UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SALUD MENTAL

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

TÍTULO

"DIFERENCIAS EN NIVELES DE HORMONAS GONADALES EN MUJERES CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR RESISTENTE A TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y MUJERES CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR CON RESPUESTA A TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO"

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA

LEONOR ALMENDRA BURGOS MARTÍNEZ

TUTOR TEÓRICO: DRA. LORENA RODRÍGUEZ-BORES RAMÍREZ
TUTOR METODOLÓGICO: DRA. MÓNICA FLORES RAMOS

CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO. 28 de abril 2017

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES 5

A. **Trastorno Depresivo Mayor 5**

Definición 5

Epidemiología 5

Cuadro Clínico, Curso y Evolución 6

Diagnóstico 7

Criterios diagnósticos 7

B. **Neuroendocrinología del Trastorno Depresivo Mayor 10**

Cortisol 11

ACTH 11

C. **Relación entre el Trastorno Depresivo Mayor y Hormonas Gonadales 11**

Trastorno Depresivo Mayor y Estradiol 12

Trastorno Depresivo Mayor y Testosterona 13

Trastorno Depresivo Mayor y DHEA 15

Trastorno Depresivo Mayor y FSH 15

Trastorno Depresivo Mayor y LH 15

Trastorno Depresivo Mayor y Progesterona 16

D. **Depresión Resistente a Tratamiento 16**

Datos Estadísticos 18

E. **Trastorno Depresivo Mayor Resistente y Hormonas Gonadales 18**

Trastorno Depresivo Mayor Resistente a Tratamiento Farmacológico y su relación con Dehidroepiandrosterona (DHEA) 19

Trastorno Depresivo Mayor Resistente a Tratamiento Farmacológico y su relación con Testosterona (T2) 19

II. MARCO TEÓRICO 20

III. JUSTIFICACIÓN 20

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 21

V. OBJETIVO **21**

VI. HIPÓTESIS **21**

VII. METODOLOGÍA **21**

F. **DISEÑO DEL ESTUDIO** **21**

G. **TAMAÑO DE MUESTRA** **22**

H. **POBLACIÓN EN ESTUDIO** **22**

I. **CRITERIOS DE SELECCIÓN** **22**

Criterios de inclusión 22

Criterios de exclusión 23

Criterios de eliminación 23

J. **PROCEDIMIENTO** **23**

VIII. VARIABLES **24**

IX. INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN **29**

Criterios STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop) 29

Modelo de Clasificación de Maudsley (MSM Maudsley Staging Method 2009) 31

Escala de Hamilton para depresión (HAM-D) 32

Metodología para determinación de hormonas gonadales en sangre periférica 32

X. Consideraciones Éticas **33**

XI. RESULTADOS **34**

K. **a)Características socio-demográficas de la muestra** **34**

L. **b) Características demográficas entre pacientes con depresión no resistente a tratamiento y con depresión resistente a tratamiento** **35**

M. **c)Características clínicas entre pacientes con depresión no resistente a tratamiento y con depresión resistente a tratamiento** **36**

Comorbilidad médica 36

Comorbilidad psiquiátrica. 36

Gravedad del episodio actual 36

N. **e) Niveles de Hormonas gonadales** **40**

O. **f) Correlación entre hormonas gonadales y síntomas afectivos, gravedad sintomática y resistencia a tratamiento** **40**

XII. Discusión **42**

XIII. Conclusiones **46**

XIV. Referencias Bibliográficas: **47**

XV. Anexos **54**

P. **Diagrama de Flujo de Procedimiento** **54**

Q. **Cronograma de Actividades** **54**

R. **Consentimiento Informado** **57**

I. ANTECEDENTES

Trastorno Depresivo Mayor

Definición

El trastorno depresivo mayor unipolar se define por el DSM 5 como una condición caracterizada por la disminución de placer, decremento en el interés por realizar actividades previamente placenteras aunado a un conjunto de otros síntomas incluyendo anergia, cambios en el ciclo sueño-vigilia, cambios en el apetito, tristeza y en ocasiones ideación suicida(1).

La depresión se caracteriza por distorsiones cognitivas acerca de uno mismo y el mundo que le rodea, situación que condiciona a las personas con este trastorno a una disfunción en prácticamente todos los aspectos de su vida (43).

La OMS la define como: "La depresión es un trastorno mental frecuente, que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración" (2).

Epidemiología

La OMS estima que en el año 2012 existían 350 millones de personas con depresión, el trastorno depresivo mayor cuenta con la mayor prevalencia a lo largo de la vida de todas las enfermedades mentales, siendo ésta del 17%. Las mujeres se ven afectadas en mayor grado con una prevalencia del 10-15% y en hombres del 7 al 15% (2).

La OMS estima que la depresión es la primera causa mundial de años vividos con discapacidad (YLDs) y el cuarto contribuyente a la carga de enfermedad global. Está proyectado que en 2020 la depression alcance el Segundo lugar en los DALYS (años de vida ajustados por discapacidad) calculados para todas las edades. Actualmente la depresión representa la segunda causa de DALYS en la categoría de edad de 15-44 años (20). Asimismo establece que el trastorno depresivo mayor es la cuarta causa de discapacidad y de las principales causas de morbilidad a nivel mundial, el trastorno depresivo mayor se encuentra en el segundo lugar de las causas de años vividos con discapacidad en países en vías de desarrollo (19).

En México los últimos datos que existen hablan de una prevalencia cercana al 9.2% a lo largo de la vida, es importante destacar que la frecuencia de presentación es mayor en mujeres (10.4%) que en hombres (5.4%). En la encuesta llevada a cabo por Medina-Mora y cols en 2001 (17), se encontró que las mujeres presentan prevalencias globales más elevadas que los hombres para cualquier trastorno psiquiátrico en los últimos 12 meses (14.8%), siendo el problemas más común la depresión mayor. Un aspecto importante a destacar es la pérdida de días de trabajo debido a la depresión, se habla de que se encuentra en las primeras cinco causas de ausentismo laboral y la OMS estima que en el año 2020 se posicione como la segunda causa de discapacidad mundialmente. En México la depresión es la principal causa de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad en las mujeres (4).Lozano y cols (18) realizaron un estudio de la carga de enfermedad en México de 1990 a 2010, encontrando que la mitad de los años de vida asociados a discapacidad (AVD) en mujeres se concentran en las enfermedades mentales (23%) y el trastorno puntero es la depresión mayor con un 8.3%. En cuanto a los años de vida saludable perdidos (AVISA) la depresión mayor figura en el cuarto lugar con un número total de años de vida saludable perdidos en 2011 de 441 950, representando un 3.8% del total de AVISA en 2011, éstos datos únicamente corroboran la importancia que tiene este trastorno afectivo en la vida de las mujeres, por lo cual consideramos importante el ahondar en el estudio del mismo.

Cuadro Clínico, Curso y Evolución

El trastorno depresivo mayor puede aparecer en cualquier edad, sin embargo la edad más frecuente de inicio es alrededor de los 20 años (11). Los individuos desarrollan una variedad de síntomas, entre los cuales destacan dos principalmente: tristeza y falta de capacidad para experimentar placer en la mayoría o todas las actividades que se desempeñan. Dichos síntomas cardinales varían dependiendo de la edad del enfermo, en los niños la tristeza se expresa en su mayoría como irritabilidad. En los adultos puede reportarse por el paciente como sentimientos de desesperanza, desánimo, irritabilidad, cambios repentinos en el estado de ánimo o llanto fácil. Asimismo los individuos suelen dejar de presentar el mismo interés en realizar actividades que previamente encontraban placenteras, así como en sus actividades cotidianas, se ha observado que disminución en la actividad de la dopamina en el sistema mesolímbico y disminución de la actividad del hipocampo (1).

La depresión también afecta áreas somáticas, en ciertos pacientes, las quejas pueden centrarse en molestias físicas como dolor muscular, fatiga o dolor inespecífico. Otro síntoma es el cambio en el

apetito, los pacientes refieren disminución en el mismo, aunque en ocasiones se puede observar aumento en el mismo e inclusive una nula afección del mismo. El sueño se ve afectado de diversas maneras, el paciente puede experimentar dificultad para conciliar el sueño, despertares frecuentes o despertares tardíos con imposibilidad para dormir nuevamente, dichos cambios van en relación a los cambios neuroquímicos discutidos previamente. Las ideas características de minusvalía, de ineptitud y baja autoestima son inducidas por el aumento en la activación del circuito ventromedial de la corteza prefrontal (44).

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico de trastorno depresivo mayor (TDM) se debe de tomar en cuenta el funcionamiento previo al inicio de los síntomas y debe de estar clara una diferencia en el comportamiento del sujeto en el tiempo previo y posterior a los síntomas.

Criterios diagnósticos

Las dos clasificaciones más utilizadas para establecer los criterios diagnósticos del trastorno depresivo mayor son el DSM 5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) y la CIE- 10 (Clasificación Internacional de Enfermedades). Los criterios estipulados en el DSM 5 son: La presencia de cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer.

Nota: No incluir síntomas que se pueden atribuir claramente a otra afección médica.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). (Nota: En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.)

2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).

3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (Nota: En los niños, considerar el fracaso para el aumento de peso esperado.)

4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.

5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento).

6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.

7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).

8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).

9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

Nota: Los Criterios A–C constituyen un episodio de depresión mayor.

Nota: Las respuestas a una pérdida significativa (p. ej., duelo, ruina económica, pérdidas debidas a una catástrofe natural, una enfermedad o discapacidad grave) pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, pérdida del apetito y pérdida de peso que figuran en el Criterio A, y pueden simular un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o considerarse apropiados a la pérdida, también se debería pensar atentamente en la presencia de un episodio de depresión mayor además de la respuesta normal a una pérdida significativa. Esta decisión requiere inevitablemente el criterio clínico basado en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión del malestar en el contexto de la pérdida.

D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco.

Nota: Esta exclusión no se aplica si todos los episodios de tipo maníaco o hipomaníaco son inducidos por sustancias o se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de otra afección médica. (11)

Los criterios de la CIE-10 son los siguientes:

A. El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas.

B. No ha habido síntomas hipomaniacos o maniacos suficientes para cumplir los criterios del episodio hipomaniaco o maniaco en ningún período de la vida del individuo.

C. Criterio de exclusión con más frecuencia: El episodio no es atribuible a abuso de sustancias

psicoactivas o a trastorno mental orgánico.

Síndrome Somático

Comúnmente se considera que algunos síntomas depresivos, de aquí denominados “somáticos” tienen un significado clínico especial (en otras clasificaciones se usan términos como biológicos, vitales, melancólicos o endogenomorfos).

Puede utilizarse un quinto carácter para especificar la presencia o ausencia del síndrome somático. Para poder codificar el síndrome somático deben estar presentes cuatro de los siguientes síntomas:

1. Pérdida de interés o capacidad para disfrutar importantes, en actividades que normalmente eran placenteras.

2. Ausencia de reacciones emocionales ante acontecimientos o actividades que normalmente

provocan una respuesta emocional.

3. Despertarse en la mañana dos o más horas antes de la hora habitual

4. Empeoramiento matutino del humor depresivo.

5. Presencia objetiva de enlentecimiento psicomotor o agitación (observada o referida por terceras personas)

6. Pérdida marcada de apetito

7. Pérdida de peso (5% o más del peso corporal en el último mes)

8. Notable disminución la líbido. (12)

Neuroendocrinología del Trastorno Depresivo Mayor

El Trastorno Depresivo se ha asociado a alteraciones importantes en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), situaciones que se pueden revocar posterior al tratamiento exitoso con farmacoterapia antidepresiva. El principal activador del sistema antes mencionado es la hormona liberadora de corticotropina (CRH corticotropin-releasing hormone por sus siglas en inglés). La Hormona liberadora de corticotropina es sintetizada en el núcleo paraventricular del hipotálamo, para estimular la liberación de cortisol en las glándulas suprarrenales, sustancia indispensable para nuestro funcionamiento.

El eje HHA se ve influenciado por diversas situaciones a las cuales el ser humano se ve sometido, la inervación noradrenérgica del tallo cerebral es detonada por reacciones ante el estrés, el septum y el hipocampo tienen acciones inhibitorias en la actividad del eje (8). Bajo estrés las glándulas suprarrenales incrementan la liberación de corticoesteroide, hormona que inhibe el funcionamiento del eje mediante retroalimentación negativa al alcanzar los diversos receptores a corticoesteroides localizados en el cerebro. Los dos tipos de receptores que se han descubierto son los Receptores de Mineralocorticoides o tipo I y los receptores a glucocorticoides o grupo II. (8).

En pacientes con depresión severa se ha observado que existe una hipersecreción de la hormona adenocorticotropina (ACTH) y de los glucocorticoides, de tal manera que el eje HHA se ve afectado de manera importante. Es importante considerar la relación del eje HHA en el estrés y en los trastornos del afecto ya que se ha observado que los antidepresivos llegan a modular al eje HHA.

Cortisol

En algunos pacientes con diagnóstico de depresión la secreción de cortisol puede verse aumentada y mostrar un patrón de secreción alterado durante las 24 horas del día. La falta de supresión del cortisol por dexametasona en pacientes deprimidos orientaría una hiperactividad primaria de las glándulas adrenales más allá de una falla a nivel nervioso central. Se han detectado que las cantidades usuales de corticoesteroides en el día varían de 0.5-50 nmol/L, sin embargo en respuesta al estrés llegan a incrementarse hasta 100 nmol/L (9).

ACTH

La acción de la Hormona adenocorticotropina ante la hormona liberadora corticotropina se ve mermada en la depresión debido a la secreción excesiva de cortisol. A lo largo del tiempo y al permanecer las condiciones de estrés la hiperreactividad del eje HHA gradualmente ocasiona que las glándulas adrenales sufran hiperplasia, aumentando su sensibilidad a la ACTH.

Relación entre el Trastorno Depresivo Mayor y Hormonas Gonadales

Las hormonas que forman parte del sistema neuroendócrino se han visto involucradas en la fisiopatología de la depresión debido a la observación de trastornos afectivos en conjunto con alteraciones a nivel endócrino. Está bien establecido que la alteración en los ejes hipotálamo-hipófisis conlleva afecciones a nivel adrenal, tiroideo y gonadal, alteraciones que a su vez se han estudiado como predictores potenciales de trastornos del afecto (10). Las diferencias en la presentación de la depresión entre los sexos se pueden estudiar considerando el punto de vista endocrinológico, diferencias que podrían explicar las diferencias por género. En algunos estudios de mujeres postmenopáusicas con depresión los niveles de la hormona luteinizante y folículo estimulante se han encontrado disminuidos.

Receptores a estrógeno, testosterona y progesterona se han identificado en varias regiones del encéfalo, incluyendo la amígdala, el hipocampo, la corteza cingulada, el locus coeruleus, el núcleo del rafe y en la sustancia gris central (45). Los efectos que dichas hormonas pueden generar es la transcripción de genes que codifican enzimas que regulan vías involucradas en la síntesis de neurotransmisores, factores de crecimiento y proteínas de señalización.

Trastorno Depresivo Mayor y Estradiol

En cuanto a los estrógenos, las investigaciones acerca del efecto sobre el humor de dicha hormonas datan de 1900 cuando el Dr. Easterbrook (46) administró extractos ováricos a mujeres con manifestaciones neuropsicológicas de lupus eritematoso sistémico, observando una mejoría en el estado de ánimo. Gran parte de la diferencia de prevalencia de trastornos del afecto entre géneros se explica por el estradiol, ya que la vulnerabilidad a dichas patologías aumenta posterior a la pubertad, coincidiendo con el inicio de los cambios cíclicos de la secreción de estrógeno, de igual manera la incidencia de trastornos de ansiedad y depresión incrementa posterior a la menopausia, ello se ha relacionado con el decremento propio de estradiol de dicha etapa.

Adentrándonos en los mecanismos de acción propuestos para la relación entre dicha hormona y los trastornos del afecto, se ha descubierto que el estrógeno interactúa con algunos receptores serotoninérgicos, ante la manipulación de niveles de estrógeno se alteran los receptores 5HT2A y 5-HT1. Los efectos del ciclo estrogénico en la función de la serotonina abarcan el aumento de concentración de receptores a serotonina. Otro mecanismo de acción propuesto es el que el estradiol actúa en parta a través del óxido nítrico (ON) para incrementar los niveles extracelulares de dopamina. Específicamente el estradiol realiza una regulación a la alta de la sintasa de óxido nítrico neuronal, resultando en un aumento en la producción de ON quien a su vez estimula la liberación de dopamina (30). Estudios en roedores indican que existe una disminución en comportamientos ansiosos y depresivos relacionados a la fase proestrogénica del ciclo estrogénico, justo cuando los niveles de estrógeno y el comportamiento sexual se observan aumentados. Asimismo en la prueba de nado forzado los roedores con niveles disminuidos de estrógeno mostraron periodos de inmovilidad más prolongados que los roedores con niveles normales de estrógeno. Numerosos comportamientos se han asociado a fluctuaciones de estrógeno, de igual manera los roedores durante la gestación presentan niveles consistentemente elevados de estrógeno asimismo relacionados con decremento en comportamiento ansioso depresivo (47) (observado en la prueba de nado forzado).

Las estructuras cerebrales involucradas en la conducta depresiva propuestos son el hipocampo y la amígdala, ya que también son reguladores de la respuesta del eje HHA. Particularmente el hipocampo es sitio de acción del estrógeno, esto se observó al administrar estrógeno marcado radioactivamente a roedores hembra. Los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro

(BDNF Brain-derived neurotrophic factor) en el hipocampo fluctúan concordando con el ciclo estrogénico, asimismo la administración de estrógeno mejora el desempeño en varias tareas cognitivas dependientes del hipocampo (33).

La acción estrogénica sobre la amígdala consiste en aumentar la densidad de las espinas dendríticas en la amígdala medial, de igual manera siendo un sitio sensible a estrógenos en cuanto a la conducta depresiva y ansiosa.

Al declinar los niveles estrogénicos llegando a la menopausia, nuevamente se observa un pico en la incidencia de trastornos depresivos, dicho aumento en la incidencia se ha relacionado a un decremento en los niveles centrales de estrógeno. Al estudiar los efectos de la administración de estrógeno en roedores se llegó a la conclusión de que el resultado obtenido depende de la concentración, dosis y exposición previa a estrógenos que el roedor haya tenido. Paradójicamente la administración crónica de estrógeno, que produce niveles suprafisiológicos de estrógeno se observó incrementa la conducta depresiva.

La relación entre los estrógenos y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) se ha evidenciado al encontrar que niveles elevados de estrógeno aumentan los niveles basales de cortisol así como de hormona adrenocorticotrópica, en el caso de un declive precipitado (como en el caso del postparto) existe una hiperreactividad del eje HHA (48). En concordancia con lo anterior se ha determinado que la retroalimentación negativa del eje HHA influye de manera importante en los efectos que el estradiol posee sobre la ansiedad y depresión.

Trastorno Depresivo Mayor y Testosterona

La testosterona es la denominada hormona masculina por excelencia, se produce en las células de Leydig al ser estimulada por la hormona Luteinizante y por las células de Sertoli al ser estimulada por la Hormona Folículo Estimulante. Dicha hormona estimula la diferenciación de los órganos sexuales secundarios masculinos, se encuentra presente en ambos sexos, con una concentración 10 veces mayor en los machos de la especie, es importante destacar que cuenta con la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica.

Las primeras asociaciones entre la testosterona y los cambios en el estado de ánimo fueron estudiados por el Dr. Brown-Sequard en 1889 (49). Entre los efectos neuropsiquiátricos

observados en las alteraciones de las concentraciones de testosterona son el comportamiento agresivo y la violencia, asociados a niveles más altos de T2, niveles bajos de T2 se han encontrado en pacientes con esquizofrenia y anorexia nervosa y niveles basales altos en el trastorno de estrés postraumático. El papel de la testosterona en el trastorno depresivo mayor ha sido estudiado, sin embargo aún no se logran dilucidar los mecanismos de acción de dicha hormona para influir sobre los trastornos del afecto. Algunos de los mecanismos moleculares propuestos son el que la testosterona puede aumentar la liberación de dopamina en el sistema mesolímbico, el cual interviene en la génesis de la depresión, asimismo en modelos animales se observó que la administración de testosterona aumentó las tasas de disparo de las neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe dorsal. En cuanto a las estructuras cerebrales involucradas en la depresión la activación de la amígdala ante el miedo puede ser influenciada por la testosterona, encontrando una correlación positiva entre los niveles de testosterona y la activación de la amígdala en hombres y una correlación negativa en mujeres (50). El papel de la testosterona en el hipocampo es protector ya que se ha documentado promueve la sobrevivencia y crecimiento de las células hipocampales (30).

En cuanto a las diferencias de género relativas a la asociación de testosterona y trastorno depresivo mayor se encuentra que los hombres consistentemente presentan mejoría ante síntomas afectivos y ansiosos posterior a la administración con testosterona, situación que no sucede con las mujeres, ya que se han encontrado hallazgos contradictorios. En la mayoría de los estudios en mujeres y cuantificación de testosterona se encontró una disminución en los niveles de la misma, sin embargo también existen estudios que encontraron un aumento de los niveles de testosterona en mujeres con trastorno depresivo mayor, dicha diferencia no ha logrado ser explicada por completo.

En pacientes deprimidos los niveles de testosterona son más bajos que en personas sin depresión. En hombres con depresión grave y resistente a tratamiento se encontraron niveles aún más bajos (5). Una de las teorías que explica los mecanismos mediante los cuales se influyen los cambios del estado de ánimo es la alteración del eje hipotálamo hipófisis adrenal y el eje hipotálamo hipófisis, al encontrarse alterados aumenta la secreción de glucocorticoides, que a su vez pudiesen impactar el estado de ánimo mediante la supresión pulsátil de Hormona Luteinizante y T2.

Se han realizado algunos estudios que muestran una respuesta antidepresiva posterior a la administración de testosterona en gel (6). Existen pocos estudios realizados en mujeres con

trastorno depresivo mayor y medición de testosterona, en el estudio conducido por Bettina Weber (29) se realizó una medición de DHEA, FSH, LH, estradiol, dihidrotestosterona, androstenediona, ACTH y cortisol. La medición se realizó en 11 mujeres pre y postmenopáusicas con diagnóstico de trastorno depresivo mayor y se realizó la comparación con 11 mujeres sanas. Los resultados obtenidos fue que se encontró una sobreestimulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal debido a una elevación estadísticamente significativa en los niveles de androstenediona, testosterona y dihidrotestosterona en las mujeres con diagnóstico de trastorno depresivo mayor en comparación con las mujeres controles.

Trastorno Depresivo Mayor y DHEA

La dehidroepiandrosterona (DHEA) junto con el sulfato de droepiandrosterona (DHEAS) son los principales andrógenos sintetizados en la corteza adrenal. El DHEAS es un precursor de la síntesis de todos los estrógenos activos encontrados en las mujeres postmenopáusica, así como del 75% de los estrógenos activos en mujeres premenopáusicas (23). Entre las acciones de dichas hormonas se encuentran la neuroprotección, la síntesis de catecolaminas, así como efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antiglucocorticoides. En un estudio conducido por Zhu en 2014 (51) se encontró que los niveles de DHEA disminuían normalmente con la edad, sin embargo realizaron un metaanálisis en el cual los sujetos sin depresión tenían niveles significativamente más altos de DHEA en comparación con los sujetos deprimidos (P: 0.014).

El hallazgo anteriormente mencionado ha sido sujeto de resultados contradictorios, ya que también se ha observado que existe una hiperactividad en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal en pacientes con trastorno depresivo mayor (52).

Trastorno Depresivo Mayor y FSH

Los estudios conducidos en pacientes con trastorno depresivo mayor y hormona foliculoestimulante (FSH) han arrojado resultados contradictorios, ya que se ha encontrado depleción de dicha hormona así como el estudio de Amsterdam (24) quien encontró que no existía una diferencia estadística entre la FSH medida en sujetos sin depresión y sujetos controles.

Trastorno Depresivo Mayor y LH

La hormona luteinizante es un marcador sensible de la función del eje hipotálamo-hipófisis suprarrenal, ya que presenta una secreción pulsátil durante la fase folicular de mujeres con ciclos menstruales regulares de aproximadamente cada 65-85 minutos durante el día, dicha secreción se

torna irregular durante la fase lútea donde los pulsos son irregulares y dispersos (53). Se han realizado estudios comparativos entre mujeres en edad reproductiva con trastorno depresivo mayor y controles, midiendo la concentración de LH en la fase folicular. Al realizar el análisis comparativo se encontró que el trastorno depresivo mayor generaba una disrupción en la secreción de LH tanto en la fase folicular como en la fase lútea. Debido a que la secreción de LH guarda una íntima correlación con la secreción hipotalámica de GNRH se logró inferir en dicho estudio que la funcionalidad normal del eje hipotálamo hipófisis adrenal también se ve alterado en el trastorno depresivo mayor (31).

El estudio anteriormente enunciado (24) condujo la misma metodología para analizar los niveles séricos de Hormona Luteinizante (LH), se estimuló a dos grupos de pacientes (mujeres con trastorno depresivo mayor y mujeres sanas) con hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) esperando observar las diferencias en los niveles de LH y FSH. No se encontraron diferencias estadísticas entre los niveles basales de LH entre las mujeres control y las mujeres deprimidas. Posterior a la administración de GnRH no se encontraron diferencias entre ambos grupos en los niveles séricos de LH posterior a la estimulación.

Trastorno Depresivo Mayor y Progesterona

La progesterona es una hormona con importantes efectos a nivel de sistema nervioso central, el mecanismo de acción propuesto es que su metabolito, la alopregnenalona, funciona como un ligando de GABA (64), lo cual confiere efectos sedativos e hipnóticos. Los niveles plasmáticos de progesterona y alopregnenalona han sido estrechamente correlacionados. Dicha relación particularmente estudiada en el trastorno disfórico premenstrual, en el cual se observaron niveles significativamente más bajos de aloprenenalona a pesar de no haber encontrado diferencias significativas en los niveles plasmáticos de progesterona (66).

Depresión Resistente a Tratamiento

El concepto de depresión resistente a tratamiento (DRT) surgió a finales de los años 70 establecido inicialmente por Lehmann 1974 (54) y posteriormente por Fawcett y Kravitz en 1985 (55), sin embargo no existía un consenso acerca de los criterios para definirla. Actualmente se habla de una depresión resistente a tratamiento en la presencia de falta de remisión de síntomas depresivos posterior a dos ensayos terapéuticos con dos fármacos de familias distintas a dosis máximas administrados por al menos cuatro semanas (7). En cuanto a los métodos que existen para estadificar la depresión resistente a tratamiento se utilizan cinco métodos principalmente: La

historia de tratamientos antidepresivos, el Modelo de Thase y Rush, el Modelo Europeo de estadificación, el Modelo de Estadificación del Hospital General de Massachussetts y el Modelo de Clasificación de Maudsley. A la fecha no existe un consenso mundial acerca de la escala más precisa para estadificar la DRT, ya que aún se están conduciendo pruebas de validez, confiabilidad y utilidad predictiva de varios de estos modelos en distintas poblaciones (13).

Modelo de Thase y Rush (1997)

En este modelo se estadifican a los pacientes de acuerdo a el número de clases de antidepresivos ante los cuales no han mostrado respuesta, iniciando con los tratamientos más frecuentes (inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina) hasta los menos frecuentes (inhibidores de la monoaminooxidasa y terapia electroconvulsiva). De las desventajas de este modelo es el que no se establece la duración ni dosis requerida del tratamiento antidepresivo (56), lo cual puede prestarse a ensayos terapéuticos a dosis y tiempos insuficientes clasificados como depresión resistente a tratamiento. Una de las ventajas de este método es el que provee al clínico de una estrategia para tratar a pacientes con DRT así como su sencillez en cuanto al uso.

Etapa I Falla en al menos un ensayo terapéutico a dosis y tiempos suficientes

Etapa II Falla en al menos dos ensayos terapéuticos de dos familias distintas de antidepresivos a dosis y tiempos adecuados

Etapa III Criterios de etapa II más un ensayo a dosis y tiempos adecuados de antidepresivos tricíclicos

Etapa IV Resistencia III más un ensayo terapéutico a dosis y tiempos adecuados de Inhibidor Selectivo de la Mono Amino Oxidasa

Etapa V Resistencia IV más la administración bilateral de TEC

Modelo de Clasificación de Maudsley (MSM Maudsley Staging Method 2009)

Este método fue propuesto por Fekadu en 2009 (57), dicho modelo establece un puntaje global de resistencia expresado en una sola puntuación de 3 a 15 puntos. El MSM utiliza tres parámetros: duración del episodio, gravedad y número de ensayos terapéuticos fallidos, difiere de los otros métodos en que incorporó la duración y severidad del episodio, cuestión que provee de mayor

información acerca de la resistencia. En este método se establecen 3 categorías de grado de la resistencia:

-Leve: puntuación de 3-6

-Moderada: puntuación de 7-10

-Elevada: puntuación de 11-15

Las ventajas de este modelo son el que considera los cambios entre familias de antidepresivos y cambios entre la misma familia de antidepresivos como idénticos, y presta especial atención a estrategias de potenciación y terapia electroconvulsiva. Un punto a destacar es el que este modelo toma en cuenta información adicional que es de gran utilidad para estadificar de manera adecuada al paciente con DRT. Se realizó una revisión sistemática de este modelo donde se encontró que predijo correctamente la depresión resistente a tratamiento en el 85.5% de los casos, asimismo se encontró una asociación positiva lineal con la probabilidad de futura falta de remisión (13).

Datos Estadísticos

Debido a que a la fecha aún no se cuenta con un modelo universal para definir y estadificar la depresión resistente a tratamiento, no se cuenta con datos precisos acerca de los datos epidemiológicos. Sin embargo en el estudio STAR D (21) se encontró que la tasa global de remisión posterior a tratamiento antidepresivo fue de 67%. Las tasas de remisión posterior al primer ensayo terapéutico fueron de 36.8%, seguidas por 30.6% con un segundo ensayo terapéutico, 13.7% al tercer ensayo terapéutico y 13% en el cuarto ensayo terapéutico. Lo anterior nos habla acerca de la necesidad de continuar realizando investigación acerca de los factores etiológicos y contribuyentes a la DRT, ya que los porcentajes de respuesta al primer y segundo tratamiento antidepresivo continúan sin acercarse a la mayoría, por lo cual siendo una de las principales enfermedades en la carga por enfermedad a nivel mundial se requiere de mayor información al respecto.

Trastorno Depresivo Mayor Resistente y Hormonas Gonadales

Poco se ha investigado acerca de la relación entre el DRT y su relación con hormonas gonadales, la mayor parte de la investigación se ha centrado en la hiperfunción del eje hipotálamo-hipófisis adrenal en estos pacientes. En 2009 el grupo del Dr. Juruena (15) encontró que en pacientes con historia de depresión resistente a tratamiento farmacológico los niveles de cortisol salival se

encontraban notablemente elevados, situación que confirma la hiperreactividad de este eje en pacientes con depresión severa.

Dicho grupo de estudio ha continuado con la investigación de las alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis adrenal y el trastorno depresivo mayor, particularmente de la función del receptor de mineralocorticoides y la depresión resistente a tratamiento. Ya que anteriormente ellos mismos observaron que una hiperactividad de dicho eje podría traducirse en la permanencia de los síntomas depresivos, condujeron un estudio en aproximadamente 12 pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor comparándolos con controles. Se realizó la medición de cortisol salival posterior a la administración de espironolactona y prednisolona, encontrando nuevamente un marcado hipercortisolismo en pacientes con DRT.

Trastorno Depresivo Mayor Resistente a Tratamiento Farmacológico y su relación con Dehidroepiandrosterona (DHEA)

La dehidroepiandrosterona es el esteroide adrenal más abundante, recientemente se ha hablado acerca de un posible efecto antiglucocorticoide (16). En el estudio citado previamente se realizó la medición del radio cortisol/DHEA en pacientes con depresión y en controles sanos, se otorgó tratamiento farmacológico antidepresivo a los pacientes y de acuerdo a la respuesta (así como a la aplicación previa de la escala Thase y Rush y el Formulario de Historia de Tratamiento Antidepresivo de Sackeim) se les clasificó en DRT y depresión respondedora a tratamiento. Los resultados que obtuvieron corroboraron que los niveles de cortisol elevados en pacientes con trastorno depresivo en comparación con los controles. Referente a la comparación entre DRT y depresión respondedora a tratamiento, no se encontraron diferencias en los niveles de cortisol plasmáticos o en niveles de DHEA. Sin embargo el radio de cortisol/DHEA era más elevado en pacientes respondedores a tratamiento al momento del ingreso y del egreso. En ambos grupos no se encontraron diferencias estadísticas significativas en los niveles de cortisol, DHEA o en el radio cortisol/DHEA.

Trastorno Depresivo Mayor Resistente a Tratamiento Farmacológico y su relación con Testosterona (T2)

Remontándose al estudio STAR*D en el cual solamente el 30% de los pacientes logran la remisión de los síntomas depresivos posterior al tratamiento con un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina, en el hospital general de Massachusetts se comenzó a realizar investigación acerca de estrategias potenciadoras particularmente acerca del rol que juega la testosterona en el trastorno depresivo mayor resistente. Existen escasos estudios en los cuales se hayan realizado ensayos con terapia hormonal como potenciador, sin embargo el grupo de Miller y cols (32) realizó un estudio en el cual a mujeres con depresión resistente a tratamiento se les administraron dosis pequeñas transdérmicas de testosterona (100-300 mcgr/día) durante 8 semanas, aunado al tratamiento antidepresivo de base. Los resultados demostraron que en dos terceras partes de las pacientes mostraron una disminución de más del 50% en las escala MADRS y 33% de su muestra presentó remisión cuantificada en una puntuación menor a 10 en la misma escala. Referente a la medición de testosterona, se observó que las mujeres con niveles menores de testosterona presentaban mejor respuesta en cuanto a la severidad sintomática, en este estudio se encontró una tasa de respuesta con testosterona transdérmica del 67%, superior a placebo (en otros estudios).

A pesar de que el estudio anteriormente mencionado encontró una eficacia en la administración de testosterona en la revisión llevada a cabo para la elaboración de este documento no se encontraron estudios comparativos entre ya sea la medición de testosterona o la medición de respuesta a la administración de testosterona en mujeres con depresión resistente a tratamiento y mujeres con depresión respondedora a tratamiento farmacológico.

II. MARCO TEÓRICO

El presente estudio fue abordado desde la perspectiva biológica del desarrollo de los trastornos mentales, el rol de las hormonas en la neurobiología de los trastornos afectivos ha sido estudiado desde hace varias décadas, particularmente el enfoque que se tuvo fue el de integrar el trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento farmacológico y el tratamiento respondedor al tratamiento farmacológico con bases hormonales y se evaluó una posible relación entre ambos tipos de respuesta y los niveles hormonales.

III. JUSTIFICACIÓN

Mediante el desarrollo de este estudio se buscó generar mayor información acerca de la relación entre el Trastorno depresivo mayor y el papel de las hormonas gonadales. Así como continuar

avanzando en el entendimiento de la interrelación de hormonas gonadales y trastorno depresivo mayor ya que actualmente se carece de datos suficientes para poder corroborar o descartar una relación definitiva. Adicionalmente con el presente estudio se pretendió explorar las diferencias, si es que existen, entre las pacientes con respuesta y sin respuesta a tratamiento y su perfil hormonal. Asimismo, se buscaró contribuir a la generación de evidencia para sustentar en un futuro la utilización de niveles de hormonas gonadales como marcador biológico de la enfermedad.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existirán *diferencias* en los *niveles de hormonas gonadales* en sangre periférica entre mujeres en edad reproductiva con *depresión resistente a tratamiento farmacológico* y mujeres en edad reproductiva con *trastorno depresivo mayor con respuesta a tratamiento farmacológico*?

V. OBJETIVO

Comparar los niveles de hormonas gonadales entre mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de depresión con respuesta al tratamiento farmacológico y mujeres en edad reproductiva con depresión resistente a tratamiento farmacológico.

VI. HIPÓTESIS

Los niveles de hormonas gonadales en mujeres en edad reproductiva con depresión resistente a tratamiento farmacológico serán diferentes a los niveles registrados en mujeres en edad reproductiva con trastorno depresivo mayor respondedor a tratamiento farmacológico. Las diferencias esperadas son las siguientes:

Disminución mayor en los niveles de testosterona en mujeres con depresión resistente a tratamiento que en mujeres respondedoras a tratamiento.

VII. METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio que se llevó a cabo es un estudio observacional, de casos y controles.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se calculó con la fórmula para diferencia de medias:

n = (Zα/2+Zβ)2 *2*σ2 / d2 , donde Zα/2 es el valor crítico de la distribución normal a α/2 (con un nivel de confiabilidad del 95% y un poder estadístico de 90%). La diferencia esperada en medias es de 0.6 con una desviación estándar de 0.3, como resultado se deberán incluir 18 mujeres con depresión resistente a tratamiento farmacológico y 18 mujeres con depresión respondedoras a tratamiento farmacológico.

POBLACIÓN EN ESTUDIO

Pacientes del sexo femenino, adultas en edad reproductiva*, pertenecientes al servicio de consulta externa u hospital de un centro de tercer nivel de atención psiquiátrica (Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz) con diagnóstico de depresión resistente a tratamiento farmacológico así como con diagnóstico de trastorno depresivo mayor con respuesta al tratamiento farmacológico.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

Casos de depresión resistente a tratamiento:

- Pacientes del sexo femenino pertenecientes a la consulta externa u Hospitalización del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz
- Edad reproductiva de acuerdo a los criterios de la clasificación de STRAW *(*ver apartado de descripción de instrumentos*)
- Pacientes con Diagnóstico de trastorno depresivo mayor como diagnóstico principal
- Diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor de acuerdo a los criterios establecidos en el del DSM 5 y Escala de Hamilton de Depresión (HAMD-21) con puntuación basal mayor a 18
- Pacientes que no presenten remisión total a síntomas depresivos con tratamiento farmacológico y/o TEC y presenten criterios para DRT de acuerdo a la clasificación de Maudsley (MSM).
- Pacientes que acepten firmar voluntariamente el consentimiento informado.

Controles:

- Pacientes del sexo femenino pertenecientes a la consulta externa u Hospitalización del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz
- Edad reproductiva de acuerdo a los criterios de la clasificación de STRAW *(*ver apartado de descripción de instrumentos*)
- Pacientes con Diagnóstico de trastorno depresivo mayor como diagnóstico principal

- Pacientes en remisión total a síntomas depresivos en tratamiento con antidepresivo y/o TEC de mantenimiento por lo menos 6 meses.
- Pacientes que acepten firmar voluntariamente el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Pacientes que presenten un diagnóstico de algún trastorno psicótico Primarios (Esquizofrenia, T. Delirante Primario, T. Psicótico Breve).
- Pacientes con diagnóstico de Trastorno Bipolar tipo I, II o no especificado.
- Pacientes con trastorno por consumo de sustancias activo o abuso de sustancias.
- Pacientes que se encuentren bajo tratamiento hormonal de cualquier tipo (anticonceptivos orales, de depósito, parche o tratamiento hormonal de sustitución.)
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad endocrinológica que afecte hormonas gonadales (Síndrome de Ovario Poliquístico, Adenomas hipofisiarios, etc).
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes que no hablen el idioma español
- Pacientes agitados o agresivos al momento de la evaluación.
- Pacientes que NO acepten firmar voluntariamente el consentimiento informado.

Criterios de eliminación

- A solicitud del paciente en cualquier momento del estudio si desea retirar su consentimiento informado voluntario para participar en el estudio.
- Pacientes que inicien tratamiento hormonal al momento del estudio.
- Ideación suicida estructurada o intento suicida en el momento del estudio.

PROCEDIMIENTO

La primera etapa consistió en el reclutamiento de pacientes de la consulta externa de psiquiatría general quienes cumplieron con criterios para diagnóstico de trastorno depresivo mayor respondedora a tratamiento farmacológico que cumplieron los criterios de inclusión. Asimismo se seleccionaron pacientes de la clínica de trastornos del afecto y/o consulta externa de psiquiatría general que cumplieron con criterios para depresión resistente a tratamiento. Posterior a la valoración inicial por parte de su médico tratante, los pacientes fueron invitados a participar en el estudio, se les informó acerca de los objetivos y procedimientos del estudio y se les entregó al consentimiento informado, se recabó su firma y se les preguntó acerca de la existencia de dudas referentes al protocolo. Se recabó información clínica acerca del paciente, incluyendo el curso de la enfermedad, la severidad y las características clínicas en una hoja de cotejo diseñada ex profeso para el estudio. En ambos grupos de pacientes se corroboró la respuesta a tratamiento mediante las escalas de Maudsley y Thase y Rush, de tal manera que se confirmó la resistencia a tratamiento farmacológico. Posterior a que se clasificó a los pacientes de acuerdo a la resistencia o respuesta al tratamiento farmacológico se tomó la muestra sanguínea para medir los niveles de hormonas

gonadales. La toma de muestra sanguínea se llevó a cabo en la fase folicular temprana del ciclo menstrual, es decir en los primeros tres a cinco días del ciclo, la cita se programó de acuerdo a la fecha de última menstruación, por ende se determinó la fase del ciclo en la que se encontraban las pacientes.

VIII. VARIABLES

Las variables del estudio se definieron desde el punto de vista metodológico:

y (variable dependiente) = Niveles de hormonas gonadales

x (independientes) = edad, socio-demográficas, antecedentes heredofamiliares, fase del ciclo reproductivo, respuesta a tratamiento, comorbilidad médica, comorbilidad psiquiátrica, curso clínico (edad de inicio, duración de la depresión no tratada, número de episodios depresivos, número de intentos suicidas, psicosis, características clínicas de los episodios, número de hospitalizaciones, severidad del episodio), depresión postparto.

Desde el punto de vista estadístico:

Variable	**Clasificación Estadística**		**Instrumento(s) de Medición**
	Tipo de Variable	**Escala de Medición**	
Niveles séricos de Hormonas Gonadales ***Estrógeno*** ***Testosterona*** ***Progesterona*** ***FSH*** ***LH***	Cuantitativa continua	Escalar, de Razón mg/dl UI, etc.	Medición de perfil endocrinológico ginecológico (apartado I) de la solicitud de estudios de laboratorio. Se utiliza un método cuantitativo (radioinmunoensayo o radioinmunoanálisis) para medir los niveles de hormonas gonadales en sangre.

Edad	Cuantitativa, discreta	Escalar, de Razón Años cumplidos.	Cédula de Registro de Datos clínicos y Socio-demográficos
Estado civil	Cualitativa, categórica	Nominal, Policotómica Categoría del estado civil.	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos
Escolaridad	Cualitativa, categórica	Nominal, Policotómica Categoría de la escolaridad.	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos
Ocupación	Cualitativa, categórica	Nominal, Policotómica Categoría de la ocupación	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos
Nivel Socio-Económico	Cualitativa	Ordinal	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos

		Valores absolutos: Bajo Medio Alto	
TDM Resistente a tratamiento	Categórica Numérica	Ordinal Continua discreta	Escala de Thase and Rush Método de Estadificación de Maudsley
Comorbilidad Médica	Cualitativa, categórica	Nominal, Policotómica Categorías	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos
Comorbilidad Psiquiátrica	Cualitativa, categórica	Nominal, Policotómica Categorías	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos
AHF (+) TDM	Cualitativa, categórica	Nominal, Dicotómica Presente o	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos

		Ausente	
Edad de Inicio	Cuantitativa, discreta	Escalar, de Razón Años cumplidos.	Cédula de Registro de Datos clínicos y Socio-demográficos
Edad de primer Antidepresivo	Cuantitativa, discreta	Escalar, de Razón Años cumplidos.	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos
Duración de la Enfermedad No Tratada	Cuantitativa, discreta	Escalar, de Razón Años	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos
No. Hospitalizaciones	Cuantitativa, discreta	Escalar, de Razón Números enteros	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos
Psicosis	Cualitativa, categórica	Nominal, Dicotómica	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos

		Presente o Ausente	
No. Intentos Suicidas	Cuantitativa, discreta	Escalar, de Razón Números enteros	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos
Depresión Postparto	Cualitativa, categórica	Nominal, Dicotómica Presente o Ausente	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos
No. EDM previos	Cuantitativa, discreta	Escalar, de Razón Números enteros	Cédula de Registro de Datos Socio-demográficos y clínicos
Gravedad	Cualitativa	Ordinal Leve Moderada Grave Muy Grave	Escala de depresión de Hamilton

IX. INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

Criterios STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop)

Los criterios STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop) son un sistema estandarizado para estadificar el envejecimiento ovárico, incluyendo criterios hormonales cualitativos y menstruales para definir cada etapa. Asimismo los criterios STRAW logran clasificar la edad reproductiva de las mujeres, mediante ellos se provee una clasificación consistente del estatus menopáusico para estudios en mujeres adultas. Dicho sistema es considerado el estándar de oro para caracterizar el envejecimiento reproductivo mediante la menopausia (28).

Este sistema toma en cuenta la medición de la hormona FSH (Hormona folículo estimulante) ya que desde 2001 se observó que ésta era la única hormona en la cual se obtuvieron mediciones consistentes en un ámbito clínico. Debido a lo anterior los criterios STRAW circunscribieron las recomendaciones para estadificar al sangrado durante el ciclo menstrual y la medición cualitativa de FSH.

Los criterios dividen a las mujeres en edad adulta en tres grandes fases: Reproductiva, transición menopáusica y postmenopausia. A su vez dichas fases sufren una subdivisión para formar siete etapas: La fase reproductiva se divide en las etapas -5, -4 y -3 correspondientes a temprana, media y tardía, la fase de transición menopáusica se subdivide en fase -2 temprana y -1 tardía. Por último la fase postmenopáusica contiene las fases +1 temprana y +2 tardía. La fase -3 se caracterizaba por ciclos menstruales regulares e incremento de los niveles de FSH, la fase -2 se caracteriza por variabilidad la duración del ciclo menstrual y niveles aumentados de FSH, finalmente la fase -1 consiste en ciclos alternantes de menstruación, amenorrea o 60 días con elevación continua de FSH.

Cuando los criterios STRAW fueron dados a conocer (2001) se hablaba de que únicamente podían ser aplicados a mujeres sanas, extendiendo una recomendación explícita de que no podían ser

aplicados a fumadoras, mujeres con un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m2, mujeres histerectomizadas, que realicen ejercicio aeróbico intenso, con irregularidades menstruales crónicas, anomalías uterinas u ováricas, así como enfermedades severas como el cáncer o autoinmunes. En la revisión realizada por Siobián, y cols (28) se concluyó que dichos criterios son aplicables a mujeres independientemente de su edad, IMC, características demográficas o estilo de vida. Dicha premisa fue respetada en los criterios de inclusión al excluir únicamente a sujetos que contasen con alguna enfermedad que condicione alteraciones endocrinológicas u hormonales.

	-5	-4	-3	-2	-1	0 / +1	+2	
Nombre	Reproductiva			Transición menopáusica Perimenopausia			Post menopausia	
	Temprana	Media	Tardía	Inicial	Avanzada		Tem prana	Tardía
Duración de la etapa	variable			variable		1 año	4 años	hasta el deceso
Ciclo menstrual	variable a regular	regular	regular	Duración del ciclo variable (>7 días de diferencia con normal)	Falta de ≥2 ciclos + 1 intervalo de amenorrea de 60 días o más	ameno -rrea x 12 meses		
Fase folicular (Dia3-5)	FSH normal <10	FSH normal <10	FSH>10	↑FSH>10		FSH 10 a 30	FSH>40	

Criterios STRAW para estadificar la perimenopausia. Modificado de Hale GE et al. (tomado de referencia 27.)

Menarche — FMP (0)

Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION		POSTMENOPAUSE			
	Early	Peak	Late		Early	Late	Early			Late
					Perimenopause					
Duration	*variable*				*variable*	1-3 years	2 years (1+1)		3-6 years	*Remaining lifespan*
PRINCIPAL CRITERIA										
Menstrual Cycle	Variable to regular	Regular	Regular	Subtle changes in Flow Length	*Variable Length* Persistent ≥7- day difference in length of consecutive cycles	Interval of amenorrhea of >=60 days				
SUPPORTIVE CRITERIA										
Endocrine										
FSH			Low	Variable*	↑ Variable*	↑ >25 IU/L**	↑ Variable		Stabilizes	
AMH			Low	Low	Low	Low	Low		Very Low	
Inhibin B				Low	Low	Low	Low		Very Low	
Antral Follicle Count			Low	Low	Low	Low	Very Low		Very Low	
DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS										
Symptoms						Vasomotor symptoms *Likely*	Vasomotor symptoms *Most Likely*			*Increasing symptoms of urogenital atrophy*

* Blood draw on cycle days 2-5 ↑ = elevated
**Approximate expected level based on assays using current international pituitary standard[67-69]

The Stages of Reproductive Aging Workshop – 10 staging system for reproductive aging in women.

Modelo de Clasificación de Maudsley (MSM Maudsley Staging Method 2009)

Este método fue propuesto por Fekadu en 2009, dicho modelo establece un puntaje global de resistencia expresado en una sola puntuación de 3 a 15 puntos. El MSM utiliza tres parámetros: duración del episodio, gravedad y número de ensayos terapéuticos fallidos, difiere de los otros métodos en que incorporó la duración y severidad del episodio, cuestión que provee de mayor información acerca de la resistencia. En este método se establecen 3 categorías de grado de la resistencia:

-Leve: puntuación de 3-6

-Moderada: puntuación de 7-10

-Elevada: puntuación de 11-15

Las ventajas de este modelo son el que considera los cambios entre familias de antidepresivos y cambios entre la misma familia de antidepresivos como idénticos, y presta especial atención a estrategias de potenciación y terapia electroconvulsiva. Un punto a destacar es el que este modelo toma en cuenta información adicional que es de gran utilidad para estadificar de manera

adecuada al paciente con TDR. Se realizó una revisión sistemática de este modelo donde se encontró que predijo correctamente la depresión resistente a tratamiento en el 85.5% de los casos, asimismo se encontró una asociación positiva lineal con la probabilidad de futura falta de remisión (51).

Escala de Hamilton para depresión (HAM-D)

Max Hamilton desarrolló esta escala en 1960 específicamente para pacientes que ya contaban con diagnóstico de algún trastorno afectivo, el interés de Hamilton era el medir de manera cuantitativa la ***gravedad*** de los síntomas depresivos (22). La escala consta de 17 ítems, que son puntuados de 0 a 2 ó de 0 a 4, puede utilizarse para obtener una puntuación basal previo al tratamiento antidepresivo, para evaluar la evolución del cuadro, detectar una posible recurrencia de los síntomas y valorar la respuesta al tratamiento. Hamilton encontró una correlación entre dos evaluadores de 0.84 en 10 pacientes, misma que aumentó a 0.9 en 70 pacientes, lo anterior nos habla de la confiabilidad de este instrumento.

La puntuación total de 0 a 52, se utilizan los siguientes puntos de corte:

- No deprimido: 0-7

- Depresión ligera/menor: 8-13

- Depresión moderada: 14-18

- Depresión severa: 19-22

- Depresión muy severa: >23

Metodología para determinación de hormonas gonadales en sangre periférica

En la actualidad, los métodos que más frecuentemente se utilizan para la determinación de niveles de hormonas en sangre son las técnicas de unión. Entre ellas se encuentran: los inmunoanálisis, el ensayo de enlace competitivo con proteína transportadora y el ensayo de unión con receptor. La técnica que más se utiliza radioinmunoanálisis (25).

El radioinmunoensayo o radioinmunoanálisis (RIA) se basa en la competencia para unirse a anticuerpos específicos, entre la sustancia a medir y cantidades conocidas de la misma sustancia marcada con un isótopo. Al establecerse esta competencia a mayor cantidad de

sustancia a medir, menor será la cantidad de sustancia radioactiva que se une al anticuerpo y viceversa. Los resultados se obtienen al cuantificar la medición de la radioactividad de la hormona marcada unida al anticuerpo y la de la hormona marcada libre mediante un contador de centelleo. Al centrifugar, la hormona libre queda en solución y la hormona unida al anticuerpo forma agregados que fácilmente se logran precipitar. Una vez obtenidos los valores ya mencionados se elabora una curva con las cantidades conocidas de hormona sin marcar y marcada. Con dicho gráfico se obtiene la concentración de la hormona no marcada a cuantificar (26).

X. Consideraciones Éticas

El presente estudio se llevará a cabo acorde a los principios generales establecidos en la declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2008). A todos los sujetos de estudio se les solicitará firmar un consentimiento informado, mismo en el que se brindará la explicación del estudio, los riesgos y beneficios, dicho consentimiento se firmará ante dos testigos y el médico responsable. El no participar en el proyecto no excluye al paciente de recibir la atención médica necesaria y si se retira del mismo, no afectará esa decisión su tratamiento en la Institución. Los datos generados en el estudio 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, guardando la confidencialidad de aquéllos pacientes que accedan a participar. Todos los procedimientos estarán 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.

XI. RESULTADOS

Tabla 1

Características Socio-demográficas de la muestra total

Estado Civil	Frec.	%
soltero	9	50
casado o unión libre	6	33.33
separado o divorciado	3	16.67
Ocupación		
Sin ocupación	2	11.11
Ocupación no remunerada	6	33.33
Ocupación remunerada	10	55.56
Religión		
Católica	10	55.56
Sin religión	4	22.22
Otra	4	22.22
Nivel Socioeconómico		
Bajo	9	50
Medio	9	50
	$\bar{X}$(±DE)	**rango**
Edad	34.7 (7.4)	21-48
Escolaridad	16.4 (4.7)	9-25

*N=18

a) Características socio-demográficas de la muestra

La muestra total quedó conformada por 18 pacientes incluidas en el estudio con una edad promedio de 34.7 años (*DE* = ± 7.4; rango = 21-48), todas en edad reproductiva corroborado por escala de STRAW. En relación al estado civil, el 50% se encontraba sin pareja al momento del estudio, el 33.3% se encontraba con pareja y el 16.6% restante, separados o divorciados. Poco más de la mitad de los participantes practicaban la religión católica (55.5%), seguidos de un 22.2% que no practicaban ninguna religión y un 22.2% correspondió a otras religiones (protestantes, evangelistas y testigos de Jehová). La escolaridad promedio de la muestra fue de 16.4 años (DE = ± 4.7; rango = 9-25) lo que es equivalente a un nivel de educación profesional trunca. En cuanto a la situación laboral de los pacientes evaluados poco más de la mitad se encontraban empleadas en un trabajo con salario fijo o autoempleo con ingreso variable y aproximadamente la tercera parte (33.3%) aquellos con alguna ocupación no remunerada (responsables de labores del hogar, estudiantes o actividades recreativas sin remuneración) y un 10% en situación de desempleo. El

nivel socioeconómico se encontró repartido en un 50% bajo y 50% un nivel socioeconómico medio. (Tabla 1)

b) Características demográficas entre pacientes con depresión no resistente a tratamiento y con depresión resistente a tratamiento

Al comparar las características socio-demográficas entre pacientes Respondedoras y DRT se observó una mayor edad cronológica en el grupo con resistencia a tratamiento. La situación laboral de las pacientes respondedoras contrasta de forma importante ya que el 100% se encuentran realizando alguna actividad (46% ocupación no remunerada y el 53% en un empleo con salario) en comparación con las pacientes DRT. Así mismo, se observa mayor escolaridad en el grupo de las pacientes respondedoras. Las restantes variables socio-demográficas fueron similares en ambos grupos. (Tabla 2)

Tabla 2
Variables socio-demográficas por grupos

	Resp *n=13*		**DRT** *n=5*		**Total** *n (%)*	***p****
Estado Civil	***n***	%	***n***	%		
soltero	9	(69.23)	0	(0)	9 (50)	
casado o unión libre	2	(15.38)	4	(80)	6 (33.33)	0.1
separado o divorciado	2	(15.38)	1	(20)	3 (16.67)	
Ocupación						
Sin ocupación	0	0	2	(40)	2 (11.1)	
Ocupación no remunerada	6	(46.1)	0	0	6 (33.3)	0.021
Ocupación remunerada	7	(53.9)	3	(60)	10(55.5)	
Nivel Socioeconómico						
Bajo	5	(38.46)	4	(80)	9(50)	
Medio	8	(61.54)	1	(20)	9(50)	0.29
Religión						
Sin religión	3	(23.08)	1	(20)	4 (22.22)	
Católica	7	(53.85)	3	(60)	10 (55.56)	0.2
Otras[⌘]	3	(23.08)	1	(20)	4 (22.22)	
	$\bar{x}$(±*DE*)		**$\bar{x}$ (±*DE*)**		***t***	***p***
Edad	31.92 (6.19)		41.8(5.58)		-3.10	0.006
Escolaridad	17.76(4.58)		12.8 (2.68)		2.252	0.03

[⌘]Otras religiones (protestantes, testigo de Jehová)

c) Características clínicas entre pacientes con depresión no resistente a tratamiento y con depresión resistente a tratamiento

Se observaron diferencias entre los grupos como mayor frecuencia de comorbilidad médica y psiquiátrica específicamente en la presencia de trastornos de ansiedad, ideación suicida y mayor gravedad del episodio actual (Tabla 3). Las restantes variables clínicas fueron similares en ambos grupos.

Comorbilidad médica

En cuanto al estado de salud general se encontró que un 60% de las pacientes con DRT presentan alguna comorbilidad médica en contraste con las respondedoras (p = 0.023). Sin embargo, el análisis bivariado no mostró fuerza de asociación de dichas variables (*OR*= 2.23, *95%IC* = 0.02-1.05). (Tabla 3)

Comorbilidad psiquiátrica.

El 100% de las pacientes con DRT presentaron comorbilidad psiquiátrica (p = 0.0001), siendo los trastornos de ansiedad los más frecuentes presentándose en el 60% de las pacientes con DRT (p = 0.001) (Tabla 3) Así, en el análisis bivariado se encontró que los pacientes con comorbilidad psiquiátrica tienen 44 veces los momios de presentar depresión resistente (*OR* =4.85, *95%IC* =1.3-46.7). (Tabla 3)

Ideación Suicida

La mayoría de las pacientes con resistencia a tratamiento (80%) presentaron mayor frecuencia de ideación suicida a lo largo de la vida en contraste con un 7.6% (p = 0.008) de las pacientes con depresión respondedora, el cual con el análisis bivariado se observó que el presentar ideación suicida confiere mayor probabilidad de presentar peor respuesta a tratamiento (*OR* =48, *95%IC* =2.4-958). (Tabla 3)

Gravedad del episodio actual

En cuanto a la gravedad del episodio, las pacientes respondedoras presentaban puntuación promedio de Hamilton 21 menores a 7 puntos lo equivalente a remisión del cuadro mientras que las pacientes con resistencia presentaban puntuaciones promedio correspondientes a episodios severos (x= 21.2 DE$\pm$8.59; p = 0.001). Por lo que en el análisis bivariado se mostró que los

pacientes con episodios con mayor gravedad presentan 1.62 veces los momios de presentar resistencia (*OR* = 1.62, *95%IC* = 1.13 – 14.06). (Tabla 3)

Tabla 3

Comparación Características Clínicas entre grupos

	Respond.	DRT	Total	*p**	OR**	IC
		n (%)				
Depresión en familiares de primer grado						
Ausente	8 (61.54)	1 (20)	9 (50)	0.294	6.40	(0.55-74.89)
Presente	5 (38.46)	4 (80)	9 (50)			
TBP en familiares de primer grado						
Ausente	12 (92.31)	5 (100)	17 (94.5)	0.722	2.60	(0.00-101.40)
Presente	1 (7.69)	0 0	1 (5.5)			
Suicidio en familiares de primer grado						
Ausente	13 (100)	4 (80)	17 (94.4)	0.278	2.60	(0.06-0.0)
Presente	0 0	1 (20)	1 (5.56)			
Consumo actual de sustancias						
Ausente	10 (76.92)	3 (60)	13 (72.2)			
Alcohol	2 (15.38)	2 (40)	4 (22.2)	0.666	1.30	(0.23-7.25)
Tabaco	1 (7.69)	0 0	1 (5.56)		0.35	(0.10-1.18)
Comorbilidad médica						
Ninguna	12 (92.31)	2 (40)	14(77.78)			
Crónico degenerativas	1 (7.69)	0 0	1 (5.56)	0.023	2.23$	(0.02-1.05)
Ginecológicas	0 0	2 (40)	2 (11.11)			
Otras⌘	0 0	1 (20)	1 (5.56)			
Hipotiroidismo						
Ausente	13 (100)	4 (80)	17 (94.4)	0.278	0.31	(0.10-0.94)
Presente	0 0	1 (20)	1 (5.5)			
Comorbilidad psiquiátrica						
Ninguna	13 (100)	0 0	13(72.22)			
T. Ansiedad	0 0	3 (60)	3 (16.7)			
T. Alimentación	0 0	1 (20)	1 (5.6)			
TLP	0 0	1 (20)	1 (5.6)	0.0001	44.41 $	(3.40- >99)
Ideación suicida						

Ausente	12 (92,31)	1 (20)	13(72,22)			
Presente	1 (7,69)	4 (80)	5 (27,78)	0.008	48.00	(2.40-958.24)
	X(±DE)	***X(±DE)***	***t***	***p****	**OR**	**IC**
Edad de inicio (años)	23.69 (6.7)	23 (9.24)	0.1767	0.862	0.99	(0.85-1.14)
Duración de la depresión sin tratamiento	205.6 (305.6)	245.53 (770)	0.1108	0.913	1.00	(1.00-1.00)
Numero de episodios previos	1.46 (0.66)	4.6 (3.43)	-2.440286	0.091	6.86	(0.74-63.99)
Número de Hospitalizaciones previas	0.00	1.8 (3.49)	-1.1523	0.313	1.00	(0.07-0.81)
Número de intentos suicidas previos	0.08 (0.27)	1.6 (2.60)	-1.3032	0.2619	3.86	(0.47-31.79)
Hamilton Total	4.23 (4.06)	21.2 (8.59)	-8.7540	0.001	1.62 $	(1.13-14.06)

* Prueba exacta de Fisher

**Cálculo de OR con prueba de Regresión logística simple

***Prueba *t* para comparación de medias (varianzas heterogéneas)

⌘Otras enfermedades médicas (infecciosas, respiratorias, oncológicas, neurológicas, dermatológicas)

$ Cálculo del OR con Prueba de Regresión logística exacta

e) Niveles de Hormonas gonadales

En cuanto a las hormonas gonadales no se observaron diferencias en la concentración sérica entre los grupos. (Tabla 4)

Tabla 4
Niveles de Hormonas Gonadales por grupos

	Resp n=13 $\bar{X}$(±*DE*)		**DRT n=5** $\bar{X}$ (±*DE*)		***t***	***p***
LH	4.36	2.06	4.00	1.39	0.36	0.72
FSH	4.92	2.37	6.18	3.81	-86	0.41
Progesterona	1.38	2.56	0.19	0.05	1.68	0.12
Estradiol	68.7	40.76	147.30	116.84	-1.47	0.21
Testosterona libre	1.38	2.16	0.78	0.37	0.97	0.35
Testosterona total	0.26	0.07	0.31	0.12	-1.05	0.31

f) Correlación entre hormonas gonadales y síntomas afectivos, gravedad sintomática y resistencia a tratamiento

Al evaluar correlación entre las hormonas gonadales y los síntomas depresivos se observó una correlación positiva significativa entre el estradiol y suicidio (p = 0.01), insomnio tardío (p = 0.03), inhibición psicomotora (p = 0.02) y ansiedad somática (p = 0.03). De igual manera se encontró una correlación positiva entre testosterona total y síntomas generales (p = 0.05), una correlación negativa entre testosterona total e hipocondría (p = 0.03) y paranoia (p = 0.05). La hormona luteinizante tuvo una correlación negativa con el insomnio tardío (p = 0.06), la progesterona presentó una correlación positiva con síntomas de despersonalización (p = 0.03) y obsesivo-compulsivos (p = 0.03). Se encontró una correlación positiva entre la hormona folículo estimulante y la conciencia de enfermedad (p = 0.01). Por último se encontró una tendencia a la significancia entre la testosterona libre y los síntomas gastrointestinales (p = 0.06) (Tabla 5).

En cuanto a la correlación entre hormonas gonadales y el pertenecer al grupo de DRT o depresión respondedora a tratamiento, encontramos una correlación negativa entre el nivel de progesterona y la resistencia a tratamiento (p = 0.034) (Tabla 6).

El análisis de la correlación entre los niveles de hormonas gonadales y la presencia o ausencia de ideación suicida, arrojó como resultados una correlación positiva entre el nivel de estradiol sérico y la presencia de ideación suicida (p = 0.029) (Tabla 7).

Tabla 5

Correlación Síntomas Depresivos y Hormonas Gonadales

		LH	FSH	Prog	Estradiol	Testost. Total	Testost. Libre
Total Hamilton	**(r)**	-0.16	0.20	-0.05	0.38	0.21	-009
	(p)	0.53	0.42	0.85	0.12	0.40	0.71
Humor Depresivo		-0.23	0.19	-0.11	0.39	0.16	-0.13
		0.35	0.44	0.66	0.11	0.52	0.61
Sentimientos de Culpa		-0.02	0.40	-0.31	0.16	0.10	-0.24
		0.95	0.10	0.21	0.52	0.71	0.35
Suicidio		-0.16	-0.24	-0.17	0.567*	-0.05	-0.11
		051	0.33	0.50	0.01	0.83	0.67
Insomnio precoz		-0.16	0.28	0.06	0.07	0.22	0.02
		0.51	0.25	0.82	0.77	0.39	0.95
Insomnio intermedio		-0.07	0.10	0.13	-0.01	0.28	0.18
		0.79	0.70	0.60	0.96	0.26	0.47
Insomnio tardío		-0.45	-0.33	0.31	0.509*	0.10	0.11
		0.06	0.18	0.21	0.03	0.70	0.68
Trabajo y Actividad		0.08	0.25	-0.34	0.38	0.28	-0.18
		0.76	0.31	0.17	0.11	0.25	0.48
Inhibición psicomotora		-0.29	-0.02	-0.12	0.536*	0.09	-0.11
		0.25	0.93	0.62	0.02	0.71	0.67
Agitación psicomotora		0.15	-0.34	-0.13	-0.04	-0.20	0.12
		0.54	0.17	0.61	0.88	0.42	0.63
Ansiedad psíquica		0.24	0.21	0.32	-0.01	0.29	-0.02
		0.34	0.39	0.19	0.96	0.25	0.93
Ansiedad somática		-0.25	-0.05	0.04	0.511*	0.06	-0.03
		0.33	0.84	0.87	0.03	0.82	0.89
Somáticos G.I.		-0.10	0.27	0.04	-0.02	0.28	0.45
		0.70	0.29	0.89	0.93	0.27	0.06
Somáticos Generales		-0.06	0.28	0.02	0.36	0.47	-0.06
		0.81	0.27	0.94	0.14	0.05	0.80
Sint. Sexuales		-0.30	-0.07	0.15	0.32	0.15	-0.20
		0.23	0.77	0.56	0.20	0.54	0.43
Hipocondría		-0.06	-0.10	-0.10	0.04	-0.508*	-0.11
		0.80	0.70	0.71	0.88	0.03	0.67
Pérdida de Peso		-0.17	0.08	-0.11	0.33	0.08	0.00
		0.49	0,75	0.67	0.18	0.75	0.99
Conciencia de enf.		0.15	0.622**	-0.09	-0.17	0.32	-0.10
		0.55	0.01	0.72	0.50	0.20	0.68
Variación Diurna		0.06	0.39	-0.19	0.18	0.30	-0.16
		0.81	0.11	0.44	0.47	0.22	0.52
Intensidad Variación		-0.10	0.14	-0.17	0.41	0.04	-0.14
		0.70	0.58	0.49	0.09	0.87	0.58
Despersonalización		-0.38	-0.16	0.525*	-0.10	-0.12	0.16
		0.12	0.53	0.03	0.70	0.62	0.53
Paranoia		-0.32	-0.18	0.31	-0.04	-0.46	0.04
		0.19	0.46	0.21	0.87	0.05	0.88
S. Obsesivos-C.		-0.38	-0.16	0.525*	-0.10	-0.12	0.16
		0.12	0.53	0.03	0.70	0.62	0.53

** La correlación es significativa al nivel 0.01 (bilateral).

* La correlación es significante al nivel 0.05 (bilateral).

Tabla 6

Correlación de Hormonas Gonadales y Resistencia a Tratamiento

		LH	FSH	Progesterona	Estradiol	Test. Total	Test. Libre
Resistencia a tratamiento	*(r)*[1]	-0.108	0.155	-0.50*	0.394	0.359	0.132
	(p)	0.671	0.538	0.034	0.105	0.143	0.602

1. Rho de Spearman

*. La correlación es significante al nivel 0.05 (bilateral).

Tabla 7

Correlación de Hormonas Gonadales e Ideación Suicida

		LH	FSH	Progesterona	Estradiol	Test. Total	Test. libre
Ideación suicida	*(r)*[1]	-0.371	-0.155	-0.325	0.514*	0.084	0.335
	(p)	0.130	0.538	0.188	0.029	0.741	0.174

1. Rho de Spearman

* La correlación es significativa al nivel 0.05 (bilateral).

XII. Discusión

En base a los resultados obtenidos, podemos observar que las características sociodemográficas de los grupos son en general iguales, sin embargo la edad de las pacientes con trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento fue mayor que la de las pacientes respondedoras a tratamiento farmacológico. Consideramos que de acuerdo a la literatura este resultado se debe principalmente a que el establecimiento del diagnóstico de trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento farmacológico conlleva más tiempo debido a los criterios establecidos para el diagnóstico del mismo y la recurrencia de episodios. Como se comentó anteriormente, la escasez de datos estadísticos precisos en cuanto a depresión resistente a tratamiento, y la falta de consenso mundial para su diagnóstico (36) hace difícil el acceso a datos como frecuencias y prevalencias certeras, incidencias, y la edad de diagnóstico o años de demora para el diagnóstico.

En cuanto a la escolaridad en el presente estudio observamos una menor escolaridad en la DRT, lo anterior acorde con lo reportado en el estudio de Bjelland y cols (2008) donde se encontró que mayores niveles educativos conferían un efecto protector contra la ansiedad y depresión, mismo que resultó ser acumulativo a lo largo de la vida, sin embargo dicha muestra fue llevada a cabo en una cohorte Noruega y de ambos sexos, midiendo únicamente si existía un efecto protector de mayores niveles de educación contra ansiedad y depresión, no tomando en cuenta la severidad de los síntomas o si existía resistencia a tratamiento farmacológico. Relacionando la severidad de los síntomas en el estudio conducido en mujeres chinas por Gan et al. (2012) (35) encontró que a menores niveles educativos existía una mayor gravedad de los síntomas así como una mayor presencia de ideación suicida. Existe la teoría que los pacientes con menor escolaridad demoran más en la búsqueda de atención para los síntomas depresivos, lo cual pudiese condicionar un empeoramiento de los mismos o la tendencia a la cronicidad (68).

Los resultados referentes a la situación laboral de las pacientes, reflejan de alguna forma que la depresión crónica con pobre respuesta puede ser un factor para la inestabilidad laboral. Por otro lado, el realizar actividades por parte de las mujeres como el hogar, cuidado de menores o enfermos o estudiantes no suele considerarse como un empleo y se da sin remuneración (37).

Al analizar las características clínicas de las pacientes, se observó que las pacientes con DRT presentaron mayor ocurrencia de ideación suicida en comparación con las pacientes respondedoras. Lo anterior se ha visto corroborado en diversos estudios (38, 39), Papakostas encontró una prevalencia del 52.7% en pacientes con depresión resistente a tratamiento (en una muestra de 61 pacientes con una falla de dos o más ensayos terapéuticos antidepresivos), sin embargo dicho estudio no fue comparativo y la medición de ideación suicida fue para valorar la respuesta a un fármaco en específico, así como para determinar la prevalencia en este trastorno. En comparación con la población general, en quienes se ha estimado una prevalencia de ideación suicida del 1.1 a 19.8% (40), los pacientes con depresión respondedora a tratamiento presentan una prevalencia de ideación suicida entre 1.1 -2.6 % (41). Llamaría la atención que la prevalencia estimada en la población general es mayor que en pacientes con depresión respondedora a tratamiento, sin embargo en el estudio conducido por Casey y cols, los participantes fueron evaluados desde niveles leves de ideación suicida hasta la presencia de ideación suicida grave. En concordancia con la literatura existente, las pacientes con trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento presentan una mayor carga de enfermedad, complicaciones, costos, años de vida

ajustados por discapacidad, y años vividos con discapacidad (42), factores asociados a una mayor severidad sintomática y por ende de ideación suicida.

La gravedad de la sintomatología depresiva, medida a través de la Escala de Hamilton para Depresión, mostró una mayor puntuación (X = 21.2) de los episodios en pacientes con diagnóstico de depresión resistente en comparación con las pacientes con depresión respondedora (X = 4.23); es importante destacar que la puntuación total fue tomada posterior a la intervención terapéutica farmacológica, por lo cual se confirma nuevamente que estas pacientes respondieron adecuadamente al tratamiento y por tanto fueron bien catalogadas dentro del grupo de trastorno depresivo mayor respondedor a tratamiento.

En cuanto a las hormonas gonadales no se observaron diferencias en la concentración sérica entre los grupos, lo cual va acorde al estudio conducido por Schmidt (62) quien no encontró diferencias significativas entre los niveles basales de FSH, LH, estradiol y testosterona libre en una comparación de un grupo de mujeres perimenopáusicas con un primer episodio depresivo y mujeres sanas. Es importante recalcar que el grupo de pacientes evaluadas por Schmidt se encontraban en otra etapa de la vida fértil de la mujer en comparación a nuestras pacientes quienes estaban en etapa fértil corroborada a través del STRAW.

El papel de los estrógenos y su injerencia en los trastornos del afecto ha sido ampliamente estudiado, se ha encontrado una estrecha relación entre el estradiol y el trastorno disfórico premenstrual, el síndrome premenstrual, el trastorno bipolar, la depresión mayor y la depresión postparto (58). En nuestro estudio encontramos que el estradiol se correlacionó de manera positiva con la presencia de insomnio tardío, suicidio, inhibición psicomotora y ansiedad somática, así como una correlación positiva con la presencia de ideación suicida. La mayoría de los estudios (47,48, 60, 63) encuentran una correlación negativa con las variables antes mencionadas, sin embargo el grupo de Korea del Sur con el Dr. Lee (59) encontró que mujeres postmenopáusicas con trastorno depresivo mayor, las cuales habían recibido terapia de sustitución hormonal con estrógenos a largo plazo aunado a antidepresivos, presentaban prevalencias mayores de ideación suicida que el grupo control quienes únicamente recibieron fármacos antidepresivos. A pesar de que nuestros resultados han sido similares, debemos considerar que el estudio de Korea incluyó únicamente mujeres posmenopáusicas y los niveles de estradiol no fueron cuantificados. Se ha

corroborado que el aumento del estrógeno en la pubertad, coincidiendo con el inicio de los ciclos hormonales, confiere una alteración en la sensibilidad de los neurotransmisores (61), lo cual deriva en mal humor e irritabilidad, confirmando una sensibilidad aumentada a los neurotransmisores.

Al llevar a cabo el análisis de la correlación entre hormonas gonadales y la pertenencia al grupo de depresión resistente o respondedora, la correlación encontrada fue negativa con progesterona, hormona que también se ha visto involucrada en el trastorno depresivo mayor, de igual manera obteniendo una correlación negativa entre los niveles séricos de progesterona y la instauración de síntomas depresivos en mujeres puérperas (67). Es importante destacar que en el presente estudio la hormona medida fue progesterona pero hubiera sido conveniente también cuantificar su metabolito alopregnanolona que es ligando del receptor de GABA y por ello tiene propiedades sedativas e hipnóticas (64), también se ha correlacionado con fatiga y confusión. Asimismo otros estudios (65) han encontrado que en el síndrome premenstrual existe una disminución de la actividad de la 5 alfa reductasa, lo cual se traduce en un enlentecimiento en la conversión de progesterona a alopregnanolona, por ende menor actividad GABAergica, en correlación con los síntomas depresivos. Se han medido niveles plasmáticos de GABA menores en pacientes deprimidos y en mujeres con síndrome disfórico premenstrual en la fase folicular en comparación con sujetos sanos (66). Lo anterior coincide con los hallazgos encontrados en este estudio, ya que los niveles séricos de progesterona se correlacionaron negativamente con la probabilidad de padecer trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento farmacológico. En la búsqueda llevada a cabo para este estudio no se encontraron estudios que midiesen el nivel de progesterona en mujeres con depresión resistente a tratamiento. Es importante destacar que los hallazgos en relación a la progesterona podrían corresponder a trastornos de la fase lútea como en el síndrome disfórico premenstrual, sobre todo considerando la edad de nuestras pacientes. Bajo nuestro conocimiento tampoco se han realizado estudios comparativos entre mujeres con diagnóstico de depresión resistente a tratamiento y depresión respondedora y su relación con los niveles de hormonas gonadales.

LIMITACIONES

El tamaño de muestra reducido resta poder estadístico al estudio, asimismo considerando la probable presencia de síndrome disfórico premenstrual en este grupo de población, consideramos que una limitación es no haber realizado una medición prospectiva de dicha variable.

FORTALEZAS

Todas las pacientes del estudio se reclutaron en edad reproductiva de acuerdo a criterios de STRAW, con lo cual se logró una clasificación consistente del estado ovárico de las pacientes uniformando las edades reproductivas. Asimismo todas las pacientes se encontraban en la fase folicular temprana del ciclo menstrual, el cual en todas fue regular y no se encontraban bajo tratamiento anticonceptivo hormonal, lo cual minimiza las variaciones en los niveles hormonales. En todas las pacientes se cuantificaron niveles séricos de FSH menores a 10 ng/dl lo cual corrobora mediante un método cuantitativo que las pacientes se encontraban en edad reproductiva.

XIII. Conclusiones

Las hormonas gonadales y los trastornos del afecto han sido ampliamente estudiados, sin embargo aún no contamos con datos suficientes para esclarecer una relación precisa entre ambos, en el presente estudio las pacientes con TDR en promedio contaban con mayor edad en comparación con el grupo de TDM, asimismo presentaban una mayor frecuencia de ideación suicida. Referente a los niveles comparativos de hormonas gonadales no encontramos diferencias en la medición sérica entre los grupos, hasta el momento no existen reportes previos de estudios comparativos con medición de niveles de hormonas gonadales en pacientes con TDR y TDM, por lo cual es un campo proclive a continuar la investigación. Consideramos que es importante e un futuro realizar estudios con una n mayor, así como estudios con seguimiento prospectivo, para lograr dilucidar la compleja relación entre las hormonas sexuales en la mujer y su papel en el trastorno depresivo mayor en diferentes etapas de la vida reproductiva.

XIV. Referencias Bibliográficas:

1.Willner, P., Scheel-Krügerb, J., Belzungc, C. (2013). The Neurobiology of depression and antidepressant action. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. Volume 37, Issue 10, Part 1, Pages 2331–2371

2. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/es/

3. Berenzon, S. (2013).Depresión: Estado del conocimiento y la necesidad de políticas públicas y planes de acción en México. Salud Pública Méx Vol. 55 (1): 74-80.

4. González-Pier, E., Gutiérrez-Delgado C., Stevens, G., Barraza-Lloréns, M., Porras-Condey, R., Carvalho, N. (2007). Definición de prioridades para las intervenciones de salud en el Sistema de Protección Social en Salud de México. Salud Publica Mex. 49(Supl 1):S37-S52.

5. Zarrouf, F.A., Artz, S., Griffith, J., Sirbu, C., Kommor, M. (2009). Testosterone and depression: Systematic review and meta-analysis. Journal of Psychiatric Practice Vol. 15 No.4.

6. Pope, H.G., Cohane, G.H., Kanayama, G., Siegel, A.J., Hudson, J.I. (2003). Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized placebo-controlled trial. Journal of Psychosomatic Research, Volume 55, Issue 2, Page 134.

7. McIntyre, R.S., Filteau, M.J., Martin, L., Patry, S., Carvalho, A., Cha, D.S., Barakat, M., Miguelez, M. (2014). Treatment-resistant depression: Definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. Journal of Affective Disorders. 156 1–7.

8. Barden, N. (2004) Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the physiopathology of depression. J Psychiatry Neurosci. 29 (3): 185-193.

9. De Kloet, E.R. (1991) Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. Front Neuroendocrinol. 12:95-164.

10. Joffe, H., Cohen, L.S. (1988). Estrogen, Serotonin and Mood Disturbance: Where is the Therapeutic Bridge?. Biol Psychiatry. 44:798-811.

11. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.

12. OMS. Guía de Bolsillo, Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión, CIE-10. Ginebra: OMS.

13. Ruhé, H.G., van Rooijen, G., Spijker, J., Peeters, F.P., Schene, A.H. (2012). Staging methods fort treatment resistant depression. A systematic review. Journal of Affective Disorders. 137 35-45.

14. Flores, M., Ontiveros, M. (2008). Hormonas gonadales y depresión en la perimenopausia. Revista Colombiana de Psiquiatría, vol. 37, núm. 2, pp. 236-246.

15. Juruena, M.F. Prednisolone suppression test in depression: prospective study of the role of HPA axis dysfunction in treatment resistance. British Journal of Psychiatry (2009) 194, 342-349.

16. Markopoulou, K., Papadopoulos, A., Juruena, M.F., Poon, L., Pariante, C.M., Cleare, A.J. (2009). The ratio of cortisol/DHEA in treatment resistant depression. Psychoneuroendocrinology. 34, 19-26.

17. Medina-Mora, M.E., Borges, G., Lara, M.C., Benjet, C., Blanco, J.J., Fleiz, B.C., Villatoro, V.J., Rojas, G.E., Zambrano, R.J., Casanova, R.L., Aguilar-Gaxiola, S. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados de la encuensta nacional de epidemiología psiquiátrica en México. Salud Mental vol. 26 No. 4, 2003.

18. Lozano, R., Gómez-Dantés, H., Garrido-Latorre, F., Jiménez-Corona, A., Campuzano-Rincón, J.C., Franco-Marina, F. (2013). Salud pública de México, vol. 55 no. 6.

19. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015; 386: 743–800.

20. Reddy, M.S. (2010). Depression: the disorder and the burden. Indian J Psychol Med. 32(1): 1–2.

21. Rush, A.J. (2006). Acute and long term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps a STAR D report. Am. J Psychiatry 163, 1905-1012.

22. Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 23, 56–62.

23. Zhu, G., Yin, Y., Xiao, C.L., Mao, R.J., Shi, B.H., Jie, Y., Wang, Z.W. (2015). Serum DHEAS levels are associated with the development of depression. Psychiatry Research 229, 447-453.

24. Amsterdam, J.D., Maislin, G., Rosenzweig, M., Halbrecht, U. (2015).Gonadotropin (LH and FSH) response after submaximal GnRH stimulation in depressed premenopausal women and healthy controls. Psychoneuroendocrinology Vol. 20, No 3 pp 311-321.

25. Montes-Pérez R. (1995). Las técnicas de unión para medir hormonas. Rev Biomed. 6:33-46.

26. Kumagai, I., Tsumoto, K. (2001)- Antigen-Antibody Binding, Encyclopedia of life sciences, Macmillan Publishers Ltd. Nature Publishing Group/www.els.net.

27. Brantes, S. Current concepts in the diagnosis of perimenopause. Congresos Medwave 2009 Dic;9(11):e4264.

28. Siobán, D. (2012). Executive Summary of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished agenda of Staging Reproductive Aging. J Clin Endocrinol Metab. 97 (4): 1159-1168.

29. Weber, B., Lewicka, S., Deuschle, M., Colla, M., Heuser, I. (2000). Testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone concentrations are elevated in female patients with major depression. Psychoneuroendocrinology Vol. 25 pp. 765-771.

30. McHenry, J., , Carrier, N., Hull, E., Kabbaj, M. (2014). Review: Sex differences in anxiety and depression: Role of testosterone. Frontiers in Neuroendocrinology. 35 42-57.

31. Grambsch, P., Young, E., Meller, W. (2004). Pulsatile luteinizing hormone disruption in depression. Psychoneuroendocrinology Vol.29 825-829.

32. Miller, K.K., Perlis, R.H., Papakostas, G.I., Mischoulon, D., Losifescu, D.V., Brick, D.J., Fava, M. (2009). Low-dose transdermal testosterone augmentation therapy improves depression severity in women. CNS Spectr 14 (12): 688-694.

33. Walf, A., Frye, C.A. (2006). Review and Update of Mechanisms of Estrogen in the Hippocampus an Amygdala for Anxiety and Depression Behavior. Neuropsychopharmacology- 31, 1097-1111.

34. Nemeroff CB. (1996-1997). Augmentation strategies in patients with refractory depression. Depress Anxiety.4:169–181.

35. Gan, Z., Li, Y., Xie, D., Shao, S., Yang, F., Yuan, S…Zhang, Y. (2012).The impact of educational status on the clinical features of major depressive disorder among Chinese women. Journal of Affective Disorders- 136 988–992.

36. McIntyre, RS ., Filteau, M.J., Martin, L., Patry, S., Carvalho, A., Cha, D.S., Barakat, M., Miguelez, M. (2014). Treatment-resistant depression: Definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. Journal of Affective Disorders. 156 1–7.

37. "Trabajo doméstico y de cuidados no remunerado" De la serie: TRANSFORMAR NUESTRO MUNDO. ONU Mujeres 2015.

38. Papakostas, G., Petersen, T., Pava, J., Masson, E., Worthington, J.J. 3rd, Alpert, J.E., Fava, M., Nierenberg, A.A. (2003). Hopelessness and Suicidal Ideation in Outpatients With Treatment Resistant Depression: Prevalence and Impact on Treatment Outcome. J Nerv Ment Dis. 191:444–449.

39. Olin, B., Jayewardene, A.K., Bunker, M., Moreno, F. (2012) Mortality and Suicide Risk in Treatment-Resistant Depression: An Observational Study of the Long Term Impact of Intervention. PLoS ONE 7(10): e48002.

40. Casey, P., Dunn, G., Kelly, B.D., Lehtinen, V., Dalgard, O.S., Dowrick, C., Ayuso-Mateos, J.L. (2008). The prevalence of suicidal ideation in the general population: results from the Outcome of Depression International Network (ODIN) study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 43(4):299-304.

41. Schulberg, H., Lee, P.W., Bruce. M.L., Raue. P.J., Lefever, J.J., Williams, J.W. Jr., Dietrich, A.J., Nutting, P.A. (2005). Suicidal Ideation and Risk Levels Among Primary Care Patients With Uncomplicated Depression. Ann Fam Med. 3:523-528.

42. Greden, JF. (2001).The burden of disease for treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry. 62 Suppl 16:26-31.

43. Willner, P., Scheel-Krüger, J., Belzung, C. (2013).The neurobiology of depression and antidepressant action. Neurosci. Biobehav. Rev.

44. Gilbert, S., Spengler, S., Simons, J.S., Steele, J.D., Lawrie, S.M., Frith, C.D., Burgess, P.W. (2006). Functional Specialization within Rostral Prefrontal Cortex (Area 10): A Meta-analysis. Journal of Cognitive Neuroscience. 18:6, pp. 932–948.

45. Lupien, S.J., McEwen, B.S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. Brain Res Brain Res Rev. 24(1):1-27. Review.

46. Easterbrook, C.C. (1900). Organo-therapeutics in mental disease. BMJ.2:813–823.

47. Zuluaga, M.J., Agrati, D., Pereira, M., Uriarte, N., Fernandez-Guasti, A., Ferreira, A. (2005). Experimental anxiety in the black and white model in cycling, pregnant and lactating rats. Physiol Behav. 84:279–286.

48. Altemus, M., Redwine, L.S., Leong, Y.M., Frye, C.A., Porges, S.W., Carter, C.S. (2001). Responses to laboratory psychosocial stress in postpartum women. Psychosom Med. 63:814–821.

49. Brown-Séquard C.E. (1889).The effects produced on man by subcutaneous injection of a liquid obtained from the testicles of animals. Lancet 137: 105–107.

50. Derntl, B., Windischberger, C., Robinson, S., Kryspin-Exner, I., Gur, R.C., Moser, E., Habel, U. (2009). Amygdala activity to fear and anger in healthy young males is associated with testosterone. Psychoneuroendocrinology. Jun;34(5):687-93.

51. Zhu, Yin, Y., Xiao, C.L., Mao, R.J., Shi, B.H., Jie, Y., Wang, Z.W. (2015). Serum DHEAS levels are associated with the development of depression. Psychiatry Research 229, 447-453.

52. Heuser, I., Deuschle, M., Luppa, P., Schweiger, U., Standhardt, H., Weber, B. (1998). Increased Diurnal Plasma Concentrations of Dehydroepiandrosterone in Depressed Patients. J Clin Endocrinol Metab. 83: 3130–3133.

53. Johnson, M.H., Everitt, B. (2000). Essential Reproduction, fifth ed. Blackwell Science, Oxford.

54. Lehmann, H.E. (1974). Therapy-resistant depressions - a clinical classification. Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol. 7(3):156-63.

55. Fawcett, J., Kravitz, H.M., (1985). Treatment refractory depression. Ed. Schatzberg, A.L., Common Treatment Problems in Depression. American Psychiatric Press, Washington DC.

56. Berlim, M. T., & Turecki, G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: A review of current concepts and methods. (2007). Canadian Journal of Psychiatry- 52, 46-54.

57. Fekadu, A., Wooderson, S., Donaldson, C., Markopoulou, K., Masterson, B., Poon, L., Cleare, A.J. (2009). A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. J Clin Psychiatry. 70(2):177-84.

58. Freeman, E. (2002).Treatment of depression associated with the menstrual cycle: premenstrual dysphoria, postpartum depression, and the perimenopause. Dialogues in Clinical Neuroscience. Vol 4 No. 2 .

59. Lee, J.Y., Park, Y.K., Cho, K.H., Kim, S.M., Choi, Y.S., Kim, D.H., Nam, G.E., Han, K.D., Kim, Y.H. (2016). Suicidal ideation among postmenopausal women on hormone replacement therapy: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V) from 2010 to 2012. Journal of Affective Disorders. 189 214–219.

60. Shors, T., Leuner, B. (2003). Estrogen-mediated effects on depression and memory formation in females. Journal of Affective Disorders. 74 85-96.

61. Steiner, M., Dunn, E., Born, L. (2003). Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. Journal of Affective Disorders. 74 67-83.

62. Schmidt, P.J., Murphy, J.H., Haq, N., Danaceau, M.A., St Clair, L. (2009). Basal plasma hormone levels in depressed perimenopausal women. P*sychoneuroendocrinology*, Volume 27, Issue 8, Pages 907-920.

63. Saunders, K.E., Hawton, K. (2006). Suicidal behaviour and the menstrual cycle. Psychol Med. Jul;36(7):901-12.

64. Epperson, C.N., Wisner, K.L., Yamamoto, B. (1999). Gonadal Steroids in the treatment of mood disorders. Psychosomatic Medicine. 61:676-679.

65. Rapkin, A.J., Morgan, M., Goldman, L., Brann, D.W., Simone, D., Mahesh, V.B. (1997). Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. Obstet Gynecol.90:709−14.

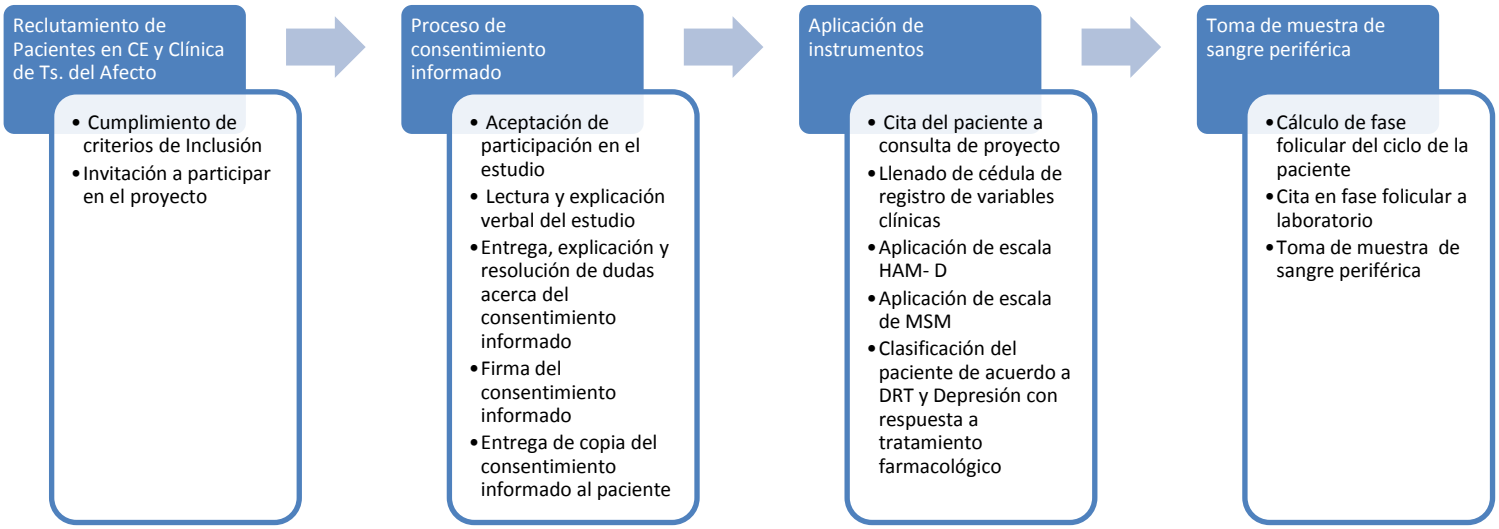
66. Halbreich, U., Petty, F., Yonkers, K., Kramer, G.L., Rush, A.J., Bibi, K.W. (1996). Low plasma gamma-aminobutyric acid levels during the late luteal phase of women with premenstrual dysphoric disorder. Am J Psychiatry. 1996:718–9.

67. Harris, B., Lovett, L., Newcombe, R. G., Read, G. F., Walker, R., Riad-Fahmy, D. (1994). Maternity blues and major endocrine changes: Cardiff puerperal mood and hormone study II. Br. Med. J. 308, 949–953.

68. Lorant, V., Deliège, D., Eaton, W., Robert, A., Philippot, P., Ansseau, M. (2003). Socioeconomic Inequalities in Depression: A Meta-Analysis. Am J Epidemiol. 157:98–112.

XV. Anexos

Diagrama de Flujo de Procedimiento



Cronograma de Actividades

Fases:	R2-1	R2-2	R3-1	R3-2	R4-1
Elaboración del anteproyecto	X				

Elaboración del protocolo final y aprobación por los comités de tesis y ética	X	X			
Captación de pacientes		X	X		
Concentración de datos				X	
Análisis de resultados				X	
Elaboración de informe final y entrega de tesis				X	X

Aprobación Comité de Etica

SALUD

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

Céi INVESTIGACIÓN

2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia Penal"

Ref: CEI/C/014/2016

Abril 11, 2016

Dra. Leonor Almendra Burgos Martínez
Investigador Principal
P r e s e n t e

Por este medio me permito informarle que el Addendum del proyecto titulado: "Diferencias en niveles de hormonas gonadales en mujeres con trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento farmacológico y mujeres con trastorno depresivo mayor con respuesta a tratamiento farmacológico", el cual se llevará a cabo en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, en calzada México-Xochimilco No. 101, Col. San Lorenzo Huipulco, Delegación Tlalpan, 14370, México D. F., ha sido **APROBADO** por el Comité, ya que se considera que cumple con los requisitos éticos y metodológicos establecidos.

Documentos Revisados y Aprobados: Originales del Formato de Addendum del Comité de Ética en Investigación

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
APROBADO

Atentamente,

00973

13 ABR. 2016

Lic. María Teresa López Jiménez
Presidente del Comité de Ética en Investigación

C.c.p. Dr. Héctor Sentes Castellá, Director de Enseñanza y Presidente del Comité de Tesis.-Presente
Dr. Jorge J. González Olvera, Secretario Técnico del Comité de Investigación.-Presente
C.P. Alejandra Tafolla Valdovinos, Unidad Contable de Recursos de Terceros.-Presente

Consentimiento Informado

SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRIA RAMON DE LA FUENTE MUÑIZ

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

"Depresión, Bipolaridad y Depresión Resistente a Tratamiento: estudio multidisciplinario con perspectiva de género."

Por este medio le estamos invitando a participar en la investigación que le hemos descrito previamente, su decisión debe ser voluntaria y en caso de no estar de acuerdo puede manifestarlo sin problema. Además, le pedimos que lea detenidamente la siguiente información antes de decidir si acepta o no participar.

El trastorno bipolar, la depresión y la depresión resistente a tratamiento son padecimientos que pueden originarse por diversas situaciones. Desde el hecho de tener cierta predisposición genética hasta las situaciones que vamos viviendo en la vida, podrían llevarnos a sufrir un problema de este tipo. Incluso el hecho de ser hombre o mujer y el rol que la sociedad nos exige cumplir por serlo, pueden llevar a que presentemos alguno de estos padecimientos o a que los mismos se puedan agravar, o no respondamos fácilmente a los tratamientos. En la vida, podemos estar sometidos a situaciones diferentes por ser mujeres o por ser hombres, y esto puede llevar a que la depresión o bipolaridad se agraven. Incluso algunos estudios han demostrado que las hormonas o el hecho de embarazarse, el periodo después a que nace el bebé o el cambio a la menopausia podrían modificar el curso de nuestra enfermedad. A pesar de que lo anterior parece ser muy claro, no contamos con toda la evidencia científica que apoye el hecho de que el origen o la evolución de la depresión o trastorno bipolar se modifiquen por todas las causas anteriores. Por eso, hemos decidido llevar a cabo este trabajo de investigación.

El propósito de este estudio es investigar si el hecho de ser mujer o ser hombre, o las condiciones a las que estamos expuestos por el hecho de serlo influye en el inicio, curso y respuesta al tratamiento de la depresión o del trastorno bipolar. Para conocer eso estamos invitando a todos los pacientes que tienen depresión, trastorno bipolar o depresión resistente a tratamiento y necesitamos realizarle una serie de preguntas que tienen que ver con la edad de inicio de su padecimiento, el curso que ha tenido, el número y características de los episodios que ha tenido, las condiciones adversas de vida a la que ha estado sometido, sus antecedentes psiquiátricos personales y familiares. En caso de ser mujer la etapa de su ciclo reproductivo en que se encuentra, así como el número de embarazos y partos que ha tenido. También le pediremos que nos llene algunos cuestionarios en relación a su estado de ánimo y su calidad de vida. Además le solicitaremos una muestra sanguínea adicional a la que su médico le solicite, para realizarle estudios hormonales y de genética; y le solicitaremos un ultrasonido de ovario. Nosotros no haremos ninguna modificación de sus tratamientos, eso corresponde a su médico tratante, sin embargo tendremos un registro preciso de lo que usted esté tomando aún cuando se trate de medicamentos que le han indicado por algún otro problema médico.

La entrevista inicial que se le realice para este estudio, no tendrá duración mayor a una hora y la haremos el día que usted venga a su consulta o en cualquier otra fecha que usted prefiera, con la finalidad de que no sea pesado para usted participar en este estudio. De igual manera la muestra que se le tome para este trabajo será el mismo día y con el mismo piquete de los análisis de laboratorio que le solicite su médico.

De esta muestra sanguinea se espera tener dolor minimo y en ocasiones un pequeño moretón, el personal de laboratorio esta capacitado y toma las medidas necesarias para que usted no corra riesgos por esta toma de sangre. Solamente agregaremos 5 mililitros (como una cucharadita de cafe) a lo que le solicite su médico. Se le entregara una hoja adicional en la que usted acepta que se realicen estudio de sus genes, en caso de que usted esté de acuerdo deberá firmarla, pero también puede negarse a esta parte del estudio sin ningun problema. De igual manera podra aceptar que su muestra de sangre sea guardada para estudios posteriores o solicitar que sea desechada inmediatamente (formato adicional: carta de consentimiento informado para el resguardo de muestras biologicas). En el caso del ultrasonido usted debe saber que es un estudio no doloroso, que se concluye en no más de 30 minutos y no conlleva riesgos.

En el caso de que se sienta cansado y ya no desee continuar con la entrevista o los cuestionarios le pedimos que nos lo haga saber y reprogramamos su cita. Los resultados obtenidos de sus estudios de laboratorio se los haremos saber en cuanto contemos con ellos.

Después de esta entrevista inicial tendremos sesiones de evaluacion cada seis meses, y seran de las mismas caracteristicas que comentamos para las anteriores en cuanto a tiempo y preguntas que se le realice, así como cuestionarios que se le apliquen y toma de muestra sanguinea.

El beneficio que puede tener de este estudio es que tendremos un registro más preciso de su estado de salud y que podremos identificar las situaciones que a usted en particular le pueden afectar más y pueden agravar su padecimiento, así como la forma en que responde a los medicamentos. De tal manera que podremos identificar mejor en que tipo de circunstancias debemos ser más precavidos (por ejemplo, si usted es mujer, cuando acaba de nacer su bebé). Estos registros y la toma de sangre especifica para este estudio (pruebas geneticas y hormonales) seran completamente gratis para usted. De igual manera usted contara con sus resultados del perfil hormonal y del ultrasonido ovarico, que igualmente sera gratis para usted. Pero en el caso de que usted necesite otros estudios o ser hospitalizado, de acuerdo a la indicación de su médico tratante, los gastos deberán ser cubiertos por usted. Unicamente los estudios de laboratorio necesarios para el proyecto y las citas relacionadas seran gratuitos para Usted. Tambien sus medicamentos deberan ser comprados por usted.

Numero de identificacion	Firma del participante	Fecha
_____	_____	_____
		DD/MM/AAAA

COPIA FIRMADA

SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRIA RAMON DE LA FUENTE MUÑIZ

Por favor conteste lo siguiente:

¿Estaria usted de acuerdo en que durante el estudio consultemos su expediente para recabar información sobre la evolución de su padecimiento?

Si ☐ No ☐

¿Estaria usted de acuerdo en que la información obtenida en este estudio sea compartida con su médico tratante, con el fin de que su médico esté enterado de los estudios y utilize esta información en su tratamiento y seguimiento?

Si ☐ No ☐

Con su participación usted contribuirá a conocer mejor los factores que influyen en el inicio, curso y pronóstico de la depresión y el trastorno bipolar.

Su participación es completamente voluntaria. En el caso de que no desee participar no se tendrá ningún a consecuencia, su atención seguirá siendo de la misma calidad. Además, si en algún momento usted decide que ya no desea continuar participando, podrá abandonar el estudio sin que eso tenga consecuencias en su atención. Usted continuará siendo paciente de este instituto como cualquier otro, siguiendo los lineamientos de todos los pacientes. Puede sentirse en confianza debido a que toda la información que nos proporcione no podrá ser consultada por nadie más que los investigadores que trabajamos en este proyecto y al momento en que publiquemos los resultados jamás utilizaremos su nombre ni ningún otro dato que pueda revelar su identidad.

Puede usted preguntar a su médico y a los investigadores todo lo que considere necesario antes de acordar su participación en este estudio, así como en cualquier momento durante el curso del mismo. Su médico y los investigadores le informará detalladamente todo lo concerniente a su salud, sus derechos, así como los riesgos y beneficios relacionados con su participación. En caso necesario, y para aclarar cualquier duda, podrá ponerse en contacto con:

Dra. Claudia Becerra Palars Tel: 41605326
Dr. Hiram Ortega Tel: 41605443
En el Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", ubicado en la calzada México-Xochimilco No. 101, colonia San Lorenzo Huipulco, en la delegación Tlalpan. Tercer piso de la torre de Especialidades. En la Clínica de Trastornos Afectivos, de 08:00 a 17:00 horas

COPIA PACIENTE

SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:
"Depresión, Bipolaridad y Depresión Resistente a Tratamiento: estudio multidisciplinario con perspectiva de género."

Yo

_____

El (la) abajo firmante, estoy de acuerdo en participar voluntariamente en este estudio de investigación. Confirmo de esta manera que he leido y entendido toda la información relacionada con este estudio y que el médico ha contestado apropiadamente todas mis preguntas.

Cumplo los requisitos y Sí / No deseo participar en el estudio.

NOMBRE DEL PARTICIPANTE	FIRMA	FECHA Y LUGAR
NOMBRE DEL MÉDICO	FIRMA	FECHA Y LUGAR
TESTIGO DE LA PRESENTACIÓN ORAL	FIRMA	FECHA Y LUGAR
TESTIGO	FIRMA	FECHA Y LUGAR

COPIA PACIENTE