátrica que posteriormente se realizaron; esto de modo basal, a las cuatro y a las ocho semanas de tratamiento. Tras este procedimiento concluyó su participación en el estudio y tuvieron la libertad de decidir si aceptan o no continuar con el manejo especializado en esta Institución. No se reportaron efectos secundarios del tratamiento con EMTr.

Se entiende que el riesgo que se tiene al ser tomada la muestra de sangre, es el de un leve dolor agudo y pasajero por el piquete y en algunos casos como secuela un pequeño hematoma que sana en cuestión de días; en el caso de nuestro estudio ninguna de las participantes reportó consecuencias o secuelas de la toma de muestras sanguíneas. Se aseguró además que los utensilios empleados para la toma de la sangre fueran nuevos, estériles y desechados de forma apropiada para que no representen peligro sanitario alguno.

Dado que existía la posibilidad de presentar cambios en el estado de ánimo en los sujetos al momento en que estos recibieran la información para ser incluidos en la investigación o durante la evolución de su padecimiento, se tuvo sumo cuidado en las evaluaciones clínicas subsecuentes para la detección de síntomas de mayor gravedad de la depresión, asimismo se reiteró al paciente y sus familiares los números telefónicos y extensiones del investigador principal y co-investigadores para su atención oportuna en caso de que fuera necesario.

9. RESULTADOS

Tabla 1. Variables Sociodemográficas

Variable	Grupo Fluoxetina		Grupo EMT		p
	Media	DStd	Media	DStd	
Edad [Años]	36.9	11.1	40.5	7.7	0.484

	n	%	n	%	Exacta de Fisher
Estatus Marital					0.60
Sin Pareja	6	42.9%	2	33.3%	
Con Pareja	8	57.1%	4	66.7%	
Escolaridad					0.412
Básica y Media	5	35.7%	2	33.3%	
Media Superior	3	21.4%	3	50.0%	
Superior	6	42.9%	1	16.7%	
Ocupación					0.319
Desempleada	1	7.1%	1	16.7%	
Trabajo no Remunerado	9	64.3%	5	83.3%	
Trabajo Remunerado	4	28.6%	0	0.0%	

La muestra evaluada se conformó en su totalidad por pacientes del sexo femenino, con diagnóstico de TDM según los criterios del DSM-IV-TR. La *tabla 1* muestra las variables sociodemográficas; no se encontraron diferencias significativas entre grupos en edad, estatus marital, escolaridad u ocupación, por lo que se puede decir que los grupos son equivalentes en cuanto a las variables sociodemográficas estudiadas.

Tabla 2. Escala de Hamilton para Depresión (HAMD)

HAMD	Fluoxetina (n=14)		EMT (n=6)		p
	Media	DStd	Media	DStd	
Basal	23.6	3.0	25.3	5.9	0.382
Semana 1	12.1	5.6	18.2	6.4	0.048
Semana 2	10.9	6.8	14.2	7.2	0.340
Semana 3	8.6	6.0	9.0	5.6	0.884
Semana 4	7.4	3.7	7.3	3.9	0.990
Semana 5	7.1	6.3	7.8	4.0	0.790
Semana 6	8.4	6.8	8.8	5.4	0.881
Semana 7	6.9	7.0	10.2	5.1	0.311
Semana 8	4.3	3.5	7.7	4.3	0.082

El análisis ómnibus del ANOVA con medidas repetidas mostro significancia para el efecto Semana [Lambda de Wilks=0.085, $F(7,11)=16.914$, $p<0.001$], no mostró diferencia en la interacción Semana x Grupo [Lambda de Wilks=0.453, $F(7,11)=1.899$, $p=0.164$] ni en la interacción Semana x Basal [Lambda de Wilks=0.414, $F(7,11)=2.221$, $p=0.114$]. La corrección por esfericidad Greenhouse-Geisser generó diferencias para el efecto Semana [$F(4.1,70.0)=13.779$, $p<0.001$], no mostró diferencias para la interacción Semana x Grupo [$F(4.1,70.0)=1.499$, $p=0.211$], y la interacción Semana x Basal resultó significativa, lo que demuestra que la corrección de la covariable ajusta las medias [$F(4.1,70.0)=3.535$, $p=0.010$]. Lo anterior representa que no existen diferencias entre grupos en alguna semana, la *tabla 2* muestra las comparaciones univariadas por semana. El componente cuadrático de la interacción Semana x Grupo resulto significativo [$F(1,17)=8.111$, $p=0.011$] indicando que el grupo EMT tuvo una respuesta más acelerada al inicio del tratamiento.

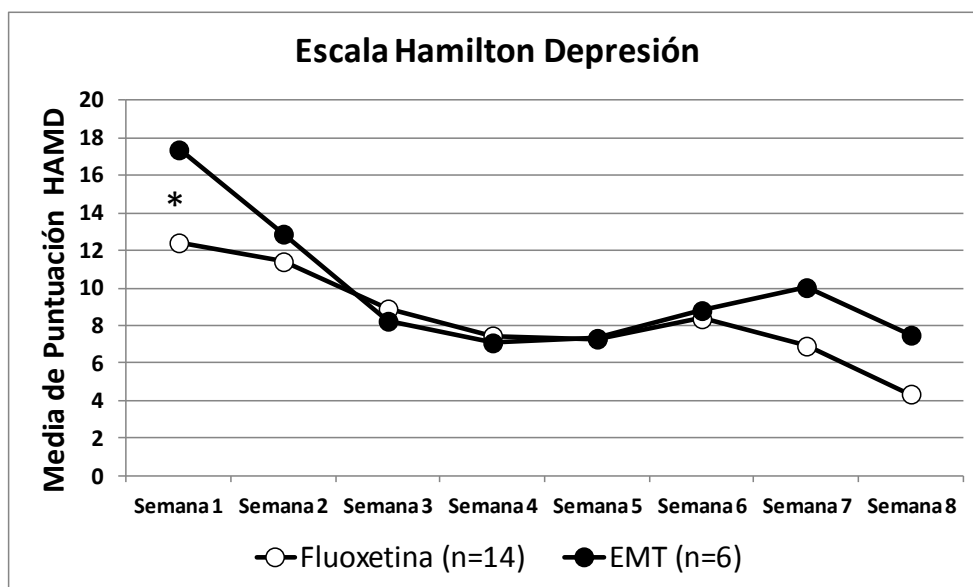


Tabla 3. Escala Montgomery–Asberg para Depresión (MADRS)

MADRS	Fluoxetina (n=14)		EMT (n=6)		p
	Media	DStd	Media	DStd	
Basal	34.5	5.6	33.8	6.7	0.821
Semana 1	23.7	9.0	27.7	8.1	0.365
Semana 2	21.2	7.4	19.5	9.3	0.665
Semana 3	17.7	8.5	12.8	7.8	0.244
Semana 4	15.1	6.1	13.3	6.6	0.575
Semana 5	15.8	8.2	11.8	7.1	0.320
Semana 6	15.6	8.0	10.0	7.7	0.162
Semana 7	12.9	7.5	13.0	8.0	0.970
Semana 8	9.4	6.6	11.0	7.6	0.631

El análisis ómnibus del ANOVA con medidas repetidas mostro significancia para el efecto Semana [Lambda de Wilks=0.112, $F(7,11)=12.453$, $p<0.001$], no mostró diferencia en la interacción Semana x Grupo [Lambda de Wilks=0.403, $F(7,11)=2.323$, $p=0.102$], y la interacción Semana x Basal resulta significativa [Lambda de Wilks=0.333, $F(7,11)=3.147$, $p=0.044$]. La corrección por esfericidad Greenhouse-Geisser generó diferencias para el efecto Semana [$F(3.7,62.1)=18.527$, $p<0.001$], no mostró diferencias para la interacción Semana x Grupo [$F(3.7,62.1)=1.923$, $p=0.123$], la interacción Semana x Basal no resultó significativa, lo que representa que la corrección de la covariable ajusta las medias en poco grado [$F(3.7,62.1)=1.555$, $p=0.202$]. Lo anterior representa que no existen diferencias entre grupos en alguna semana, la *tabla 3* muestra las comparaciones univariadas por semana. El componente cuadrático de la interacción Semana x Grupo resulto significativo [$F(1,17)=7.657$, $p=0.013$] indicando que el grupo EMT tuvo una respuesta más acelerada al inicio del tratamiento.

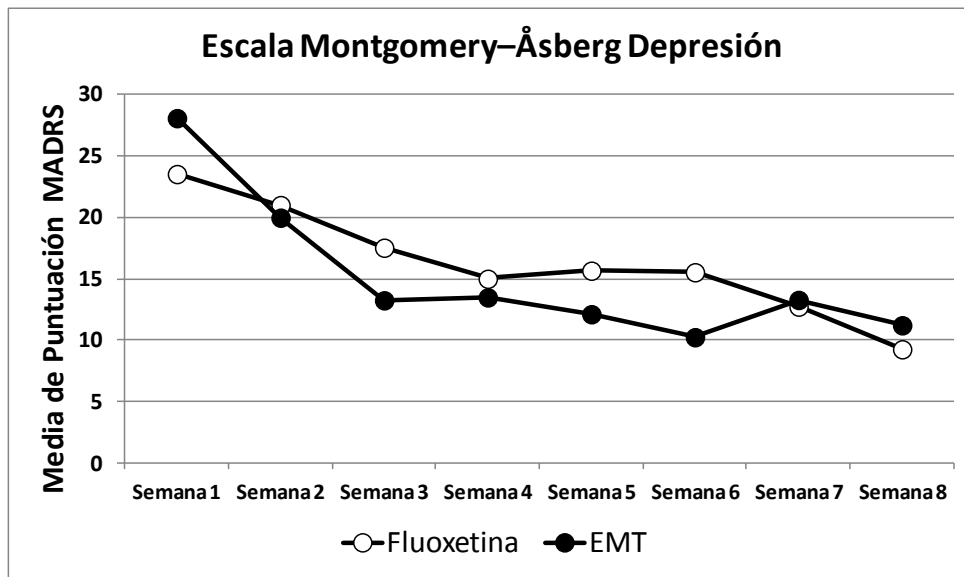


Tabla 4. Escala de Depresión de Beck

Beck Depresión	Fluoxetina (n=14)		EMT (n=6)		p
	Media	DStd	Media	DStd	
Basal	31.4	6.6	33.2	9.5	0.642
Semana 1	25.9	8.9	23.3	10.9	0.581
Semana 2	24.7	8.5	20.7	10.0	0.364
Semana 3	22.6	7.6	17.7	9.4	0.225
Semana 4	21.6	6.6	17.0	8.1	0.194
Semana 5	20.8	7.5	17.5	10.3	0.430
Semana 6	17.6	9.4	17.8	10.3	0.968
Semana 7	17.4	8.3	16.0	10.0	0.756
Semana 8	16.2	8.5	14.5	8.5	0.683

El análisis ómnibus del ANOVA con medidas repetidas mostró significancia para el efecto Semana [Lambda de Wilks=0.279, $F(7,11)=4.056$, $p=0.019$], no mostró diferencia significativa en la interacción Semana x Grupo [Lambda de Wilks=0.718, $F(7,11)=0.617$, $p=0.733$], ni en la interacción Semana x Basal [Lambda de Wilks=0.512, $F(7,11)=1.495$, $p=0.264$]. La corrección por esfericidad Greenhouse-Geisser generó diferencias para el efecto Semana [$F(2.8,48.1)=13.021$, $p<0.001$], no mostró diferencias para la interacción Semana x Grupo [$F(2.8,48.1)=0.915$, $p=0.436$], y la interacción Semana x Basal resultó significativa marginalmente, lo que representa que la corrección de la covariable ajusta las medias moderadamente [$F(2.8,48.1)=2.581$, $p=0.068$]. Lo anterior representa que no existen diferencias entre grupos en alguna semana, la tabla 4 muestra las comparaciones univariadas por semana. El componente cuadrático de la interacción Semana x Grupo resultó no significativo [$F(1,17)=0.264$, $p=0.614$], indicando que ambos grupos se comportaron linealmente en su respuesta al tratamiento en el tiempo.

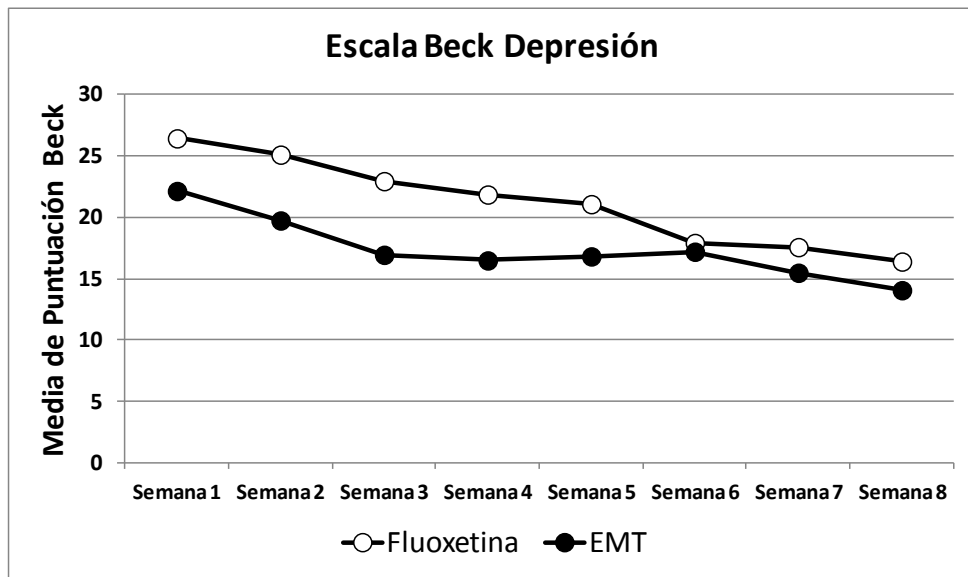


Tabla 5. Factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF)

BDNF	Fluoxetina (n=14)		EMT (n=6)		p
	Media	DStd	Media	DStd	
Basal	227.1	49.8	214.1	101.3	0.701
Semana 4	220.2	83.1	187.9	94.1	0.453
Semana 8	199.3	68.2	229.6	203.1	0.595

El análisis ómnibus del ANOVA con medidas repetidas no mostró significancia para el efecto Semana [Lambda de Wilks=0.940, $F(2,17)=0.546$, $p=0.589$], ni para la interacción Semana x Grupo [Lambda de Wilks=0.903, $F(2,17)=0.917$, $p=0.419$].

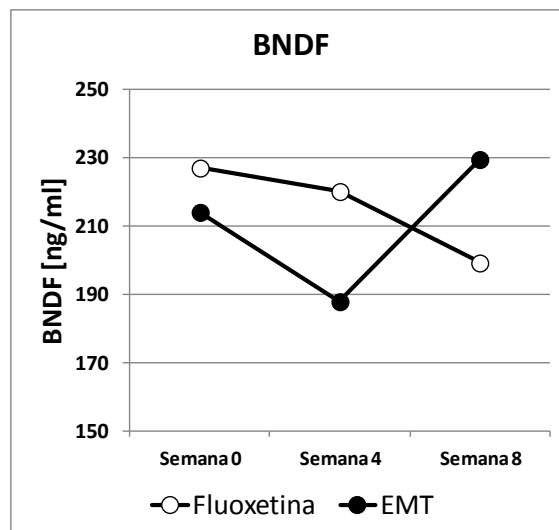


Tabla 6. Correlaciones entre las escalas de depresión y BDNF

Variable	HAMD		MADRS		BECK	
	r Spearman	p	r Spearman	p	r Spearman	p
Basal						
MADRS	.595	.006	---			
BECK	.642	.002	.707	.000	---	
BDNF	.230	.328	.244	.300	.183	.440
Semana 4						
MADRS	.754	.000	---			
BECK	.411	.072	.601	.005	---	
BDNF	.320	.169	.175	.461	.450	.046
Semana 8						
MADRS	.719	.000	---			
BECK	.672	.001	.810	.000	---	
BDNF	.073	.761	.021	.929	.208	.379

HAM D: Escala de Hamilton para Depresión. MADRS: Escala de Montgomery-Asberg para Depresión. BECK: Inventario de Beck para Depresión. BDNF: Factor de crecimiento derivado del cerebro.

Existe correlación entre los tres instrumentos que evalúan la severidad de la depresión (HAM-D, MADRS, BECK). No se encontró correlación entre dichos instrumentos y la concentración de BDNF en las mediciones basal, a las 4 y a las 8 semanas de tratamiento.

10. DISCUSIÓN

Este estudio se llevó a cabo con el objetivo de intentar identificar variables, tanto clínicas como biológicas, que puedan servir como predictores de la respuesta a dos modalidades de tratamiento antidepresivo: tratamiento farmacológico con el ISRS "fluoxetina", o tratamiento alternativo con EMTr.

Un primer aspecto a destacar es que se observó una pérdida importante de pacientes a lo largo del seguimiento principalmente en el grupo que recibió tratamiento con EMTr. Esta pérdida podría explicarse tanto por una respuesta más acelerada al tratamiento antidepresivo con mejoría clínica desde las primeras sesiones de tratamiento, como por una baja adherencia al mismo debido a la necesidad de acudir diariamente durante las primeras tres semanas para recibir la estimulación.

Por otra parte la respuesta clínica en general y valorada mediante instrumentos de medición de síntomas depresivos y su gravedad (Hamilton, Beck y Montgomery-Asberg para depresión), fue buena para ambas modalidades de tratamiento. La correlación significativa observada entre los tres instrumentos de medición utilizados a lo largo del tiempo del estudio, habla de la veracidad del diagnóstico y la respuesta clínica al tratamiento antidepresivo. Tomando en cuenta que las pacientes incluidas en nuestro estudio contaban con el diagnóstico inicial de un episodio depresivo muy severo de acuerdo a los puntos de corte establecidos por la APA para la escala de depresión de Hamilton (media basal de 23.6 y 25.3 para los grupos de fluoxetina y EMTr respectivamente), es de resaltar la disminución de la sintomatología considerada como respuesta al tratamiento en la gran mayoría

de los casos (media a las 8 semanas de 4.3 y 7.7 para los grupos de fluoxetina y EMTr respectivamente) a lo largo de las 8 semanas de tratamiento tanto con fluoxetina como con EMTr. Asimismo, se obtuvo remisión en 35.7% de los pacientes tratados con fluoxetina y en 50% de aquellos tratados con EMTr. Si bien en nuestro estudio hubo una mayor tasa de remisión al utilizar la EMTr, no es posible generalizar dicha afirmación, tanto por el pequeño tamaño de muestra como por el corto periodo de seguimiento; por lo tanto será necesario llevar a cabo ensayos clínicos futuros para apoyar las diferencias observadas.

El hecho de que ambas modalidades de tratamiento hayan generado disminución progresiva de la sintomatología depresiva hasta la remisión a lo largo de las 8 semanas de tratamiento es consistente con datos reportados acerca de la eficacia de dichos tratamientos para la patología que nos concierne; las diferencias observadas en cuanto al tiempo de respuesta al tratamiento son también consistentes con el tiempo de latencia de respuesta reportado previamente para los ISRS, y sugiere que el tratamiento con EMTr tiene la ventaja sobre los fármacos antidepresivos de poder actuar con mayor rapidez y generar disminución importante de la sintomatología depresiva desde las primeras sesiones de tratamiento.

Un aspecto adicional a destacar es que si bien ambas modalidades de tratamiento mostraron valores similares de efectividad en cuanto a disminución de la sintomatología clínica y respuesta al tratamiento (i.e. 8 semanas), se encontraron diferencias significativas entre grupos para las primeras semanas del tratamiento (específicamente en las escalas de depresión de Hamilton y Montgomery Asberg), lo cual podría reflejar una respuesta más acelerada para el tratamiento con EMTr que la que se obtiene con el fármaco en estudio; este aspecto requiere mayor investigación dadas sus implicaciones clínicas. En tanto la ausencia de diferencias en la velocidad de respuesta al tratamiento medida a través de la escala de depresión de Beck podría explicarse debido a que esta escala es la que mayor porcentaje de síntomas cognitivos presenta (esto a diferencia de las escalas de depresión de Hamilton y Montgomery Asberg que incluyen un porcentaje mayor de síntomas neurovegetativos, afectivos y de ansiedad). La cuantiosa investigación llevada a cabo entre el estado de ánimo y la cognición ha descubierto un patrón de dificultades cognitivas en el terreno de la atención, la memoria y la función ejecutiva de pacientes con trastorno depresivo mayor. Es posible especular que la rápida mejoría en la sintomatología observada en las primeras semanas de tratamiento con EMTr sea a expensas de sintomatología depresiva diferente a las alteraciones cognitivas, las cuales requieren mayor tiempo para rehabilitarse. Nuevamente se subraya la necesidad de ahondar en investigaciones futuras sobre estos aspectos clínicos.

En nuestro estudio se planteó la determinación de dos variables biológicas, la medición de niveles de BDNF en suero y la determinación de la proteína CREB en linfocitos.

El BDNF se expresa en niveles relativamente altos en la mayoría de los tejidos del cuerpo; juega un papel importante en el desarrollo, supervivencia y diferenciación de diferentes poblaciones neuronales y se ha visto implicado en la plasticidad sináptica actividad-dependiente. En estudios realizados se ha demostrado una regulación a la baja de su expresión posterior a la exposición

prolongada a situaciones de estrés y que el uso de terapias antidepresivas incluyendo actividad física, terapia electroconvulsiva y fármacos antidepresivos aumentan notablemente la expresión de dicha neurotrofina a nivel del hipocampo y la corteza cerebral; incluso se ha propuesto que la reducción en la expresión de BDNF mediada por el estrés pudiera prevenirse con la administración profiláctica de dichos tratamientos. Los hallazgos encontrados en estudios previos en relación a los cambios en la concentración de BDNF posterior al tratamiento antidepresivo sugieren que esta medida podría ser utilizada para probar nuevos tratamientos antidepresivos, así como predecir la respuesta individual al tratamiento, sin embargo es importante reconocer que los niveles de BDNF en plasma y/o suero han mostrado también correlación con otros eventos y actividades (ingesta de alimentos, psicoterapia, estrés y ejercicio), misma que debe ser tomada en cuenta al interpretar resultados. En nuestro estudio las concentraciones de BDNF no mostraron un patrón de elevación o disminución a nivel grupal o individual al recibir tratamiento con fluoxetina o EMTr; al contrario de lo planteado en nuestras hipótesis y en contraste con hallazgos encontrados en estudios realizados previamente, en el grupo de pacientes que recibió tratamiento farmacológico con fluoxetina se observó una tendencia a la disminución de las concentraciones de BDNF al recibir tratamiento, mientras que en el grupo tratado con EMTr no se logró demostrar un patrón claro de modificaciones en las concentraciones de dicho factor. Asimismo no se logró observar una correlación a nivel individual o grupal, entre la respuesta clínica al tratamiento antidepresivo en ninguna de las dos modalidades de tratamiento y los niveles de BDNF en suero. Lo anterior podría explicarse debido al pequeño tamaño de muestra de nuestro estudio y principalmente del grupo de pacientes que recibió tratamiento con EMTr; asimismo las variables antes mencionadas y que han mostrado tener correlación con cambios en las concentraciones de BDNF, no fueron controladas en el estudio que nos concierne y podrían ser responsables de la ausencia de correlación observada entre la mejoría clínica y respuesta al tratamiento de las pacientes y los niveles de BDNF a lo largo del estudio. Debido a la ausencia de correlación entre las concentraciones de BDNF en suero y la respuesta clínica al tratamiento antidepresivo en ambos grupos, nos fue imposible determinar si estas intervenciones ejercen su acción sobre un mismo mecanismo biológico y por lo tanto determinar si éste es capaz de explicar el grado de respuesta al tratamiento.

Por otro lado el factor de transcripción CREB ha sido propuesto como un marcador molecular para la depresión y la respuesta al tratamiento antidepresivo. Como se menciona en la introducción, se ha reportado una regulación a la alza del factor CREB luego del tratamiento crónico con antidepresivos, asimismo se ha observado que la sobreexpresión de este factor de transcripción en el hipocampo de animales experimentales genera una acción antidepresiva. Ello sugiere que dicho factor pudiera ser un blanco molecular para la creación de nuevos tratamientos.

Dada la imposibilidad de determinar los niveles de CREB en el cerebro de sujetos se ha optado por intentar establecer mediciones periféricas de este factor como una aproximación experimental; sin embargo, los resultados reportados a la fecha han mostrado ser controversiales. Esto motivó nuestro intento de abordar en este estudio esta medición biológica. Desgraciadamente esta meta no fue posible cumplirla en el plazo establecido

debido por un lado a problemas en el suministro de diversos reactivos, así como por problemas técnicos ocasionados por efecto del uso de detergentes (SDS) en nuestros procesos de extracción de la proteína celular que impedían determinar de manera precisa los valores de esta proteína celular. En síntesis, al no contar aun con los valores de la proteína CREB en su forma fosforilada y no fosforilada, la primera hipótesis planteada en nuestro estudio no puede ser probada o rechazada. Asimismo, no es posible aun establecer si ambas variables biológicas (i.e. CREB intracelular y BDNF sérica) mantienen una correlación en función del cambio sintomatológico generado por uno o ambos tratamientos. Estos análisis se realizarán en las semanas subsecuentes con la intención de analizar el conjunto de datos y lograr una publicación futura.

11. CONCLUSIÓN

El TDM es una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial y no existen en la actualidad un tratamiento de elección eficaz para todos los pacientes, ni marcadores biológicos para su diagnóstico y evaluación de la respuesta. Nuestro estudio demostró que tanto el tratamiento farmacológico con fluoxetina como la EMTr son efectivas y generan respuesta en pacientes con diagnóstico de TDM; a pesar de la efectividad de ambas modalidades de tratamiento la EMTr, es capaz de generar una respuesta más acelerada y disminución de la sintomatología desde las primeras sesiones de tratamiento.

Para la medición de la respuesta al tratamiento y siguiendo la evidencia de la utilidad de esta forma de análisis, en este estudio se utilizó la escala HAM-D. Resultaría valioso probar otras formas para valorar la respuesta, ya que es posible que la relación entre la respuesta clínica y los cambios en las concentraciones de marcadores biológicos específicamente BDNF y CREB, se explique por síntomas específicos que podrían valorarse al discriminar grupos de síntomas dentro de los instrumentos de medición.

A pesar de que existe datos robustos en la literatura que sugieren que el BDNF juega un papel importante en la depresión y la acción antidepresiva de los tratamientos destinados a esta patología, en este estudio nos fue imposible establecer una relación clara entre las variable biológicas y clínicas estudiadas. Nos queda claro que en la actualidad el estudio y determinación de variables biológicas y su relación con datos clínicos en el campo de la psiquiatría, continúa siendo más complejo de lo que se pensó en un inicio. De acuerdo a los resultados reportados en la literatura la medición de los factores biológicos estudiados podría ser útil para comprender la fisiopatología de la depresión, evaluar la respuesta al tratamiento e incluso podrían servir como blanco de nuevos tratamientos antidepresivos; sin embargo los resultados obtenido en mi tesis de especialidad no apoyan dichos estudios por lo que nos queda duda acerca de la utilidad de seguir esta línea de investigación. Ciertamente el pequeño tamaño de muestra y periodos cortos de seguimiento, así como la falta de control de diferentes variables que pudieran influir en los resultados obtenidos (edad, etapa del ciclo menstrual femenino, actividad física, episodios depresivos previos, entre otras), son características que limitaron el actual estudio, y que debemos considerar necesarias en ensayos clínicos futuros.

Por otro lado debemos considerar que este estudio utiliza como tratamiento farmacológico único la fluoxetina; queda la duda acerca de la efectividad de otros fármacos tanto del mismo grupo, como de otros grupos de antidepresivos que tienen particularidades a pesar de compartir algunos mecanismos de acción.

Considero que estudios como el actual, y raramente encontrados en la literatura, deben considerarse como una aproximación original al método científico aplicado al campo de la investigación clínica en psiquiatría.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Srijan Sen et al. *Serum BDNF, Depression and Anti-Depressant Medications: Meta-Analyses and implications*. Biol Psychiatry 2008; 64(6):527-532.
2. M-L Wong, et al. *Prediction of susceptibility to major depression by a model of interactions of multiple functional genetic variants and environmental factors*. Molecular Psychiatry 2012;624-633.
3. Sadock B, Sadock V. Kaplan y Sadock *Sinopsis de Psiquiatría*. Lippincott Williams and Wilkins. 10ª edición. 2009. Pp. 527-568.
4. American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. American Psychiatry Association. Barcelona: Masson 2002.
5. Shelton Richard C, et al. *The Molecular Neurobiology of Depression*. Psychiatr Clin North Am 2007 March; 30(1):1-11.
6. Golster-Dubner T, et al. *Genetics of Unipolar Major Depressive Disorder*. Isr J Psychiatry Relat Sci 2010; vol 47 no 1.
7. Zubenko George S, et al. *Replacement of Homologous Mouse DNA Sequence With Pathogenic 6-Base Human CREB1 Promoter Sequence Creates Murine Model of Major Depressive Disorder*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2011 July; 156(5):517-531.
8. Strauss, et al. *Brain-derived neurotrophic factor variants are associated with childhood-onset mood disorder: confirmation in a Hungarian sample*. Mol. Psych 2005; 10 861–867.
9. Hwang. *The Val66Met polymorphism of the brain- derived neurotrophic-factor gene is associated with geriatric Depression*. Neurobiol Aging 2005; (Epub ahead of print).
10. Carlezon Jr, WA, et al. *The many faces of CREB*. Trends in Neurosciences 2005 August; vol 28 no 8.
11. Blendy Julie A. *The Role of CREB in Depression and Antidepressant Treatment*. Biol Psychiatry 2006; 59:1144-1150.
12. A Nair, A Vaidya. *Cyclic AMP response element binding protein and brain-derived neurotrophic factor: Molecules that modulate our mood?*. J Biosci 2006 September; 31(3):423-434.
13. Smith MA, et al. *Stress alters the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus*. J Neurosci 1995; 15:1768-1777.
14. Rasmussen A, et al. *Downregulation of BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after re-exposure to cues previously associated with footshock*. Neuropsychopharmacology 2002; 27,133-142.
15. Farmer J, et al. *Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague- Dawley rats in vivo*. Neuroscience 2004; 124 71–79.

16. Nibuya M et al. *Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments.* J Neurosci 1995;15:7539-7547.
17. Dowlatshahi Dar, et al. *Increased temporal cortex CREB concentrations and antidepressant treatment in major depression.* The Lancet 1998 November; vol 352:1754-1755.
18. Yamada S, et al. *Reduced phosphorylation of cyclic AMP-responsive element binding protein in the postmortem orbitofrontal cortex of patients with major depressive disorder.* J Neural Transm 2003; 110: 671–680.
19. Nibuya Masashi, et al. *Chronic Antidepressant Administration Increases the Expression of cAMP Response Element Binding Protein (CREB) in Rat Hippocampus.* The Journal of Neuroscience 1996 April; 6(7):2365-2372.
20. Chen Andrew CH, et al. *Expression of the cAMP Response Element Binding Protein (CREB) in Hippocampus Produces an Antidepressant Effect.* Biol Psychiatry 2001;49:753–762.
21. Boer U, et al. *A common mechanism of action of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and fluoxetine: reversal of chronic psychosocial stress-induced increase in CRE/CREB-directed gene transcription in transgenic reporter gene mice.* Eur J Pharmacol 2010 May; 633(1-3):33-8.
22. Jun-ichi I, et al. *Altered HDAC5 and CREB mRNA expressions in the peripheral leukocytes of major depression.* Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2007; 31:628–632
23. I Ching Lai, et al. *Expression of cAMP Response Element-Binding Protein in Major Depression before and after Antidepressant Treatment.* Neuropsychobiology 2003;48:182–185.
24. Koch Jakob M, et al. *Changes in CREB-phosphorylation during recovery from major depression.* Journal of Psychiatric Research 2002; 36:369–375
25. Xinguo Ren, et al. *Cyclic-AMP response element binding protein (CREB) in the neutrophils of depressed patients.* Psychiatry Research 2011; 185:108-112.
26. Manier DH, et al. *Noradrenergic antidepressants: Does chronic treatment increase or decrease nuclear CREB-P?* J Neural Transm 2002; 109:91–99.
27. Laifenfeld D, et al. *Antidepressants and prolonged stress in rats modulate CAM-L1, laminin, and pCREB, implicated in neuronal plasticity.* Neurobiol Dis 2005; 20:432– 441.
28. A. Pascual-Leone, JM Tormos-Muñoz. *Estimulación Magnética transcranial: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas.* Rev Neurol 2008; 46(1):S3-S10.
29. Ridding M, Rothwell J. *Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation?* Nature Reviews/Neuroscience 2007 July; vol 8:559-567.
30. Kleim JA, et al. *BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex.* Nature Neurosci 2006; 9:735-737.
31. Hess A, et al. *Task-dependent modulation of inhibitory actions within the primary motor cortex.* Exp Brain Res 1999; 124:321-330
32. Stefan K, et al. *Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation.* J Physiol 2002; 543:699-708

33. Hellmann J. *Repetitive magnetic stimulation of human-derived neuron-like cells activates cAMP-CREB pathway*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2012 Feb; 262(1):87-91.
34. Sgro JA, et al. *Repetitive high magnetic stimulation: the effect upon rat brain*. Amsterdam: Elsevier Science 1991; 180-185.
35. Post A, et al. *Repetitive Transcranial magnetic stimulation in rats: evidence for a neuroprotective effect in vitro and in vivo*. Eur J Neurosci 1999; 11:3247-3254.
36. Feighner John P. *Mechanism of Action of Antidepressant medications*. J Clin Psychiatry 1999; 60 (supl 4).
37. Schatzberg Alan F. *Pharmacological principles of antidepressant efficacy*. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2002; 17:S17-S22.
38. Juhasz Gabriella, et al. *The CREB1-BDNF-NTRK2 Pathway in Depression: Multiple Gene-Cognition-Environment Interactions*. Biol Psychiatry 2011;69:762–771.
39. Thome J, et al. *cAMP Response Element-Mediated Gene Transcription Is Upregulated by Chronic Antidepressant Treatment*. The Journal of Neuroscience, 2000 June; 20(11):4030–4036.
40. Mahgoub Melissa A, et al. *Reciprocal Interaction of Serotonin and Neuronal Activity in Regulation of cAMP-Response Element-Dependent Gene Expression*. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2006; 317:88-96.
41. George Mark S, Belmaker Robert H. *Transcranial Magnetic stimulation in Clinical Psychiatry*. American Psychiatry Publishing Inc. USA: 1st edition. 2007.
42. Ways Judy P. *Neurostar TMS Therapy System*. Neuronetics. Noviembre 2008.
43. Fregni F, et al. *Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75:1171-1174.
44. Bares Martin, et al. *Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial stimulation (rTMS) compared with Venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: A double-blind, single-centre, randomized study*. Journal of Affective Disorders 2009; 118:94-100.

13. ANEXOS:

Fecha evaluación: _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación:

Niveles de CREB en leucocitos y BDNF periférico como marcadores de respuesta al tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor: estudio comparativo Fluoxetina vs. Estimulación Magnética Transcraneal

Este estudio será realizado en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente (INPRF) y tiene como propósito identificar posibles indicadores de la respuesta al tratamiento antidepresivo a través del análisis de moléculas en sangre, en personas con depresión. La Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva, es una técnica que utiliza un campo magnético que pasa a través del cráneo de manera segura e indolora. Es un tratamiento que se aplica en diversas partes del mundo y que ha sido aprobado por las autoridades sanitarias de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA, Food and Drug Administration) como un procedimiento seguro y eficaz en el tratamiento de la depresión; en el instituto Nacional de Psiquiatría se tiene una experiencia de más de 10 años estudiando los efectos de este procedimiento.

El trastorno depresivo mayor, representa un elevado costo humano y económico para el paciente, su familia, la sociedad y los sistemas de salud que se encargan del tratamiento y la rehabilitación.

La información que se tiene respecto a la respuesta a la estimulación magnética transcraneal, se ha limitado a la evaluación de la respuesta clínica, siendo consistentemente favorable. A la fecha, también existe evidencia de los cambios en la expresión de algunos genes que se consideran de gran importancia para la respuesta al tratamiento del trastorno depresivo mayor, como el *Factor de Crecimiento Derivado del Cerebro (BDNF)* y la *Proteína de Unión a Elementos en Respuesta a AMPc (CREB)*. Hasta el momento no se han realizado en nuestra población mexicana, estudios que permitan conocer cuáles podrían ser los factores genéticos asociados con la respuesta a los distintos tratamientos antidepresivos.

¿De qué forma participare?

Mi participación en el estudio consistirá en una entrevista medica-psiquiátrica inicial con la aplicación de distintos cuestionarios para evaluar la intensidad de los síntomas de la enfermedad y otros síntomas asociados, asimismo las entrevistas subsecuentes serán programadas semanalmente.

Posteriormente se llevará a cabo un registro encefalográfico al inicio del estudio; para lograr la obtención de un registro con óptima calidad, deberé presentarme al estudio con ropa cómoda, de algodón, con el cabello limpio y seco, no aplicar ningún gel, spray, acondicionador o crema para peinar, no portar gorra, sombrero, peluca, extensiones, rastas ni bisoñe. Se me colocarán electrodos en puntos específicos de la cabeza; para la colocación de los electrodos se me aplicará una crema conductora que hará contacto con mi cuero cabelludo, que no provoca efectos indeseables al hacer contacto con el cuero cabelludo, y que será removida al final del registro. El registro tiene una duración aproximada de 40 minutos. Debido a que la estimulación magnética puede inducir crisis convulsivas en aquellas personas que las han presentado previamente o que tienen riesgo de presentarlas, para que usted pueda ser incluido en este estudio, se solicitará de forma indispensable que presente un electroencefalograma normal.

Dado que este estudio se ha diseñado con el objetivo de evaluar las condiciones de la estimulación que pueden resultar más eficaces en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor usted podrá recibir estimulación a 5 Hz o a 1 Hz. El esquema de tratamiento consiste en la administración de una sesión diaria (de lunes a viernes) de estimulación hasta completar 15 sesiones, y posteriormente 1 sesión semanal hasta completar 8 semanas de tratamiento. Estimularemos su cerebro con pulsos magnéticos que viajan a través del cráneo y producirán pequeñas corrientes eléctricas en la corteza cerebral. Los cambios en el estado del ánimo y en los procesos de pensamiento serán medidos mediante cuestionarios. La estimulación magnética se realizará generando un campo magnético con una bobina, los pulsos magnéticos generan pequeños impulsos eléctricos que podrían causar que algunos de los músculos superficiales se contraigan continuamente produciendo como efecto secundario dolor de cabeza de leve intensidad. Cada sesión de tratamiento tiene una duración de 20 minutos aproximadamente. El estudio será llevado a cabo por un profesional de la salud con experiencia en esta técnica. El área donde recibirá el tratamiento cuenta con el equipo indispensable para cualquier emergencia médica que se pueda presentar, además en caso de ser necesario se canalizará al servicio de Atención Psiquiátrica Continua, donde se le brindará la atención médica necesaria.

Debido a que el propósito del estudio es analizar si los cambios en el nivel en sangre del *Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF)* y el nivel de expresión del gen del mismo factor y el de la *Proteína de Unión a Elementos en Respuesta a AMPc (CREB)* se encuentran asociados con la respuesta al tratamiento en la enfermedad que yo padezco, donare además 3 muestras de sangre (al inicio, a las 4 y a las 8 semanas) de aproximadamente 10 mililitros (lo que equivale a dos cucharadas soperas) obtenidas mediante un piquete en el antebrazo, para análisis genético.

Las sesiones de tratamiento con Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva, los registros de electroencefalografía, el estudio genético y las valoraciones médico-psiquiátricas no tendrán ningún costo para mí. Entiendo que más allá de recibir la atención profesional oportuna, mi participación en el estudio no tiene ningún beneficio directo para mí; sin embargo, podría contribuir al conocimiento científico que los médicos tendrán acerca del padecimiento que se investiga y la respuesta a los tratamientos disponibles actualmente.

¿Cuáles son los riesgos?

Entiendo que el riesgo que tengo al ser tomada mi muestra de sangre, es el de un leve dolor pasajero, que en raras ocasiones puede ocasionar un pequeño moretón que sana en cuestión de días.

La estimulación magnética puede inducir crisis convulsivas en aquellas personas que las han presentado previamente o que tienen riesgo de presentarlas. Asimismo pueden ser dañinas para personas que portan objetos metálicos en la cabeza (como placas, tornillos entre otros), ojos o cerebro y para personas con marcapaso o electrodos cardíacos; por tal motivo se realiza una evaluación médica completa previo al estudio. Los efectos secundarios comúnmente reportados son dolor de cabeza de leve intensidad y mareo.

Mediante las entrevistas y revisión clínica, el equipo de investigación se asegurara de que yo cumpla con todos los criterios para recibir el tratamiento en estudio, con la finalidad de reducir el riesgo de eventos adversos. Es importante que en caso de presentar cualquier evento esperado o no esperado (malestares, molestias o enfermedades) en el tiempo que dure este estudio, se las comunique al médico tratante y al equipo de investigación cuanto antes; el investigador y su equipo me apoyaran para decidir si continuare con el tratamiento o si debo suspender mi participación. Todos los eventos adversos relacionados o no con los tratamientos serán registrados y reportados al comité de ética de este instituto.

Si soy una mujer en edad fértil y sexualmente activa, deberé estar de acuerdo en usar una forma efectiva de control de natalidad. Esto se hace por mi seguridad, ya que la exposición a los medicamentos que podrían usarse para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor, así como la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva podría involucrar riesgos no previsto para mi o el producto en caso de que me llegue a embarazar. Si planeo embarazarme durante el estudio o me encuentra embarazada o lactando, no deberé participar en el mismo. Si pienso que podría estar embarazada deberé contactar a mi médico tratante inmediatamente.

¿Qué sucederá con mi muestra de sangre?

Posterior a haber sido sometida a las pruebas genéticas necesarias para esta investigación, mi muestra será destruida; si en algún momento del estudio decidiera no continuar participando podré solicitar la destrucción de mi muestra. Mi muestra de sangre estará resguardada en el Laboratorio de Genética del INPRF a cargo del Dr. Carlos Cruz Fuentes, co-investigador de esta investigación.

¿Cuáles son sus derechos como participante?

Mi participación en el estudio es voluntaria y en el caso de que yo no desee participar en ella, podré abandonar el estudio sin que de ninguna manera afecte negativamente la calidad de la atención médica que recibo en esta Institución. Tengo además el derecho de ser informado acerca de datos clínicos relevantes para mi diagnóstico y tratamiento que pudieran hacerse evidentes durante mi participación en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD:

Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o en sus resultados. Con el propósito de salvaguardar mi anonimato, a mis datos y muestras se les asignará un código numérico, de tal manera que sólo el investigador responsable tendrá acceso al identificador correspondiente.

La información que le brinde al investigador en ningún momento será comunicada a otra persona ajena a este estudio.

Contacto:

Si tengo alguna pregunta, puedo contactar al investigador responsable de este estudio, Dra. Sofía Vidal de la Fuente, al teléfono 0445530052233; o bien directamente en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, edificio de servicios clínicos, Torre de especialidades.

Consentimiento y firmas:

He hablado directamente con el investigador clínico responsable y me ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Además, entiendo que en cualquier momento puedo consultarlo para aclarar dudas que me pudieran surgir durante el transcurso del estudio.

Entiendo que es mi derecho el tomar la decisión de suspender en cualquier momento mi participación en el estudio, sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico.

Recibo una copia de este formato de consentimiento informado.

Nombre del Paciente

Firma del Paciente

Fecha

Nombre del investigador

Firma del investigador

Fecha

Testigo 1
Nombre y firma

Testigo 2
Nombre y firma

Fecha evaluación: _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación:

Niveles de CREB en leucocitos y BDNF periférico como marcadores de respuesta al tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor: estudio comparativo Fluoxetina vs. Estimulación Magnética Transcraneal

Este estudio será realizado en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente (INPRF) y tiene como propósito identificar posibles indicadores de la respuesta al tratamiento antidepresivo a través del análisis de moléculas en sangre, en personas con depresión. La fluoxetina es considerada como tratamiento de primera elección para la depresión.

El trastorno depresivo mayor, representa un elevado costo humano y económico para el paciente, su familia, la sociedad y los sistemas de salud que se encargan del tratamiento y la rehabilitación.

La información que se tiene respecto a la respuesta a los medicamentos antidepresivos, se ha limitado a la evaluación de la respuesta clínica, siendo consistentemente favorable. A la fecha, también existe evidencia de los cambios en la expresión de algunos genes que se consideran de gran importancia para la respuesta al tratamiento del trastorno depresivo mayor, como el *Factor de Crecimiento Derivado del Cerebro (BDNF)* y la *Proteína de Unión a Elementos en Respuesta a AMPc (CREB)*. Hasta el momento no se han realizado en nuestra población mexicana, estudios que permitan conocer cuáles podrían ser los factores genéticos asociados con la respuesta a los distintos tratamientos antidepresivos.

¿De qué forma participare?

Se me invita a participar en este estudio debido a que durante la valoración psiquiátrica se me diagnosticó depresión mayor. Mi participación en el estudio consistirá en recibir fluoxetina durante 8 semanas; asimismo durante el curso del tratamiento el investigador responsable me realizara una entrevista médico-psiquiátrica semanal para valorar síntomas depresivos, y donare 3 muestras de sangre (al inicio, a las 4 y a las 8 semanas) de aproximadamente 10 mililitros (lo que equivale a dos cucharadas soperas) obtenidas mediante un piquete en el antebrazo, para análisis genético.

El propósito del estudio es analizar si los cambios en el nivel en sangre del *Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF)* y el nivel de expresión del gen del mismo factor y el de la *Proteína de Unión a Elementos en Respuesta a AMPc (CREB)* se encuentran asociados con la respuesta al tratamiento en la enfermedad que yo padezco.

Las valoraciones médico-psiquiátricas y el estudio genético no tendrán ningún costo para mí; sin embargo el costo del medicamento correrá a mi cargo. Entiendo que más allá de recibir la atención profesional oportuna, mi participación en el estudio no tiene ningún beneficio directo para mí; sin embargo, podría contribuir al conocimiento científico que los médicos tendrán acerca del padecimiento que se investiga y la respuesta a los tratamientos disponibles actualmente.

¿Cuáles son los riesgos?

Entiendo que el riesgo que tengo al ser tomada mi muestra de sangre, es el de un leve dolor pasajero, que en raras ocasiones puede ocasionar un pequeño moretón que sana en cuestión de días.

En el caso de recibir tratamiento farmacológico con fluoxetina, entiendo que el efecto del medicamento pueda causar algunos efectos colaterales como náusea, diarrea, constipación, insomnio y nerviosismo, que en la mayoría de los casos son pasajeros y se retiran gradualmente conforme se continúe el tratamiento. En el caso de que estos persistan se avisara de inmediato al investigador y se tomaran las medidas necesarias, ya sea ajustando la dosis o retirando el fármaco llegara a ser necesario.

Mediante las entrevistas y revisión clínica, el equipo de investigación se asegurara de que yo cumpla con todos los criterios para recibir el tratamiento en estudio, con la finalidad de reducir el riesgo de eventos adversos. Es importante que en caso de presentar cualquier evento esperado o no esperado (malestares, molestias o enfermedades) en el tiempo que dure este estudio, se las comunique al médico tratante y al equipo de investigación cuanto antes; el investigador y su equipo me apoyaran para decidir si continuare con el tratamiento o si debo suspender mi participación. Todos los eventos adversos relacionados o no con los tratamientos serán registrados y reportados al comité de ética de este instituto.

Si soy una mujer en edad fértil y sexualmente activa, deberé estar de acuerdo en usar una forma efectiva de control de natalidad. Esto se hace por mi seguridad, ya que la exposición a los medicamentos que podrían usarse para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor, podría involucrar riesgos no previsto para mí o el producto en caso de que me llegue a embarazarme. Si planeo embarazarme durante el estudio o me encuentro embarazada o lactando, no deberé participar en el mismo. Si pienso que podría estar embarazada deberé contactar a mi médico tratante inmediatamente.

¿Qué sucederá con mi muestra de sangre?

Posterior a haber sido sometida a las pruebas genéticas necesarias para esta investigación, mi muestra será destruida; si en algún momento del estudio decidiera no continuar participando podré solicitar la destrucción de mi muestra. Mi muestra de sangre estará resguardada en el Laboratorio de Genética del INPRF a cargo del Dr. Carlos Cruz Fuentes, co-investigador de esta investigación.

¿Cuáles son sus derechos como participante?

Mi participación en el estudio es voluntaria y en el caso de que yo no desee participar en ella, podré abandonar el estudio sin que de ninguna manera afecte negativamente la calidad de la atención médica que recibo en esta Institución. Tengo además el derecho de ser informado acerca de datos clínicos relevantes para mi diagnóstico y tratamiento que pudieran hacerse evidentes durante mi participación en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD:

Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o en sus resultados. Con el propósito de salvaguardar mi anonimato, a mis datos y muestras se les asignará un código numérico, de tal manera que sólo el investigador responsable tendrá acceso al identificador correspondiente.

La información que le brinde al investigador en ningún momento será comunicada a otra persona ajena a este estudio.

Contacto:

Si tengo alguna pregunta, puedo contactar al investigador responsable de este estudio, Dra. Sofía Vidal de la Fuente, al teléfono 0445530052233; o bien directamente

en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, edificio de servicios clínicos, Torre de especialidades.

Consentimiento y firmas:

He hablado directamente con el investigador clínico responsable y me ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Además, entiendo que en cualquier momento puedo consultarlo para aclarar dudas que me pudieran surgir durante el transcurso del estudio.

Entiendo que es mi derecho el tomar la decisión de suspender en cualquier momento mi participación en el estudio, sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico.

Recibo una copia de este formato de consentimiento informado.

Nombre del Paciente

Firma del Paciente

Fecha

Nombre del investigador

Firma del investigador

Fecha

Testigo 1
Nombre y firma

Testigo 2
Nombre y firma