



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**Instituto Nacional de Psiquiatría
Ramón de la Fuente Muñiz**

**“Efecto de la Sertralina sobre los niveles séricos del
Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro en pacientes con
Trastorno Depresivo Mayor”**

*TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA QUE
PRESENTA:*

Dra. Elizabeth Yáñez Soto

Asesor teórico: Dr. Josué Alberto Vásquez Medina

Asesor metodológico: Dr. Carlos Sabas Cruz Fuentes

México, D.F. Julio 2015



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.

I. ANTECEDENTES	4
II. JUSTIFICACIÓN	11
III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
IV. OBJETIVOS	12
OBJETIVO GENERAL	
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	
V. METODOLOGIA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	13
TIPO DE ESTUDIO	13
POBLACIÓN EN ESTUDIO; SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	13
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	14
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	15
MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	16
PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	18
IMPLICACIONES ÉTICAS	19
VI. RESULTADOS	20
VII. DISCUSION	32
XII. CONCLUSIONES	36
IX. REFERENCIAS	37
ANEXOS	43
I. ESCALAS	
II. CONSENTIMIENTO INFORMADO.	

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Nacional de Psiquiatría por darme la oportunidad de formarme y por el apoyo recibido a lo largo estos años.

Dr. Josué Vásquez gracias por la confianza que desde un inicio deposito en mi , me impulso a superarme y siempre pero siempre tuvo una palabra de aliento ,muchas gracias por las enseñanzas pero sobre todo gracias por sus consejos.

Al Dr. Carlos Cruz por enseñarme algo completamente desconocido para mi y por ser un gran maestro en este proceso .

A Gustavo por todo su apoyo, paciencia y amor que me ha brindado a lo largo de estos 4 años , eres esa persona que despierta mi alma, me hace aspirar a mas, me enciende el corazon y le trae paz a mi mente. Te amo

A mis padres por ser las personas que me han permitido convertirme en lo que soy ahora, por la confianza que me dan en cada una de mis decisiones, por estar siempre que los he necesitado y por creer en mi en todo momento.

A mi hermano por tu apoyo, por hacerme reir y por apoyarme en este proceso de ser medico psiquiatra.

A mis amigas Betty y Paty Ponce, por ayudarme en la recolección de mis pacientes, por su amistad, por el apoyo y sus palabras de aliento.

A Josue Rodriguez y Amado Perez por ayudarme con tanta paciencia en la base de datos , en la toma de muestras y en procesamiento de las mismas, su ayuda hace que este sueño se haga realidad

A mis amigas Penny, Giss y Erandi por llenarme de alegría y apoyarme en este largo proceso con sus sonrisas.

A todas y cada una de las pacientes que aceptaron apoyarme a cumplir esta meta, sin ellas esto no seria posible.

Y por ultimo muchas gracias a Dios por estar a mi lado en cada momento.

ANTECEDENTES

La depresión fue descrita desde la época de Hipócrates como melancolía y fue hasta el siglo veinte que se le dio el nombre de depresión ⁽¹⁾. La sintomatología del Trastorno depresivo mayor (TDM) se caracteriza por presencia de estado de ánimo depresivo por más de dos semanas, la mayor parte del día, disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer, pérdida importante de peso, insomnio o hipersomnia, agitación o franco enlentecimiento psicomotriz, ideas de minusvalía o culpa, disminución de la capacidad de pensar o concentrarse, pensamientos recurrentes de muerte, generando con esto franca disfunción en diferentes áreas de su vida, eventos que no se explican por efectos fisiológicos de una sustancia o una enfermedad médica ⁽⁷⁾.

La importancia que tiene la Depresión Mayor (DM) en el contexto de salud de la población mexicana se hace evidente cuando uno analiza los siguientes datos: por ejemplo, la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica realizada entre los años 2001 y 2002 en sujetos de 18 a 65 años de edad, indica que 9.2% de la población encuestada desarrolló un trastorno depresivo a lo largo de su vida ^(2, 3); mientras que la prevalencia en los últimos 12 meses fue del 4.8 %. Resulta relevante además subrayar dos aspectos bien establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en relación a la DM: primero la mayor tasa (2:1) de presentación de este trastorno en las mujeres en comparación con los hombres ⁽⁴⁾, y la estimación de que para el año 2020 la depresión mayor se ubicará en el segundo lugar como causa de años perdidos por discapacidad entre todas las enfermedades físicas y psíquicas, y el primer lugar si se considera solo a las mujeres ⁽⁵⁾.

Etiología de la Depresión

La depresión tiene un origen multifactorial y su origen ha sido abordado desde diferentes perspectivas teóricas, que van desde orientaciones psicodinámicas (e.g la teoría sobre distorsiones cognitivas planteada por Aarón Beck), hasta sustentadas en anomalías neurobiológicas (e.g. como las teorías monoaminérgica y neurotrófica).

En particular, la teoría monoaminérgica propuesta hace aproximadamente 50 años postula que la depresión está asociada a un déficit funcional de las monoaminas, noradrenalina y serotonina en sitios claves del cerebro, además hace mención sobre los mecanismos de acción de los agentes antidepresivos cuyo efecto terapéutico se genera al facilitar la neurotransmisión monoaminérgica por medio del incremento de los niveles de las monoaminas en las terminales sinápticas ^(7, 25) .

Sin embargo, la falta de eficacia universal y el tiempo de al menos 2-3 semanas requerido para observar una mejoría sintomatológica ha llevado a la suposición de que el déficit de monoaminas no puede ser una reflexión de las características centrales de la fisiopatología de la depresión, sino que es el resultado de la disfunción neuronal ^(26,27) .

Más recientemente la atención se ha volcado más allá de las monoaminas y se ha enfocado hacia el papel putativo de otros factores. De ellos destaca el Factor Neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés), neurotrofina que se expresa particularmente en la corteza cerebral y el hipocampo de los mamíferos ⁽⁸⁾ y la cual participa de manera fundamental en la regulación de la estructura neural y plasticidad en el cerebro ^(24, 28,29) .De ello se generó la llamada hipótesis neurotrófica la cual postula que una disfunción en la función del BDNF juega un papel importante en la fisiopatología de la depresión, de manera que su restauración pudiera representar un mecanismo crítico para entender la eficacia antidepresiva. Esta teoría recibió en la década anterior un apoyo considerable y dio lugar a mayor investigación sobre el potencial de BDNF como una nueva diana para el tratamiento con antidepresivos ⁽³⁰⁾ .

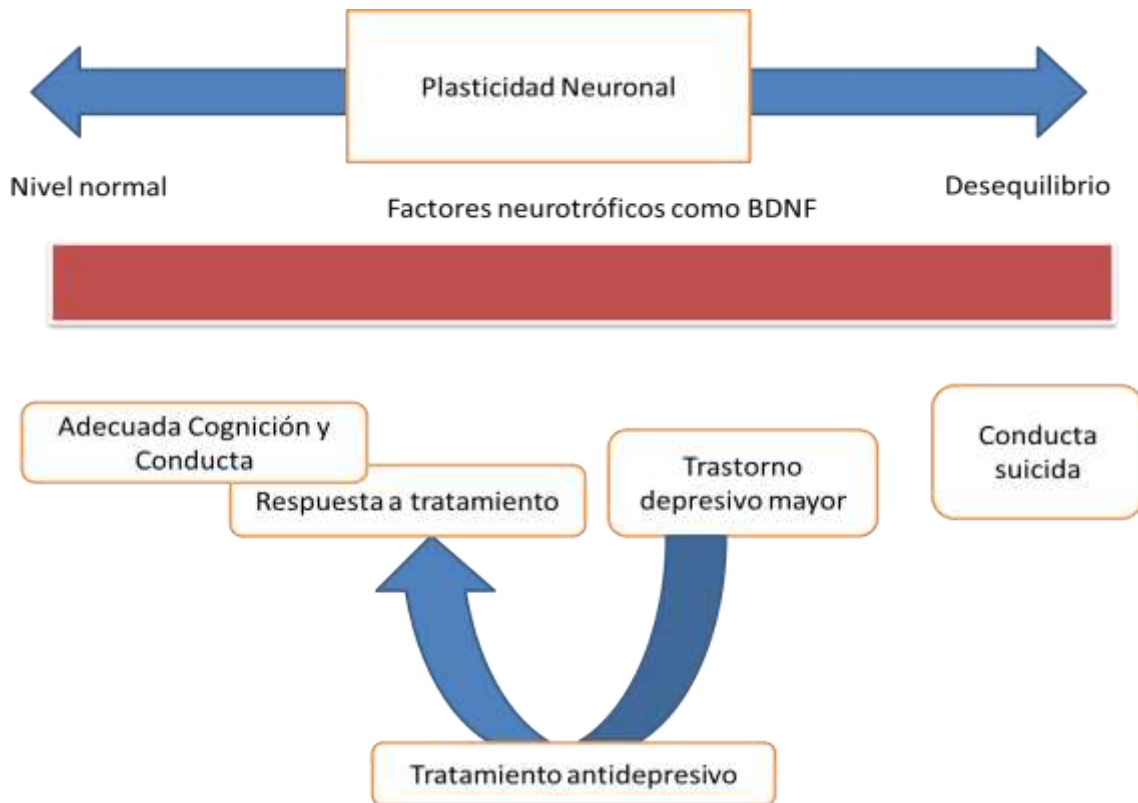


Figura 1. La plasticidad neural en el trastorno depresivo mayor, tratamiento antidepresivo y conducta suicida. El Trastorno depresivo se encuentra asociado con alteraciones en la plasticidad neuronal. La Conducta suicida pudiera ser una consecuencia de las alteraciones en la plasticidad. Los tratamiento antidepresivos promueven diversas formas de plasticidad neuronal, las cuales incluyen neurogenesis, sinaptogenesis y maduración neuronal en conjunto, generando esto mayor aumento de la actividad de factor neurotrófico derivado de cerebro lo cual puede desarrollar respuesta antidepresiva. La plasticidad neuronal puede influir en el ánimo y en la recuperación de un cuadro afectivo ^{(Traducido (48))}.

Entre las evidencias experimentales que se pueden mencionar y que han dado sustento a esta teoría destacan: la observación de que el estrés crónico experimental (por ejemplo mediante la inmovilización crónica) o la administración de glucocorticoides pueden provocar atrofia o incluso la muerte de neuronas vulnerables del hipocampo (particularmente de la región CA3) de ratas y primates el estrés, efectos que se ven asociados por un lado a la manifestación de “síntomas” experimentales asociados a la depresión y ansiedad clínica y por otro a la alteración en la expresión del BDNF y de otras moléculas relacionadas con la regulación de la apoptosis celular (como BCL-2) en el hipocampo en rata ⁽⁵⁴⁾.

Esta observación experimental se relaciona con la propuesta de que en pacientes deprimidos existe un déficit funcional el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), afectando de manera significativa la supervivencia neurogénica ⁽³¹⁾ y generando a largo plazo alteraciones en la estructura y función del hipocampo (evidenciado por una reducción en el tamaño de esta estructura), lo que se manifestó por la incapacidad para controlar apropiadamente las emociones ^(32,33). En síntesis estos estudios constituyen una base de la teoría molecular de la depresión y del efecto de los agentes antidepresivos regulando los niveles de glucocorticoides e incrementando los niveles del BDNF ⁽⁹⁾.

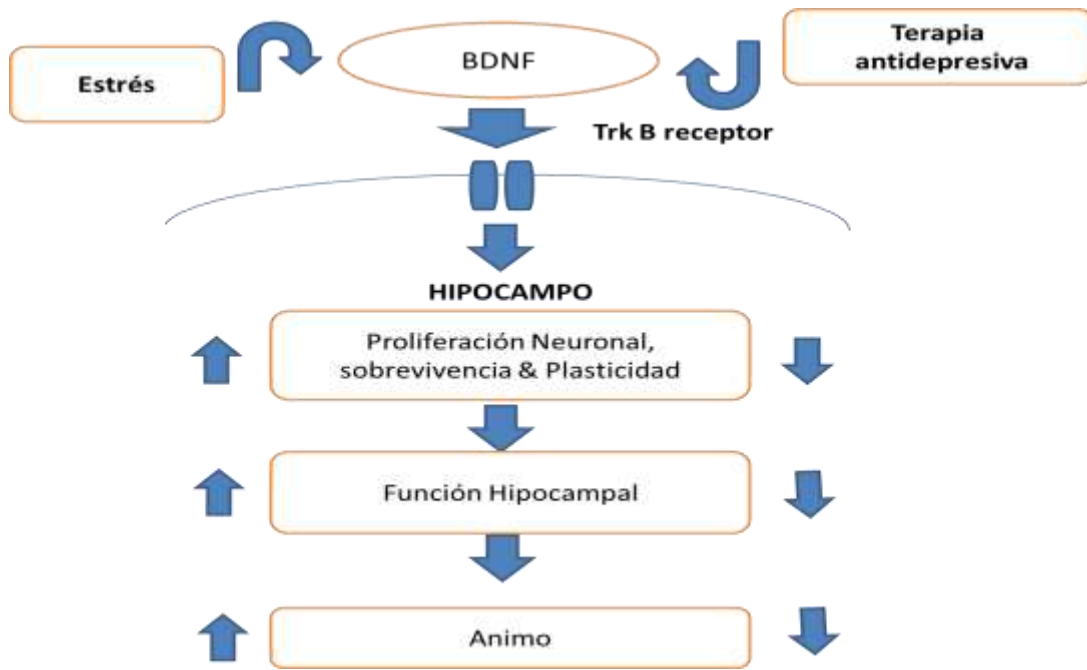


Figura.2 Modelo simplificado el cual delinea los roles opuestos del estrés y el tratamiento farmacológico en la expresión, función y del estado de ánimo del BDNF en hipocampo: Abreviaciones (BDNF, Factor neurotrófico derivado del cerebro por sus siglas en inglés; TrkB, Receptor B de tirosinacinasas) ⁽³⁰⁾

BDNF en suero

Como se mencionó el BDNF es expresado principalmente en las células nerviosas, pero también se ha identificado a nivel periférico. En particular se detectan niveles importantes en las fracciones séricas y plaquetaria de la sangre ⁽⁵⁵⁾. A la fecha existe controversia sobre el origen de este “pool” sanguíneo; aunque dado que el BDNF puede cruzar la barrera sangre-cerebro en ambas direcciones algunos suponen pudiera tener un origen neural ⁽⁵⁶⁾.

Un aspecto interesante de este péptido neurotrófico, es la observación de que, en comparación con sujetos eutímicos, en los pacientes deprimidos (al igual que los pacientes con trastorno bipolar I y II) se detectan niveles bajos de este neuropéptido ^(29,30), en tanto que el tratamiento con antidepresivos y/ otros estrategias terapéuticas como la terapia electroconvulsiva aumentan los niveles del BDNF y de otros factores neurotróficos ^(10, 12). Ello ha llevado a proponer que el análisis de esta neurotrofina en estas fracciones tisulares podría ser útil como un posible papel como biomarcador de la respuesta terapéutica.

Estudios clínicos de respuesta a tratamiento farmacológico asociados a cambios en los niveles séricos de BDNF

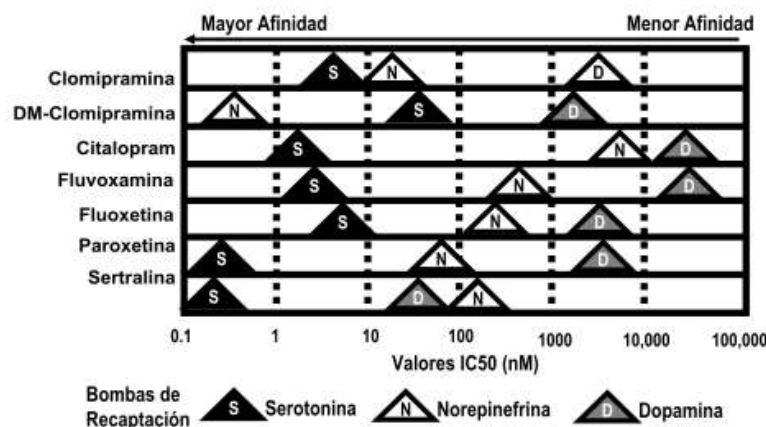
A lo largo de esta última década se han publicado diversos reportes en donde se ha intentado relacionar al uso de diversos fármacos antidepresivos con los niveles de BDNF en el suero de los pacientes que reciben estos tratamientos farmacológicos ⁽¹⁰⁾.

En su mayoría estos estudios han sido vinculados con el uso de Inhibidores Selectivos de la recaptura de serotonina, principalmente con Fluoxetina. Como se mencionó anteriormente, en varios pero no en todos estos estudios, se ha llegado a observar un incremento discreto pero significativo de la neurotrofina en cuestión al término del periodo de análisis (en general de algunas semanas).

Dado que para en este trabajo evaluamos como antidepresivo a la Sertralina, describiremos brevemente algunas de sus propiedades.

Sertralina

La Sertralina es un potente inhibidor selectivo de la recaptación de Serotonina que lleva cerca de 20 años en el uso de la práctica clínica a nivel mundial. Al igual que otros ISRS su efecto farmacológico se sustenta en la idea de incrementar y mantener los niveles de “adecuados” de serotonina en el cerebro. De acuerdo con diversos estudios farmacológicos se ha podido demostrar que Sertralina bloquea la recaptación del transportador de serotonina tanto a nivel de las dendritas como en el axón, dando como resultado un aumento del neurotransmisor en la zona somatodendrítica, por lo tanto reduce la síntesis de los receptores 5HT1, fenómeno que genera mayor liberación de serotonina en el axón⁽¹³⁾. Su efecto antidepresivo se ha correlacionado con la desinhibición que produce en las vías serotoninérgicas que van del núcleo del rafe a la corteza prefrontal, en tanto que su efecto ansiolítico se asocia a la desinhibición de las vías en los ganglios basales. Dentro de la categoría de los ISRS, la Sertralina es de fármacos los que cuentan con mayor potencia para bloquear la recaptación de serotonina y también de dopamina. Figura 3



Perfil de afinidades (in vitro) de diversos antidepresivos sobre las bombas de recaptación de las 3 principales monoaminas involucradas en la depresión. El eje de las X representa la concentración nanomolar en una escala logarítmica, de tal forma que cada línea vertical representa un incremento de la concentración 10 veces mayor con respecto a la precedente; un valor menor de IC50 (nM) significa mayor afinidad. En el caso de clomipramina también se incluye la información de su metabolito desmetilclomipramina (DM-Clomipramina). Tomado de Preskorn, 1996.

Figura 3. Perfil de afinidades (in vitro) de diversos antidepresivos sobre las bombas de recaptación de las 3 primeras monoaminas involucradas en depresión⁽¹³⁾.

Uno de los efectos inmediatos de la Sertralina a nivel neuronal es una disminución de la tasa de disparo neuronal, seguido de su normalización y finalmente de un incremento⁽¹³⁾

esto se ha correlacionado con la aparición de mejoría en pacientes con depresión, por lo que la disminución de los receptores a serotonina es un evento crítico asociado a la mejoría de la sintomatología.

La Sertralina se absorbe a través del tracto gastrointestinal alcanzando el pico máximo entre 6 a 8 horas después de la administración. El 95% se une a proteínas plasmáticas. La vida media de eliminación es de 26 a 32 horas y alcanza estado estable en 7 días. Este antidepresivo es metabolizado a nivel hepático a través de un proceso oxidativo hasta desmetil-sertralina. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de Norte América (FDA, por su siglas en inglés) tiene registrada a la Sertralina como tratamiento eficaz y eficiente para el Trastorno depresivo mayor, trastorno de estrés postraumático, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo en población pediátrica y adulta.

Una de las características importantes de la Sertralina es su mayor selectividad por NE y 5HT en comparación a otros ISRS (cuadro 1)

Potencia de los antidepresivos en los transportadores humanos de neurotransmisores amínicos

FARMACO	NET	SERT	DAT	SELECTIVIDAD POR NE o 5-HT
<i>Agentes con selectividad por 5-HT</i>				
Paroxetina	40	0.125	500	320
Clomipramina	37	0.280	2 200	132
Sertralina	417	0.293	25	1 423
Fluoxetina	244	0.810	3 600	301
S-Citalopram	7 840	1.10	>10 000	7 127
R,S-Citalopram	5 100	1.38	28 000	3 696
Imipramina	37	1.41	8 300	26.2
Duloxetina	11.2	1.55	—	7.23

Cuadro 1. Datos adaptados de Frazer, 1997; y Leonard y Richelson, 2000.

Los estudios de remisión y respuesta de diferentes ISRS, incluyendo a la Sertralina, muestran que en pacientes con TDM la respuesta al fármaco se estima ocurra entre la 2da y 4ta semana de tratamiento. En caso de no existir una respuesta entre la 6ta y 8va semana se sugiere entonces incrementar su dosis. En este contexto, el interés de realizar esta investigación se basó en el intento de analizar los cambios observados en los niveles de BDNF en el suero de pacientes con TDM que recibieran con una dosis diaria de Sertralina de 50 mg.

JUSTIFICACIÓN

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) ha sido implicado en los mecanismos de acción de algunos fármacos antidepresivos. Se ha encontrado que los niveles de BDNF están incrementados en muestras de cerebros de pacientes con depresión tratados con antidepresivos y los pacientes con depresión mayor muestran niveles de BDNF disminuidos en suero. Además estudios en modelos animales muestran que el BDNF y los antidepresivos tienen efectos diferentes pero coordinados en la supervivencia, proliferación y recuperación neuronal ⁽¹⁵⁾.

Otras evidencias incluyen la observación de una disminución de BDNF y de la expresión de TrkB en hipocampo de pacientes suicidas; la evidencia en análisis post-mortem de pacientes deprimidas y el aumento en los niveles de esta proteína en pacientes medicados con antidepresivos antes de su muerte ⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾.

Actualmente se cuenta con pocos estudios que valoren las modificaciones de BDNF en sangre en pacientes con Trastorno depresivo mayor en tratamiento con Sertralina, y ninguno en población mexicana. Finalmente este trabajo intenta contribuir al estudio de biomarcadores relacionados con la respuesta a tratamientos antidepresivos y su posible uso clínico.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Existen cambios en los niveles séricos de la proteína BDNF de los pacientes luego del tratamiento a base de Sertralina 50 mg/día?
2. La sintomatología de los pacientes se modifica hasta el grado de alcanzar un grado de respuesta favorable y/o remisión luego del tratamiento a base de Sertralina 50 mg/día durante 8 semanas.
3. ¿Existe una asociación entre estos cambios con respuesta y/o remisión clínica?

OBJETIVOS

Objetivo generales

Establecer la relación entre los cambios en los niveles del BDNF en suero de pacientes con TDM con parámetros clinimétricos de respuesta y remisión luego del tratamiento por 8 semanas con la Sertralina

Objetivos específicos

- 1) Cuantificar los niveles de BDNF en suero de los pacientes
- 2) Evaluar la respuesta clínica de los pacientes durante el curso de ocho semanas de tratamiento con Sertralina.

Objetivo secundarios

- 1) Identificar la presencia de reacciones adversas a la Sertralina y su asociación con los niveles en suero del BDNF en pacientes con TDM.

METODOLOGIA

Tipo de estudio

- Según la intervención del Investigador: *Experimental*
- Según el número de variables de interés: *Analítico*
- Según la planificación de la toma de datos: *Prospectivo*
- Según el número de ocasiones en que mide la variable de estudio: *Longitudinal*
- Por los componentes del grupo: *Homodémico*

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

- **Cuasi-experimental** ya que cuando no hay grupo control, no es posible realizar la asignación aleatoria, se realiza dos mediciones en el mismo grupo.

Se conformó un grupo de estudio con pacientes adultos que reunieron criterios para un trastorno depresivo mayor, este grupo recibió tratamiento farmacológico habitual en la institución, es decir a base de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (Sertralina) durante ocho semanas.

Población en estudio; selección y tamaño de la muestra

El estudio incluyó 15 pacientes (15 mujeres) que acudieron al servicio de consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente y que reunieron los criterios de inclusión y decidieron participar firmando el documento de consentimiento informado.

Tamaño de Muestra

Por experiencias previas y basado en la siguiente fórmula para determinación de tamaño muestral para comparación de medias, con potencia del 80% (0.842), significancia de 0.05 (1.960), varianza de medición del (2) y valor mínimo de diferencia que se desea detectar (1.5).

$$n = \frac{2(1.960 + 0.842)^2 * 2^2}{1.5^2} = \frac{15.70 * 4}{2.25} = 27.91$$

Se requirieron 28 pacientes ; sin embargo, dada las dificultades para adquirir o proporcionar gratuitamente el medicamento a los pacientes se optó por conveniencia realizar este estudio con sólo 15 sujetos, asumiendo de antemano que tendrá un problema de falta de poder estadístico

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Criterios de inclusión

1. Mujeres con edades entre 18 y 40 años.
2. Reunir los criterios diagnósticos para TDM episodio actual moderado según el DSM-IV TR.
3. No haber recibido tratamiento farmacológico para el TDM con Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y noradrenalina.
4. La duración del episodio depresivo actual no debe ser mayor de dos años.
5. Tener un puntaje mínimo basal en la escala de Hamilton de 14

Criterios de exclusión.

1. Tener un diagnóstico adicional en el eje I o un diagnóstico en el eje II del sistema de clasificación del DSM-IV TR, excepto trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad no especificado, distimia o fobia específica.
2. Mujeres en estado de embarazo o sospecha del mismo.
3. Enfermedad médica o neurológica en condición inestable.
4. Historia de tratamiento con psicoterapia cognitivo conductual o psicoterapia interpersonal. (6-12 sesiones en un periodo de 3 meses).
5. Presencia actual o pasada de síntomas psicóticos.
6. Consumo actual o pasado de sustancias psicotrópicas y/o alcohol con patrón de dependencia o con patrón de abuso en los últimos doce meses.

Variables, escalas e instrumentos de evaluación

Variables demográficas Edad Estado civil Ocupación Genero Escolaridad	Escalar (años) Categórica Categórica Categórica Escalar (años)	Formato de datos clínico demográficos
Variables clínicas Edad de inicio Duración del cuadro depresivo Tiempo de evolución	Escalar (años) Escalar(semanas) Escalar (semanas)	Formato de datos clínico demográficos
BDNF	Escalar	pg/ml de suero
Gravedad de Depresión	Ordinal	Escala de Hamilton para Depresión Inventario de Depresión de Beck Escala de Depresión de Montgomery –Asberg

Los instrumentos empleados en la clinimetría de los síntomas depresivos se pueden consultar en el ANEXO 1 :

En síntesis se utilizaron :

La **Escala de Hamilton** que valora la gravedad de la sintomatología depresiva pero sirve para valorar la Intensidad de los síntomas y esta se valora de acuerdo con la información obtenida en la entrevista clínica.

La **Escala Montgomery-Asberg de Depresión** que se emplea para valorar la gravedad pero también para evaluar el cambio en la intensidad de la sintomatología depresiva relacionada con una intervención terapéutica.

El **Inventario de Depresión de Beck** cuyas propiedades permiten evaluar la gravedad pero que también establecen una connotación objetiva de los síntomas cognitivos, afectivos y somáticos subjetivos de la depresión.

Procedimientos

Una vez que fueron identificados aquellos pacientes candidatos para ingresar a la investigación, los médicos del servicio de la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente” realizaron una primera entrevista de tamizaje (**TAMIZAJE 1**); Cuando cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión se procedió a invitar al paciente y su familiar responsable a participar de la investigación.

Se les explico a los pacientes y a sus familiares responsables en forma detallada el protocolo de investigación, la operatividad del mismo, sus beneficios y riesgos, además se corroboró con un *checklist* preliminar los criterios de inclusión y exclusión.

Tras haber cumplido con todos los pasos de lectura, explicación y firma del documento de consentimiento informado, se procedió a una segunda valoración clínica (**TAMIZAJE 2**) la cual consistió en la elaboración de una historia clínica psiquiátrica completa, exploración física, además se solicitaron estudios de laboratorio que permitieron conocer el estado de variables paraclínicas que han sido asociadas con la depresión, particularmente la función tiroidea, (solicitud de laboratorio: perfil tiroideo básico, perfil básico) finalmente se realizó la aplicación de instrumentos de medición basales.

Una vez que se completó la medición basal, se comenzó con el tratamiento farmacológico a base de Sertralina.

Los pacientes fueron evaluados clínicamente cada dos semanas hasta cumplir la semana ocho, durante este tiempo se documentó la evolución de los síntomas con el tratamiento farmacológico, se llevó un registro de la presencia de efectos secundarios o síntomas sobre agregados.

Una vez que se concluyó la valoración del protocolo de investigación, los pacientes continuaron su atención psiquiátrica y farmacológica con el médico que fue asignado por el Jefe de la consulta externa

Procedimientos de laboratorio

Elisa en sándwich: Es una técnica de inmunoensayo en la cual un antígeno inmovilizado se detectó mediante un anticuerpo enlazado a una enzima capaz de generar un producto detectable como cambio de color o algún otro tipo. Este ensayo tiene una gran especificidad y sensibilidad debido a la amplificación de señal que permite el segundo anticuerpo.

Instrucciones del Ensayo:

1. Se colocó el número de pozos deseados de Factor neurotrófico Derivado del Cerebro ChemiKline en el soporte de placa.
2. Se le agrego 100 ml de Solución estándar en cada una de las muestras, se recomienda que las muestras del ensayo se haga por duplicado.

Nota: Se deberá de generar una curva estándar en cada ensayo.

3. Se selló la placa con un sellador de placas. Posteriormente se incubo la placa de 2 a 8 ° C durante la noche (De preferencia en una criba vibradora)

4. Fase de Lavado:

-Se removió el sellador de la placa y se realizó el lavado 4 veces. Es importante llevar acabo un lavado exhaustivo para eliminar los remanentes. Se recomienda el uso de una

pipeta multicanal con la intención de llenar cada pozo con 250 mcl de Buffer de lavado diluido. Posteriormente se removió el fluido invirtiendo la placa sobre la tarja de lavado y dar ligeros golpes, posteriormente se realizó esta misma indicación pero sobre una toalla de papel. Haciendo uso de la pipeta multicanal nuevamente se colocó 250 mcl de Buffer de lavado diluido, esto en cuatro ocasiones.

5. Se agregó 100 mcl de anticuerpo monoclonal anti-BDNF de ratón diluido en cada pozo, posteriormente se cubrió e incubo en un cuarto de temperatura por 2 a 3 horas. Posteriormente se repitió la fase de lavado.

6. Se agregó 100 mcl de solución conjugada de Streptavidina-HRP a cada pozo. Se cubrió nuevamente y se incubo en un cuarto de temperatura por una hora. Y se repitió la fase de lavado

7. Se calentó el TMB en el cuarto de temperatura. Después se agregó 100 mcl del sustrato de TMB /E en cada pozo. Se incubo durante 15 min (Se obtuvo un color azul profundo). Se detuvo la reacción agregando 100 mcl de solución de parada. El color azul deberá de cambiar a un color amarillo. Por último se leyó la placa a 450 nm (el color se desvaneció con el tiempo).

Análisis Estadístico

La recolección de datos se archivó en una base Excely se realizó su análisis según el paquete estadístico SPSS (versión 10.0)

Se realizó la descripción de las características demográficas y clínicas: incluirá frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y promedios y desviaciones estándar (DE) para las variables continuas.

Se realizó la estadística descriptiva de los niveles de BDNF (media, DE) y se compararon mediante una prueba de T de Student para muestras relacionadas. El valor de significancia estadística se estableció a partir de una $p < 0.05$.

Para el caso de la respuesta clínica se compararon, los scores individuales obtenidos en la semana del inicio del tratamiento con aquellos obtenidos a las 8 semanas. Los datos se compararon empleando una prueba F de medidas repetidas.

Implicaciones éticas

Antes del ingreso al protocolo de investigación el paciente leyó y discutió con el investigador clínico el documento de consentimiento informado. Este documento a su vez se firmó y se les hizo entrega de una copia del documento, en tanto que una copia adicional se anexo al expediente clínico. Durante toda la investigación se omitió en las bases de datos los nombres de los pacientes, se asignó un código secuencial para los análisis estadísticos. El material genético de aquellos pacientes que por cualquier motivo fueron excluidos del protocolo fue destruido. Los pacientes fueron libres de retirarse en cualquier momento del transcurso de la investigación sin que esto generara un perjuicio en su atención médica psiquiátrica.

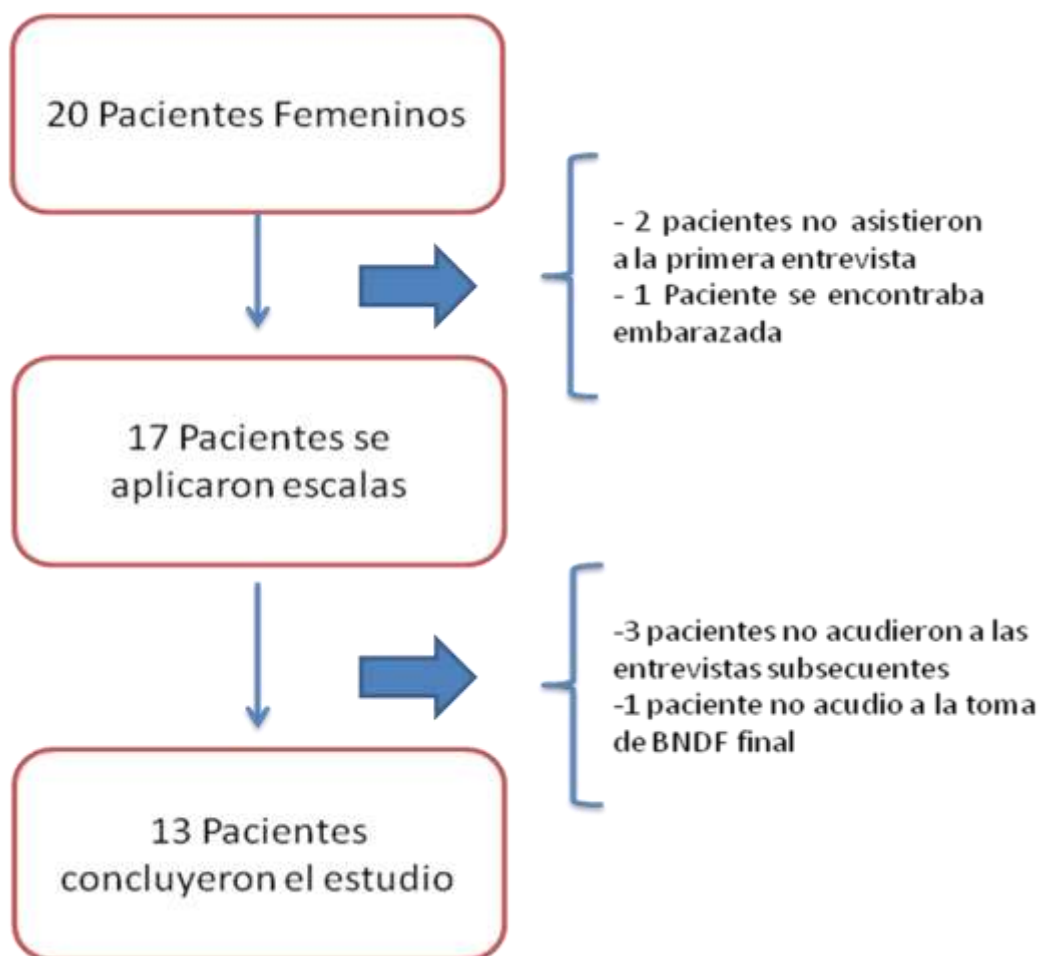
En el ANEXO 2. Se encuentra el consentimiento informado

Manejo de los Instrumentos Clínicos

Instrucciones: Evaluaciones realizadas durante las consultas.

CLINIMETRÍA	T1	T2	BASAL W0	W2	W4	W6	W8
MINI - Tamizaje 1							
Hoja de datos socio-demográficos Tamizaje 1							
Algoritmo de decisiones -Tamizaje 2							
HAM - Depresión							
MARS (Montgomery Asberg)							
BECK - Depresión							
EFFECTOS ADVERSOS							

RESULTADOS



Características demográficas y clínicas de la muestra

Se incluyeron un total de 13 pacientes del género femenino que cumplieron criterios clínicos (DSM IV-TR) para el diagnóstico de Trastorno depresivo mayor. La edad promedio del grupo fue de 26 años (D.E.= 6 años). La mayoría de las pacientes se encontraban sin pareja al momento del estudio (solteras= 54%; casadas= 32%; unión libre, 15%) y sin una actividad económicamente remunerada (estudiante = 38%, desempleada = 15%; hogar =8% y empleada= 39%). La escolaridad promedio de la muestra fue de 13 años (D.E.= 2%), que equivale a primer año de licenciatura terminada.

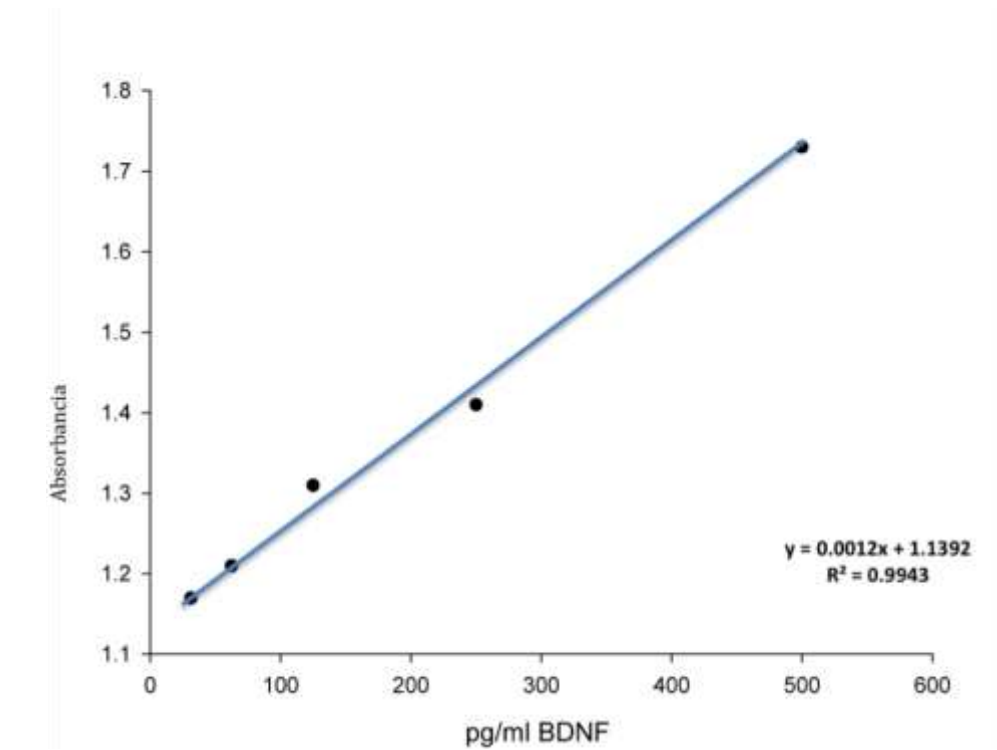
La edad promedio de inicio del episodio depresivo fue a los 24 años (D.E. = 6 años) en tanto que la duración del cuadro depresivo tuvo un promedio de 7 meses (D.E.= 5 meses).

Determinación de los niveles de BDNF en suero de las pacientes de la muestra

Como se mencionó al inicio de este apartado , el número de pacientes que fueron captadas como candidatas para este protocolo fueron 20 mujeres de las cuales únicamente a 17 pacientes se les pudo tomar la muestra de sangre , ya que tres de ellas únicamente acudieron hasta la tercera entrevista y una aunque acudió a la cuarta y última entrevista clínica, no se presentó al laboratorio para que se le tomara la muestra sanguínea final; situación que generó que únicamente se contara con pares de 13 muestras para el análisis al final de los niveles séricos de la proteína de interés. .

Como se describe en la sección de Métodos los niveles de la proteína sérica BDNF fueron evaluados por un método de ELISA previamente validado en el laboratorio de Genética.

La figura 4 ilustra los valores obtenidos para la curva estándar, la cual muestra un muy buen ajuste estadístico.



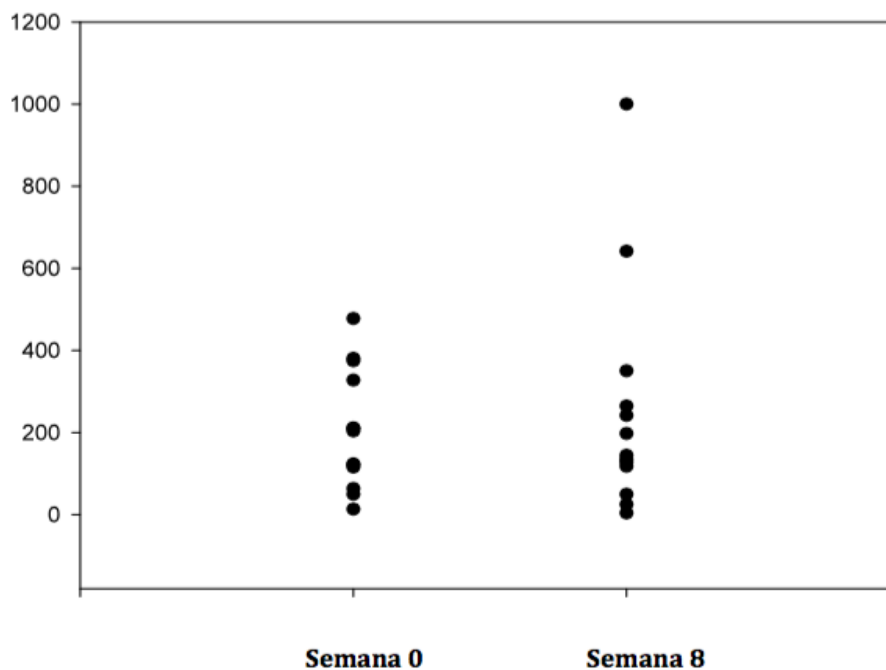
La Tabla 1 y la figura 5 muestran los datos tabulados y la representación obtenidos a nivel individual de los niveles de BDNF séricos antes y después de 8 semanas de tratamiento con Sertralina 50 mg/ día:

Tabla 1. (Nota: los valores indicados en las siguientes tablas y figuras corresponden a las determinaciones obtenidas antes del ajuste por dilución (1: 120) de las muestras de suero)

	Concentración Basal Estándar (pg/ml)	Concentración Final Estándar (pg/ml)
FOLIO B00	380.8	117.8
FOLIO B01	13.2	49.8
FOLIO B02	203.8	144.8
FOLIO B03	115.8	264.8
FOLIO B04	123.8	241.8
FOLIO B05	374.8	25.2
FOLIO B06	327.8	4.19
FOLIO B07	49.8	127.8
FOLIO B08	210.8	641.8
FOLIO B09	121.8	999.8
FOLIO B10	477.8	134.8
FOLIO B11	210.8	197.8
FOLIO B12	63.8	350.4

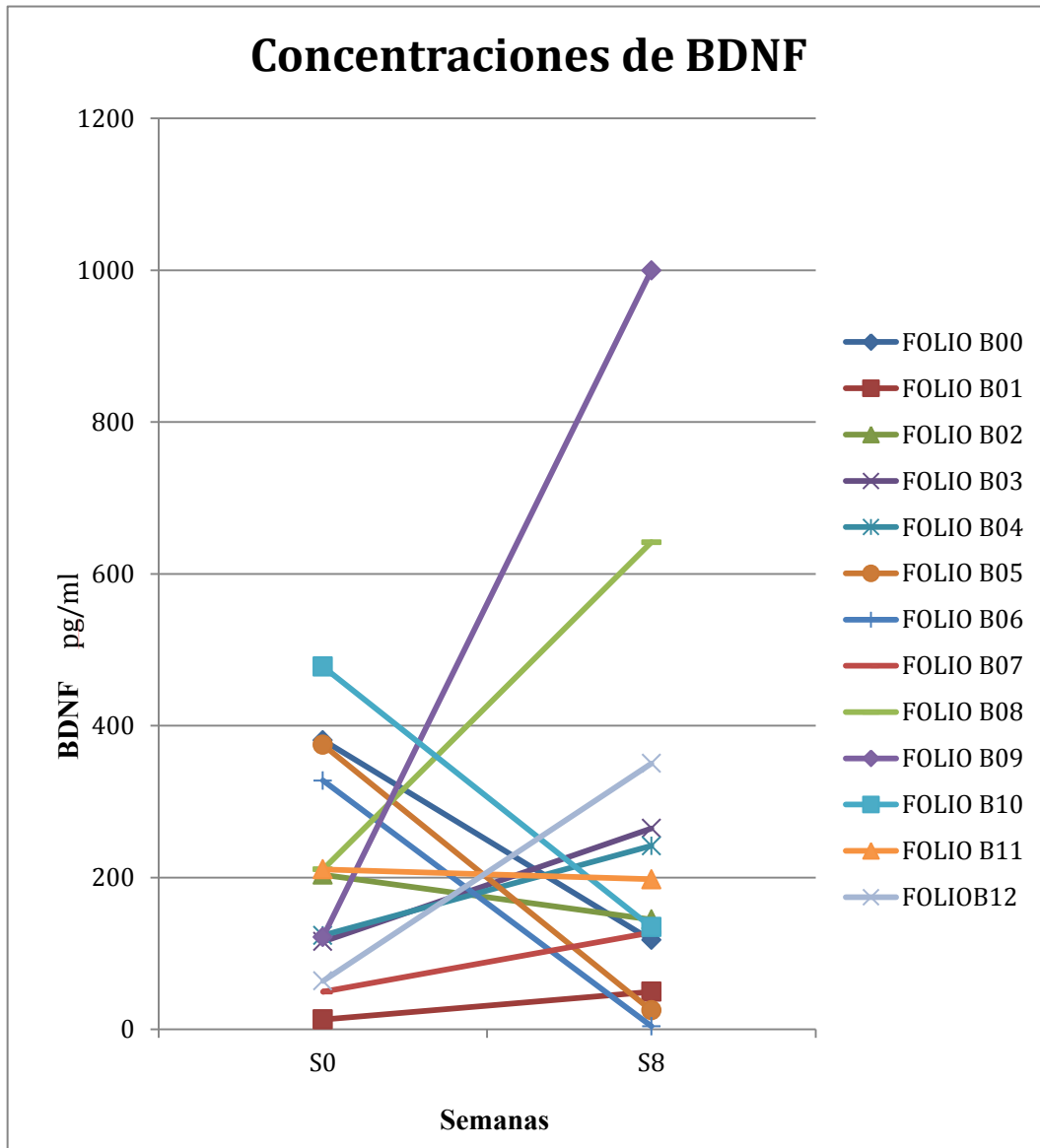
	205.8 ± 144.8	253.9 ± 279.3
t = - 0.496	g.l.=12	Significancia bilateral= 0.629

Figura 5



En la figura 6 se puede observar las variaciones de los niveles de BDNF al inicio y después de 8 semanas de tratamiento: Como se puede observar en la figura 5 las trayectorias de cambio en los niveles de esta proteína se pueden agrupar de forma general en dos categorías: aquellas en las que hubo una franca elevación y otras en las que por el contrario hubo un notoria disminución.

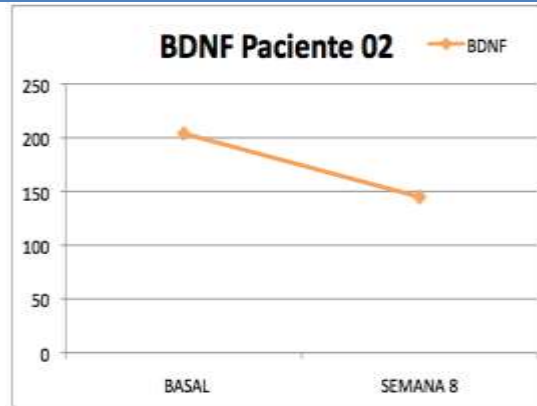
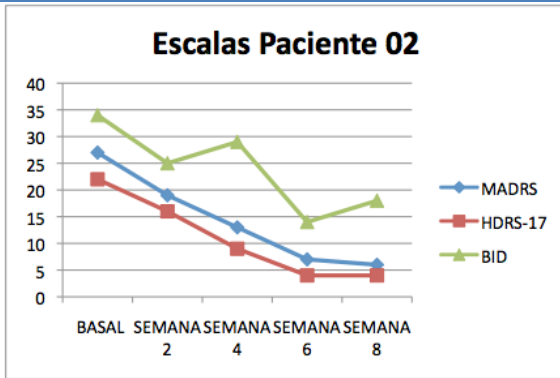
Figura 6.



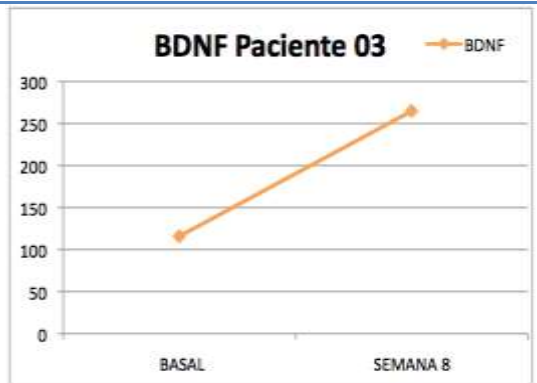
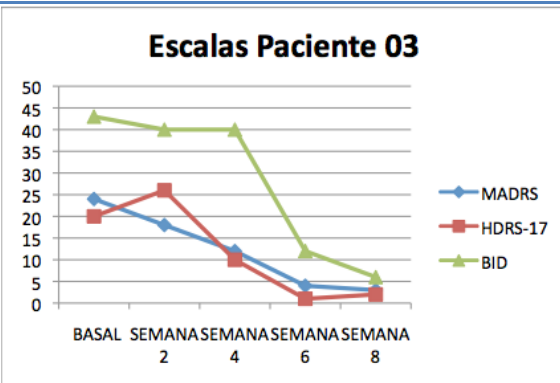
En la siguiente tabla se observa la correlación entre las Escalas de Hamilton para Depresión, Montgomery-Asberg y del Inventario de Depresión de Beck:

Paciente 00																															
<p>Escalas Paciente 00</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Time Point</th> <th>MADRS</th> <th>HDRS-17</th> <th>BID</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BASAL</td> <td>32</td> <td>16</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>SEMANA 2</td> <td>25</td> <td>20</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>SEMANA 4</td> <td>19</td> <td>13</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>SEMANA 6</td> <td>7</td> <td>3</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>SEMANA 8</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>17</td> </tr> </tbody> </table>	Time Point	MADRS	HDRS-17	BID	BASAL	32	16	28	SEMANA 2	25	20	32	SEMANA 4	19	13	31	SEMANA 6	7	3	18	SEMANA 8	3	0	17	<p>BDNF Paciente 00</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Time Point</th> <th>BDNF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BASAL</td> <td>380</td> </tr> <tr> <td>SEMANA 8</td> <td>120</td> </tr> </tbody> </table>	Time Point	BDNF	BASAL	380	SEMANA 8	120
Time Point	MADRS	HDRS-17	BID																												
BASAL	32	16	28																												
SEMANA 2	25	20	32																												
SEMANA 4	19	13	31																												
SEMANA 6	7	3	18																												
SEMANA 8	3	0	17																												
Time Point	BDNF																														
BASAL	380																														
SEMANA 8	120																														
<p>Escalas Paciente 01</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Time Point</th> <th>MADRS</th> <th>HDRS-17</th> <th>BID</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BASAL</td> <td>29</td> <td>17</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>SEMANA 2</td> <td>20</td> <td>16</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>SEMANA 4</td> <td>12</td> <td>5</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>SEMANA 6</td> <td>8</td> <td>5</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>SEMANA 8</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table>	Time Point	MADRS	HDRS-17	BID	BASAL	29	17	34	SEMANA 2	20	16	27	SEMANA 4	12	5	30	SEMANA 6	8	5	0	SEMANA 8	2	2	8	<p>BDNF Paciente 01</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Time Point</th> <th>BDNF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BASAL</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>SEMANA 8</td> <td>50</td> </tr> </tbody> </table>	Time Point	BDNF	BASAL	13	SEMANA 8	50
Time Point	MADRS	HDRS-17	BID																												
BASAL	29	17	34																												
SEMANA 2	20	16	27																												
SEMANA 4	12	5	30																												
SEMANA 6	8	5	0																												
SEMANA 8	2	2	8																												
Time Point	BDNF																														
BASAL	13																														
SEMANA 8	50																														

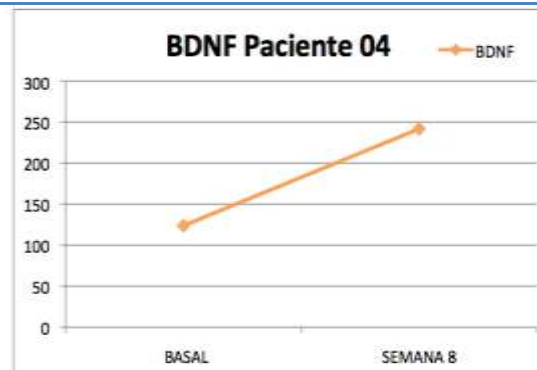
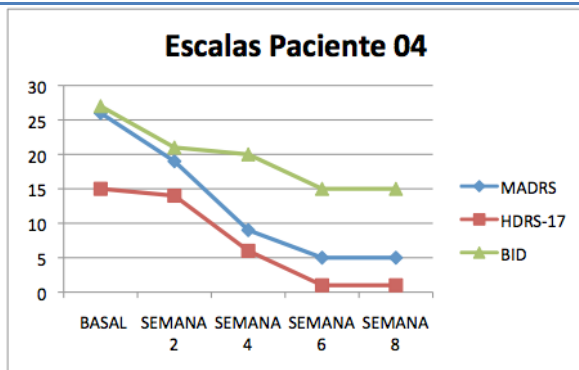
Paciente 02



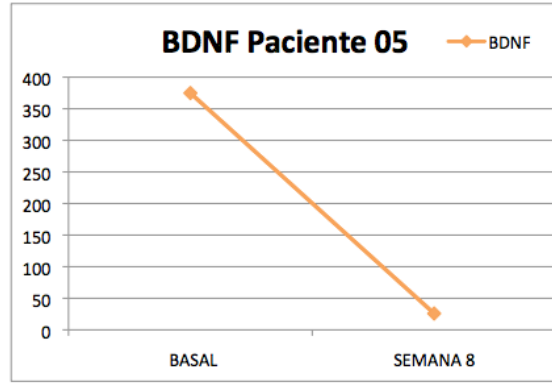
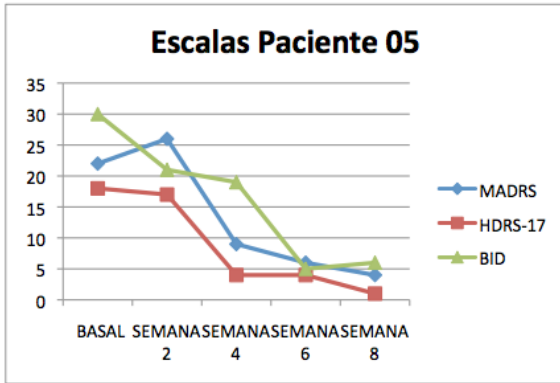
Paciente 03



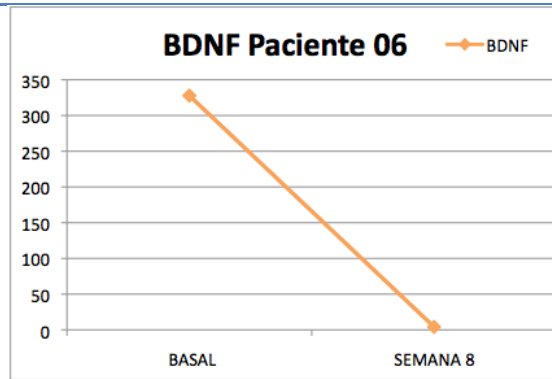
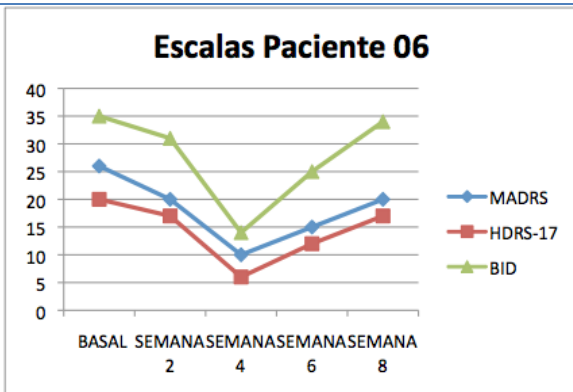
Paciente 04



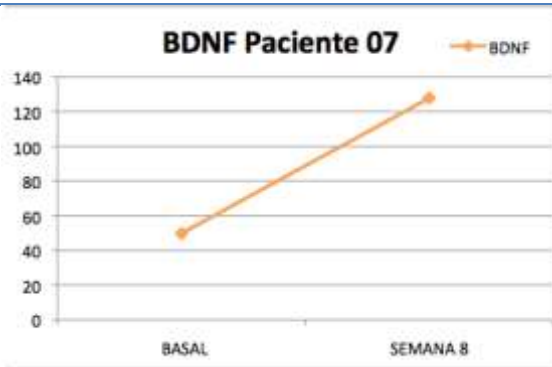
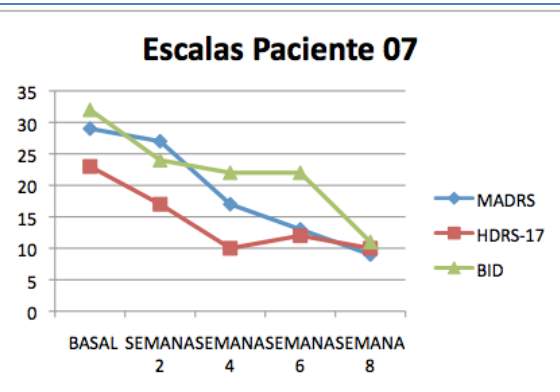
Paciente 05



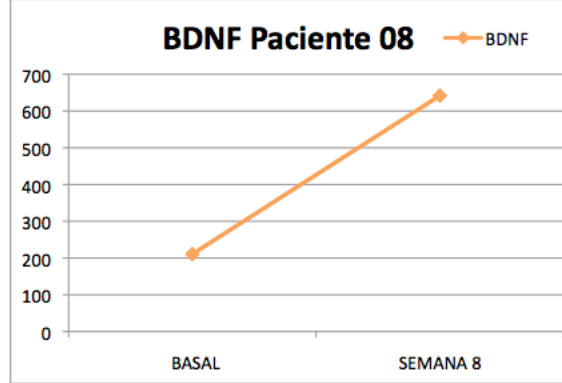
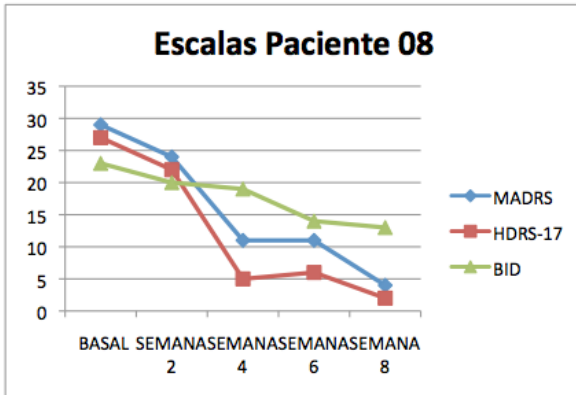
Paciente 06



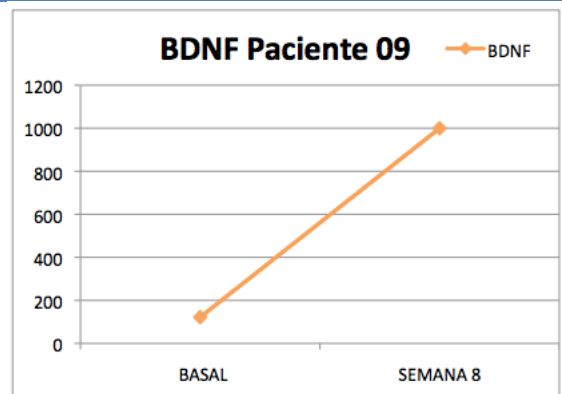
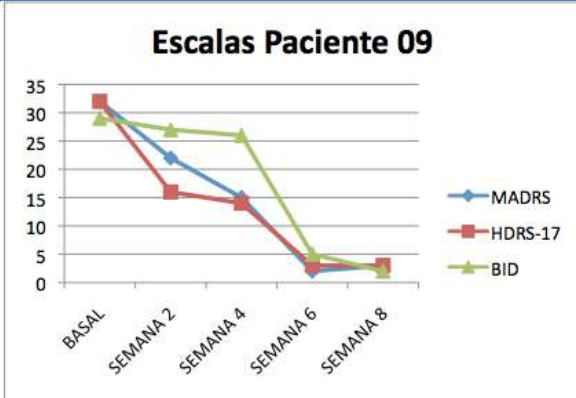
Paciente 07



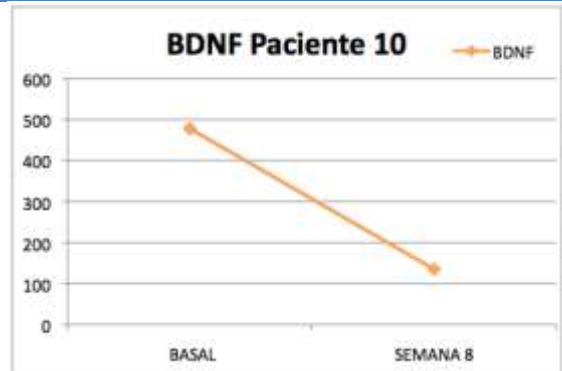
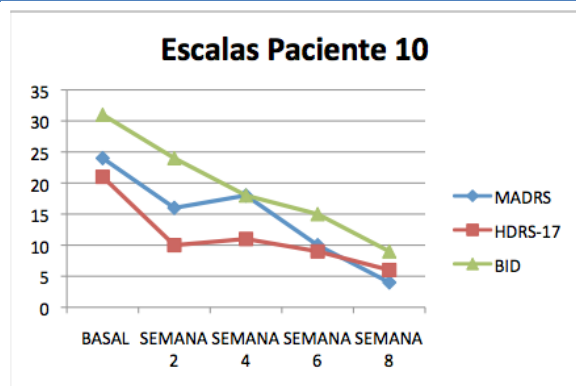
Paciente 08



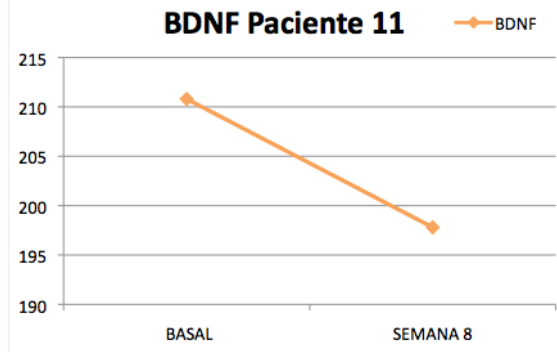
Paciente 09



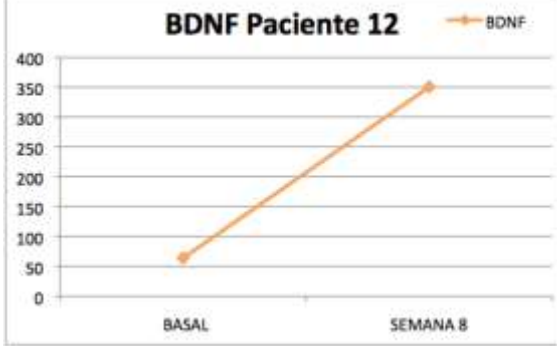
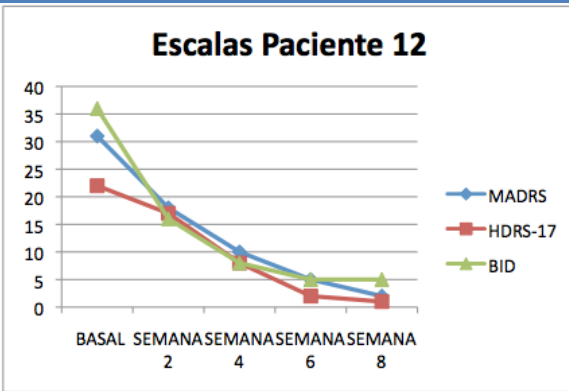
Paciente 10



Paciente 11



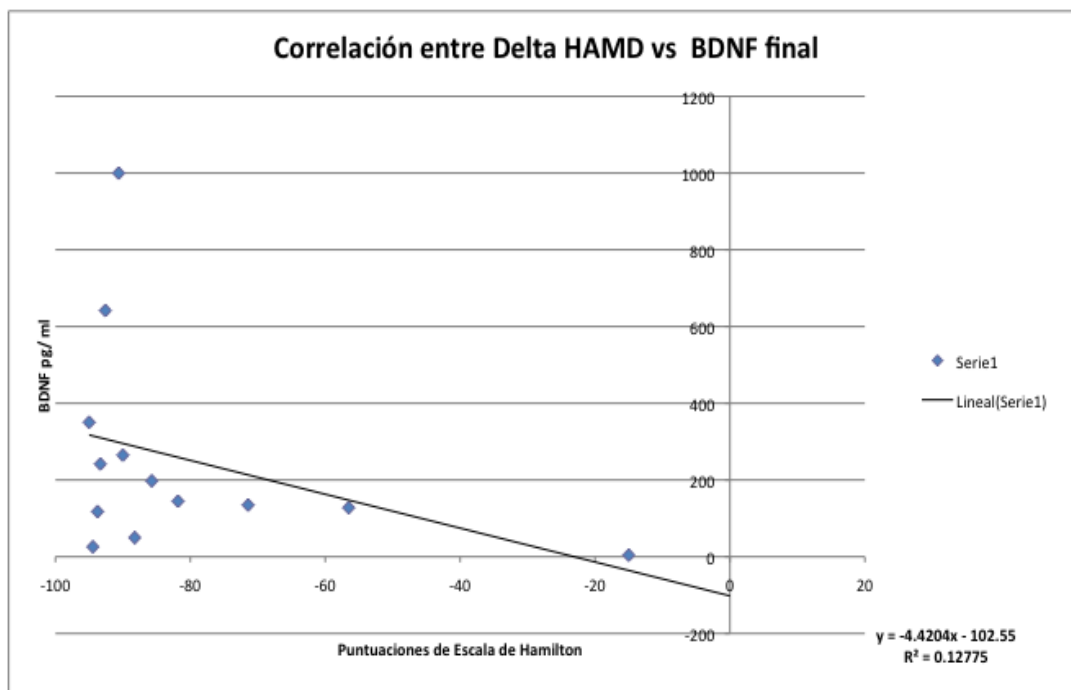
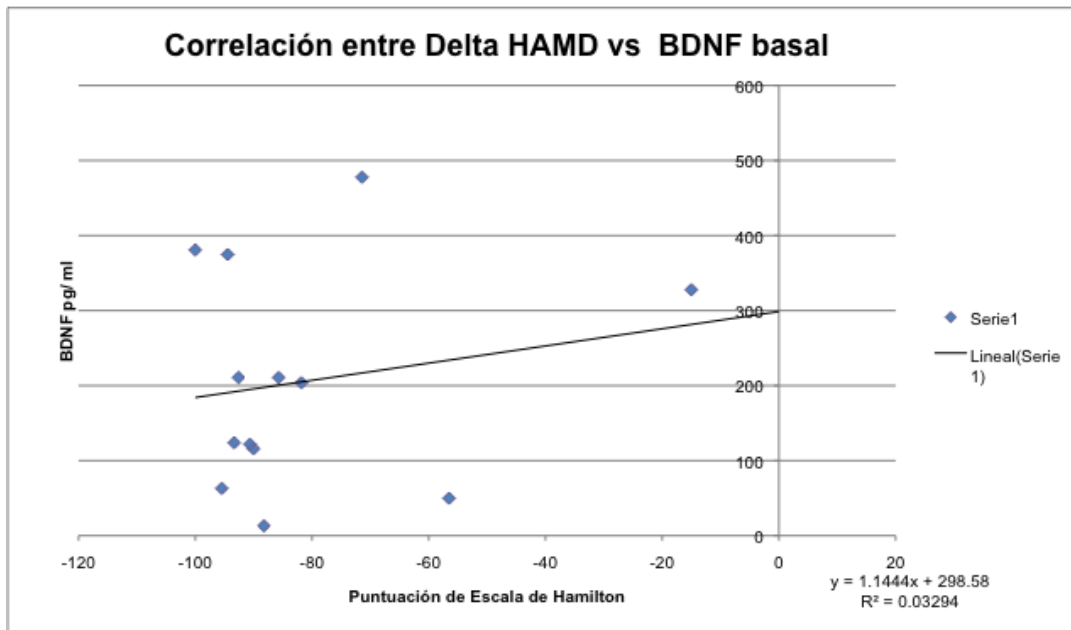
Paciente 12



En la siguiente tabla se muestran los deltas de las diferentes escalas:

% de disminución de los valores obtenidos de las diferentes escalas empleadas en este estudio para evaluar el efecto de la terapia farmacológica sobre los síntomas de la Depresión Mayor		
ESCALA DE HAMILTON	ESCALA DE DEPRESIÓN MONTGOMERY- ASBERG	INVENTARIO DE BECK
-94	-91	-39
-88	-90	-76
-82	-78	-47
-90	-88	-86
-93	-81	-44
-94	-82	-80
-15	-23	-3
-57	-69	-66
-93	-86	-43
-91	-91	-93
-71	-83	-71
-86	-97	-62
-95	-94	-86

Las siguientes graficas muestran la correlación de la Escala Depresión de Hamilton y los niveles de BDNF basal y final:



DISCUSION

El interés de este protocolo fue el de documentar los niveles séricos de la proteína BDNF en una muestra de pacientes mexicanas con un diagnóstico primario de depresión mayor, a quienes les fue prescrito Sertralina en una dosis de 50 mg/día, e intentar establecer si los cambios observados en este parámetro biológico se asociaban con la mejoría diagnóstica al término del periodo de evaluación (8 semanas).

Podemos resumir nuestros hallazgos en dos incisos:

- A) En términos generales la Sertralina mostró ser un antidepresivo seguro y efectivo, ya que todas, menos una de los pacientes mostraron una respuesta y remisión de la sintomatología a 2 meses de seguimiento (definidas mediante el criterio de la reducción 50% en el HAM-D respecto al puntaje basal). Este efecto positivo del fármaco fue corroborado por las otras dos escalas incluidas en la batería clinimétrica (Montgomery-Asberg y Inventario de Depresión de Beck). Cabe mencionar sin embargo, que si bien se observó un claro patrón de disminución de los puntajes para las tres escalas, el efecto fue menos evidente para el caso del inventario de Beck. Uher y cols ⁽⁵⁷⁾ describieron las similitudes y diferencias en el contenido de los reactivos que constituyen cada uno de estas escala e inventarios, subrayando el hecho de que si bien las tres incluyen reactivos que intentan evaluar diferentes dominios de síntomas, es en el caso de la escala de Beck en donde se hace un mayor énfasis en la dimensión cognitiva. Esto hace suponer que el efecto de la Sertralina si bien mejoró los síntomas cardinales afectivos y neurovegetativos, no tuvo el mismo impacto sobre la cognición de las pacientes.

Por otra parte, la Sertralina mostró ser un medicamento bien tolerado por las pacientes, ya que muy pocas de ellas refirieron efectos secundarios indeseables o molestos, destacando algunas quejas por cefaleas, náuseas y mareos, pero que no generaron en ningún caso la suspensión del tratamiento.

- B) Con respecto a la variación de los niveles de BDNF en suero debemos destacar: Primero, que se observó una importante variación a nivel individual en los niveles de la proteína, tanto al inicio del tratamiento como al final de este, indicativo de la variabilidad individual de este tipo de marcadores biológicos. Segundo, que

evaluados como grupo no se mostraron diferencias en los niveles de esta neurotrofina entre el inicio y el final del tratamiento. Tercero, que a nivel individual se documentó que en 7 de las 13 pacientes evaluadas se observó un claro aumento con respecto a los niveles determinados al inicio del tratamiento farmacológico, en tanto que en el resto se observó por el contrario una disminución considerable de este parámetro biológico.

Por otra parte al comparar la posible relación entre las respuesta clínica y los cambios de la proteína en suero se encontró un patrón dual: en primer lugar hubo pacientes que mostraron remisión de la sintomatología depresiva y un aumento en los niveles de BDNF respecto a la semana basal (54%) y por otro lado aquellas que aunque también remitieron presentaron por el contrario una disminución de los niveles de BDNF (38%). Es relevante comentar que la única paciente que mostró exacerbación de la sintomatología depresiva presentó una disminución considerable en los niveles de esta proteína. Además resulta importante hacer notar que, en general, aquellas pacientes que mostraron niveles elevados del BDNF (i.e. <250 ng/ml) fueron aquellas que también presentaron disminución de la proteína a las ocho semanas de seguimiento, en tanto que las que mostraron los menores niveles su tendencia fue a aumentar después de las 8 semanas del tratamiento.

¿Qué nos puede indicar esto?

Nuestra hipótesis se basó en la premisa de que a) Se ha documentado en diversos estudios que los niveles de esta neurotrofina están disminuidos en pacientes con diagnóstico de DM y b) que varias estrategias terapéuticas (principalmente farmacológicas) restablecen los niveles a límites cercanos a los observados en sujetos sanos.

Como mencionamos, el incremento esperado sólo se vio para un grupo de poco más de la mitad de las pacientes tratadas con Sertralina, pero no en el resto a pesar de que en casi su totalidad mostraron una muy buena mejoría clínica. Esto puede ser interpretado de al menos dos formas: que el cambio a la alza del BDNF en suero si está representando un marcador subrogado de la respuesta en únicamente un grupo de pacientes que poseen características distintivas (que sin embargo no podemos identificar claramente) o bien es que estos cambios estén asociados a otras variables que no se pudieron controlar estrictamente en nuestro protocolo.

En este sentido podemos brevemente mencionar algunas de estas:

Duman y cols. Proponen que los niveles detectados de la proteína son dependientes del tiempo de su síntesis ⁽⁴⁹⁾ .

Otras variables a considerar son la edad, el sexo u hora del ciclo circádico pudieran afectar las mediciones y por lo tanto ser variables confusoras.

En relación con el ciclo menstrual:

Una de las explicaciones que pudo haber influido para las variaciones de la proteína es la que Gibbs propuso en 1998 al encontrar que los niveles de BDNF se modificaban en el periodo menstrual en mujeres fértiles y que los niveles de ARNm de la proteína fluctuaban en la fase estrogénica ⁽⁵⁰⁾ ,también Plutchino y col.,valoraron las modificaciones de las concentraciones de la proteína en suero encontrando que los niveles eran considerablemente mayores en fase lútea .

Por otro lado existen estudios que demuestran la actividad neuronal del metabolito de progesterona (alopregnanolona) como factor contribuyente al aumento de BDNF en hipocampo, amígdala e hipotálamo y su relación con otras hormonas como la CRF, por lo que se podría decir que BDNF y los glucocorticoides pudieran tener un rol sinérgico en la homeostasis de las funciones cerebrales ⁽⁵²⁾ .

Lo antes descrito pudiera ser un mecanismo más para explicar la falla en la regulación neuroendocrina de las mujeres en periodo premenstrual y también se ha observado que mujeres en periodo de embarazo presentan niveles bajos de BDNF en suero y que estos permanecen disminuidos en el periodo postnatal, este fenómeno pudiera ser interpretado como un potencial factor de riesgo para desarrollar trastornos afectivos en el post parto ⁽⁵³⁾ .

En relación con el ciclo circádico:

Plutchino y col, así como Hastings encontraron una relación con la secreción de cortisol, observando que BDNF y cortisol son secretados en proporciones mayores por la mañana y el punto más bajo es por la noche, por lo que se pudiera concluir que la etapa fértil, así como los niveles de estradiol están relacionados con la secreción de BDNF.

Es importante mencionar que en este estudio no se pudo controlar el ciclo del periodo menstrual en el que se encontraban las pacientes, más sin embargo todas se encontraban en periodo fértil ya que las edades para ingresar al protocolo fueron de 18 a 40 años. A decir de las pacientes ninguna se encontraba con anticonceptivos o no se encontraban embarazadas. El horario de la toma de la muestra fue diferente en cada paciente (entre las 8: 30 am hasta las 15: 00 hrs). En próximos estudios se recomendaría controlar más estrechamente estas variables con la intención de tener una muestra más homogénea.

Otro posible factor pudiera ser el tipo de antidepresivos empleado:

La evidencia muestra cómo las concentraciones séricas de BDNF se modifican debido a una cascada compleja de mecanismos moleculares donde la duración del tratamiento y el tipo de antidepresivo el cuál puede o no pertenece a la misma familia pueden actuar un papel crucial en los cambios de la proteína.

Existen múltiples estudios los cuales tratan de encontrar la relación del uso de antidepresivos con el aumento en los niveles de BDNF, así como su relación en la respuesta clínica, sin embargo es relevante mencionar que no existen estudios los cuales valoren únicamente la relación de Sertralina y BDNF de manera propositiva.

Uno de los antidepresivos más utilizados en la práctica clínica es Fluoxetina y es por eso que existen mayor número de estudios que valoren su relación con las modificaciones en las neurotrofinas, encontrándose diferencias importantes en estos estudios, por ejemplo De Foubert refiere que el tratamiento a base de Fluoxetina es capaz de aumentar BDNF a niveles significativos después de 21 días de tratamiento ⁽⁴⁴⁾, sin embargo Dias y col encontraron que el uso de Fluoxetina crónica no tuvo efecto sobre los niveles de transcripción de BDNF⁽³⁸⁾ y Miro et al encontró que el uso de Fluoxetina durante 14 días genero una regulación a la baja de BDNF pero esto pudiera estar relacionado con un periodo de dosis insuficiente.

Como se mencionó previamente no existen estudios que hagan uso de manera propositiva únicamente de Sertralina, los estudios con los que se cuentan realizan comparaciones con otros ISRS como el de Gonul et al en 2005, quien observó un aumento significativo en los niveles de BDNF en suero después de 8 semanas de tratamiento con Venlafaxina,

Sertralina, Fluoxetina y Paroxetina en 33 pacientes con trastorno depresivo mayor, pero es Matrisciano en 2008 el cual encuentra que Sertralina en comparación a otros antidepresivos genero aumento de la proteína a la quinta semana y se mantuvo por 6 meses lo cual pudiera ser explicado por la afinidad que tiene al receptor alfa 1.

Pudiéramos concluir que existen múltiples estudios que valoran las modificaciones de BDNF en suero de pacientes, su relación con ISRS y la mejoría clínica sin embargo existen hallazgos contradictorios, lo cual nos permite seguir estudiando el papel de BDNF en la génesis y fisiopatología de la depresión.

CONCLUSIONES.

-Se considera a la Sertralina un antidepresivo eficaz y seguro ya que genero respuesta y remisión en casi toda la muestra sin mostrar mayores efectos secundarios

-Los niveles de BDNF en suero no se correlacionaron con el grado de síntomas de depresivos al inicio del estudio.

-En este estudio no se correlaciono el aumento en los niveles de BDNF, con la mejoría clínica reportada.

- Nuestros datos no sustentan el empleo de los cambios en los niveles séricos de BDNF como un marcador biológico de la respuesta al tratamiento farmacológico de la Sertralina en la DM

REFERENCIAS

1. Stanley W. Jackson , Melancholia & Depression from Hipocratic Times to modern times, Michigan , Yale University Press 198629-197
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (4a ed.). APA; 1994.
3. Kessler RC, Ustun TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res* 2004;13:93-121.
4. Medina Mora ME, Borges G, Lara C, Benjet C, Blanco J et al. Prevalence, service use, and demographic correlates of 12-month DSM-IV psychiatric disorders in Mexico: results from the Mexican National Comorbidity Survey. *Psychol Med* 2005; 35(12):1773-1783.
5. Christopher J L Murray, Alan D Lopez, Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study , *The Lancet*, Vol 349 • May 24, 1997
- 6 .Harvey BH, McEwen BS, Stein DJ. Neurobiology of antidepressant withdrawal: implications for the longitudinal outcome of depression. *Biol Psychiatry*. 2003; 54: 1105-1117.
7. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review for supporting evidence. *Am J Psychiat* 1965; 122: 509-522.
8. Duman RS, Nakagawa S, Malberg J et al. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(6): 836-44.
9. Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry* 2002; 7(Suppl 1): S29-34.
10. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(2): 261-5.

11. Mann JJ. , Mahler JC, Wiher PJ, ETA AL. Normalisation of bluntes lymphocytes B-adrenergic responsivity in melancholic inpatients by a course of electroconvulsive therapy. *Ach Gen Psychiatry* 1990, 47: 461-469
12. Chen B, Dowlatshahi D, Macqueen GM et al. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *BiolPsychiatry* 2001;50:260-265.
13. Preskorn SH. *Clinical Pharmacology of SSRIs*
14. DiazMartinez Alejandro y col. , Sertralina: perfil farmacologico y experiencia clinica. *Psiquis(Mexico)*, Vol 18 Num. 1 2009
15. Jessica Kimpton, The Brain Derived Neurotrophic Factor and influences of Stress in Depression, *Psychiatria Danubina*, 2012; Vol. 24, Suppl. 1, pp 169–171
16. Molteni R, Calabrese et al, Chronic treatment with fluoxetine up-regulates cellular BDNF mRNA expression in rat dopaminergic regions, *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006 Jun; 9(3):307-17.
18. Hamilton, M., A rating scale for depression. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1960(23): p. 56-62.
19. Hamilton, M., Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J SocClinPsychol* 1967(6): p. 278-29
20. Asberg M, Montgomery S, Perris C et al. A comprehensive psychopatological psychiatric rating scale (CPRS). *ActaPsychiatrScand* 1978; 271 (Supl.): 5-27.
21. Snaith RP, Harrop FM, Newby DA et al. Grade scores of the Montgomery-Asberg Depression and the Clinical Anxiety Scales. *Br J Psychiatr* 1986; 148: 601-604.
22. Torres Castillo M, HernandezMalpika E. , Ortega Soto H., Validez y reproducibilidad del Inventario para Depresion de Beck en un hospital de Cardiologia. *Salud Mental* V.14 No. 2, junio de 1991.

23. Rodrigo Corona, Carlos Berlanga, Doris Gutiérrez-Mora, Ana Fresán, La detección de casos de trastorno bipolar por medio de un instrumento de tamizaje: El cuestionario de trastornos del ánimo versión en español, *Salud Mental*, Vol. 30, No. 2, marzo-abril 2007
24. Skelton K, Ressler KJ, Norrholm SD, Jovanovic T, Bradley-Davino B. PTSD and Gene Variants: New Pathways and New Thinking. *Neuropharmacology* 2012; 62(2): 628–637.
25. Hindmarch I. Beyond the monoamine hypothesis: mechanisms, molecules and methods. *Eur Psychiatry* 2002; 17(Suppl 3): 294–299.
26. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 597–606.
27. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34: 13–25.
28. Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* 1995; 270: 593–598.
29. Kafitz KW, Rose CR, Thoenen H, Konnerth A. Neurotrophin- evoked rapid excitation through TrkB receptors. *Nature* 1999; 401: 918–921.
30. JO Groves. Is time to reassess the BDNF hipótesis of depresión?. *Molecular Psychiatry* (2007) 12, 1079 -1088
31. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 1965;124: 319–335.
32. Gross CG. Neurogenesis in the adult brain: death of a dogma. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1: 67–73.
33. Dranovsky A, Hen R. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1136–1143.

34. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995; 15: 7539–7547.
35. Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci* 1996; 16: 2365–2372.
36. Russo-Neustadt A, Beard RC, Cotman CW. Exercise, antidepressant medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 679–682.
37. Coppel AL, Pei Q, Zetterstrom TS. Bi-phasic change in BDNF gene expression following antidepressant drug treatment. *Neuropharmacology* 2003; 44: 903–910.
38. Dias BG, Banerjee SB, Duman RS, Vaidya VA. Differential regulation of brain derived neurotrophic factor transcripts by antidepressant treatments in the adult rat brain. *Neuropharmacology* 2003; 45: 553–563.
39. Garza AA, Ha TG, Garcia C, Chen MJ, Russo-Neustadt AA. Exercise, antidepressant treatment, and BDNF mRNA expression in the aging brain. *Pharmacol Biochem Behav* 2004: 209–220.
40. De Foubert G, Carney SL, Robinson CS, Destexhe EJ, Tomlinson R, Hicks CA et al. Fluoxetine-induced change in rat brain expression of brain-derived neurotrophic factor varies depending on length of treatment. *Neuroscience* 2004; 128: 597–604.
41. Vinet J, Carra S, Blom JM, Brunello N, Barden N, Tascetta F. Chronic treatment with desipramine and fluoxetine modulate BDNF, CaMKK α and CaMKK β mRNA levels in the hippocampus of transgenic mice expressing antisense RNA against the glucocorticoid receptor. *Neuropharmacology* 2004; 47: 1062–1069.

42. Van Hoomissen JD, Chambliss HO, Holmes PV, Dishman RK. Effects of chronic exercise and imipramine on mRNA for BDNF after olfactory bulbectomy in rat. *Brain Res* 2003; 974: 228–235.
43. Xu H, Steven Richardson J, Li XM. Dose-related effects of chronic antidepressants on neuroprotective proteins BDNF, Bcl-2 and Cu/ Zn-SOD in rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 53–62.
44. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 260–265.
45. Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 804–815.
46. Miro X, Perez-Torres S, Artigas F, Puigdomenech P, Palacios JM, Mengod G. Regulation of cAMP phosphodiesterase mRNAs expression in rat brain by acute and chronic fluoxetine treatment. An in situ hybridization study. *Neuropharmacology* 2002; 43: 1148–1157.
47. Castren E, Voikar V, Rantamaki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 18–21.
48. Bun – Hee Lee and Young –Ku Kim. The Roles of BDNF in the Pathophysiology of Major Depression and in Antidepressant Treatment. *Psychiatry Investig* 2010; 7: 231- 235
49. Duman RS: Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Med* 2004; 5:11-25.

50. Gibbs RB. Levels of trkA and BDNF mRNA, but not NGF mRNA, fluctuate across the estrous cycle and increase in response to acute hormone replacement. *Brain Res* 1998; 787: 259–268.
51. Hastings MH. Central clocking. *Trends Neurosci* 1997;20:459–464.
52. Pluchino et al, Daily variation of brain-derived neurotrophic factor and cortisol in women with normal menstrual cycles, undergoing oral contraception and in postmenopause, *Human Reproduction*, 2009; Vol.24, No.9 pp. 2303–2309.
53. Lommatzsch M, Hornych K, Zingler C, Schuff-Werner P, Hoppner J and Virchow JC (2006) Maternal serum concentrations of BDNF and depression in the perinatal period. *Psychoneuroendocrinology* 31, 388- 394.
54. Vaishnav Krishnan and Eric J. Nestler, The molecular neurobiology of depression, *Nature*. 2008 October 16; 455(7215): 894–902 .
55. Montserrat Serra-Millàs et al, Changes in plasma and platelet BDNF levels induced by S-citalopram in major depression, *Psychopharmacology* (2011) 216:1–8 .
56. Joseph F. Poduslo, Geoffrey L. Curran, Permeability at the blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotrophic factors" NGF, CNTF, NT-3, BDNF ..F. Poduslo, G.L. Curran/ *Molecular Brain Research* 36 (1996) 280-286
57. Rudolf Uher et al, Self –Report and Clinician- rated Measures of Depression Severity: Can one replace the other?, *Depress Anxiety*. 2012 December; 28 (12) : 1043-1049

ANEXO 1

Escala de Hamilton para la Depresión (Hamilton Depression Rating Scale).

La escala de Hamilton para la depresión es una escala heteroaplicada, diseñada para medir la intensidad o gravedad de la depresión, se utiliza en la práctica clínica, así como para realizar investigación ⁽¹⁸⁾. La versión original está formada por 21 ítems y fue publicada en 1960, posteriormente se creó una versión reducida realizada por el mismo autor de 17 ítems ⁽¹⁹⁾

Los ítems incluyen ánimo depresivo, sentimientos de culpa, suicidio, insomnio precoz, medio y tardío, trabajo y actividades, inhibición, agitación, ansiedad psíquica y ansiedad somática, síntomas somáticos gastrointestinales, síntomas somáticos generales, síntomas sexuales (disfunción sexual y alteraciones de la menstruación), hipocondría, pérdida de peso y capacidad de entendimiento. Los ítems adicionales en la versión de 21 son variación diurna, despersonalización y desrealización, síntomas paranoides, síntomas obsesivos y compulsivos.

Esta escala proporciona una puntuación global de gravedad del cuadro depresivo y una puntuación en 3 factores o índices: melancolía, ansiedad y sueño. 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). No existen puntos de corte definidos para las puntuaciones en estos índices ⁽¹⁸⁾.

Los puntos de corte para definir los niveles de gravedad de la depresión recomendados por la Asociación Psiquiátrica Americana son:

Normalidad	0-7 puntos
Depresión leve:	8-13 puntos
Depresión moderada:	14-18 puntos
Depresión grave:	19-22 puntos
Depresión muy grave:	>23 puntos

Escala de Depresión de Montgomery –Asberg

Fue diseñada específicamente para evaluar el cambio en la intensidad de la sintomatología depresiva como resultado de la intervención terapéutica. Deriva de una escala de evaluación de síntomas más amplia (ComprehensivePsychopathological Rating Scale, CPRS), de la que se seleccionaron aquellos ítems que mostraban mayor sensibilidad al cambio terapéutico ⁽²⁰⁾ .

La escala debe ser administrada por un clínico y existen versiones autoaplicadas. 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. Para cada ítem la escala contempla 7 niveles de intensidad / gravedad, puntuados de 0 a 6, de los cuales cuatro (0-2-4-6) están predefinidos y los tres restantes (1-3-5) se reservan para situaciones intermedias en las que no es posible asignar con claridad el grado de intensidad sintomática a alguno de los niveles anteriores ⁽²¹⁾ .

La puntuación global se obtiene de la suma de la puntuación asignada en cada uno de los ítems, oscilando entre 0-60.

Algunos autores consideran que, al enfatizar menos los síntomas físicos, es más adecuada para este fin que la Escala de Depresión de Hamilton, sobre todo en pacientes ancianos o con enfermedad física concomitante. La categorización más aceptada es la siguiente:

Normalidad	0-6 puntos
Depresión leve:	7-19 puntos
Depresión moderada:	20-34 puntos
Depresión grave:	≥ 35 puntos

Inventario de Depresión de Beck

Es una escala de autoevaluación que valora en 21 apartados síntomas y conductas del paciente

Cada apartado contiene 4 aseveraciones que describen el espectro de severidad de la categoría evaluada. En todos los casos el primer enunciado tiene un valor de 0, que indica la ausencia del síntomas, el segundo de 1 punto, el tercero de 2 puntos, y el cuarto de 3 puntos, que constituye la severidad máxima del síntoma. Las categorías evaluadas son: 1)Animo, 2)pesimismo, 3)sensación de fracaso ,4) insatisfacción ,5)sentimientos de culpa, 6)sensación de castigo ,7) auto-aceptación, 8)autoacusación ,9)ideación suicida ,10) llanto, 11) irritabilidad 12) aislamiento, 13) indecisión, 14) imagen corporal, 15) rendimiento laboral, 16) trastornos del sueño 17)fatigabilidad, 18)apetito, 19) pérdida de peso, 20) preocupación somática y 21) perdida de la libido. Los primeros 14 apartados se refieren a síntomas afectivos -cognitivos y los 7 restantes refieren a síntomas vegetativos y somáticos que aunque regularmente se incluyen para hacer el diagnóstico de la depresión puede también ser el resultado de una enfermedad física.

La correlación entre los puntajes totales obtenidos en el IDB y el grado de severidad de la depresión asignado por los clínicos fue cercana a 0.7. Los puntos de corte recomendados por la Asociación Psiquiátrica Americana son:

Normalidad	0-9 puntos
Depresión leve:	10-16 puntos
Depresión moderada:	17-29 puntos
Depresión grave:	30-36 puntos

ANEXO 2.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación:

“Efecto de la Sertralina sobre los niveles séricos del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro en pacientes con Trastorno depresivo mayor”

He tenido junto con el Investigador responsable una entrevista clínica en donde se me informo de la investigación, su justificación, los objetivos y los procedimientos. Estos me han sido explicados según la siguiente descripción:

Justificación: La depresión es un trastorno muy frecuente y que tiene un serio impacto en el funcionamiento de las personas que la padecen. Los medicamentos que se usan para tratarla son llamados antidepresivos, estas medicinas ayudan a un gran porcentaje de los pacientes deprimidos a recuperarse. Se conoce que el tipo de medicamentos como el que voy a tomar, actúan a corto plazo sobre receptores en el cerebro. Sin embargo, se cree que en cuestión de semanas su principal efecto radica en las modificaciones que se producen al interior de las neuronas. Estos eventos moleculares son objeto de una intensa investigación en todo el mundo, ya que esta información ayudará a entender con más detalle las posibles causas biológicas asociadas y con ello permitirá se diseñen nuevos y más efectivos tratamientos.

Objetivos: La investigación en la que participare buscará medir que efecto tiene el medicamento antidepresivo sobre los niveles de BDNF en suero con respecto a los cambios en los síntomas depresivos.

Procedimiento: Se me va a incluir como parte de un grupo de adultos Mexicanos que acuden a consulta a la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente y que han sido diagnosticados con Trastorno depresivo mayor. Mi participación inicial consistirá en que me serán extraídos aproximadamente 10 ml de sangre, por medio de un piquete en mi antebrazo; En la semanas 8 se me volverá a tomar muestras de sangre (igual a lo que se describió anteriormente). Tras la valoración inicial, recibiré tratamiento farmacológico con el antidepresivo Sertralina. El procedimiento se llevara acabo en el laboratorio de genética por personal entrenado en el mismo. El objetivo de tomar la muestra es el de extraer el suero de esta forma toda la sangre que se recolecte será

procesada hasta este nivel, de forma tal que no quedara nada de sangre disponible que se pueda usar para otros fines, terminando el proyecto serán destruidas. El suero se almacenara en el laboratorio en forma codificada y será el material empleado para el análisis de este estudio.

La mejoría de mis síntomas será evaluada por psiquiatras en consultas subsecuentes en las semanas dos, cuatro, seis y ocho después de comenzar el tratamiento. Tras este procedimiento concluirá mi participación en el estudio y podré continuar mi atención médica especializada según los estándares de atención de la consulta externa de este instituto.

Entiendo que el riesgo que tengo al ser tomadas mis muestras de sangre, es el de un leve dolor agudo y pasajero por el piquete y en algunos casos como secuela un pequeño moretón que sana en cuestión de días. Se me ha asegurado además que los utensilios empleados para la toma de la sangre son nuevos, estériles y serán descartados de forma apropiada para que no representen peligro sanitario alguno.

Mi participación en el estudio es voluntaria y en el caso de que yo no desee participar en ella, entiendo que esto de ninguna manera afectará negativamente la calidad de la atención medica que voy a recibir. De esta forma y como se mencionó anteriormente, mi participación es importante ya que podrá contribuir al conocimiento científico que los médicos tendrán acerca del trastorno que se investiga. Además entiendo que el medicamento que me será prescrito es el autorizado por las instituciones reguladoras de salud y el de segunda elección para tratar el padecimiento por el cual estoy buscando ayuda. El tiempo del tratamiento farmacológico será lo que el médico tratante considere según la duración del cuadro y la mejoría que presente el paciente, con fines de esta investigación el seguimiento será únicamente por 8 semanas , el paciente será informado de que existe otro antidepresivo de primera elección , los efectos secundarios y el costo aproximado de estos y únicamente serán incluidos los pacientes que por su cuadro clínico requieran el uso de Sertralina .

He sido informado que durante el tiempo de duración de este protocolo de investigación con la finalidad de recibir un beneficio por mi participación estaré exento de pago de 8 consultas aproximadamente.

He hablado directamente con el investigador clínico responsable y este 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. Además el suero que me fue extraído será destruido en el caso en que yo decida retirar mi consentimiento informado para participar en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD:

Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o en sus resultados. Además, para salvaguardar mi anonimato, a mis datos y muestras se les asignará un código alfa numérico común de tal suerte que solo el investigador responsable tendrá acceso al identificador correspondiente. La información que le brinde al Investigador en ningún momento será comunicada a mis padres o familiares responsables, ni a ninguna otra persona ajena a este estudio sin mi autorización.

•Contacto.

Si tengo alguna pregunta, puedo contactar a los investigadores responsables de este estudio, Dra. Elizabeth Yáñez o al Dr. Carlos S. Cruz Fuentes, al teléfono 56552811 extensiones 589 o 210 respectivamente: o bien directamente en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, Edificio de servicios clínicos, torre de especialidades.

Firma del Paciente. Fecha.

Nombre del Paciente.

Firma del investigador. Fecha.

Nombre del investigador.

Testigo 1.

Testigo 2.