



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

No. de Folio 282.2019

**IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES GENÉTICOS EN PACIENTES CON
TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (TDM) ASOCIADOS A LA RESPUESTA Y
RESISTENCIA AL TRATAMIENTO (TDR)**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:
PSIQUIATRÍA

PRESENTA:
DR. GUSTAVO CELIS ALCALÁ

ASESOR DE TESIS:
DRA. MARTA GEORGINA OCHOA MADRIGAL



Ciudad Universitaria, CD. MX. 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES GENÉTICOS EN PACIENTES CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (TDM) ASOCIADOS A LA RESPUESTA Y RESISTENCIA AL TRATAMIENTO (TDR)

No. de Folio 282.2019

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
SERVICIO DE PSIQUIATRÍA, PSIQUIATRÍA INFANTIL Y DEL ADOLESCENTE, PSICOLOGÍA Y NEUROPSICOLOGÍA

AUTORIZACIONES

DR. PAUL MONDRAGÓN TERÁN
JEFE DE INVESTIGACIÓN
CMN "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE

DR. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CMN "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE

DRA. MARTA GEORGINA OCHOA MADRIGAL
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA Y ASESORA DE TESIS
CMN "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE

DR. GUSTAVO CELIS ALCALÁ
AUTOR DE TESIS
SERVICIO DE PSIQUIATRÍA
CMN "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE

AGRADECIMIENTOS

A los que amo siendo y no siendo, como a Karen, los abuelos, papá y mamá, mis dos hermanos.

A mis profesores, la Dra. Marta Georgina Ochoa Madrigal, el Dr. Francisco Javier Valencia Granados y el Dr. Oscar Meneses Luna por su constante apoyo así como compromiso con una formación integra y efectiva.

A mis amigos y compañeros.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1.- RESUMEN..... | 5 |
| 2.- ABREVIATURAS..... | 7 |
| 3.- INTRODUCCIÓN..... | 8 |
| 4.- ANTECEDENTES..... | 9 |
| 5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 15 |
| 6.- JUSTIFICACIÓN..... | 16 |
| 7.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN..... | 17 |
| 8.- HIPÓTESIS..... | 17 |
| 9.- OBJETIVOS..... | 17 |
| 9.1 Objetivo General..... | 17 |
| 9.2 Objetivos Específicos..... | 17 |
| 10.- METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN..... | 18 |
| 10.1 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO..... | 18 |
| 10.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO..... | 18 |
| 10.3 UNIVERSO DE TRABAJO..... | 18 |
| 10.4 ESQUEMA DE SELECCIÓN..... | 18 |
| 10.4.1 Criterios de inclusión..... | 18 |
| 10.4.2 Criterios de exclusión..... | 19 |
| 10.4.3 Criterios de eliminación..... | 19 |
| 10.5 TIPO DE MUESTREO..... | 19 |
| 10.6 METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA..... | 19 |
| 10.7 DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES..... | 20 |
| 10.8 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS EMPLEADOS..... | 21 |
| 11.- ASPECTOS ÉTICOS..... | 23 |
| 12.- CONFLICTOS DE INTERESES..... | 23 |
| 13.- CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD..... | 23 |
| 14.- PERSPECTIVAS..... | 24 |
| 15.- DIFUSIÓN..... | 24 |
| 16.- RESULTADOS..... | 25 |
| 17.- DISCUSIÓN..... | 34 |
| 18.- CONCLUSIONES..... | 35 |
| 19.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 36 |
| 20.- ANEXOS..... | 43 |

Introducción

La depresión es un trastorno del estado de ánimo común, considerado la primera causa de incapacidad en el siglo XXI y que puede tener respuesta o resistencia al tratamiento farmacológico.

Puede ser vista desde el modelo de una enfermedad genéticamente compleja, lo cual condiciona clínicamente una importante heterogeneidad a la hora de manifestarse y una respuesta diversa a los psicofármacos. Este trastorno psiquiátrico presenta diversas brechas epistemológicas que no han permitido una categorización que refleje el trasfondo biológico de quienes la padecen y la posibilidad de centrar la atención farmacológica. A través de la generación de perfiles clínicos que permitan homogenizar las muestras de estudio se puede tener mayor posibilidad de obtener resultados con mayor significancia estadística en los Estudios de Asociación de Genoma Completo. Existe un perfil clínico diferente entre los pacientes con Trastorno Depresivo Mayor con respuesta a fármacos y aquellos pacientes con Trastorno Depresivo Mayor con resistencia a fármacos.

Hipótesis

H1 Los pacientes con depresión resistente a los antidepresivos convencionales presentan variantes genéticas específicas que contribuyen a la progresión de la enfermedad.

H2 Los pacientes con depresión resistente a los antidepresivos convencionales y los pacientes respondedores a tratamiento presentan las mismas variantes genéticas, y por ende, no es un factor de riesgo.

Objetivo General

En la primera fase de investigación describir el perfil clínico de los pacientes Respondedores y No Respondedores y posteriormente en la segunda fase de investigación comparar el patrón de variantes genéticas en pacientes con depresión resistente a antidepresivos convencionales contra el patrón de pacientes respondedores a tratamientos farmacológicos.

Métodos

Esta investigación se divide en dos fases. El estudio de la primera fase es de un diseño descriptivo. Se analizó la historia clínica psiquiátrica de derechohabientes del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, tomando como muestras 22 pacientes que padecen Trastorno Depresivo Mayor con respuesta al tratamiento (TDM) y 11 pacientes con Trastorno Depresivo Mayor con resistencia al tratamiento (TRD), obteniéndose dos perfiles clínicos diferentes. El estudio de la segunda fase es de un diseño transversal y de correlación, participaran como casos los 11 pacientes con TDR (n=11) junto con un familiar de primer grado sin diagnóstico psiquiátrico y como grupo control se aparearan 11 pacientes TDM. Se tomará una muestra sanguínea de 8mL en tubo de citometría con anticoagulante y se realizará un análisis de exoma completo con el kit de Truseq Exome de Illumina con una profundidad de 500X, obteniéndose polimorfismos de nucleótido simple (SNP) para aplicar en los resultados pruebas de asociación estadística.

Resultados

Analizando la media de distribución y promedio de las características y los factores asociados a la predictibilidad de respuesta a tratamiento farmacológico de los 22 pacientes con TDM respondedores y 11 pacientes con TDM resistente, describimos dos perfiles clínicos diferentes que hemos categorizado como Respondedores y No Respondedores.

Conclusiones

Se pueden describir dos perfiles clínicos diferentes en pacientes deprimidos que son atendidos en el contexto de un Hospital General, agrupándose con base a los diversos factores que han sido utilizados en el ámbito científico para predecir la respuesta al tratamiento farmacológico. Podemos describir una diferencia considerable entre pacientes Respondedores y No Respondedores, lo cual permite homogenizar nuestra muestra y reforzar el criterio de selección para la posterior genotipificación de los pacientes. Con vistas a futuro se realizará un Estudio de Asociación de Genoma Completo que revele la complejidad genética de la depresión.

2.- ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la Salud

DSM – 5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales quinta edición.

BDNF: Brain-derived neurotrophic factor (Factor neurotrófico derivado del cerebro)

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

ISRNS: Inhibidores selectivos de la recaptación de Noradrenalina y Serotonina

ADT: Antidepresivos Tricíclicos

WES: Whole Exome Sequencing (Secuenciación del exoma completo)

GWAS: *Genome-wide association study* (estudio de asociación del genoma completo)

SNPS: single-nucleotide polymorphisms (polimorfismos de nucleótido simple)

TDM: Trastorno Depresivo Mayor

TDR: Trastorno Depresivo Resistente

3.- INTRODUCCIÓN

El Trastorno Depresivo Mayor se caracteriza por una disminución marcada en el estado de ánimo, acompañándose de anhedonia y otros síntomas tanto afectivos como cognitivos clínicamente significativos que generan disfunción en áreas importantes de la vida del paciente (1), son más de 350 millones de personas con este problema a nivel mundial (11), siendo un número considerable y a la alza el de pacientes que no responden clínicamente a los antidepresivos convencionales a pesar de ser usados en dosis y tiempo adecuados. No se ha tenido un modelo biológico completo que explique los síntomas longitudinales y transversales del mismo y aún es más distante cuales son los aspectos genéticos que ayudarían a dilucidar porque es un trastorno crónico y refractario a antidepresivos. La historia moderna de este trastorno desde el punto de vista científico ya ha postulado varias teorías sobre la causalidad de este padecimiento (4) y de cada una de estas teorías se ha intentado información sobre la genética de la depresión (3), conduciéndose hasta el momento un número considerable de meta análisis en busca de variantes genéticas como los polimorfismos de nucleótido simple (SNPs por sus siglas en inglés, single-nucleotide polymorphisms), mediante estudios de asociación de estudio de asociación del genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés, Genome-wide association study), o bien por secuenciación del exoma completo (WES por sus siglas en inglés, Whole Exome Sequencing), en los diferentes modelos biológicos que han intentado explicar las causas primeras de la depresión sin obtener resultados contundentes (6), teniéndose que replantear los métodos de investigación para encontrar asociaciones estadísticamente significativas, postulándose hasta el momento 44 *loci* que podrían tener una asociación relevante en la depresión (69), pero que contribuyen muy poco a tener una arquitectura genética completa, y por ello la depresión puede ser conferida desde el modelo de enfermedad genética compleja (8), se han inferido diferentes mecanismos en la actualidad, los cuales entre si no se desacreditan, lo que sucede es que se relacionan directa e indirectamente, generando una secuencia no lineal de desajustes que llevan a un cuadro sindromático en común.

Hasta el momento se han estudiado mono-aminas, citocinas y el estrés de manera extensa (20), sin enfocarse en otros modelos como la microglia para explicar que causa la depresión y por qué es cada vez mayor el número de paciente resistentes al tratamiento farmacológico (70,71).

También se han identificado los problemas a la hora de intentar generar asociaciones significativas en estas teorías con la depresión (8,9), siendo claro que la heterogeneidad de este padecimiento en las grandes muestras no es favorecedor y el no tener un modelo previo sólido.

En el presente estudio se analizará la información que complementa la arquitectura genética de la depresión, principalmente la de la población Mexicana, centrándonos en aquellos pacientes con depresión resistente a antidepresivos que fueron usados en dosis y tiempo suficientes sin obtener una respuesta clínica favorable y tuvieron que ser sometidos a neurocirugía funcional y estimulación cerebral profunda en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. Sustentamos nuestra muestra poblacional como homogénea y en la cual se plantea que una de las causas primeras de su padecimiento psiquiátrico es teóricamente por una microgliopatía.

4.- ANTECEDENTES

La Organización Mundial de la Salud estima un aproximado de 350 millones de personas con trastornos depresivos, siendo un problema con una prevalencia que varía de 3% en Japón a 16.9% en Estados Unidos de América y con un rango que va de 8 a 12% en el resto de los países, cada uno con diferentes ambientes y factores sociales estresantes, haciendo de este trastorno ampliamente distribuido y con un gran número de factores genéticos una entidad bastante heterogénea (11). Para el año 2020, esta misma organización pronostico a la depresión como primera causa de discapacidad en países en vías de desarrollo, sin embargo en México ya ocupa **el primer lugar de discapacidad para las mujeres y el noveno para los hombres**. INEGI documentó que **34.85 millones** de personas se han sentido deprimidas; de las cuales **14.48 millones eran hombres y 20.37 millones eran mujeres**. También, destaca el hecho que del total de personas que se han sentido deprimidas, únicamente **1.63 millones toman antidepresivos**, mientras que **33.19 millones** no lo hace. Se estima que **9.2%** de la población ha sufrido depresión, que una de cada cinco personas sufrirá depresión antes de los 75 años y que los jóvenes presentan tasas mayores.

La depresión es un trastorno psiquiátrico que causa malestar clínicamente significativo en el estado de ánimo, la conducta y cognición, lo cual conduce a la pérdida de funcionalidad en áreas importantes de la vida, se presenta con diferentes características y especificadores (1) mediante tristeza, anhedonia, problemas con el apetito y sueño, sentimientos de culpa e ideas de muerte, problemas para concentrarse y tomar decisiones, puede manifestarse clínicamente de manera muy heterogénea y asociado a comorbilidades tanto psiquiátricas como médicas, tener diferente respuesta a los tratamientos farmacológicos y un curso clínico con síntomas transversales.

Puede ser de inicio temprano (18-30 años) o inicio tardío (31-70 años), teniéndose mayor interés en la primera debido a que puede manifestarse con más trastornos de la personalidad comórbida y neocriticismo, y menos sucesos vitales estresantes previos al inicio, pero la respuesta al tratamiento no ha sido diferente entre estos grupos (12).

A menudo la depresión tiene un inicio sintomatológico durante la adolescencia, y precisamente un inicio temprano y una historia familiar de depresión se asocian con un curso crónico y más severo (13)

En qué momento inicio de la depresión y su trayectoria nos pueden sugerir que tanto riesgo genético está presente. El mejor ejemplo se puede ver en el modelo de 3 clases de trayectorias encontradas por el grupo de trabajo de Frances Rice, de reciente publicación, esta investigación original expone la identificación de 3 clases de trayectorias: persistentemente bajo (73.7%), inicio en la adolescencia tardía 17.3% e inicio en la adolescencia temprana 9%. La clase de inicio en la adolescencia tardía fue asociada con riesgo genético para depresión únicamente, para depresión se obtuvo un razón de momios (OR, por sus siglas en inglés *odds ratio*) de 1.27, IC_{95%} (intervalo de confianza) de 1.09-1.48y una $p < 0.003$; mientras que la clase de inicio en la adolescencia temprana presentaba un riesgo genético asociado para depresión de un OR=1.24, IC_{95%}=1.06-1.46 y una $p < 0.007$; pero adicionalmente asociación a riesgo de trastornos del neurodesarrollo como esquizofrenia con un OR=1.22, TDHA con OR de 1.32 y algunas características del neurodesarrollo como dificultades del lenguaje con OR=1.31 y dificultades en la comunicación social con un OR=0.68. Los pacientes con un inicio temprano de la depresión tienen un menor número de factores estresantes externos que pudieran justificar los cambios transcripcionales o epigenéticos (14).

No se puede dejar pasar de lado el hecho de la mayor prevalencia e incidencia de depresión en mujeres, siendo de dos a tres veces más común que en hombres. Las mujeres también desarrollan

demencia, ansiedad, estrés postraumático y ataques de pánico con mayor frecuencia que hombres (15). Estudios preclínicos sobre la diferencia de sexo se concentran en tres principales temas, que son la presentación del trastorno, endofenotipo y respuesta al tratamiento antidepressivo. Los estudios clínicos no pueden perder de vista dichas diferencias ya que podrían estar significativamente relacionadas con la etiopatogenia de la depresión (16).

Esta forma de dividir a la depresión según su inicio es bastante importante ya que un déficit ocurrido en el desarrollo temprano puede dar pie al inicio de una cascada de déficits más complejos en diferentes regiones del cerebro maduro e interactuar a través del tiempo (17). En los enfoques recientes que se está teniendo de los trastornos mentales un concepto clave es el endofenotipo, conceptualizado como la posición media entre las contribuciones genéticas al constructo del trastorno y las manifestaciones clínicas de este (18)

Se precisa tener mayor conocimiento de las bases biológicas de la depresión para el desarrollo de clasificaciones nuevas con un impacto traslacional, por ello el Instituto Nacional de Salud Mental en su proyecto de Criterios de Dominios de Investigación (por sus siglas en inglés *RDoC*), se enfoca en desarrollar un sistema de clasificación para la psicopatología basada en dimensiones de neurobiología y comportamiento observable (19).

Se han postulado varias teorías sobre la causalidad de la depresión, siendo las mejor conocidas la de “monoaminas”, “citocinas” e “inducida por estrés” (hiperactividad de eje hipotálamo-pituitaria-adrenales y teoría de estrés) así como modelos que incluyen los fenómenos de alteración en la plasticidad neuronal de cerebro, neurogenesis o disincronia del ritmo circadiano, siendo posible desde los últimos 25 años estudiar los factores genéticos con diferentes enfoques metodológicos, ya sea mediante análisis de genes candidatos, análisis de asociación de genoma completo y secuenciación de genoma completo (6).

De estos mecanismos neurobiológicos subyacentes de los trastornos depresivos, más de 100 genes candidatos han sido analizados para identificar posible asociación entre sus alelos y el riesgo de inicio de depresión o sus síntomas, pero los resultados son controversiales.

Si bien en los últimos años mediante el método de WES o GWAS, se ha tenido hallazgos significativos sobre las vías biológicas involucradas en la susceptibilidad a trastornos psiquiátricos tan importantes como la esquizofrenia y el trastorno bipolar, no se ha tenido el mismo éxito con los trastornos depresivos (6, 20).

En la colección del consorcio de genómica psiquiátrica de la Base de datos de genotipo y fenotipo (dbGaP, por sus siglas en inglés) perteneciente a el Centro Nacional de Información de Biotecnología (NCBI, por sus siglas en inglés) no se tiene aún bases de datos con relación a Estudios de Asociación de Genoma Completo para Depresión resguardadas, posiblemente porque los primeros estudios no han sido alentadores, cinco de los más grandes WES y/o GWAS para Depresión ya publicados, cada uno haciendo utilización de muestras de control, dieron resultados negativos para la asociación a depresión, ninguno de estos estudios identifico variantes que lograran tener una significancia considerable para archivar en el genoma, y tomados en conjunto los resultados de estos estudios se ha inferido que las variantes genéticas individuales hacen contribuciones muy pequeñas a la etiología de la depresión (21,22,23,24,25)

Este tipo de resultados se mantuvo constante en el año 2010, pues uno de los estudios más destacados hasta esa fecha en la búsqueda de polimorfismos de nucleótido único no encontró

variantes importantes o con relevancia significativa para explicar la etiología de la depresión. El estudio de asociaciones de genoma completo conducido por el Dr. NR Wray y su grupo, llamado MDD2000+ en el cual se tuvo una muestra de 2431 casos de depresión vs 3673 controles no se encontraron SNPs relevantes, concluyéndose que sus resultados implican que las variantes comunes de efecto intermedio o grande no tienen efectos principales en la arquitectura genética de la depresión (28)

Se puede desglosar de la siguiente manera lo que ya sabemos sobre la genética de la depresión, iniciando por la primera teoría históricamente conocida, la de monoaminas, en la cual se destaca el importante rol del desbalance e insuficiencia de la serotonina, noradrenalina y dopamina a partir de su síntesis, transporte vesicular o función sobre sus receptores correspondientes podría generar una neurotransmisión inadecuada y con ello desarrollarse depresión (29) podemos notar que el primer estudio genético por supuesto se concentró en identificar y analizar polimorfismos en genes asociados a estas vías, siendo amplio el número de genes candidatos, en particular genes de los receptores de dopamina (*DRD3*, *DRD4*) y serotonina (*HTR1A*, *HTR2A*, *HTR1B*, *HTR2C*); genes para Noradrenalina (*SLC6A2*) y Dopamina (*SCL6A3*); genes para la enzima monoaminoxidasa A (*MAOA*), Tirosin Hidroxilasa (*TH*) Triptofano Hidroxilasa 1 (*TPH1*) y Catecol-O-Metil Transferasa (*COMT*) o la Proteína presináptica de Citomatrix Piccolo (*PCLO*). Para cada uno de estos genes se han identificado variantes polimórficas asociadas con mutaciones puntuales o polimorfismos repetidos en tándem, teniéndose mayormente a través de los diferentes estudios resultados no concluyentes.

Uno de los primeros meta- análisis a larga escala sobre los genes involucrados en la teoría de monoaminas y el inicio de depresión fue conducido por López-León y colaboradores en el año 2008, el análisis final se concentró en 20 polimorfismos de 18 genes. Este estudio concluyó que de todos estos genes únicamente era estadísticamente confiable la asociación con relación a *SLC6A4* y *SLC6A3* (30).

Posteriormente la mayoría de estudios se centraron en analizar *SLC6A4* (previamente conocido como SERT), el cual codifica el transportador de serotonina que es responsable de la recaptura de esta monoamina desde la hendidura sináptica hacia la neurona presináptica manteniendo adecuados niveles de 5-HTT.

En la región promotora de *SLC6A4*, un polimorfismo puede tener asociación con la disponibilidad (alelo largo L) o ausencia (alelo corto S) del fragmento 44bp (31). Logrando demostrarse con estudios *in vitro* que el alelo S se asocia a baja expresión de mRNA del gen *SCL6A4* y baja expresión del transportador de serotonina, en consecuencia teniendo menor habilidad para la recapturación de serotonina comparado con el alelo L (32)

Hu y colaboradores, en el año 2006 evidenciaron el polimorfismo rs25531 (A/G) (33) y en 2008 otro SNP rs25532 (C/T) localizado en la región promotora de 5-HTTLPR (34). Ambas variantes cambian la actividad del gen *5-HTTLPR*, provocando desregulación de la vía serotoninérgica y predisponiendo a depresión y otros trastornos psiquiátricos. Estos polimorfismos también tienen relación directa con la efectividad de *ADT*, *ISRS* e *ISRNS*, lo cual ha sido estudiado en población mexicana.

Parte importante de la investigación que se ha llevado a nivel nacional, ha sido desarrollada en el Centro Médico Nacional "20 de noviembre", lográndose este avance desde el año 2016 cuando se adquirió el secuenciador IONS5, mediante tesis de maestría se evidenció mediante secuenciación masiva entre 6 a 15 alteraciones en los genes que codifican el Factor Neurotrófico Derivado de Cerebro, la Enzima Metiltetrahidrofolato Reductasa y la Monoaminoxidasa A.

Otra de las tesis para adquirir grado de Maestro en Ciencias pasó en manifiesto la Asociación de polimorfismos en el gen de transportador de Serotonina en pacientes con Depresión Mayor en población mestizo mexicana, teniendo como objeto de estudio 3 genotipos, el genotipo del estado heterocigoto (S/L), el genotipo homocigoto mutado (S/S) y el homocigoto silvestre (L/L), buscando como la eficiencia transcripcional tanto del alelo corto como del largo del *5-HTTLPR* con respecto al polimorfismo rs25531 y rs6355 se puede ver alterada, sin embargo los hallazgos no alcanzaron una significancia estadística importante.

Lo anterior puede ser atribuible a que la estructura de *SLC6A4* es complicada (35).

López-León y junto con sus coautores, también pusieron en evidencia el riesgo elevado de depresión en portadores del alelo S (30) encontrándose en el último meta-análisis resultado de 23 estudios originales que el alelo S puede elevar el riesgo de depresión hasta 1.14, sin embargo, el elevado nivel de heterogeneidad de los datos incluidos en este meta-análisis debe de resaltar, pues en todos los modelos de análisis, el valor de p asociado no alcanza el 0.05 posiblemente por la inclusión de estudios con diferente tamaño de muestra, incluso menor a 50 personas, dejando en duda la validez del riesgo atribuible a *SCL6A4*(36). También se ha demostrado que no existe asociación en portadores de otros alelos (37).

Otra teoría que sigue teniendo rigor científico y trascendencia ya que podría explicar el aumento en la prevalencia de depresión es la del Estrés, en la cual se establece que el estrés crónico o eventos altamente estresantes durante la infancia son predictores de depresión.

Se tiene una gran cohorte de genes involucrados en el funcionamiento normal del eje hipotálamo – pituitaria – adrenales, pero solo algunos han sido investigados activamente, principalmente aquellos encargados de la codificación del cortisol y otras hormonas secretadas durante el estrés con sus respectivos receptores. Algunas variantes polimórficas de estos genes fueron analizadas en estudios de casos y controles, enfocándose en genes de codifican el Receptor de Glucocorticoides (GR; NR3C1) y el Receptor de Mineralocorticoides (MCR; NR3C2) (38). También se intentó establecer asociación con genes para *CRH1* y *CRH2*, encargados de la codificación de los Receptores de la Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH). Lui y colaboradores reportaron asociaciones entre depresión y el SNP rs242939 en el gen *CRH1* (39), El grupo de Szczepankiewicz lo hizo con el SNP rs4076452 y rs16940655 (40), y finalmente Xiao y coautores, reportaron asociación del polimorfismo rs242939 en el gen *CRHR1* en la depresión recurrente (41) pero estas asociaciones también fueron incluidas en el meta-análisis de Lopez-León (30) así como en el de Gratt y colaboradores(42), sin encontrar alguna asociación entre depresión y los polimorfismo en estos genes involucrados en la función y regulación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenales.

Finalmente respecto a la perturbación en la neurogenesis debido al decremento del Factor Neurotrófico Derivado de Cerebro y su papel en la depresión, la investigación de Chen y su grupo de trabajo se interesó en ello y reportaron el polimorfismo rs6265 (G196A), descrito en el gen *BDNF* y asociado con una sustitución de metionina (Met) con valina (Val) en el codón 66 (Val66Met). Se ha demostrado que el alelo Met causa perturbación en la maduración de la proteína y un decremento de la actividad de *BDNF* (43).

A partir de ahí otros grupos, como el de Schumacher, Ribeiro y Fielingsdorf describieron esta asociación entre el polimorfismo Val66Met en el gen de *BDNF* con la depresión (44, 45,46) pero cabe mencionar que Fielingsdorf proponía que el alelo Met en homocigotos era el que incrementaba el riesgo de depresión mientras que Ribeiro definía al alelo Val como el que lo hacía. Estas

inconsistencias motivaron a la realización de un meta-análisis que combinó los resultados de 14 estudios originales y este análisis no confirmó que existiera asociación entre las variantes polimórficas del gen *BDNF* mencionadas y la depresión (47).

En asociación en la etiopatogenia de la depresión pero también propuesta de manera independiente, la teoría de las citosinas ha tenido investigación importante, ahora es bien sabido que el cerebro no es un sitio "inmuno-privilegiado" y que células del sistema inmune periférico y sus productos de defensa como las citosinas pueden atravesar la barrera hematoencefálica generando neuroinflamación, pues bien, incluso las citosinas y sus receptores pueden ser producidos en el sistema nervioso central como en astrocitos, microglia y en algunos casos neuronas (48) ya que estas moléculas participan en procesos tan importantes como el desarrollo neuronal, plasticidad, sinaptogénesis y reparación tisular.

La teoría de las citosinas declara hipotéticamente una comunicación bidireccional entre el sistema inmune y el sistema nervioso central, siendo esto estudiado desde los años 90s a la fecha y de acuerdo al modelo general la depresión puede ser vista como una enfermedad psiconeuroinmunológica en la cual la activación periférica del sistema inmune y la liberación de citosinas puede causar varios cambios conductuales, neuroendocrinos y neurobioquímicos (49).

Estresores psicosociales u otros estímulos capaces generar una respuesta inmune mediante la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B) el principal factor de transcripción envuelto en el inicio de dicha respuesta lleva a la producción de citosinas, a saber y entre las más estudiadas: Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 2 (IL-2), Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 12 (IL-12), Interferón gamma (IFN- γ) y Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α), durante esta respuesta también se puede evidenciar la producción de citosinas antiinflamatorias como Interleucina 4 (IL-4), Interleucina 10 (IL-10), Interleucina 13 (IL-13), la Interleucina 8 (IL-8); las cuales pueden ser anti o proinflamatoria dependiendo su concentración (50,51).

En lo que respecta a la regulación de la inflamación, el nervio vago tiene un papel importante en la regulación a la baja, es un reflejo neuronal que involucra aferencia, integración central y eferencia (52) teniéndose como resultado la estimulación de una vía colinérgica anti-inflamatoria en la cual mediante activación de la subunidad alfa 7 del receptor nicotínico/acetilcolínico en monocitos y macrófagos logra reducir la producción de TNF- α , IL-1b e IL-6, pero no de IL-10 (53,54).

Entender el rol que tiene la inflamación es esencial, ya que este componente puede ser predisponente, precipitante y perpetuante de la depresión, por lo tanto podemos observar su involucro en diferentes niveles del constructo de un modelo fisiopatológico ampliado de este trastorno. Se ha evidenciado de manera extensa el papel de las citosinas pro inflamatorias IL-1b, IL-2, IL-6, TNF- α y otros marcadores inflamatorios como PCR y PGE-2 en pacientes con depresión (55).

Un estado inflamatorio puede ser desencadenado por adversidad en una edad temprana, estresores crónicos o eventos de gran magnitud pueden conferir mayor susceptibilidad a una serie heterogénea de problemas emocionales y/o físicos a lo largo de la vida (56).

La adversidad en una edad temprana amplifica la posibilidad de que la vía de traducción de la inflamación periférica afecte la vía de traducción de circuitos neuronales cortico/amigdalinos y cortico/ganglios basales, involucrados en los procesos relacionados con la amenaza, recompensa y control cognitivo (57). Por ejemplo, existe una sensibilización de las células que inician y mantienen la inflamación por maltrato infantil, en estos niños se puede encontrar niveles altos de biomarcadores de inflamación como PCR e IL 6 que persisten hasta la adultez. (58,59).

El problema no solo puede ser acarreado desde la infancia, también estresores psicosociales agudos u otros estímulos capaces generar una respuesta inmune mediante la activación del factor NF-kB que conlleva a la producción de citocinas pro-inflamatorias IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, INF- γ y TNF-a, durante esta respuesta también se puede evidenciar la producción de citocinas anti-inflamatorias como IL-4, IL-10, IL-13 e IL-8 (60,61).

Considerables polimorfismos de nucleótido único de la IL-1b se han reportado, este puede ser localizado en el *locus* 2q14.1 y se tiene dos asociaciones con la depresión rs1143627 y rs16944, incluso ha sido posible estudiarse una asociación positiva al tratamiento con algunos antidepresivos en pacientes portadores de rs16944 y depresión (62,63). Precisamente el grupo de Borkowska y colaboradores, son quienes también establecen que existe una asociación positiva entre rs1143627 y el inicio de depresión, sin embargo el trabajo de Yu y colaboradores, no confirman esta asociación (64) y el grupo de Hwang y colaboradores, no encontraron una asociación considerable con respecto al rs16944 (65).

Otras de las interleucinas estudiada es IL-6, cuya transcripción puede localizarse en *locus* 7p15.3, se ha reportado el polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) en la región promotora de este gen el cual puede influenciar la expresión tanto de mRNA y los niveles de proteína; sin embargo también podemos encontrar estudios que no encuentra una asociación significativa entre IL-6 y depresión (66).

Con respecto a otras teorías menos difundidas que podría explicar el origen de la depresión tenemos a la teoría del ritmo circadiano, en la cual genes encargados de codificar proteínas clave para el buen funcionamiento del ciclo circadiano tales como BMAL1, CLOCK, NPAS2, PER3, CRY1 y TIMELESS aún no han sido confirmada su asociación mediante meta-análisis (67).

A diferencia de estos estudios, también existen genes con variantes polimórficas asociados a la depresión de acuerdo a los resultados encontrados en meta-análisis, sin embargo estos genes candidatos han sido discutidos en términos de la teoría monoaminérgica o bien, la postulada teoría vascular, en la cual están asociaciones entre depresión y variantes polimórficas entre el gen de Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA), apoproteína E (APOE) y al Reductasa de Metilenotetrahidrofolato (MTHFR) en la cual el mecanismo de inicio de la depresión son perturbaciones en la vasculatura cerebral (68). En realidad es limitado nuestro conocimiento sobre la depresión debido a la postulación de múltiples teorías y los resultados conflictivos encontrados con respecto a cada una de ellas.

Hasta ahora los estudios por medio de WES y/o GWAS realizados han usado amplios conjuntos de muestras, incluyendo cientos de pacientes con diferentes formas de depresión y por ellos los meta-análisis realizados han fracasado en identificar algún *locus* responsable de la predisposición a la depresión. Sin embargo en el año 2018, Wray y colaboradores, replantearon su metodología y pudieron identificar mediante análisis de asociación de genoma completo 44 *locus* independientes con significancia estadística que refina la arquitectura genética de este padecimiento (69).

Podemos identificar tres problemas centrales que no permiten tener resultados contundentes a la hora de estudiar a la depresión, primero la etiología multifactorial -evidentemente la existencia de factores de riesgo genéticos y no genéticos-, segundo, el tamaño de muestra -con las dificultades que representa establecer el diagnóstico de depresión, resaltando trascendentalmente el factor subjetividad; y tercero y muy ligado a esto último, la heterogeneidad (9).

Existen varias razones por las cuales es difícil identificar *locus* para los trastornos depresivos, una de ellas es que son demasiados y únicamente con un efecto pequeño (70). La predisposición a un

trastorno depresivo está determinada por la acción e interacción coordinada de muchos genes con diversos factores ambientales (71). Por ello se concluye que la depresión es predominantemente poligénica y cada variante genética asociada está haciendo una contribución diminuta al riesgo.

El modelo multifactorial poligénica asume que cada caso de depresión va a tener un conjunto único (y proporción) de factores genéticos y no genéticos. También se va a tener diferentes fuentes de heterogeneidad, como los errores diagnósticos, la falta de información sobre genotipo-fenotipo o variables tan comunes como sexo, edad, inicio de la depresión, recurrencia y curso longitudinal, el patrón sintomatológico, comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos o enfermedades médicas, factores estresantes y respuesta a tratamiento (9).

5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No se dispone de bases de datos que tengan categorizados a los pacientes según su perfil clínico y esto dificulta el proceso de selección de una muestra representativa. No ha sido posible exponer de manera fija y contundente la arquitectura genética de la depresión debido a que la mayoría de los estudios de análisis de genoma hasta ahora realizados han identificado variantes genéticas, las cuales al realizar el análisis estadístico han tenido resultados mixtos, contradictorios o sin significancia estadística suficiente, llegándose a la conclusión de que es esta una enfermedad genéticamente compleja y que la heterogeneidad de las muestras es un problema a resolver, dentro de los antecedentes también se llega a reiterar la importancia de no contar con un modelo teórico de las causas biológicas de la depresión antes de la realización de estos estudios.

Existe la tendencia a determinar los endofenotipos de la depresión, campo que ha tenido apertura desde el advenimiento de retos farmacológicos, con ello se ha tenido el desarrollo de diferentes teorías que debido a su popularidad y aceptación han mantenido su vigencia sin permitir un avance en la búsqueda de las causas primeras de la depresión y plantearnos nuevos blancos terapéuticos o mejor aún estrategias preventivas.

Se ha propuesto que los futuros protocolos de investigación en psiquiatría, al momento de elegir una muestra poblacional sea mediante Criterios de Dominio De Investigación (RDoC) y no mediante los criterios operacionales de los manuales estadísticos, sin embargo se carece de suficiente información sobre las causas biológicas de la depresión, una teoría extendida o unificadora de este padecimiento sobre la cual trabajar y correspondientemente las variantes genéticas implicadas.

Por lo que en el presente estudio se requiere establecer el perfil clínico de los pacientes Respondedores y No respondedores, para realizar estudio de asociación de genoma completo y esto complementa la arquitectura genética de la depresión, principalmente la de la población Mexicana, centrándonos en aquellos pacientes con depresión no respondedores a antidepresivos, los cuales fueron usados en dosis y tiempo suficientes sin obtener una respuesta clínica favorable, por lo que tuvieron que ser sometidos a neurocirugía funcional y estimulación cerebral profunda; aunado a lo anterior saber qué diferencias genéticas existe en cuanto al grupo de pacientes respondedores a tratamiento tratados en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

6.- JUSTIFICACIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud desde el año 2020 la depresión es la principal causa de incapacidad y sin un mecanismo biológico de causalidad plausible no se puede tener desarrollo de nuevos blancos terapéuticos o mejor aún, estrategias preventivas efectivas. Se precisa conocer más sobre la depresión en su forma “esencial” y la relación que tiene esta condición con la Microglia.

La muestra poblacional presentada en este protocolo de investigación nos permite tener más probabilidad de encontrar polimorfismos de un solo nucleótido debido a que ha sido ampliamente estudiada y por las características y curso clínico de su depresión de tipo refractaria la sustentamos como una muestra poblacional homogénea susceptible a tener variables genéticas involucradas en la causalidad de su padecimiento y que bien, se podrían corresponder con el modelo de la depresión como microgliopatía.

Podemos aportar información a la arquitectura genética de esta enfermedad compleja, favoreciendo el desarrollo de Criterios de Dominio de Investigación en sitios ajenos a la generación, almacenamiento, liberación, acción y recaptura de la serotonina, noradrenalina y dopamina.

De la investigación farmacogenómica no solamente podemos obtener información del mecanismo de acción y el sistema en el cual actúa un medicamento, sino de los subsistemas involucrados en la diana farmacológica y aquellos otros que actúan paralelamente en diferente proporción de manera no jerárquica y plantearnos objetivos secundarios que den paso a dilucidar los mecanismos que subyacen a la propia enfermedad.

Ya ha sido estudiado con una extensión considerable la presencia de variantes genéticas promotores de alteraciones en la función del SERT y diferentes receptores de la serotonina, explicando en un porcentaje no despreciable la resistencia a antidepresivos, sin embargo queda aún sin cobertura el descubrir si estas variantes actúan de manera aislada o en conjunto con las pertenecientes a otros sistemas involucrados en la regulación del afecto, la conducta o la cognición, ya también contándose con estudios dirigidos a encontrar alteraciones en las citocinas, el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales y otros modelos biológicos aislados, pero ninguno que hable de la importancia de la microglia, su papel en la génesis y perpetuación de la depresión y posible causa de resistencia a los antidepresivos convencionales.

Aproximarnos a un sistema que gobierne o anteceda al resto de los mecanismos patogénicos ya conocidos abre paso a buscar soluciones nucleares y no marginales a la hora de tratar los Trastornos psiquiátricos.

7.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe un perfil clínico diferente entre los pacientes con Trastorno Depresivo Mayor Respondedores y No respondedores, y de ser así, este puede ser explicado genéticamente?

8.- HIPÓTESIS

H1 Los pacientes con depresión resistente a los antidepresivos convencionales presentan variantes genéticas específicas que contribuyen a la progresión de la enfermedad.

H2 Los pacientes con depresión resistente a los antidepresivos convencionales y los pacientes respondedores a tratamiento presentan las mismas variantes genéticas, y por ende, no es un factor de riesgo.

9.- OBJETIVOS

9.1 Objetivo General

En la primera fase de investigación describir el perfil clínico de los pacientes Respondedores y No Respondedores y posteriormente en la segunda fase de investigación comparar el patrón de variantes genéticas en pacientes con depresión resistente a antidepresivos convencionales contra el patrón de pacientes respondedores a tratamientos farmacológicos.

9.2 Objetivos Específicos

1. Identificar las variantes genéticas mediante el estudio de asociación de exoma completo en pacientes con depresión resistente a antidepresivos convencionales.
2. Identificar las variantes genéticas mediante el estudio de asociación de exoma completo en pacientes respondedores a tratamientos farmacológicos.
3. Asociar las variantes genéticas que distinguen a los pacientes con depresión y una no respuesta a tratamientos farmacológicos convencionales.

10.1 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

- Primer Fase: Retrospectivo y descriptivo
- Segunda Fase: Trasversal y de correlación.

10.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” con Depresión Resistente y tratados con Estimulación Cerebral Profunda y como grupo control, pacientes con depresión respondedores a tratamiento farmacológico convencional.

10.3 UNIVERSO DE TRABAJO

Población de pacientes que reunieron los criterios de inclusión requeridos por el servicio de psiquiatría y neurocirugía y que fueron sometidos a estimulación cerebral profunda y con respuesta a tratamiento farmacológico dentro del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE.

10.4 ESQUEMA DE SELECCIÓN

10.4.1 Criterios de inclusión

1. Grupo de pacientes con depresión no respondedores:

- Hombres y mujeres.
- Mayores de 18 años y menores de 70 años.
- Con impresión diagnóstica de Trastorno Depresivo Recurrente según criterio DSM-IV
- Historia de fracaso en el manejo médico con antidepresivos de tipo ISRS, ISRNS, ADT en dosis y tiempo adecuados
- Facultados para presentar evaluaciones psiquiátricas a través de entrevistas estructuradas y Clinimetría
- Post operados de DBS en Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”
- Actualmente en control de comorbilidades médicas
- Sin toxicomanías o uso de sustancias nocivas a la salud

2. Grupo de pacientes repondedores a tratamiento farmacológico convencional:

- Hombres y mujeres.
- Mayores de 18 años y menores de 70 años.
- Con impresión diagnóstica de Trastorno Depresivo Recurrente según criterio DSM-IV
- Historia de manejo médico con antidepresivos de tipo ISRS, ISRNS, ADT en dosis y tiempo adecuados
- Facultados para presentar evaluaciones psiquiátricas a través de entrevistas estructuradas y Clinimetría
- Actualmente en control de comorbilidades médicas
- Sin toxicomanías o uso de sustancias nocivas a la salud

10.4.2 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión se aplicarán en ambos grupos:

- Depresión por causas médicas
- Depresión por causas medicamentosas
- Depresión con características psicóticas
- Depresión Bipolar
- Esquizofrenia
- Discapacidad intelectual por cualquier causa
- Problemas en la comprensión y emisión de lenguaje verbal

Muestras o información insuficiente para un adecuado análisis.

10.4.3 Criterios de eliminación

Los criterios de eliminación se aplicarán en ambos grupos:

- Deseo de no continuar en el estudio.
- Muestras o información insuficiente para un adecuado análisis.

10.5 TIPO DE MUESTREO

Muestra por conveniencia, teniéndose una muestra cautiva de 11 pacientes evaluados y diagnosticados con Trastorno Depresivo Resistente a Tratamiento Farmacológico y sometidos a Neurocirugía Funcional. Mientras que, como grupo control se parearan 22 pacientes con Trastorno Depresivo con respuesta al Tratamiento Farmacológico

10.6 METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizará por conveniencia debido a que se estudiará toda la población cautiva de 11 pacientes evaluados y diagnosticados con Trastorno Depresivo Resistente a Tratamiento Farmacológico y sometidos a Neurocirugía Funcional. Mientras que, como grupo control se parearan 22 pacientes con Trastorno Depresivo con respuesta al Tratamiento Farmacológico.

10.7 DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

| Variable | Definición | Categoría | Unidad de medida |
|------------------------------|---|---------------------------------|--|
| Variantes genéticas | Variación en la secuencia de un lugar determinado del ADN entre los individuos de una población | Independiente | Presente o ausente. |
| Depresión | Trastorno mental caracterizado por la disminución marcada y mayor a 2 semanas del estado de ánimo, con anhedonia acompañada de otros síntomas afectivos, conductuales y cognitivos clínicamente significativos que generan la disfunción del individuo en áreas importantes de la vida. | Continua | Presente o ausente |
| Resistencia a Antidepresivos | Falta de respuesta clínica a el uso de dos antidepresivos en dosis correcta y un periodo de por lo menos 6 semanas de uso ininterrumpido. | Cualitativa discreta | Dosis y tiempo adecuados |
| Escala de Hamilton | Instrumento de evaluación de 17 ítems que sirve para valorar la gravedad de los pacientes con depresión. | Cuantitativa discreta | La puntuación total va de 0 a 52. Encontrándose las siguientes calificaciones según lo obtenido: No deprimido: 0-7 Depresión ligera/menor: 8-13 Depresión moderada: 14-18 Depresión severa: 19-22 Depresión muy severa: >23 |
| Edad | Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento | Cuantitativa, discreta | Años (18-70 años) |
| Sexo | Condición orgánica, masculina o femenina, de las personas. | Cualitativa, nominal dicotómica | Masculino/Femenino |

10.8 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS EMPLEADOS

Con la aceptación de los Comités de Ética, Investigación y Bioseguridad institucionales, se invitará e incluirá a pacientes de acuerdo a los criterios de selección.

Previa firma del consentimiento de informado, se incluirá a pacientes con depresión resistente, sometidos a Neurocirugía Funcional en este Centro Médico Nacional, familiares de primer grado de dichos pacientes y personas no relacionadas parenteralmente sin enfermedades médicas o trastornos psiquiátricos. Los pacientes serán escogidos en apego a los criterios del Servicio de Psiquiatría, sin modificar los procedimientos de rutina que se realizan en este servicio.

Una vez firmado el consentimiento informado se procederá a agendar a los sujetos de estudio para realizar una entrevista estructurada con historia clínica, aplicación clinimétrica de Escala de Hamilton y toma de muestra sanguínea.

El análisis de variantes genéticas realizado por exoma completo se realizará de la siguiente forma:

Procedimiento para la toma de muestra sanguínea

Se realizará asepsia de la región con torundas alcoholadas, se aplicará un torniquete con ligadura de látex en el tercio distal del brazo seleccionado, se puncionará con aguja Vacutainer (BD Biosciences, NJ, USA) 0.8 x 38 en la vena mediana preferentemente, se extraerán dos tubos de 5 mL con anticoagulante EDTA de sangre por presión negativa.

Análisis molecular

Formación de acervo de muestras

La sangre con anticoagulante será procesada para extraer el DNA genómico (gDNA), la extracción de gDNA se realizará a partir de sangre total por la técnica modificada de Miller (Miller, 1988). Posteriormente se determinará la concentración por medio de un fluorómetro Qubit para lo que se tomarán 2 μ L de cada muestra de gDNA y para comprobar la integridad se realizarán geles de agarosa al 1% teñidos con bromuro de etidio. Finalmente se prepararán diluciones de gDNA a una concentración final de 50 ng/ μ L en un volumen final de 50 μ L, las cuales se almacenarán a -80 °C hasta su uso.

Análisis de exoma completo

El análisis de exoma completo se realizará con el kit de Truseq Exome de Illumina ® con una profundidad de 500X. La secuenciación de exoma completo o “whole exome sequencing” se centra sólo en las regiones que codifican específicamente para proteína, representando menos del 2% del genoma. Los exomas pueden ser secuenciados más rápido y con una profundidad mayor (Número de veces que un nucleótido es secuenciado).

A los datos crudos obtenidos de la secuenciación de exoma se les procesará comenzando por analizar las lecturas de baja calidad utilizando el programa FastQC 0.11.7. Posteriormente con el programa trimmomatic 0.36., se realizará una escisión de las bases o lecturas que no superaran el filtro propuesto de acuerdo al control de calidad previo; para después volver a hacer un análisis de calidad de secuencias. Las lecturas se alinearán a la referencia con el programa bwa 0.7.17 (bwa-mem), que generará un archivo tipo SAM (Sequence Alignment Map), este se convertirá en un archivo tipo BAM (Binary Alignment Map) utilizando la herramienta samtools 1.6. y los duplicados se marcarán utilizando el programa Picard, con lo que se generará el índice de cada uno de estos archivos. Se

realizará una recalibración de las bases, para detectar y corregir patrones de error sistemático en la calidad de las bases con el programa Genome Analysis Toolkit 4 (GATK 4). Se determinarán las variantes para cada muestra utilizando la función HaplotypeCaller del GATK4 en dos etapas, la primera involucra que el algoritmo se corra en versión Genomic Variant Calling Format para cada una de las muestras, posteriormente se creará un archivo de variantes de toda la cohorte y se volverá a hacer un llamado de variantes usando este archivo consenso. Se filtrarán los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) y las inserciones/deleciones para cada muestra, así como para cada tipo de variante. Para que las variantes encontradas fueran comparadas con bases de datos de variantes con asociación clínica, utilizando Annovar, que utiliza como consenso diversas bases de datos

(Schneider-Stock, R., Mawrin, C., Motsch, C., Boltze, C., Peters, B., Hartig, R., Roessner, A. (2004). Retention of the Arginine Allele in Codon 72 of the p53 Gene Correlates with Poor Apoptosis in Head and Neck Cancer. *American Journal of Pathology*, 164(4), 1233–1241. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63211-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63211-7)). Finalmente, se obtendrá para cada una de las muestras una lista de mutaciones con relevancia clínica y/o relevancia patológica.

10.9 PROCEDIMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizará mediante:

- 1) Análisis descriptivo de las características clínico-demográficas se hará mediante medidas de resumen de tendencia central y dispersión.
- 2) Se evaluará la distribución de normalidad de cada variable.
- 3) Se aplicarán pruebas de asociación estadística. Se considerará significancia estadística con $p < 0.05$.

11.- ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación fue sometida al fallo del comité de Ética e Investigación institucional de Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", siendo aceptado su desarrollo por dicho comité. A todos los pacientes se solicitó leer y firmar consentimiento informado.

La participación en el estudio es completamente voluntaria, y el riesgo para los participantes es mínimo ya que se plantea en la primera fase la revisión de expedientes electrónicos y en una segunda fase la toma de muestras séricas que no representan un riesgo para su salud física o mental.

Este estudio se considera de riesgo mínimo de acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

La confidencialidad de los participantes será respetada en todo momento a lo largo del estudio. Sus datos serán codificados para ocultar su identidad y la información únicamente podrá ser revisada por los investigadores de este estudio. Así mismo, se respetó la confidencialidad de los sujetos que han participado en el estudio considerando el TITULO SEXTO (De la Ejecución de la Investigación en las Instituciones de atención a la salud) CAPITULO ÚNICO, ARTÍCULO 113, ARTÍCULO 115 y ARTÍCULO 116.

Aunado, él estudió consideró los lineamientos propuestos por la Declaración de Helsinki, por la Asociación Médica Mundial en lo que respecta a la investigación médica y diseño de proyectos de investigación referente al derecho de los participantes en una investigación y al Código de Nuremberg (consentimiento informado) para la aplicación de encuestas y toma de muestras sanguíneas.

12.- CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno.

13.- CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

La toma de muestras sanguíneas se ha realizado en apego al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, respetando aspectos de tomar las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación. En todo caso se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, y se buscará limitar la probabilidad de que el sujeto sufra algún daño como consecuencia del estudio.

Las muestras biológicas adquiridas serán adecuadamente identificadas, contenidas y almacenadas durante un periodo máximo de 1 año. Su análisis y determinaciones se realizarán de acuerdo a las buenas prácticas de laboratorio. Posteriormente se tratarán y se eliminarán en bolsas apropiadas para su disposición. **Para cumplir con lo establecido en las disposiciones de la fracción 6 de la NOM-087-ECOL-SSA1-2002 Residuos Biológico-Infeciosos.**

La investigación se considera de riesgo mínimo, ya que se trata de un procedimiento común. Así también, el investigador principal suspenderá la investigación al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Todos los participantes leerán, entenderán y firmarán un consentimiento de informado.

14.- PERSPECTIVAS

El presente trabajo permite tener un panorama clínico del paciente con depresión en el contexto de un Hospital General, describiendo las características particulares de aquellos pacientes que tienen respuesta o resistencia a los antidepresivos, lo cual permite hacer inferencias inductivas y deductivas respecto a la implicación que tiene la genética en la depresión. La base de datos permitirá facilitar la toma de muestras sanguíneas para el desarrollo de un Estudio de Asociación de Genoma Completo.

15.- DIFUSIÓN

Este trabajo podrá ser consultado como Tesis de posgrado en la Biblioteca de la Universidad Nacional Autónoma de México.

16.- RESULTADOS

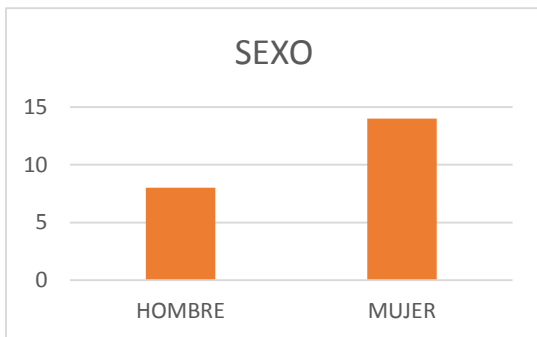
Se analizó la historia clínica psiquiátrica de 22 pacientes derechohabientes del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, los cuales presentaron un perfil clínico que se corresponde al de un Trastorno Depresivo en el contexto de Hospital General, perfil que contrasta al de una muestra cautiva de 11 pacientes atendidos en la misma sede pero con un Trastorno Depresivo resistente al tratamiento médico y que han tenido que ser sometidos a psicocirugía.

Con base a lo observado retrospectivamente se identifican dos perfiles clínicos diferentes en lo que respecta a las variables que tienen mayor sustento científico para predecir la respuesta a fármacos antidepresivos, siendo éstas el sexo, carga genética, factores de riesgo biopsicosociales, etapa de la vida en que debuto la depresión, tiempo transcurrido antes de recibir atención, comorbilidad médica al momento del diagnóstico, predominio e intensidad de síntomas depresivos, desarrollo de otros trastornos psiquiátricos, la clase de antidepresivo empleado inicialmente y el número de esquemas establecidos.

Con la media de distribución de las características y los factores asociados a la predictibilidad de respuesta a tratamiento farmacológico, hacemos el análisis descriptivo de los dos perfiles clínicos diferentes que hemos categorizado como Respondedores y No Respondedores.

Respondedores:

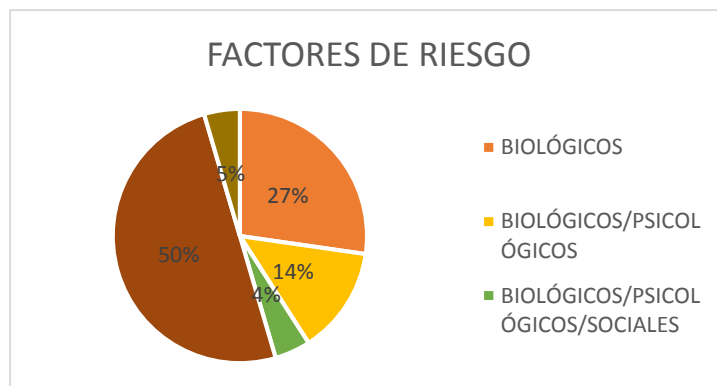
Cuadro 1R.



| SEXO | No. |
|--------|-----|
| HOMBRE | 8 |
| MUJER | 14 |

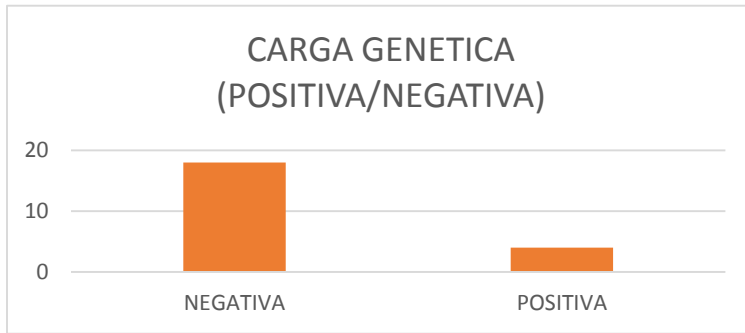
La proporción entre hombre y mujeres con depresión de nuestra muestra se asemeja a los datos ofrecidos por las diferentes series obtenidas a nivel mundial, en la cual la depresión es más frecuente en mujeres.

Cuadro 2R.



Podemos observar que los factores de riesgo en el contexto hospitalario, van a ser predominantemente psicológicos, siguiéndose de los factores biológicos que pueden conferir diferentes enfermedades médicas, teniéndose un intricado mínimo.

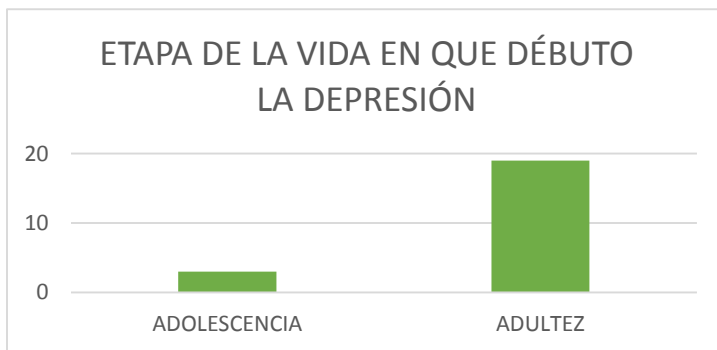
Cuadro 3R.



| CARGA GENÉTICA | No. |
|----------------|-----|
| NEGATIVA | 19 |
| POSITIVA | 3 |

En su gran mayoría, los pacientes no tienen antecedentes heredofamiliares de depresión.

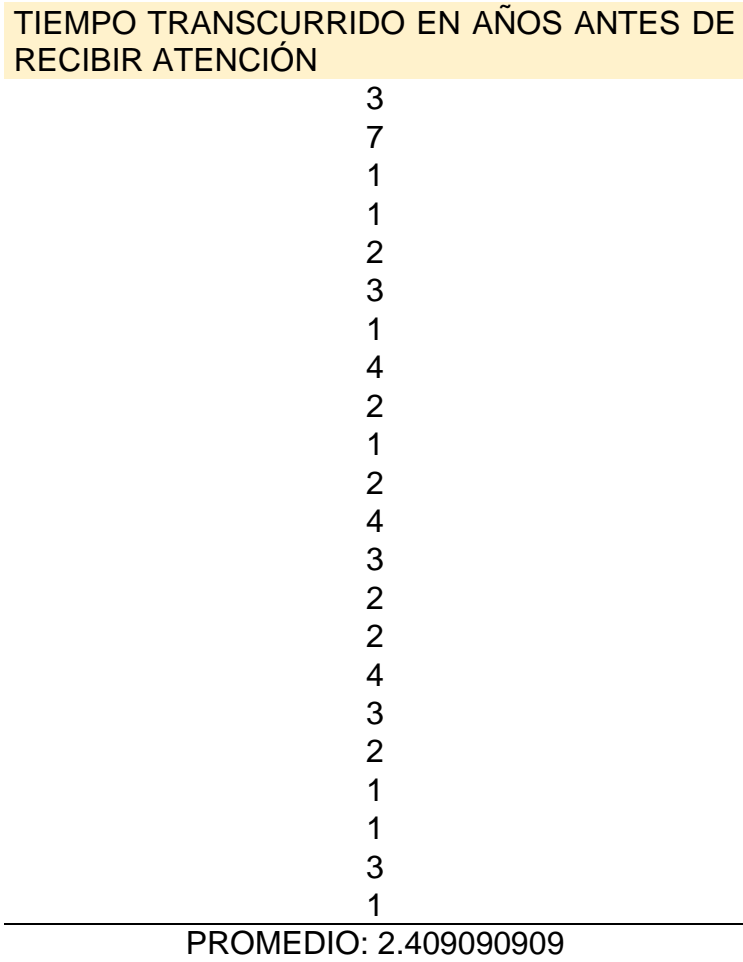
Cuadro 4R.



| ETAPA DE LA VIDA EN QUE DEBUTO LA DEPRESIÓN | No. |
|---|-----|
| ADOLESCENCIA | 3 |
| ADULTEZ | 19 |

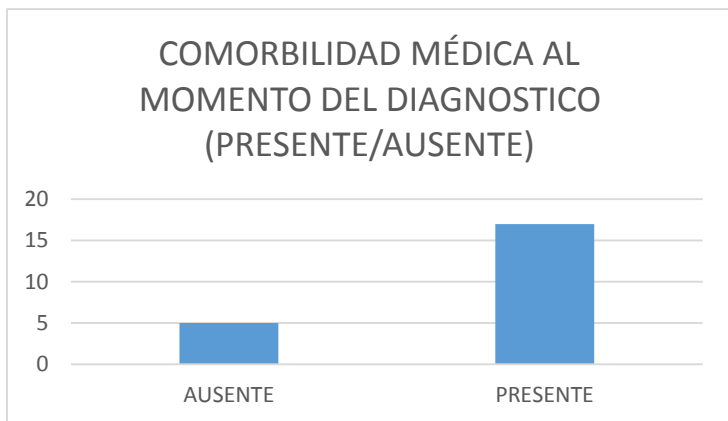
En su gran mayoría, los pacientes debutan durante la edad adulta.

Cuadro 5R.



Los pacientes tardan en promedio 2.4 años en recibir atención especializada.

Cuadro 6R.



| COMORBILIDAD MÉDICA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO (PRESENTE/AUSENTE) | No. |
|--|------------|
| AUSENTE | 5 |
| PRESENTE | 17 |

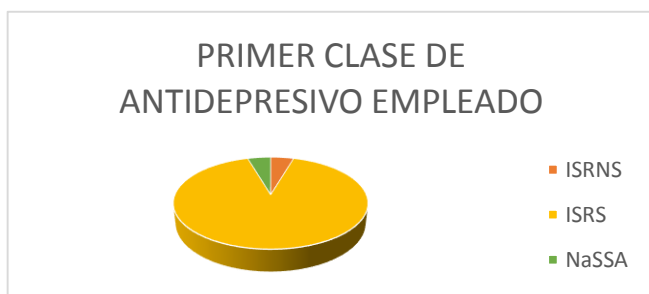
La mayoría de los pacientes tienen una enfermedad médica a la hora de ser diagnosticados con depresión.

Cuadro 7R.

| NÚMERO DE ESQUEMAS FARMACOLÓGICOS | |
|-----------------------------------|-----------------------|
| | 1 |
| | 1 |
| | 2 |
| | 1 |
| | 2 |
| | 2 |
| | 2 |
| | 1 |
| | 2 |
| | 1 |
| | 1 |
| | 2 |
| | 2 |
| | 1 |
| | 1 |
| | 1 |
| | 1 |
| | 1 |
| | 2 |
| | 2 |
| | 1 |
| | 1 |
| <hr/> | |
| | PROMEDIO: 1.409090909 |

Los pacientes suelen responder con el primer esquema terapéutico.

Cuadro 8R.



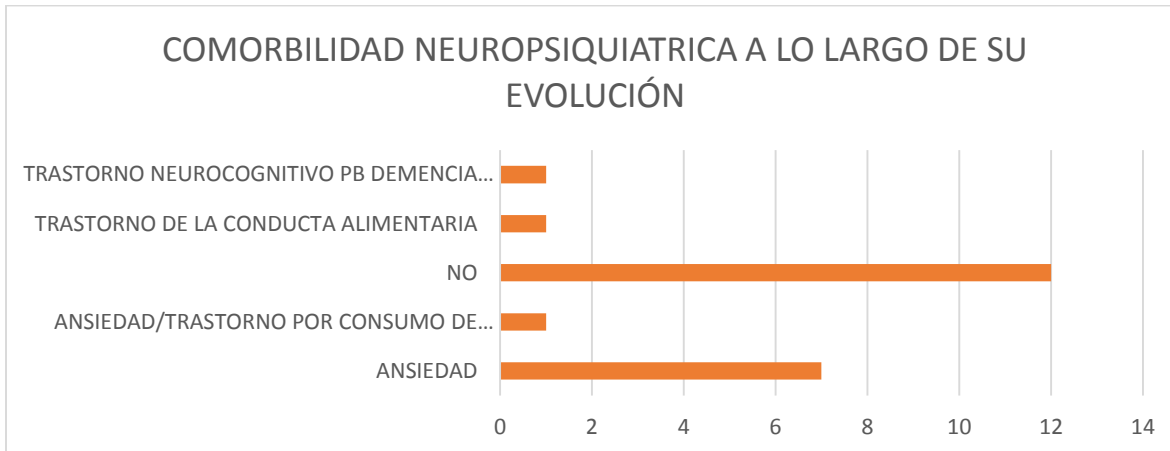
Con apego a las guías de práctica clínica, en su mayoría los pacientes inician tratamiento con un Inhibidor Selectivo de la Recaptura de Serotonina.

Cuadro 9R.



Los síntomas más frecuentes en estos pacientes son típicos.

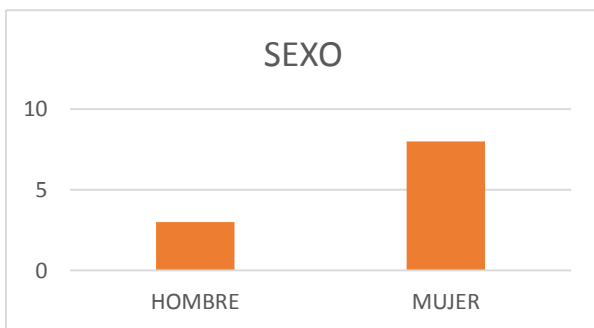
Cuadro 10R.



Una gran proporción no desarrollan comorbilidad neuropsiquiatría, sin embargo es frecuente que presenten ansiedad.

No Respondedores

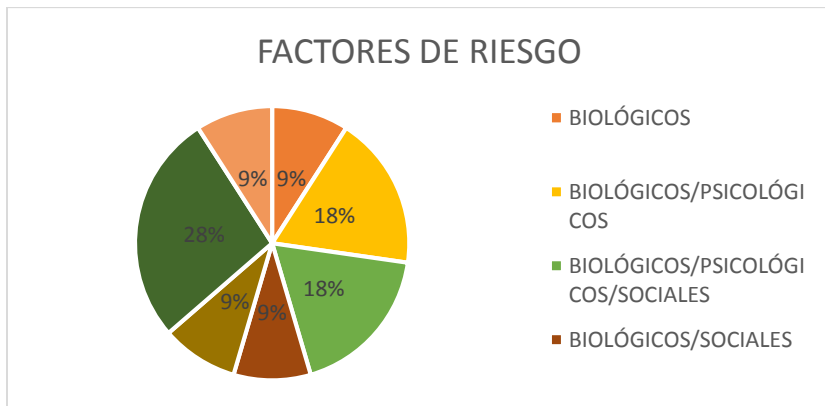
Cuadro 1NR:



| SEXO | No. |
|--------|-----|
| HOMBRE | 3 |
| MUJER | 8 |

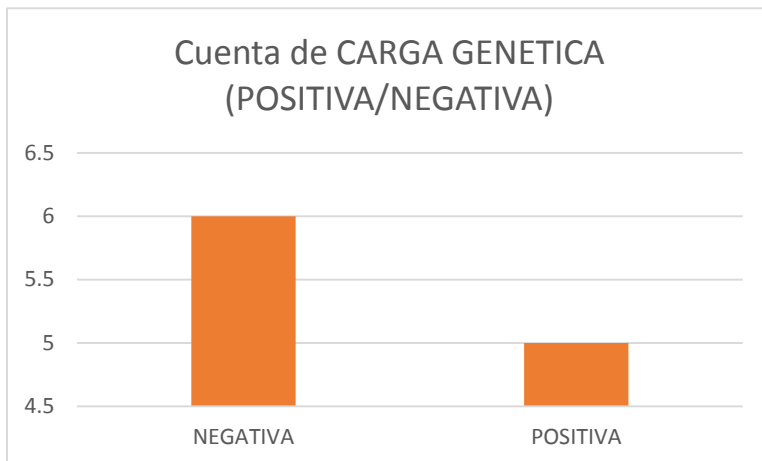
Es más frecuente en mujeres.

Cuadro 2NR:



Existe un intrincado considerable entre los factores de riesgo.

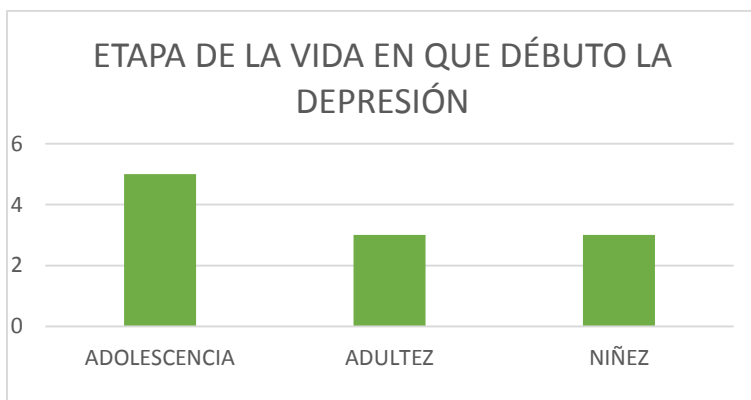
Cuadro 3NR:



| CARGA GENÉTICA (POSITIVA/NEGATIVA) | No. |
|------------------------------------|-----|
| NEGATIVA | 6 |
| POSITIVA | 5 |

Aumenta el número de pacientes con antecedentes heredofamiliares de depresión.

Cuadro 4RN:



| ETAPA DE LA VIDA EN QUE DÉBUTO LA DEPRESIÓN | No. |
|---|-----|
| ADOLESCENCIA | 5 |
| ADULTEZ | 3 |
| NIÑEZ | 3 |

Puede presentarse desde la niñez y en conjunto con la adolescencia, podemos afirmar que su inicio es más temprano.

Cuadro 5NR:

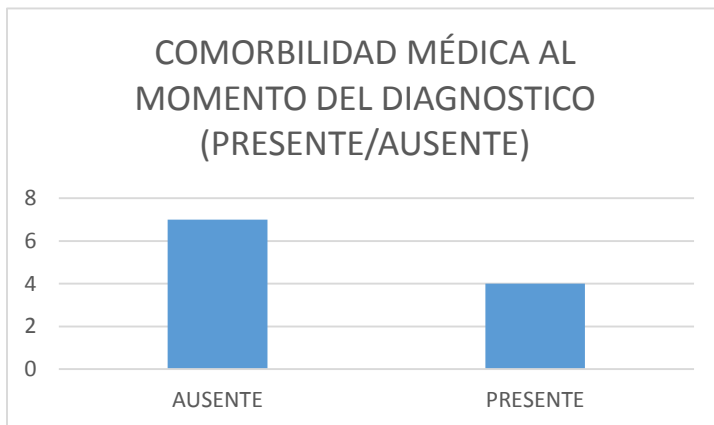
TIEMPO TRANSCURRIDO EN AÑOS ANTES DE RECIBIR ATENCIÓN

20
9
18
10
18
10
4
2
20
5
6

PROMEDIO: 11.09090909

Tardan mucho más tiempo en recibir atención especializada, teniendo un retraso en promedio de 11 años.

Cuadro 6NR:



| COMORBILIDAD MÉDICA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO (PRESENTE/AUSENTE) | No. |
|---|-----|
| AUSENTE | 7 |
| PRESENTE | 4 |

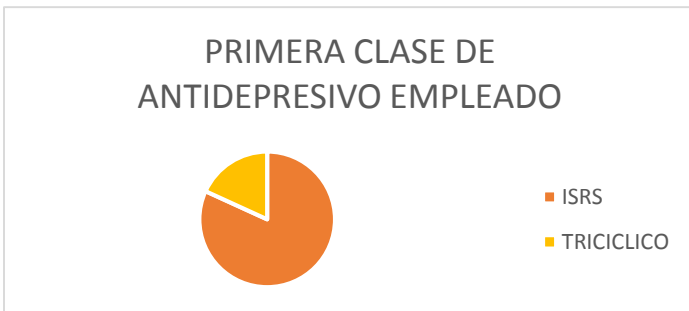
Con regularidad no suelen tener enfermedades médicas a la hora de realizar el diagnóstico de depresión.

Cuadro 7NR:

| NÚMERO DE ESQUEMAS FARMACOLÓGICOS | |
|-----------------------------------|----------------------|
| | 6 |
| | 4 |
| | 5 |
| | 6 |
| | 5 |
| | 5 |
| | 4 |
| | 4 |
| | 4 |
| | 3 |
| | 4 |
| | 5 |
| <hr/> | |
| | PROMEDIO:4.636363636 |

Suelen tener un mayor número de esquemas terapéuticos, en promedio con uso de 4 antidepresivos diferentes.

Cuadro 8NR:



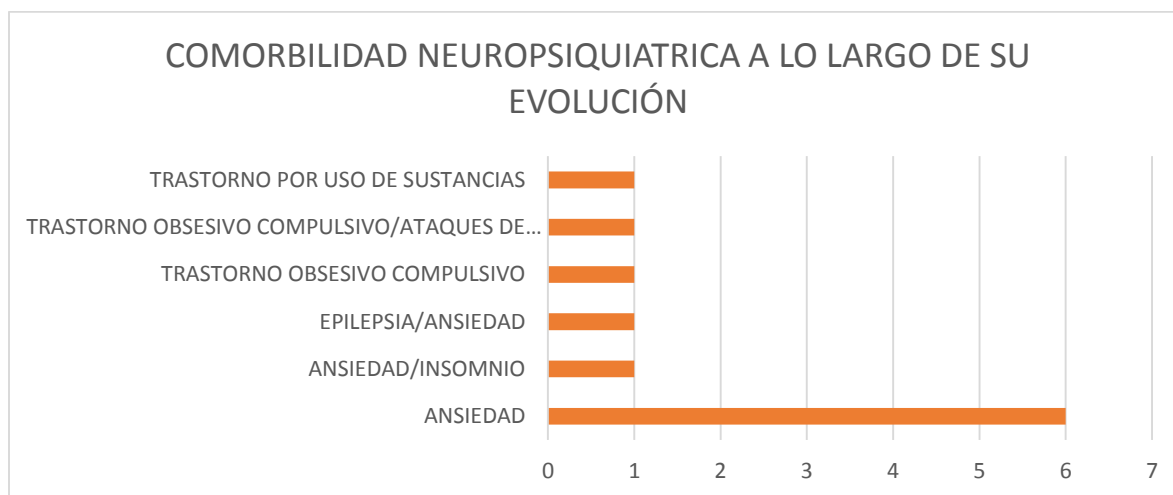
En general, la atención de estos pacientes también suele iniciar a base de un Inhibidor Selectivo de la Recaptura de Serotonina.

Cuadro 9NR:



El predominio de los síntomas suele ser típico.

Cuadro 10NR:



En general cursan con comorbilidades neuropsiquiátricas, siendo más frecuente la ansiedad.

La depresión tiene una alta tasa de incidencia y prevalencia, en México ya ocupa **el primer lugar de discapacidad para las mujeres y el noveno para los hombres**. INEGI documentó que **34.85 millones** de personas se han sentido deprimidas; de las cuales **14.48 millones eran hombres y 20.37 millones eran mujeres**. También, destaca el hecho que del total de personas que se han sentido deprimidas, únicamente **1.63 millones toman antidepresivos**, mientras que **33.19 millones** no lo hace. Se estima que **9.2%** de la población ha sufrido depresión, que una de cada cinco personas sufrirá depresión antes de los 75 años y que los jóvenes presentan tasas mayores.

Los criterios operacionales que actualmente se manejan para realizar el diagnóstico de depresión se sustentan en la estadística y no en la realidad biológica del fenómeno, por lo cual ha existido un retraso en la investigación de este padecimiento. Establecer perfiles clínicos facilita la selección de una muestra representativa, la realización de inferencias y someter a los sujetos de estudio a análisis más complejos.

En el presente estudio, iniciamos un análisis retrospectivo con base a la respuesta o resistencia que los pacientes con Trastorno Depresivo Mayor pueden tener a los psicofármacos, y a partir de ahí se estableció un perfil clínico para cada grupo. Entre los miembros de cada grupo se comparten de manera considerable la gran mayoría de las características analizadas, y entre un grupo y otro se observan marcadas diferencias con respecto a esas características.

Se pueden describir dos perfiles clínicos diferentes en pacientes deprimidos que son atendidos en el contexto de un Hospital General, agrupándose con base a los diversos factores que han sido utilizados en el ámbito científico para predecir la respuesta al tratamiento farmacológico. Podemos describir una diferencia considerable entre pacientes Respondedores y No Respondedores.

En los pacientes Respondedores podemos encontrar mayor proporción de mujeres, sin antecedentes heredofamiliares de depresión, que suelen debutar en la edad adulta tras padecer una enfermedad médica y tener factores de riesgo psicológico y biológico no intrincados, lo cual lleva a que reciban atención especializada en promedio a los primeros 2 años tras el inicio de sintomatología afectiva la cual predominantemente es típica, cursando con una severidad es moderada, sin tener documentados intentos de suicidio o comorbilidades neuropsiquiátricas, siendo algunos los que presentan ansiedad y respondiendo bien al primer esquema a base de Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

En cuanto a No Respondedores, la proporción sigue siendo mayormente mujeres, que pueden llegar a tener antecedentes heredofamiliares de depresión, suelen debutar en la niñez o adolescencia sin tener enfermedades médicas pero si varios factores de riesgo psicológicos, biológicos y sociales intrincados, llegando a retrasarse su atención especializada en promedio 11 años tras el inicio de sintomatología afectiva la cual predominantemente también es típica, cursando con una severidad grave y documentándose intentos de suicidio y comorbilidades neuropsiquiátricas, predominando la ansiedad, por lo cual no responden al primer esquema a base de Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, teniendo en promedio 4 diferentes tratamientos sin lograr la remisión.

La depresión puede manifestarse de una manera sumamente heterogénea, pero suele tener un trasfondo clínico común que nos permite diferenciar que hay varios tipos, y estos tener una arquitectura genética diferente.

18.- CONCLUSIONES

Durante esta primera fase de investigación obtenemos como producto la descripción de dos perfiles clínicos diferentes a partir de la elaboración de una base de datos de pacientes derechohabientes del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” que han cursado con Depresión. Mediante la revisión retrospectiva de expedientes podemos observar que con base a la respuesta a antidepresivos y factores relacionados para predecir dicha respuesta los pacientes pueden ser categorizados en Respondedores y No Respondedores, siendo el principal hallazgo las marcadas diferencias entre ambos perfiles, lo cual nos lleva a tener múltiples inferencias con respecto a la importancia de los genes en la depresión. Lo anterior permite homogenizar nuestra muestra y reforzar el criterio de selección para la posterior genotipificación de los pacientes. Con vistas a futuro, contar con la descripción de un perfil clínico particular facilitara el desarrollo de la segunda fase, la cual consiste en la toma de muestras sanguíneas para someterlas a un Estudio de Asociación de Genoma Completo (GWAS, por sus siglas en inglés) la cual no ha logrado completarse debido a la persistencia de contingencia por COVID-19 y las restricciones sanitarias que incapacitan a nuestros pacientes acudir a participar en el protocolo de investigación.

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
2. Sinyor, M., Schaffer, A., & Levitt, A. (2010). The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Trial: A Review. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 55(3), 126–135.
3. Marina Mitjans, et al. The genetics of depression: What information can new methodologic approaches provide? *Actas Esp Psiquiatr* 2012; 40(2):70-83.
4. Sequeira Cordero Andrey, et al. Neurobiología de la depresión *Rv Mex Neuroci* 2009; 10(6): 462-478.
5. J.M. Palacios, G. Mengod / *Journal of Chemical Neuroanatomy* 88 (2018) 76–112
6. Shadrina M, Bondarenko EA and Slominsky PA (2018) Genetics Factors in Major Depression Disease. *Front. Psychiatry* 9:334.
7. Manolio TA; Pearson TA (2008). How to interpret a genome-wide association study. *JAMA* 299 (11): 1335–1344.
8. Manolio TA (2010). Genome wide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med* 363: 166.
9. Levinson, D. F. et al. Genetic studies of major depressive disorder: why are there no GWAS findings, and what can we do about it. *Biol. Psychiatry* 76, 510–512 (2014).
10. Böttcher, C., Schlickeiser, S., Sneeboer, M. A. M., Kunkel, D., Knop, A., Priller, J. (2018). Human microglia regional heterogeneity and phenotypes determined by multiplexed single-cell mass cytometry. *Nature Neuroscience*, 22(1), 78–90.
11. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron* (2014) 81:484–503.

12. Bukh JD, Bock C, Vinberg M et al. Clin Pract Epidemiol Ment Health 2011; 7:140-7.
13. Musliner KL, Trabjerg BB, Waltoft BL, et al. Parental history of psychiatric diagnoses and unipolar depression: a Danish National Register-based cohort study. Psychol Med. 2015; 45(13):2781-2791.
14. Rice F, Riglin L, Thapar AK, et al. Characterizing Developmental Trajectories and the Role of Neuropsychiatric Genetic Risk Variants in Early-Onset Depression. JAMA Psychiatry. Published online October 14, 2018.
15. Altemus M, Sarvaiya N, Neill Epperson C. 2014. Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. Front Neuroendocrinol 35: 320–330.
16. Kokras N, DaLla C. Preclinical Sex Differences in Depression and Antidepressant Response: Implications for Clinical Research. Journal of Neuroscience Research 95:731–736 (2017)
17. Casey, B. J., Oliveri, M. E., & Insel, T. (2014). A Neurodevelopmental Perspective on the Research Domain Criteria (RDoC) Framework. Biological Psychiatry, 76(5), 350–353.
18. Miller, G. A. (2015). Psychoneuroendocrinology, research domain criteria, and endophenotypes. Psychoneuroendocrinology, 61, 10.
19. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. (2010): Research domain criteria (RDoc): Toward a new classification framework for research on mental disorders. Am J Psychiatry 167:748 751.
20. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium, Ripke S, Wray NR, Lewis CM, Hamilton SP, Weissman MM, et al. (2013): A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. Mol Psychiatry 18:497–511.
21. Muglia P, Tozzi F, Galwey NW, Francks C, Upmanyu R, Kong XQ et al. Genome-wide association study of recurrent major depressive disorder in two European case-control cohorts. Mol Psychiatry 2010; 15: 589–601.
22. Sullivan PF, de Geus EJC, Willemsen G, James MR, Smit JH, Zandbelt T et al. Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo. Mol Psychiatry 2009; 14: 359–375.

23. Shi J, Potash JB, Knowles JA, Weissman MM, Coryell W, Scheftner WA et al. Genome-wide association study of recurrent early-onset major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2 February 2010; e-pub ahead of print.
24. Shyn SI, Shi J, Kraft JB, Potash JB, Knowles JA, Weissman MM et al. Novel loci for major depression identified by genome-wide association study of sequenced treatment alternatives to relieve depression and meta-analysis of three studies. *Mol Psychiatry* 29. December 2009; e-pub ahead of print.
25. Lewis CM, Ng MY, Bulter AW, Cohen-Woods S, Uher R, Pirlo K et al. Genome-wide association study of major depression in the UK population. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 949–957.
28. Wray NR, Pergadia ML, Blackwood DH, et al. Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned. *Mol Psychiatry* 2010; 1–13
29. Leonard BE. Evidence for a biochemical lesion in depression. *J Clin Psychiatry* (2000) 61 (Suppl. 6):12–17.
30. Lopez-Leon S, Janssens AC, Gonzalez-Zuloeta L, Ladd AM, Del-Favero J, Claes SJ, Oostra BA, et al. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry* (2008) 13:772–85.
31. Heils A, Teufel A, Petri S, Seemann M, Bengel D, Balling U, et al. Functional promoter and polyadenylation site mapping of the human serotonin (5-HT) transporter gene. *J Neural Transm Gen Sect.* (1995) 102:247–54.
32. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem.* (1996) 66:2621–4.
33. Wendland JR, Martin BJ, Kruse MR, Lesch KP, Murphy DL. Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Mol Psychiatry* (2006) 11:224–6.

34. Wendland JR, Moya PR, Kruse MR, Ren-Patterson RF, Jensen CL, Timpano KR, et al. A novel, putative gain-of-function haplotype at SLC6A4 associates with obsessive-compulsive disorder. *Hum Mol Genet.* (2008) 17:717–23.
35. Baudry A, Mouillet-Richard S, Schneider B, Launay JM, Kellermann O. miR-16 targets the serotonin transporter: a new facet for adaptive responses to antidepressants. *Science* (2010) 329:1537–41.
36. Oo KZ, Aung YK, Jenkins MA, Win AK. Associations of 5HTTLPR polymorphism with major depressive disorder and alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* (2016) 50:842–57.
37. Claes SJ, Oostra BA, et al. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry* (2008) 13:772–85
Chen D, Meng L, Pei F, Zheng Y, Leng J. A review of DNA methylation in depression. *J Clin Neurosci.* (2017) 20:30417–4.
38. Schatzberg AF, Keller J, Tennakoon L, Lembke A, Williams G, Kraemer FB, et al. HPA axis genetic variation, cortisol and psychosis in major depression. *Mol Psychiatry* (2014) 19:220–7.
39. Liu Z, Zhu F, Wang G, Xiao Z, Wang H, Tang J, et al. Association of corticotropin-releasing hormone receptor1 gene SNP and haplotype with major depression. *Neurosci Lett.* (2006) 404:358–62
40. Szczepankiewicz A, Leszczynska-Rodziewicz A, Pawlak J, Rajewska-Rager A, Wilkosc M, Zaremba D, et al. Epistatic interaction between CRHR1 and AVPR1b variants as a predictor of major depressive disorder. *Psychiatr Genet.* (2013) 23:239–46.
41. Xiao Z, Liu W, Gao K, Wan Q, Yang C, Wang H, et al. Interaction between CRHR1 and BDNF genes increases the risk of recurrent major depressive disorder in Chinese population. *PLoS ONE* (2011) 6:e28733.
42. Gatt JM, Burton KL, Williams LM, Schofield PR. Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies. *J Psychiatr Res.* (2015) 60:1–13
43. Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, et al. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci.* (2004) 24:4401–11.

44. Schumacher J, Jamra RA, Becker T, Ohlraun S, Klopp N, Binder EB, et al. Evidence for a relationship between genetic variants at the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) locus and major depression. *Biol Psychiatry* (2005) 58:307–14.
45. Ribeiro L, Busnello JV, Cantor RM, Whelan F, Whittaker P, Deloukas P, et al. The brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) polymorphism and depression in Mexican-Americans. *Neuroreport* (2007) 18:1291–3.
46. Frielingsdorf H, Bath KG, Soliman F, Difede J, Casey BJ, Lee FS. Variant brain-derived neurotrophic factor Val66Met endophenotypes: implications for posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci.* (2010) 1208:150–7.
47. Liu X, Xu Y, Jiang S, Cui D, Qian Y, Jiang K. Family-based association study between brain-derived neurotrophic factor gene and major depressive disorder of Chinese descent. *Psychiatry Res.* (2009) 169:169–72.
48. McGeer PL, McGeer EG. The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases. *Brain Res Brain Res Rev.* (1995) 21:195–218.
49. Maes M. Major depression and activation of the inflammatory response system. *Adv Exp Med Biol.* (1999) 461:25–46.
50. Wohleb ES, McKim DB, Sheridan JF, Godbout JP. Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior. *Front Neurosci.* (2014).
51. Hodes GE, Kana V, Menard C, Merad M, Russo SJ. Neuroimmune mechanisms of depression. *Nat Neurosci.* (2015) 18:1386–93.
52. Olofsson PS, Rosas-Ballina M, Levine YA, Tracey KJ. Rethinking inflammation: neural circuits in the regulation of immunity. *Immunol Rev* 2012;248:188–204.
53. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000;405:458–62.

54. Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003;421:384–8.
55. Felger, J.C. and Lotrich, F.E., 2013. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*, 246, pp.199-229.
56. Miller GE, Chen E, Parker KJ (2011): Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: Moving toward a model of behavioral and biological mechanisms. *Psychol Bull* 137:959–997.
57. Nusslock, R., & Miller, G. E. (2016). Early-Life Adversity and Physical and Emotional Health Across the Lifespan: A Neuroimmune Network Hypothesis. *Biological Psychiatry*, 80(1), 23–32.
58. Cicchetti D, Toth SL (2005): Child maltreatment. *Annu Rev Clin Psychol* 1:409–438.
59. Slopen N, Kubzansky LD, McLaughlin KA, Koenen KC (2013): Childhood adversity and inflammatory processes in youth: A prospective study. *Psychoneuroendocrinology* 38:188–200.
60. Wohleb ES, McKim DB, Sheridan JF, Godbout JP. Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior. *Front Neurosci.* (2014).
61. Hodes GE, Kana V, Menard C, Merad M, Russo SJ. Neuroimmune mechanisms of depression. *Nat Neurosci.* (2015) 18:1386–93.
62. Borkowska P, Kucia K, Rzezniczek S, Paul-Samojedny M, Kowalczyk M, Owczarek A, et al. Interleukin-1beta promoter (-31T/C and -511C/T) polymorphisms in major recurrent depression. *J Mol Neurosci.* (2011) 44:12–6.
63. Tadic A, Rujescu D, Muller MJ, Kohlen R, Stassen HH, Szegedi A, Dahmen N, et al. Association analysis between variants of the interleukin-1beta and the interleukin-1 receptor antagonist gene and antidepressant treatment response in major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* (2008) 4:269–76.

64. Yu YW, Chen TJ, Hong CJ, Chen HM, Tsai SJ. Association study of the interleukin-1 beta (C-511T) genetic polymorphism with major depressive disorder, associated symptomatology, and antidepressant response. *Neuropsychopharmacology* (2003) 28:1182–5
65. Hwang JP, Tsai SJ, Hong CJ, Yang CH, Hsu CD, Liou YJ. Interleukin- 1 Beta-511C/T genetic polymorphism is associated with age of onset of geriatric depression. *Neuromol Med.* (2009) 11:322–7.
66. Hong CJ, Yu YW, Chen TJ, Tsai SJ. Interleukin-6 genetic polymorphism and Chinese major depression. *Neuropsychobiology* (2005) 52:202–5. Clerici M, Arosio B, Mundo E, Cattaneo E, Pozzoli S, Dell’osso B, et al. Cytokine polymorphisms in the pathophysiology of mood disorders. *CNS Spectr.* (2009) 14:419–25.
67. J, Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Malarkey WB, Atkinson C, et al. Altered expression of circadian rhythm genes among individuals with a history of depression. *J Affect Disord.* (2010) 126:161–6.
68. Gatt JM, Burton KL, Williams LM, Schofield PR. Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies. *J Psychiatr Res.* (2015) 60:1–13.
69. Wray NR, Ripke S, Mattheisen M, Trzaskowski M, Byrne EM, Abdellaoui A, et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet.* (2018) 50:668–81.
70. Sullivan, P. F. et al. Psychiatric genomics. An update and an agenda. *Am. J. Psychiatry* 175, 15–27 (2018).
71. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* (2006) 367:153–67.

Índice de Anexos

- 1.- Hoja de recolección de datos
- 2.- Carta de consentimiento bajo información para participar en un estudio de investigación en salud y aviso de privacidad.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

| NOMBRE DE PACIENTE Y EXPEDIENTE | SEXO | CARGA GENÉTICA (POSITIVA/NEGATIVA) | FACTORES DE RIESGO (BIOLÓGICOS/PSICOLÓGICOS/SOCIALES) | ETAPA DE LA VIDA EN QUE DEBUTO LA DEPRESIÓN | TIEMPO TRANSCURRIDO ANTES DE RECIBIR ATENCIÓN | COMORBILIDAD MÉDICA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO (PRESENTE/AUSENTE) | PRODOMINIO DE SINTOMAS (TÍPICOS/ATÍPICOS/MELANCOLICOS) | INTENTO DE SUICIDIO (SI/NO) | COMORBILIDAD NEUROPSIQUIÁTRICA A LO LARGO DE SU EVOLUCIÓN | PRIMER CLASE DE ANTIDEPRESIVO EMPLEADO | NÚMERO DE ESQUEMAS FARMACOLÓGICOS |
|---------------------------------|------|------------------------------------|---|---|---|---|--|-----------------------------|---|--|-----------------------------------|
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

NOMBRE DEL ESTUDIO: “Identificación de marcadores genéticos en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) asociado a la respuesta y resistencia a tratamiento (TRD)”

Ciudad de México _____ del 2021

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado Señor: _____, se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN “20 de Noviembre”, cuyo objetivo será el de será la descripción de su caso clínico, con el fin de presentar y descubrir mejores alternativas de abordaje.

Su participación en el estudio consiste en realizar entrevistas en donde se me aplicaran cuestionarios para conocer si existen los síntomas.

BENEFICIOS: *Hacer claros los beneficios al paciente, aquellos que se puedan esperar razonablemente de la investigación; si no tiene beneficios directos especificar:* “El presente estudio no tendrá un beneficio directo a usted, *sin embargo podría permitir desarrollar nuevas alternativas terapéuticas, conocimientos para mejorar la atención de, etc. (según corresponda).* Gracias a su participación altruista *se puede beneficiar su comunidad o los pacientes, al encontrar nuevas formas de atender esta enfermedad, etc.*

RIESGOS: Su participación no conlleva riesgo alguno para su salud. *Si existen, describir las molestias o riesgos razonables y previsibles de la investigación. (Utilizar lenguaje comprensible y claro, sin tecnicismos).*

DISPONIBILIDAD DE TRATAMIENTO MEDICO Y/O INDEMINIZACIÓN EN SU CASO: *Especificar lo que corresponda, ejemplo: Debido a los riesgos que este estudio pudiera implicar, los investigadores y el CMN “20 de Noviembre” nos comprometemos a proporcionar el tratamiento a cualquiera de los efectos adversos que pudieran presentarse en su caso en particular.*

PARTICIPACIÓN

Su participación es VOLUNTARIA, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN “20 de Noviembre”, si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad de base.

INFORMACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS O TRATAMIENTOS EXISTENTES: *Si es el caso, el investigador deberá referir lo pertinente a procedimientos y/ o tratamientos alternativos existentes, diferentes a los propuestos en su proyecto.*

MANEJO DE LA INFORMACIÓN.

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley : Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. *Descripción del proceso, dónde serán resguardados los datos, como se van a almacenar y las medidas de seguridad. Por ejemplo:* “Su nombre no será usado en ninguno de los estudios, las muestras biológicas obtenidas, cuestionarios, etc., no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para

evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su muestra o información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad”.

Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

PARTICIPANTE.

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Si procede: Así mismo manifiesto que se ha obtenido el ASENTIMIENTO del menor a mi custodia, para participar voluntariamente en el proyecto de investigación.

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Parentesco: _____

Domicilio.

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma

Parentesco: _____

Domicilio. _____

(2) Nombre y firma

Parentesco: _____

Domicilio. _____

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: **Dr. Gustavo Celis Alcalá**

Le he explicado al Sr (a) _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apegó a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE. **DR. GUSTAVO CELIS ALCALÁ**

Nombre y firma

Teléfono de contacto: 52 00 50 03 EXT 14575

Datos del presidente del comité de ética con el que usted se podría contactar

Dr. Ricardo Ortega Pineda

Tel. 52003544

Debe especificarse que: El documento se expide por duplicado, entregando una copia al participante.

AVISO DE PRIVACIDAD

TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: “Identificación de marcadores genéticos en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) asociado a la respuesta y resistencia a tratamiento (TRD)””

Número de registro: 282.2019

El presente Aviso de Privacidad tiene como objeto informarles sobre el tratamiento que se le dará a sus datos personales cuando los mismos son recabados, utilizados y almacenados.

Investigador responsable de recabar sus datos personales, de su uso y protección:

Nombre: **Dr. Gustavo Celis Alcalá**

Domicilio: Av. Felix Cuevas 540 Col. Del Valle Alcaldía Benito Juárez

Teléfono: **52 00 50 03 EXT 14575** Correo electrónico: **guzz0507@gmail.com**

Su información personal será utilizada con la finalidad de **contacto con usted para informarle cambios de fecha, horarios, consultas médicas, proporcionar información sobre cuestionario aplicado, información sobre su padecimiento**, para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: **nombre de tutor legal y menor, fecha de nacimiento del menor, correo electrónico, teléfono particular o celular**, estos datos son considerados como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted serán tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomaran para ello serán: **utilizar solamente sus iniciales para su identificación** y se almacenaran en **archivo electrónico a cargo del investigador principal**. Los datos que usted nos proporcione no serán compartidos con otras instancias o instituciones y únicamente serán usados por el equipo de investigadores para este proyecto.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a el/ la investigador responsable **Dr. Gustavo Celis Alcalá**, o con la Presidente del Comité de Ética en Investigación del CMN “20 de Noviembre”, Dr. Ricardo Ortega Pineda. Tel. 52003544.

DECLARACIÓN DE CONFORMIDAD: Manifiesto estar de acuerdo con el tratamiento que se dará a mis datos personales

Nombre y firma del sujeto de investigación o paciente: _____ Fecha: _____

Instrucciones de uso:

El documento previamente expuesto es el FORMATO GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DEL AVISO DE PRIVACIDAD. Favor de sustituir los recuadros con la información correspondiente a cada proyecto de investigación. **En letra cursiva y en negrita** se presentan algunos ejemplos y sugerencias, que deberán excluirse del documento final.

