



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA  
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

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

**INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA  
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ**

**PROYECTO DE TESIS**

**ESTUDIO DE INTERACCIÓN ENTRE LOS GENES *GSK3 $\beta$*  Y *CLOCK* EN  
PACIENTES CON DEPRESIÓN RESISTENTE A TRATAMIENTO QUE  
PRESENTAN SÍNTOMAS ATÍPICOS Y TIPOLOGÍA CIRCADIANA.**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA**

**TESISTA:  
DRA. ROSY SENADO ZAGA**

**TUTORES:**

**DR. HIRAM ORTEGA ORTIZ  
Tutor Clínico**

**DRA. BEATRIZ ELENA CAMARENA  
MEDELLIN  
Tutora Metodológica**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**2022**



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA  
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

PROYECTO DE TESIS

**ESTUDIO DE INTERACCIÓN ENTRE LOS GENES *GSK3β* Y *CLOCK* EN  
PACIENTES CON DEPRESIÓN RESISTENTE A TRATAMIENTO QUE  
PRESENTAN SÍNTOMAS ATÍPICOS Y TIPOLOGÍA CIRCADIANA.**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

TESISTA:   
DRA. ROSY SENADO ZAGA

  
DR. HIRAM ORTEGA ORTIZ  
Tutor Clínico

TUTORES:

  
DRA. BEATRIZ CAMARENA  
MEDELLIN  
Tutora Metodológica

Este estudio es parte del proyecto madre: Identificación de marcadores genéticos y de neuroimagen en la respuesta y tolerabilidad a los estabilizadores del ánimo y antidepresivos en pacientes con trastornos afectivos con perspectiva de género. (CEI/C/030/2015)

## **AGRADECIMIENTOS**

El presente estudio es parte del proyecto madre: Identificación de marcadores genéticos y de neuroimagen en la respuesta y tolerabilidad a los estabilizadores de ánimo y antidepresivos en pacientes con trastornos afectivos con perspectiva de género, el cual fue financiado por FOSISS Núm.261459.

Quisiera comenzar por agradecerle a mis padres y hermanos quienes me han acompañado y apoyado a lo largo de mis estudios. Así como a todas las valiosas personas que tengo en mi vida que me han dado amor y apoyo a lo largo de este tiempo.

Así mismo a mis tutores que con su gran conocimiento y paciencia me orientaron por medio de sus enseñanzas, así como correcciones para poder realizar este trabajo.

Y con mucho cariño agradecer a la Dra Sandra Hernández, al Mtro. Alejandro Aguilar, y al Dr. Marco Sanabrais del equipo de farmacogenética con quienes aprendí a disfrutar y aprender los procesos de dicho laboratorio, así como sus bases teóricas y sobre análisis estadístico.

# ÍNDICE:

## **1. Portada**

## **2. Índice**

## **3. Introducción**

3.1 *Trastorno depresivo mayor*

3.2 *Trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento*

3.3 *Trastorno depresivo mayor con características atípicas*

3.4 *Genes asociados al trastorno depresivo mayor*

## **4. Gen GSK3 $\beta$**

4.1 *Relación entre proteína GSK3  $\beta$  y metabolismo*

4.2 *Relación entre el gen GSK3 $\beta$ , la regulación de ciclos circadianos e insomnio en pacientes con trastorno depresivo mayor*

4.3 *Ciclo circadiano y genes CLOCK*

4.4 *Relación entre el gen GSK3 y genes CLOCK*

## **5. Antecedentes en la población de interés**

## **6. Justificación del estudio**

## **7. Pregunta de investigación**

## **8. Hipótesis**

## **9. Objetivo principal**

## **10. Objetivos particulares**

## **11. Material y métodos:**

11.1 *Diseño de estudio*

11.2 *Población*

11.3 *Tipo de muestreo*

11.4 *Tamaño de muestra*

11.5 *Criterios de Inclusión*

11.6 *Criterios de Exclusión*

11.7 *Criterios de Eliminación*

12. *Instrumentos de evaluación*

12.1 *Criterios de Thase and Rush.*

12.2 *Escala compuesta de matutinidad*

12.3 *Escala de depresión de Hamilton*

12.4 *Escala de auto-reporte de adherencia terapéutica Morisky Green*

12.5 *Escala de Frecuencia, Intensidad y Carga de Efectos Secundarios (FIBSER) e Inventario Calificado por el Paciente de Efectos Secundarios (PRISE)*

### **13. Análisis genético**

13.1 *Análisis de los polimorfismos*

13.2 *Genotipificación*

### **14. Análisis estadístico**

### **15. Definición operacional de las variables**

### **16. Procedimiento**

### **17. Aspectos éticos**

### **18. Cronograma**

### **19. Escalas de evaluación**

19.1 *Escala compuesta de matutinidad*

19.2 *Escala de depresión Hamilton*

19.3 *Escala de eventos adversos FISBER y PRISE*

19.4 *Escala de auto-reporte de adherencia terapéutica Morisky Green*

### **20. Resultados**

20.1 *Características sociodemográficas de los participantes*

20.2 *Características clínicas de la muestra*

20.3 *Antecedentes familiares de trastorno depresivo mayor*

20.4 *Síntomas atípicos*

20.5 *Gravedad del cuadro depresivo actual*

20.6 *Tipología circadiana en pacientes con DRT*

- 20.7 *Eventos adversos*
- 20.8 *Apego al tratamiento*
- 20.9 *Antecedente de psicoterapia*
- 20.10 *Frecuencias entre síntomas atípicos relacionados con la escala compuesta de matutinidad*
- 20.11 *Características genotípicas de los participantes*
- 20.12 *Frecuencias de genotipos y alelos*
- 20.13 *Interacción genxgen*

## **21. Discusión**

## **22. Conclusiones**

## **23. Bibliografía**

## Introducción

### Trastorno depresivo mayor

El trastorno depresivo mayor es una enfermedad incapacitante que se caracteriza por humor deprimido, disminución del interés, compromiso en las funciones cognitivas y síntomas vegetativos como alteraciones en el sueño y apetito.<sup>1</sup> Dentro de todas las condiciones médicas, el trastorno depresivo mayor es la segunda causa de enfermedades crónicas que provocan discapacidad.<sup>2</sup> También se ha visto que aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades como Diabetes Mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, así como la muerte por suicidio.

Se estima que la heredabilidad es del 35%, y respecto a la neurobiología se ha demostrado que contribuyen factores ambientales y alteraciones en los sistemas neurobiológicos que regulan la respuesta al estrés (eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales) y el sistema nervioso autónomo así como el sistema inmunológico.<sup>3</sup>

*Epidemiología, Prevalencia y factores ambientales*

El trastorno depresivo mayor prevalece en 1 de cada 6 adultos<sup>4</sup>, de estos, en países con adecuados recursos del 50 al 60% de los pacientes reciben tratamiento apropiado; mientras que en países con bajos recursos, menos del 10% lo reciben.<sup>5</sup> Existen factores ambientales determinantes en el adulto como la ausencia de pareja y los eventos negativos, así como historia de trauma en la niñez, los cuales aumentan la gravedad, curso y respuesta a tratamiento del trastorno depresivo mayor.<sup>6,7</sup>

La variación entre la remisión y cronicidad de trastorno depresivo mayor puede predecirse con la relación a traumas en la infancia y de la duración del episodio que presenta el paciente;<sup>8</sup> las consecuencias de la cronicidad del trastorno se extienden hasta enfermedades físicas como Diabetes Mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, hipertensión arterial sistémica, obesidad, cáncer, discapacidad cognitiva y Alzheimer, con una mortalidad del 10% en todas sus causas.<sup>9</sup>

*Fisiopatología.* No hay un mecanismo que explique la sintomatología y distintas presentaciones de los episodios depresivos; sin embargo, se pueden explicar algunos fenómenos de forma independiente en relación a factores genéticos, ambientales, neuroplasticidad, entre otros que son explicados a continuación.

*Genéticos:* se ha visto que la heredabilidad es del 35% en pacientes con familiares de primer grado que presentan este

diagnóstico.<sup>10</sup> *Factores ambientales:* se ha visto que personas con antecedente de eventos estresantes y de traumas en la infancia, como ya fue mencionado, aumentan la gravedad y cronicidad de la enfermedad, además de que la existencia de estos eventos pueden precipitar un episodio depresivo en pacientes con una predisposición.<sup>11</sup>

Respecto a la relación entre factores genéticos y ambientales se han visto variantes genéticas que aumentan el riesgo de que la exposición a estresores ambientales produzcan un trastorno depresivo mayor.<sup>13</sup>

*Neuroendocrinología:* es importante mencionar que el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal es el centro del modelo neurobiológico<sup>12</sup> y se ha visto que el aumento de la inflamación es evidente en estos pacientes; los niveles de cortisol en pacientes con trastorno depresivo mayor se han encontrado elevados y las alteraciones en este eje están correlacionadas directamente con la función cognitiva deteriorada y se ven más afectados los pacientes que tienen características melancólicas o psicóticas.<sup>14</sup> *Inflamación:* en pacientes que presentan infecciones severas y afecciones autoinmunes, presentan un aumento en el riesgo de desarrollar trastorno depresivo mayor<sup>15</sup>, y además, estos pacientes presentan niveles séricos aumentados de citosinas como TNF e IL-6<sup>16</sup>.

*Neuroplasticidad:* los mecanismos inflamatorios mencionados pueden finalmente inducir síntomas depresivos mediante la

afección de la función cerebral a nivel celular, interrumpiendo la neuroplasticidad y neurogénesis. A un nivel biológico, la neurogénesis promueve la resiliencia al estrés, potenciando un feedback negativo mediado por corticoides en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal<sup>17</sup>.

*Monoaminas:* los neurotransmisores conocidos como monoaminas que están implicados de manera inicial en la fisiopatología del trastorno depresivo mayor son la serotonina, dopamina y noradrenalina, estas alteraciones pueden ser distintas y el conocimiento de ellas aportó información importante para desarrollar tratamientos farmacológicos<sup>18</sup>; así mismo, esto se relaciona directamente con los circuitos cerebrales, dónde las alteraciones asociadas al estrés, con respecto a la inflamación y cambios en los glucocorticoides, están asociados con los cambios funcionales en múltiples conexiones cerebrales principalmente en el circuito afectivo que promueve el comportamiento motivado y el circuito de control cognitivo frontoparietal.<sup>22, 23, 24.</sup>

*Alteraciones estructurales:* se han reportado alteraciones que en estudios de imagen como en resonancia magnética, como por ejemplo, una disminución en el volumen del hipocampo.<sup>19, 20,</sup>

21

*Diagnóstico, cribado y prevención.* Como diagnósticos diferenciales del trastorno depresivo mayor se deben considerar

el trastorno bipolar, trastorno depresivo persistente y esquizofrenia.<sup>1</sup>

Una vez realizado el diagnóstico de trastorno depresivo mayor, se puede categorizar al paciente con los siguientes especificadores: severidad del episodio (leve, moderado o severo); con ansiedad, con características mixtas, con características melancólicas, con características atípicas, con características psicóticas, con catatonia. La finalidad de los especificadores puede ser estadística, pronóstica y a su vez ayuda a orientar al clínico a la elección del tratamiento.<sup>1</sup>

*Cribado:* la evidencia existente indica que los programas de detección generalmente aumentan la probabilidad de remisión y respuesta al tratamiento en poblaciones adultas, solamente ante ofertas de tratamiento posteriores.<sup>25</sup> Hablar de prevención del trastorno depresivo mayor parece factible y puede ser, además del tratamiento, una forma efectiva de retrasar o prevenir la aparición de trastornos depresivos.<sup>26</sup>

Las opciones de tratamiento de este trastorno son psicoterapia y farmacoterapia y hay mejores resultados si se combinan.<sup>27,28</sup> La tolerabilidad al tratamiento farmacológico se dificulta principalmente por los efectos adversos y la eficacia por el tiempo que requieren los medicamentos para comenzar a tener una respuesta.<sup>29</sup>

## Trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento

No existe una definición estandarizada del trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento, sin embargo existen varias clasificaciones:

Thase y Rush 1997, Souery 1999, lo definen como una respuesta insatisfactoria a dos ensayos adecuados de dos clases diferentes de antidepresivos a la dosis óptima durante una duración suficiente.

Se considera depresión resistente a tratamiento solo después de ensayos de diferentes clases de antidepresivos o incluso terapia electroconvulsiva.<sup>30</sup>

Existe también un modelo europeo de etapas para clasificar la depresión resistente a tratamiento definiéndola como la falta de respuesta a dos ensayos adecuados con antidepresivos diferentes en dosis adecuadas durante un período de seis a ocho semanas.<sup>32</sup>

El modelo de clasificación del Hospital General de Massachusetts tiene en cuenta tanto el número de ensayos clínicos fallidos previos, así como la intensidad y optimización de cada ensayo, pero sin asumir nada respecto a una jerarquía de clases de antidepresivos.<sup>32</sup>

Además de las diferencias en la clasificación, no existen criterios establecidos para medir de manera estricta las mejorías clínicas significativas, el número de ensayos terapéuticos y el tipo de tratamiento que un paciente debe experimentar previo a

considerar que presenta trastorno depresivo resistente a tratamiento.<sup>30</sup>

*Diagnóstico diferencial de las DRT:*

- Pseudo-resistencia: se refiere a la falta de respuesta a un tratamiento inadecuado, en términos de duración o de la dosis de los antidepresivos utilizados.<sup>30,32</sup>
- Depresiones crónicas: La cronicidad implica un episodio depresivo mayor continuamente sostenido durante al menos dos años en los que no necesariamente se ha utilizado terapia todo el tiempo. Por lo tanto, sólo algunos casos de depresión crónica corresponden a pacientes con DRT, mientras otros son pacientes con cuadros de pseudoresistencia.<sup>30,32</sup>
- Depresión bipolar y taquifilaxia: Una forma especial de DRT está representada por la reaparición de los síntomas depresivos durante el tratamiento antidepresivo continuo. Se ha observado que la pérdida tardía de la respuesta antidepresiva fue significativamente más común en pacientes bipolares en comparación con los deprimidos unipolares.<sup>32</sup>

Existen varios indicadores de gravedad en un episodio depresivo como la duración, número de síntomas, riesgo suicida, síntomas ansiosos o trastorno de ansiedad comórbida, la cantidad de hospitalizaciones, edad y aumento en la dosis de medicamentos antidepresivos. También existen múltiples factores relacionados con el paciente que pueden estar

relacionados a la falla en el tratamiento como lo es la adecuada adherencia al tratamiento y la tolerancia a los efectos adversos.

*Respuesta a la terapia farmacológica:* Entre el 20 y el 40% de los pacientes presentan una respuesta mínima al tratamiento con antidepresivos y únicamente el 50% de los pacientes no respondedores, mejoran al añadir otro antidepresivo.

*Factores predictores de mala respuesta al tratamiento:* de manera frecuente se han estudiado como factores que contribuyen a la resistencia al tratamiento las comorbilidades psiquiátricas, principalmente se han asociado los trastornos por consumo de sustancias, trastornos de ansiedad y trastornos de personalidad; sin embargo, estos no son determinantes debido a las inconsistencias reportadas por diversos estudios<sup>31</sup>.

Una de las principales causas por las cuales los pacientes no alcanzan la remisión de la sintomatología son las dosis sub terapéuticas y una inadecuada duración del tratamiento antidepresivo.<sup>32</sup>

### Trastorno depresivo mayor con características atípicas

El concepto de depresión atípica se estableció a finales de 1950, cuando se observó que algunos pacientes con depresión no

respondían al tratamiento convencional con antidepresivos tricíclicos, pero mejoraron después del uso de inhibidores de la monoamino-oxidasa.<sup>45</sup>

Actualmente, la depresión atípica en la ICD-10 (Clasificación Internacional de enfermedades, 10th Revisión) se coloca en la sección "otros trastornos depresivos" y en el DSM5 trastorno depresivo mayor con características atípicas, es un especificador que aplica cuando los pacientes presentan durante la mayoría de los días del episodio depresivo mayor reactividad del estado de ánimo (es decir, aumento del estado de ánimo en respuesta a sucesos positivos reales o potenciales) y dos o más de las siguientes: notable aumento de peso o del apetito, hipersomnia, parálisis plúmbea (es decir, sensación de pesadez plúmbea en brazos o piernas), patrón prolongado de sensibilidad de rechazo interpersonal (no limitado a los episodios de alteración del estado de ánimo) que causa deterioro social o laboral importante; además de lo anterior, los pacientes no deben cumplir criterios para el especificador de características melancólicas o catatonía durante el mismo episodio.<sup>1</sup>

La prevalencia de depresión atípica en diferentes estudios está en el rango de 0.7 al 4% de la población general y entre los pacientes con diagnóstico de depresión se encuentra entre 22 y 36%.<sup>45</sup> En comparación con la depresión no atípica, la

depresión atípica parece caracterizarse por episodios más largos y mayor cronicidad.<sup>44</sup>

En los últimos años, se ha prestado mayor atención a los síntomas atípicos como un potencial vínculo entre obesidad y depresión. Parece que la depresión con hiperfagia e hipersomnolia con mayor frecuencia conduce a un aumento de peso excesivo que otros tipos de depresión. La evaluación de los síntomas atípicos de la depresión tiene importancia, debido a la posible asociación entre la depresión atípica y aumento del apetito y la alimentación excesiva, así como sus efectos metabólicos; también puede estar asociado con complicaciones por obesidad, por ejemplo, enfermedad cardiovascular. Aunque la comorbilidad de depresión y obesidad es frecuente, solo la depresión atípica es la que aumenta el riesgo de obesidad en la población general.<sup>45</sup>

### Genes asociados al trastorno depresivo mayor

Existe evidencia clara de que la vulnerabilidad a la depresión y otros trastornos afectivos son atribuibles a factores genéticos. La evidencia deriva de varios enfoques, incluidos los estudios en familias que muestran que los familiares de primer grado de pacientes deprimidos exhiben un aumento de 3 veces en el riesgo de presentar depresión. Tales análisis ubican la

heredabilidad de la depresión en 35% aproximadamente, aunque tales estimaciones incluyen efectos de interacción entre gen-ambiente. Este grado de heredabilidad es significativamente menor que para muchos otros trastornos psiquiátricos, por ejemplo, estimaciones de heredabilidad para el trastorno bipolar están entre 60-85%, y los familiares de pacientes bipolares exhiben un aumento de 10 veces en el riesgo de desarrollar la enfermedad. Finalmente, como con otras enfermedades psiquiátricas, hay una falta de especificidad en el riesgo heredado, lo que sugiere que esa parte de la predisposición genética determina la vulnerabilidad global en lugar de los resultados específicos.<sup>35</sup>

Se ha visto que la depresión tiene la característica de ser poligénico e influenciado por muchas variantes genéticas. Se han identificado hasta 102 variantes genéticas en 101 loci independientes asociadas al trastorno depresivo mayor. La estimación de la heredabilidad basada en polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) para depresión a partir de un meta-análisis de GWAS fue de 0.089.<sup>33</sup>

Otro estudio identificó haplotipos formados por la combinación de los variantes de los genes PPP3CC, BDNF y HTR2A, asociado con los síntomas melancólicos en la respuesta al tratamiento. En este sentido se menciona también que las siguientes investigaciones deberían estar basados en subtipos particulares

para poder tener mayor información en relación a predecir la respuesta al tratamiento.<sup>34</sup>

### Gen *GSK3β*

Originalmente fue identificado como un regulador del metabolismo del glucógeno. La glucógeno sintasa quinasa 3 (*GSK3*) puede desempeñar papeles importantes en la síntesis de proteínas, la proliferación celular, diferenciación celular, dinámica de microtúbulos y células de motilidad por fosforilación de factores de iniciación, componentes de el ciclo de división celular, factores de transcripción y proteínas involucradas en función de microtúbulos y adhesión celular.<sup>36</sup>

La *GSK3* fue descubierta hace más de 20 años como una de varias proteínas quinasas que fosforilan e inactivan la glucógeno sintasa, la enzima final en la biosíntesis de glucógeno. Fue posteriormente purificada hasta la homogeneidad del músculo esquelético y la clonación molecular reveló que había dos isoformas estrechamente relacionadas, *GSK3a* y *GSK3b*, que se expresan de forma ubicua en los tejidos. Las proteínas comparten 97% de similitud de secuencia dentro de sus dominios catalíticos de quinasa, pero difieren significativamente

el uno del otro fuera de esta región; en particular la isoforma GSK3a posee una cola extendida rica en glicina N-terminal.

Los cambios en la actividad de GSK3 se han asociado con muchas enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia y trastornos del espectro autista y se ha vuelto cada vez más evidente que GSK3 podría ser un objetivo terapéutico común para diferentes clases de tratamientos psiquiátricos. Por ejemplo, el litio, fármaco que es un inhibidor directo de GSK3 y que se ha utilizado en humanos como estabilizador del estado de ánimo durante más de 50 años.

También existen hipótesis de que en las alteraciones del desarrollo cerebral, juega un papel en la etiología de estos trastornos, por ejemplo, muchos de los genes asociados con la esquizofrenia codifican proteínas que están involucradas en la señalización de GSK3.<sup>37</sup>

Genes que son asociados con los trastornos del espectro autista también codifican para proteínas que están involucradas en la modulación o que podrían estar afectados por la actividad de GSK3. Por lo tanto, una mejor comprensión del papel del gen GSK3 en el neurodesarrollo podría proporcionar información sobre el etiología de estos trastornos y posiblemente podría conducir a posibles objetivos terapéuticos.<sup>37</sup>

## Relación entre proteína GSK3 $\beta$ y metabolismo

El gen *GSK3* ha sido conocido por participar en procesos plasticidad neuronal, arquitectura celular, así como la regulación de la apoptosis y supervivencia celular. Varios desordenes metabólicos como la diabetes están asociados con un aumento de la expresión de *GSK3*. *GSK3* parece estar involucrado en enfermedades neuropsiquiátricas como la depresión en los pacientes que padecen diabetes mellitus.<sup>38, 36</sup> Lo anterior debido a que se opone a las acciones de la insulina, inhibiendo la síntesis de glucógeno y la entrada de glucosa a la célula, lo que a su vez altera la expresión de otros genes que están regulados por la insulina y su señalización.<sup>40</sup> Debido a esto, es razonable asumir que un defecto en la regulación de *GSK3* puede estar asociado a la resistencia a la insulina.<sup>41</sup>

El paradigma de que *GSK-3* actúa como un supresor en las vías de señalización, apuntan a un papel potencial para los inhibidores de *GSK-3* en intervenciones terapéuticas. Los inhibidores pueden ser útiles en condiciones patológicas asociado con niveles anormalmente elevados de la actividad de *GSK-3* como la diabetes; adicionalmente, los inhibidores específicos de *GSK-3* imitan la acción terapéutica de algunos estabilizadores del ánimo, como litio y ácido valproico; por lo

tanto, podrían ser medicamentos plausibles en el tratamiento de pacientes con otros trastornos afectivos. Además, la propiedad pro-apoptótica de la enzima sugiere un uso potencial de tales inhibidores en el tratamiento del traumatismo craneal y accidente cerebrovascular.<sup>41</sup>

Los ISRS también se han asociado con un aumento en la fosforilación y activación de *GSK3 $\beta$* , el cual activado, resulta en la inhibición de la acción de la insulina lo que finalmente conduce a la muerte de las células  $\beta$ , como fue mencionado previamente.<sup>38</sup>

### Relación entre el gen *GSK3 $\beta$* , la regulación de ciclos circadianos e insomnio en pacientes con trastorno depresivo mayor

Las alteraciones del sueño, particularmente el insomnio, son un importante síntoma de trastorno depresivo mayor, entre el 80 y el 90% de los pacientes con este diagnóstico reportan insomnio, y el insomnio también es un factor de riesgo para desarrollar depresión.<sup>42</sup>

El ritmo circadiano se deteriora en los episodios depresivos mayores y en períodos eufímicos del trastorno depresivo mayor; hasta el 50% de los pacientes con dicho trastorno tiene insomnio

severo. Además, mientras que el sueño también está regulado por procesos no circadianos podría considerarse como un marcador clínico del ritmo circadiano. <sup>43</sup>

Los genes, productos proteicos y enzimas funcionan juntos para controlar el funcionamiento del reloj y anomalías como las mutaciones genéticas, pueden tener profundas consecuencias para la sincronización de lo emocional, lo fisiológico, y procesos de comportamiento. <sup>42</sup> Se ha demostrado que la reducción genética como farmacológica de la actividad GSK3 tiene un efecto específico sobre la oscilación transcripcional circadiana, consistente en el alargamiento del período mPer2 (proteína implicada en la regulación del ciclo circadiano), lo que sugiere que mPer2 puede estar más involucrado en el comportamiento, al igual que otros genes como el CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles protein Kaput). <sup>39</sup>

El papel modulador de GSK3 dentro del ciclo circadiano, cuyas señales de salida regulan varios sistemas de neurotransmisores y neuropéptidos, proporciona la base para el control mediado por litio de un amplio conjunto de vías de señalización neuronal en las que sus anomalías se han demostrado en el trastorno bipolar. <sup>39</sup>

### Ciclo circadiano y genes CLOCK

Los mamíferos sincronizan su actividad circadiana principalmente con los ciclos de luz y oscuridad en el ambiente. Esto se logra por foto-recepción ocular al retransmitir señales al núcleo supraquiasmático (NSC) en el hipotálamo. Las señales desde el NSC causan la sincronización de los relojes circadianos independientes en todos los tejidos del cuerpo a las fases apropiadas. Estas señales que pueden arrastrar estos relojes periféricos incluyen señales humorales, factores metabólicos y temperatura corporal; a nivel de los tejidos individuales, miles de genes son llevados a fases únicas a través de acciones de un oscilador de retroalimentación basado en transcripción/traducción local y sistémico. En este reloj molecular, las proteínas *CLOCK* y *BMAL1* son las que provocan la transcripción de genes que finalmente retroalimentan e inhiben la actividad transcripcional de *CLOCK* y *BMAL1*.<sup>46</sup>

### Relación entre el gen *GSK3* y genes *CLOCK*

La duración del ciclo circadiano molecular se puede regular mediante eventos postraduccionales, incluida la fosforilación por quinasas, se sabe poco sobre cómo la glucógeno sintasa quinasa 3 (*GSK3*), regulan el período y/o la amplitud del reloj molecular, especialmente en las neuronas del marcapasos circadiano central, el núcleo supraquiasmático (NSC).<sup>47</sup>

Se ha visto que la señalización *GSK3* desregulada se ve implicada en trastornos psiquiátricos y neurológicos y muchos

medicamentos terapéuticos se dirigen a GSK3 (por ejemplo, litio, valproato, risperidona), por lo anterior, existe la duda de cómo varía la actividad de GSK3 a lo largo del día y cómo el reloj molecular se ve afectado por estos ritmos; hay evidencia de que GSK3 fosforila directamente al menos cinco proteínas centrales de CLOCK: *PER2*, *CRY2*, *CLOCK*, *BMAL1* y *REVERB $\alpha$* <sup>48</sup>

### Antecedentes en la población de interés

Un estudio previo de asociación genética entre depresión resistente a tratamiento y polimorfismos del gen *GSK3 $\beta$*  no encontró asociación (Serrano, 2019); sin embargo, se ha sugerido que los trastornos complejos, como el trastorno depresivo mayor, pudiera estar relacionado con la interacción de dos o más genes, por lo que analizar genes que pudieran estar actuando en interacción gen x gen pudiera estar asociado con fenotipos tan complejos como la depresión resistente a tratamiento.

### Justificación del estudio:

El trastorno depresivo mayor es un trastorno psiquiátrico que genera un impacto importante en el funcionamiento y la

calidad de vida de los pacientes, siendo un trastorno de origen multifactorial, se ha sugerido factores genéticos asociados con su desarrollo. Los pacientes presentan una alta heterogeneidad en los síntomas, por lo que el origen podría no ser el mismo en todos los pacientes. Si bien el especificador "síntomas atípicos", está presente entre el 5 y 40% de los pacientes, consideramos que puede ser interesante analizarlo. Del mismo modo, consideramos que las alteraciones en el sueño pueden ser también relacionadas tanto hacia la hipersomnia como hacia el insomnio.

Se sabe que el TDM es poligénico, por lo que un solo gen no explica su desarrollo. Se ha sugerido, que dos o mas genes pudieran estar actuando en interacción, en el riesgo a desarrollarlo. Tomando en cuenta lo anterior, consideramos importante buscar la interacción gen x gen entre grupos sintomáticos definidos por alteraciones del sueño y la presencia de síntomas atípicos. Se ha sugerido una desregulación en el señalamiento de *GSK3* en diversos trastornos psiquiátricos. Además, se sabe que la actividad de la *GSK3* varía a lo largo del día pudiendo afectar los ritmos circadianos. La proteína que codifica el gen *GSK3b*, controla tanto funciones circadianas como factores de transcripción y metabólicas, por lo que variaciones en la estructura del gen podría estar relacionada con estos síntomas. Por lo anterior, es posible que los genes

*GSK3 $\beta$*  y *CLOCK* pudieran estar interaccionando en el desarrollo de la depresión resistente a tratamiento.

Vale la pena mencionar, que el presente trabajo puede contribuir con una línea de investigación previa en términos de la genética de los trastornos afectivos, en un fenotipo que hasta la fecha a nivel internacional ha sido poco estudiado.

### **Pregunta de investigación:**

¿ Las diferencias en la tipología circadiana y los síntomas atípicos en los pacientes con depresión resistente a tratamiento se pueden explicar por la interacción entre variantes alélicas de los genes *GSK3 $\beta$*  y *CLOCK*?

### **Hipótesis**

La interacción entre los genes *GSK3 $\beta$*  y *CLOCK* esta relacionada con la presentación de síntomas atípicos y la tipología circadiana en pacientes con DRT.

### **Objetivo principal**

Determinar si las variantes alélicas rs6438552, rs2037547, rs6770314 del gen *GSK3B* y la variante rs1801260 y rs10462028 del gen *CLOCK*, tienen una interacción que influye en la tipología circadiana y la presencia de síntomas atípicos en pacientes con DRT.

## **Objetivos particulares**

- Identificar si los pacientes con DRT presentan síntomas atípicos.
- Identificar si alguna tipología circadiana predomina en pacientes con DRT.
- Identificar si hay una interacción gen x gen entre *GSK3β* y *CLOCK* en pacientes con DRT que presentan síntomas atípicos.
- Identificar si la frecuencia, intensidad y disfunción ocasionada por los eventos adversos del tratamiento farmacológico para la depresión tiene una relación con el apego al tratamiento.
- Identificar si hay una interacción gen X gen entre el *GSK3β* y *CLOCK* en pacientes con DRT con alguna tipología circadiana.
- Identificar si hay una interacción entre los polimorfismos de los genes *GSK3B* y *CLOCK* con los síntomas atípicos.

## **Materiales y métodos:**

### Diseño de estudio:

Transversal, de maniobra (asignada por la naturaleza), tipo encuesta y homodémico (Feinstein, 1985).

### Población:

Se reclutaron pacientes de la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

El estudio se llevó a cabo en la Dirección de Servicios Clínicos y en el Departamento de Farmacogenética de la Sub-dirección de Investigaciones Clínicas del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

### Tipo de muestreo.

Se invitó a los pacientes a participar de forma secuencial y el tipo de muestreo fue por conveniencia.

### Tamaño de la muestra:

En los análisis de interacción se utilizan modelos de regresión logística, lineal o chi cuadrada como tal, por lo que, en este caso con un solo grupo de pacientes con resistencia nivel II de Thase and Rush, con 5 diferentes polimorfismos (2 genes), consideramos que, optamos por la sugerencia de la Fórmula de Freeman para modelos de regresión logística y probit:  $[n = 10 * (k$

+ 1)] que significa que un tamaño de muestra de diez veces el número de variables independientes a estimar más uno (Feinstein llega a proponer hasta 20 individuos por variable). Calculándolo así, y tomando en cuenta que son 5 variantes alélicas, por lo menos se requerirían 50 pacientes en total. El cálculo de chi cuadrada con un tamaño del efecto de 0.36, un alfa=0.05, un poder estadístico de  $\beta-1=80$ , con un grado de libertad es de 61, de tal forma que fijamos en 61 el tamaño de muestra.

#### *Criterios de inclusión:*

- Pacientes masculinos o femeninos entre 18 a 65 años de edad, con diagnóstico de trastorno depresivo mayor de acuerdo a los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5).

A) 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).
- 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.
- 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.

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.

- Pacientes que cumplan criterios de la etapa Etapa II de la clasificación Thase, M & Rush, siendo estos la resistencia/

refractoriedad en la etapa I (Fracaso de al menos un ensayo adecuado de una clase principal de antidepresivo), más el fracaso de un antidepresivo de una clase claramente diferente a la utilizada en la etapa I. (Etapa II de la clasificación Thase, M & Rush, J 1995).

- Para fines del presente estudio pueden ser dos ISRS u otro antidepresivo a dosis que haya mostrado eficacia como atípicos, ISRS o tricíclicos.

#### *Criterios de exclusión:*

- Pacientes con uso de benzodiazepinas
- Pacientes con síntomas psicóticos.
- Pacientes con diagnóstico de trastornos neurológicos, neurocognitivos y enfermedades con inflamación crónica.
- Pacientes con trastorno por consumo de sustancias grave
- Pacientes con trastornos de la personalidad.
- Pacientes con riesgo suicida alto (que tengan puntaje de tres o más en el ítem tres de la escala de depresión de Hamilton).
- Pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar en fase depresiva.

*Los criterios anteriormente descritos como de exclusión serán determinados por medio de la revisión del expediente de los participantes.*

*Criterios de eliminación:*

- Que no se completen las escalas aplicadas.
- Que la muestra sanguínea no esté en condiciones apropiadas

## **Instrumentos de evaluación:**

Criterios de Thase and Rush.

- Modelo de clasificación Thase & Rush
  - Etapa I: Fracaso de al menos un ensayo adecuado de una clase principal de antidepresivo.
  - Etapa II: Resistencia/refractoriedad en la etapa I, más el fracaso de un antidepresivo de una clase claramente diferente a la utilizada en la etapa I.
  - Etapa III: Resistencia/refractoriedad en la etapa II, más el fracaso de un ensayo adecuado con antidepresivo tricíclico.

- Etapa IV: Resistencia/refractariedad en la etapa III, más el fracaso a un ensayo adecuado con un antidepresivo IMAO.
- Etapa V: Resistencia/refractariedad en la etapa IV, más el fracaso en la aplicación de TEC.

#### *Escala compuesta de matutinidad:*

*Validado al español por Adan y colaboradores en el 2005 (originalmente diseñada por Smith y colaboradores). Es el resultado de la fusión de los mejores ítems de la escala de matutinidad y vespertinidad y de los 4 ítems del cuestionario de tipo circadiano. Tiene 13 ítems que se califican en una escala tipo Likert. El puntaje total va de 13 a 55. Los autores han propuesto una clasificación por medio de los percentiles 10 y 90 para que aquellos en el percentil 10 sean calificados como tipo vespertino extremo y aquellos con un puntaje en el percentil 90 o más allá, se califiquen como extremadamente matutinos y aquellos intermedios como, sin predominio. Se han hecho otras propuestas para calificarse, pero lo mejor es siempre analizar y normalizar la distribución y calcular percentiles o desviaciones estándar. Tiene una adecuada validez inter-evaluador y un alfa de Cronbach de 0.87.*

#### *Escala de depresión de Hamilton:*

La escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la gravedad de la depresión (Hamilton depression rating scale (HDRS)) es una escala, heteroaplicada, diseñada para ser utilizada en participantes diagnosticados previamente de depresión, con el objetivo de evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas y valorar los cambios del paciente deprimido. Se valora de acuerdo con la información obtenida en la entrevista clínica y acepta información complementaria de otras fuentes secundarias. Si bien su versión original constaba de 21 ítems, posteriormente se realizó una versión reducida con 17 ítems, que es la recomendada por el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos. La validación de la versión castellana de esta escala se realizó en 1986 por Ramos-Brieva. Diferentes evaluaciones han permitido comprobar la validez discriminante, la fiabilidad y la sensibilidad al cambio, tanto en poblaciones hospitalizadas como ambulatorios. Cada cuestión tiene entre tres y cinco posibles respuestas, con una puntuación de 0-2 ó de 0-4 respectivamente. La puntuación total va de 0 a 52. Pueden usarse diferentes puntos de corte para clasificar el cuadro depresivo. La Guía de Práctica Clínica elaborada por el NICE, guía con una alta calidad global en su elaboración y una puntuación de "muy recomendada" según el instrumento AGREE, recomienda emplear 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

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento se ha definido como respuesta una disminución mayor o igual del 50% de la puntuación inicial de la escala, respuesta parcial como una disminución entre el 25-49% y una no respuesta como una reducción de menos del 25%. La remisión se ha considerado con una puntuación menor o igual a 7, aunque hay resultados que apoyan que este punto de corte debería de tener un valor más bajo.

*Escala de auto-reporte de adherencia terapéutica Morisky Green:*

Es un cuestionario de la modalidad de autoinforme (método indirecto), que consta de 4 preguntas que indagan acerca de si el paciente se toma la medicación, si se olvida tomarla y si la suspende cuando se siente bien o mal. Dicho cuestionario determina si la persona es o no cumplidora con la medicación.

*Escala de Frecuencia, Intensidad y Carga de Efectos Secundarios (FIBSER) e Inventario Calificado por el Paciente de Efectos Secundarios (PRISE):*

Se tratan de escalas que fueron utilizadas en el estudio STAR\*D se trató de un estudio multicéntrico y la información fue traducida. La escala FISBER es una escala de autoaplicable que consta de 3 ítems, los cuales evalúan frecuencia, intensidad y carga, lo cual tiene que ver con los efectos atribuidos al medicamento. Presenta una adecuada confiabilidad, ya que posee una  $\alpha$  de Cronbach de la menos 0.91. Por su parte la escala PRISE es autoaplicable y tiene la finalidad de evaluar la variedad de efectos adversos en distintos sistemas biológicos. Se mide de la siguiente manera: Ningún efecto secundario es igual a 0, efecto secundario tolerable es igual a 1 y efecto secundario molesto es igual a 2.

## **Análisis genético**

### *Extracción de ADNg*

- A los participantes se les tomó una muestra aproximada de 10 ml de sangre venosa. Se realizó la extracción de ADN genómico de los participantes, usando el kit de extracción Genomic DNA purification de Fermentas y FlexiGene DNA kit (250) QIAGEN.

### *Genotipificación:*

Se genotipificó en el laboratorio de farmacogenética del INPRFM. Los polimorfismos que se estudiarán son: rs6438552, rs2037547, rs6770314 del gen GSK3 $\beta$  y rs1801260 y rs10462028 del gen CLOCK.

#### Análisis de los polimorfismos

- La genotipificación de las regiones se realizó mediante el método de discriminación alélica con sondas TaqMan.
- Se llevó a cabo la identificación estandarizada de cada uno de los genotipos para cada región analizada.

#### **Análisis estadístico:**

- Se realizarán frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y medias y medidas de dispersión para las variables continuas. Se utilizó el programa SPSS 20 y Statgraphics Centurion. Se realizaron los análisis de chi cuadrada para el análisis de asociación. El análisis de haplotipos se realizará mediante el software Haploview.
- Se realizarán modelos predictivos de riesgo por medio del programa MDR para analizar la interacción GxG entre las variantes genéticas y los síntomas atípicos y la tipología circadiana.

## Definición operacional de las variables

Variable	Tipo	Codificación
<b>Dependientes</b>		
Episodio depresivo mayor	Categórica	Valoración clínica de parte de servicio de psiquiatría del INPRFM de acuerdo a criterios diagnósticos del DMS-5. Etapa II Thase & Rush
Depresión resistente a tratamiento	Categórica	Etapa II: Resistencia / refractariedad en la etapa I (Fracaso de al menos un ensayo adecuado de una clase principal de antidepresivo) más el fracaso de un antidepresivo de una clase claramente diferente a la utilizada en la etapa I. (Para fines del presente estudio pueden ser dos ISRS u otro antidepresivo a dosis que haya mostrado eficacia como atípicos, ISRNS o tricíclicos)
<b>Independientes</b>		
Edad	Escalar	18 a 65 años de edad

Sexo	categoría	Masculino o Femenino
Estado civil	categoría	Casado Unión Libre Soltero Divorciado o Separado Viudo
Antecedente familiar de TDM	Categoría	Presente o ausente
Polimorfismo rs6438552, del gen de la GSK3B	Categoría	Presente o ausente
Polimorfismo rs2037547 del gen de la GSK3B	Categoría	Presente o ausente
Polimorfismo rs6770314 del gen de la GSK3B	Categoría	Presente o ausente
Polimorfismo rs1801260 del gen CLOCK	Categoría	Presente o ausente
Polimorfismo rs10462028 del gen CLOCK	Categoría	Presente o ausente
Síntomas atípicos	Categoría	Criterios DSM-5 sobre síntomas atípicos en un EDM

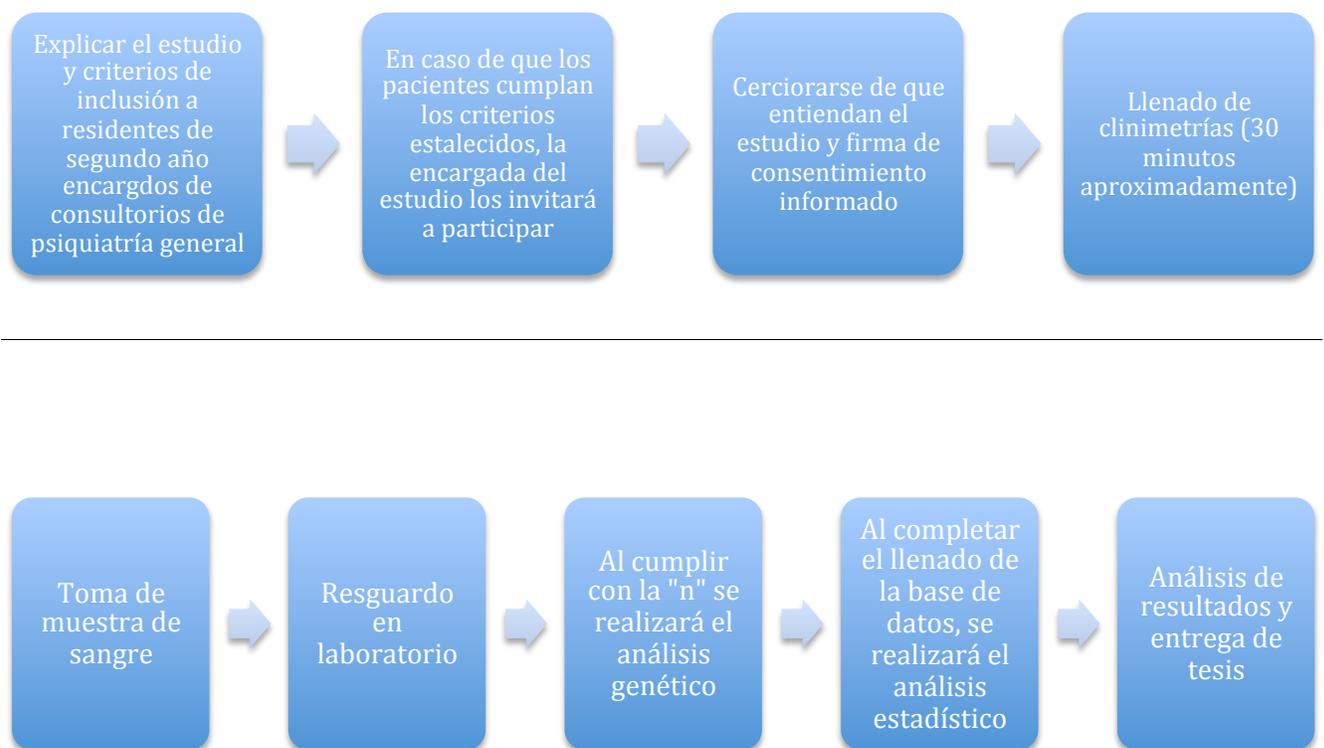
Escala compuesta de matutinidad	Categórica	Clasifica la tipología circadiana de acuerdo a matutinidad/vespertinidad o indefinidos se calcula con puntaje o desviaciones estándar después de normalizar la muestra
HDRS17	Escalar	Intensidad de síntomas depresivos (leve, moderado, severo, muy severo)
Eventos adversos	Categórica	La escala PRISE clasifica gravedad y tipo de evento adverso presentado.
Frecuencia, intensidad y Carga de eventos adversos.	Categórica,	Según las tres sub-escalas de la escala FISBER que van de 0 a 6.

## Procedimiento

Se explicó a los residentes de 2º año (psiquiatría general) en consulta externa y a los miembros de la clínica de trastornos afectivos las características del presente estudio, los criterios de inclusión y eliminación, de tal forma que la encargada del estudio pudiera identificar posibles candidatos. Se les invitó para que participaran de forma voluntaria y en caso de que cumplieran los criterios de inclusión, entendieran la naturaleza del estudio y firmaran el consentimiento informado, se les aplicó

las escalas con un promedio de duración de 30 minutos. También se les solicitó una muestra de 10 ml de sangre, para su resguardo y posterior análisis en el departamento de farmacogenética del Instituto. Todo el procedimiento del consentimiento informado se realizó en un área privada que permitiera la adecuada confidencialidad y respuestas confiables a los cuestionarios.

## Flujograma



## **Aspectos éticos:**

Se trató de un estudio que cumplió con los principios científicos y éticos para la investigación en seres humanos de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Se les explicó a los participantes de forma detallada de los objetivos y metas del estudio, así como el riesgo mínimo que conlleva. A los participantes se les solicitó la extracción de una muestra de 10 ml de sangre venosa. La posibilidad de complicaciones relacionadas a este procedimiento es mínima. Los datos personales que se recabaron estarán protegidos por la ley federal de protección de datos personales, cada participante firmó una carta de consentimiento y/o asentimiento informado, el cual cumple con los criterios de ética y de confidencialidad. Los participantes podían retirarse en cualquier momento del estudio, sin que esto tenga perjuicio en su atención médica psiquiátrica en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; esto con la finalidad de respetar el ejercicio de autonomía por parte de los participantes. Para fines de la presente investigación a cada paciente se le asignó un número de folio para el posterior análisis. Además los participantes contaron con los números telefónicos del investigador para poder contactarlo en caso de duda, se les informó el horario de atención del servicio de Atención Psiquiátrica Continua de este Instituto para recibir atención ante cualquier clase de eventualidad.

Así mismo se solicitó a los participantes el consentimiento para la revisión del expediente clínico con la finalidad de evaluar los criterios de inclusión y exclusión de los participantes.

Además se solicitó autorización para el uso de la información a los responsables de su resguardo, quedando comprometidos el tesisista y sus tutores a emplear los datos recabados únicamente con fines de investigación y a proceder en su quehacer según lo marca el Código de Ética y Conducta del INPRFM. Se realizó una base de datos solo con las variables de interés de este estudio, sin utilizar nombre, solo número consecutivo al momento de ser capturadas.

La presente investigación se realizó como parte de los objetivos principales del protocolo madre aprobado por el Comité de Ética en Investigación, llamado *"Identificación de marcadores genéticos y de neuroimagen en la respuesta y tolerabilidad a los estabilizadores del ánimo y antidepresivos en participantes con trastornos afectivos con perspectiva de género"*, financiado por FOSISS proyecto Num. 261459, cuya investigadora principal es la Dra. Beatriz Camarena. Al final del documento se anexa la carta de aprobación del CEI del proyecto con fecha de Junio de 2015. Asimismo, se anexa la Carta de Consentimiento Informado aprobada para este proyecto.

## Resultados

### **Características sociodemográficas de los participantes**

La media de edad de la población estudiada es de 45.3 años y el 79.2% fueron personas de sexo mujer (Tabla 1). Dentro de las características sociodemográficas se observó que de los 24 participantes 15 (62.5%) contaban con pareja y el resto (37.5%) no tenían pareja o eran viudos y de los participantes 11 (45.8%) contaban con un antecedente familiar de trastorno depresivo mayor. Estos datos se obtuvieron por medio de la revisión del expediente clínico de los participantes.

*Tabla 1.* Características sociodemográficas

Variable	n=24 (%)
Sexo	
Mujer	19 (79.2)
Hombre	5 (20.8)
Estado civil	
Sin pareja	15 (62.5)
Con pareja	9 (37.5)

Tabla 2. Características clínicas de la población

<b>Variable</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
Antecedente familiar de TDM	11	45.8
Presencia de síntomas atípicos	13	54
Antecedente de psicoterapia	20	83
Psicoterapia actual	5	20
Tipología circadiana indeterminada	23	95.8

### ***Nivel de resistencia al tratamiento antidepresivo***

El nivel de resistencia al tratamiento según la clasificación de Thase and Rush se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Resistencia a tratamiento

Nivel de resistencia	n	%
Etapa II	17	70.8
Etapa III	4	16.7
Etapa IV	1	4.2
Etapa V	2	8.3

De la información obtenida por medio del expediente clínico, se documentó que el 45.83% de los participantes cuentan con un familiar de primer grado de episodios depresivos.

### **Síntomas atípicos**

Dentro de la población de estudio, se vio que el 52% (n=13) cuenta con síntomas atípicos y de estos, la cantidad de síntomas fueron un síntoma el 16% (n=4), dos síntomas 32% (n=8) y con tres síntomas el 4% (n=1). No se realizó un registro cualitativo del síntoma atípico presente en estos participantes.

*Tabla 4. Síntomas atípicos*

Variable	n	%
Presencia de síntomas atípicos	13	45
Cantidad de síntomas atípicos:		
1	4	16
2	8	32
3	1	4

### **Gravedad del cuadro depresivo actual**

La medición de la gravedad del episodio depresivo presente al momento de la valoración de los participantes. Esta medida se obtuvo por medio de la aplicación de la escala de depresión de Hamilton, dicha escala determina si la gravedad del cuadro

depresivo presente es no deprimido (0-7 puntos), depresión ligera (8-13 puntos), depresión moderada (14-18 puntos), depresión severa (19-22 puntos) y depresión muy severa (>23 puntos).

El resultado muestra que la población de estudio tiene un promedio de 12.3 puntos lo que significa que la gravedad del cuadro depresivo en ese momento en promedio es moderada.

### **Tipología circadiana en pacientes con DRT**

La calificación de la escala compuesta de matutinidad está basada en percentiles a mayor puntaje se clasifica a las personas con predominio matutino y a menor puntaje con predominio vespertino. En la población de estudio el promedio fue de un puntaje correspondiente al percentil 50, siendo este de tipología indeterminada.

### **Eventos adversos**

Se realizó el análisis de las respuestas sobre efectos adversos (Escala FISBER y PRISE), teniendo como resultado una media de 11.5 efectos adversos totales, de manera más específica y en orden por frecuencia la media de eventos adversos clasificados como "otros" fue de 3.95, los clasificados como "sistema nervioso" una media de 1.5; los clasificados como "piel" tuvieron una media de 1 evento adverso, el resto tuvieron una media menor a uno.

Los efectos adversos totales son la suma de síntomas (gastrointestinales, sistema nervioso, corazón, oídos/ojos, piel, genital/urinario, sueño, función sexual y otros) que presentaron los participantes en la semana previa a la evaluación tengan o no que ver con el tratamiento farmacológico (tabla 5). Los efectos adversos que es posible que los participantes seleccionen son dentro de cada categoría:

Gastrointestinal: diarrea, estreñimiento, boca seca, náusea/vómito

Corazón: palpitaciones (latido irregular), mareos cuando está parado, dolor de pecho.

Piel: sarpullido, sudor, comezón, piel seca.

Sistema nervioso: dolor de cabeza, temblores, mala coordinación, mareos.

Ojos/oídos: visión borrosa y zumbido en los oídos.

Genital/urinario: dificultad orinando, dolor al orinar, orinar frecuentemente, periodo menstrual irregular.

Sueño: problemas durmiendo, dormir demasiado.

Función sexual: pérdida del deseo sexual, dificultad para alcanzar el orgasmo, problemas con la erección.

Otro: ansiedad, mala concentración, desánimo en general, inquietud, fatiga, poca energía.

Por cada sección se preguntaba si los efectos adversos eran tolerables o no.

Para el análisis de los datos se tomó la cantidad de síntomas presentes por sección y finalmente se realizó la suma de todos para obtener un total por participante y no se tomó en cuenta de manera cualitativa el efecto presente.

El puntaje de las preguntas sobre la frecuencia de los efectos adversos presentes inducidos por el tratamiento farmacológico (tabla 6) corresponden el 0 a ningún efecto secundario, 1 presente el 10% de las veces, 2 presente el 25% de las veces, 3 presente el 50% de las veces, 4 presente el 75% de las veces, 5 presente el 90% de las veces y 6 presente siempre.

El puntaje de las preguntas sobre la intensidad (gravedad) de los efectos adversos secundarios inducidos por el tratamiento farmacológico antidepresivo corresponden a 0 ningún efecto secundario, 1 insignificante, 2 leve, 3 mediano, 4 bastante, 5 grave 6 intolerable.

El puntaje de las preguntas que describen la interferencia en la vida diaria de los efectos secundarios provocados por el tratamiento farmacológico antidepresivo se miden con los puntajes siguientes: 0 sin limitación, 1 mínimas limitaciones, 2 leves limitaciones, 3 limitaciones moderadas, 4 bastantes limitaciones, 5 graves limitaciones, 6 incapaz de funcionar debido a los efectos.

*Tabla 5.* Frecuencia de los síntomas que presentaron los participantes que no están relacionados con el tratamiento antidepresivo.

Variable	Media
Gastrointestinal	1.25
Corazón	0.79
Piel	1
Sistema nervioso	1.5
Ojos/oídos	0.66
Genital/urinario	0.66
Sueño	0.96
Función sexual	0.66
Otro	4
Total	11.54

*Tabla 6.* Medias del puntaje sobre los efectos secundarios provocados por el tratamiento farmacológico antidepresivo

Variable	Media
Frecuencia	1.25
Intensidad	1.33
Interferencia con la vida	1

Con la finalidad de observar si la frecuencia, intensidad e interferencia con la vida de los efectos adversos provocados

por el tratamiento farmacológico tiene una relación con el buen o mal apego al tratamiento farmacológico se realizó una t de student tomando como variable independiente dicotómica el buen apego al tratamiento (puntuación 3 y 4 de la escala Morinsky Green) y mal apego al tratamiento (puntuación 0, 1 y 2 de la escala Morinsky Green) y como variables dependientes los puntajes sobre la frecuencia, intensidad e interferencia con la vida de la escala Fisber y Prise, sin encontrar una diferencia en las medidas de tendencia central en esta relación, lo cual sugiere que en esta población no hay una influencia entre los efectos adversos del tratamiento antidepresivo y un apego al tratamiento.

### **Apego al tratamiento**

La escala de Morinsky Green consta de 4 preguntas orientadas al apego al tratamiento y a mayor puntaje se calificó como mejor apego al tratamiento farmacológico antidepresivo. En los participantes de este estudio tuvieron buen apego con un puntaje de 4 puntos el 29% (n=7) y con un apego intermedio siendo de dos a tres puntos el 50% (n=6 y n=6 respectivamente).

### **Antecedente de psicoterapia**

Además se puede observar que de los participantes el 83.3% (n=20) cuenta con antecedente de psicoterapia previa y el 20% (n=5) con psicoterapia actual, esto se incluyó dentro de las de

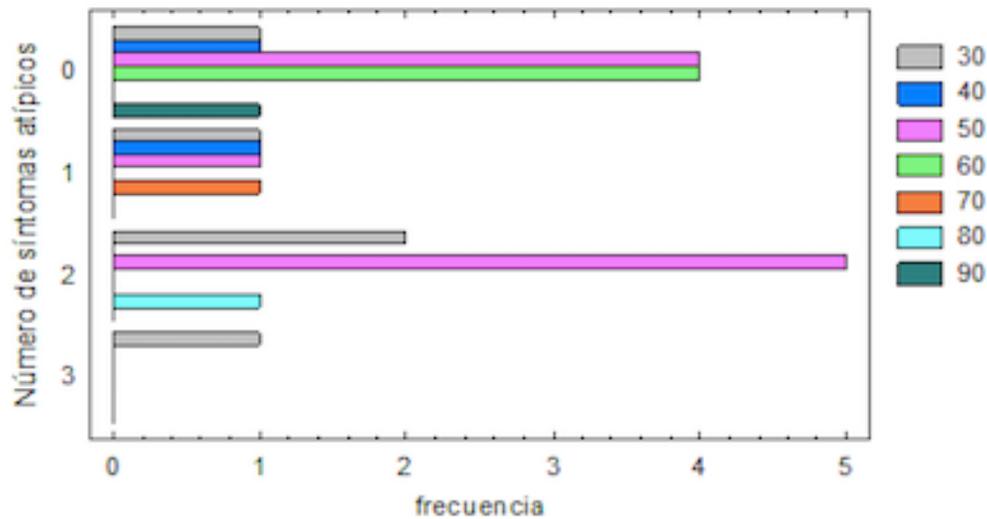
la escala de Morinsky Green para cumplimiento al tratamiento, los participantes responden si han recibido algún tipo de psicoterapia, en caso de ser positiva la respuesta se pregunta la cantidad de psicoterapeutas y si aún continúa en psicoterapia, además se añade la especificación del tipo de psicoterapia al que han acudido. Para fines estadísticos se tomó únicamente como variable dicotómica la presencia actual y previa de tratamiento psicoterapéutico.

### **Frecuencias entre síntomas atípicos relacionados con la escala compuesta de matutinidad**

Tomando como variable dicotómica e independiente los síntomas atípicos (presentes y no presentes) se realizó una tabla de frecuencias en la que se observa la presencia de síntomas atípicos dependiendo del percentil en que se encontraban. Resultando de los participantes que contaban con síntomas atípicos el 16% (n=4) estaban en el percentil 30, el 4.17% (n=1) en el percentil 40 y la misma cantidad en el 70 y 80; el 25% (n=6) de los participantes con síntomas atípicos presentes estaba dentro del percentil 50 (Figura 2). Así mismo en la figura 3 se pueden observar la frecuencia del número de síntomas atípicos según el percentil obtenido en la escala compuesta de matutinidad.

Figura 2. Diagrama de barras par número de síntomas atípicos según la Escala compuesta de matutinidad.

Los colores corresponden al percentil de escala compuesta de matutinidad.



## Análisis genético de los participantes

### Frecuencias de genotipos y alelos

El Gen *Gsk3b* presenta un polimorfismo denominado rs6438552 caracterizado por el cambio de una A por G en la posición 609.

Las frecuencias se muestran en la tabla 7.

El análisis estadístico mostró para genotipos una  $X^2 = 1.11$  2gl  $p = 0.573$ ; y en el análisis por alelos:  $X^2 = 0.77$  1gl  $p = 0.378$ . HW  $X^2 = 0.10$ ,  $p = 0.743$  (Tabla 7).

El análisis del polimorfismo rs 6770314 mostró por genotipos:  $X^2 = 0.37$  2gl  $p = 0.827$  y por alelos:  $X^2 = 0.05$  1gl  $p = 0.807$  (Tabla 7).

El HW mostró una  $X^2 = 0.32$ ,  $p = 0.568$ . El polimorfismo rs6770314 se caracteriza por el cambio de una G por una A en la posición 1020.

El análisis del polimorfismo rs 6770314 se presenta en la tabla 7. El análisis por genotipos:  $X^2 = 0.414$  2gl  $p = 0.812$  y el análisis por alelos:  $X^2 = 0.16$  1gl  $p = 0.688$ . El  $X^2 = 0.4897$ ,  $p = 0.484$

Tabla 7. Frecuencia de alelos y genotipos de los polimorfismos Analizados del gen GSK3 $\beta$

Polimorfismo	Casos (n=24)	Controles* (n=64)
rs6438552		
AA	9 (0.37)	29 (0.45)
AG	12 (0.5)	31 (0.48)
GG	3 (0.13)	4 (0.07)
A	30 (0.63)	89 (0.70)
G	18 (0.37)	39 (0.30)
rs2037547		
CC	19 (0.80)	50 (0.78)
CT	5 (0.20)	13 (0.20)
TT	0 (0)	1 (0.02)
C	43 (0.90)	113 (0.88)

T	5 (0.10)	15 (0.12)
rs6770314		
GG	18 (0.75)	46 (0.72)
GA	6 (0.25)	17 (0.27)
AA	0 (0)	1 (0.01)
G	42 (0.87)	109 (0.85)
A	6 (0.13)	19 (0.15)

\*La información fue tomada del HapMap para población Mexicana.

Tabla 8. Frecuencias y genotipos de los polimorfismos del gen *CLOCK* en pacientes y controles.

Polimorfismo	Casos (n=24)	Controles* (n=150)
rs1801260		
AA	17 (0.70)	102 (0.68)
AG	7 (0.3)	44 (0.29)
GG	0 (0)	4 (0.03)
A	41 (0.85)	248 (0.83)
G	7 (0.15)	52 (0.17)
rs10462028		
AA	17 (0.70)	102 (0.68)
AG	7 (0.30)	44 (0.29)
GG	0 (0)	5 (0.03)
A	41 (0.85)	248 (0.83)
G	7 (0.15)	52 (0.17)

El análisis del gen *CLOCK* implicó al polimorfismo rs1801260 caracterizado por el cambio de una A por una G en la posición 213.

La muestra de participantes de grupo control se obtuvo del banco de DNA del departamento de farmacogenética del INPRFM.

El análisis por genotipos mostró una  $X^2 = 0.66$  2gl  $p = 0.717$  y el análisis por alelos:  $X^2 = 0.229$  1gl  $p = 0.631$ . El HW  $x^2 = 0.699$ ,  $p = 0.402$  (Tabla 8).

El análisis en el gene *CLOCK* del polimorfismo rs10462028 muestra un cambio de una G por una A en la posición 3282.

Análisis por genotipos:  $X^2 = 3.24$  2gl  $p = 0.197$  análisis por alelos:  $X^2 = 2.86$  1gl  $p = 0.090$  (Tabla 8).

El equilibrio de HW mostró una  $x^2 = 1.27$ ,  $p = 0.258$ .

Dentro del análisis de las frecuencias genotípicas de los cinco polimorfismos se encontró una similitud entre los participantes de este estudio y los grupos que se utilizaron como control. No se observan diferencias en las frecuencias del polimorfismo rs18012660 y rs10462028 de los genes *CLOCK* y los polimorfismos del gen *GSK3 $\beta$*  entre los participantes y controles.

## Interacción genxgen

La tabla 9 muestra los resultados del análisis de interacción GxG con el programa MDR (multifactor dimensionality reduction) mostrando que ninguno de los modelos identifica una interacción GxG .

Tabla 9. Análisis de interacción de los síntomas atípicos entre los polimorfismos rs6770314 del gen *GSK3B*, rs1801260 y rs10462028 de los genes *CLOCK*

Modelo	Testing balanced accuracy	OR (95% CI)	P	CVC
rs6770314, rs1801260	0.5664	-	NS	7/10
rs6770314, rs1801260, rs10462028	0.5664	10 (0.944-105)	NS	10/10

CVC= consistencia de validación cruzada

## Discusión

La depresión resistente a tratamiento es una entidad diagnóstica con un impacto importante en materia de salud pública debido a los costos y recursos que se invierten o pierden ante su presencia, siendo estos los más significativos los días de incapacidad que tienen las personas que los padecen. Durante la realización de este proyecto se buscó una asociación de cinco polimorfismos con la presencia de síntomas atípicos y alguna tipología circadiana en pacientes con este diagnóstico,

con la finalidad de sumar a la etiología multifactorial de esta enfermedad y la búsqueda de intervenciones más dirigidas.

Dentro de las limitaciones más importantes de este estudio fueron los criterios de inclusión que dejaron fuera a una población significativa de pacientes con depresión resistente a tratamiento a causa de la presencia características de personalidad que se proponen como desencadenantes o que perpetúan la falta de respuesta al tratamiento farmacológico, sin embargo esta característica no necesariamente está influyendo en la sintomatología depresiva y dificulta el estudio de las bases biológicas de la presencia en la respuesta al tratamiento farmacológico. Otra desventaja importante, relacionada con el tamaño de muestra y la medición es la tipología circadiana, no se logró establecer un predominio en una población estas características, contrario a los hallazgos en poblaciones con otros trastornos como el trastorno bipolar en quienes se ha encontrado un predominio vespertino; esta dificultad podría haber sido generada por dos factores, 1) el tamaño de muestra final que fue menor a lo planeado de acuerdo a la potencia estadística y 2) a que la manera de calificar esta escala es en percentiles y los resultados para que se obtenga un predominio en la tipología circadiana son muy estrechos en cuanto al puntaje, teniendo como resultado que el grueso de la población estudiada sea de tipología indeterminada. Incluso generando una variable Dummy, no se

encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los polimorfismos estudiados. A pesar de lo anterior es necesario observar estudios futuros sobre DRT con un mayor tamaño de muestra, para analizar si realmente esta población no tiene un predominio en la tipología circadiana.

Viendo las características sociodemográficas de la población estudiada en este proyecto, se vio que la mayor parte son mujeres y tienen pareja, es sabido que las personas de sexo mujer tienen una mayor prevalencia que los hombres y esto se sustenta en teorías que involucran cuestiones hormonales, gestación y distintas condiciones psicosociales. Y en cuando al estado civil, esta descrito que las personas que tienen una relación de pareja tienen una menor incidencia de síntomas afectivos de tipo depresivo, en comparación con personas divorciadas o viudas, esto no se vio en nuestra población debido a que la mayor parte contaban con una relación de pareja actual, esto puede deberse al contexto cultural en el que se desenvuelve la población estudiada.

Algo interesante es el rango de edad de la población que se estudio ya que tampoco corresponde a los reportes habituales de aparición de sintomatología, pero esto se explica con el diagnóstico tardío en la población mexicana, como se ha reportado en naciones de medianos y bajos ingresos, en donde os años que pasan para el diagnóstico y la atención de los

padecimientos mentales son más que en los países de ingresos altos. Esta diferencia en la atención podría ser incluso mayor en el caso específico de la DRT. <sup>61</sup>

Dentro de la evaluación de los eventos adversos, descritos previamente se observó que la mayor parte de los eventos adversos reportados son los que entran en la categoría de “otros” entre los cuales se encuentran ansiedad, mala concentración, desánimo general, inquietud, fatiga y poca energía. Dentro de esta pregunta no se discrimina si estos eventos adversos se deben al antidepresivo, por lo cual también se pueden considerar síntomas residuales de los trastornos que diagnosticados en los participantes y en específico con el trastorno depresivo mayor. Ya cuando se hace la distinción, dentro de la misma escala en cuanto a la frecuencia, intensidad e interferencia con la vida diaria que corresponde a los efectos adversos del tratamiento antidepresivo las frecuencias son menores, pero si hay una interferencia con la vida en el 37.5% de los participantes, esto se intentó correlacionar con el apego a tratamiento y no se vio que dichos eventos adversos estén implicados en el buen o mal apego al tratamiento en los participantes de este estudio.

Los síntomas atípicos que se valoraron en los participantes fueron: reactividad del estado de ánimo, notable aumento de peso o en el apetito, hipersomnias, parálisis plúmbea y patrón

prolongado de sensibilidad de rechazo interpersonal que causa deterioro social o laboral. Los síntomas atípicos estuvieron presentes en menos de la mitad de los participantes y tuvieron 8 (32%) de ellos dos síntomas y 4 (16%) de ellos un síntoma atípico, teniendo esto en cuenta no se puede identificar una relación entre síntomas atípicos, respuesta al tratamiento y los polimorfismos estudiados en nuestros participantes.

Dentro de los resultados de apego a tratamiento y eventos adversos, se realiza la pregunta de antecedente de psicoterapia y llama la atención el gran porcentaje de participantes (83.3%) que ha tenido intervenciones psicoterapéuticas y que en el momento de la evaluación únicamente el 20% de los participantes contaban con psicoterapia en curso. Las intervenciones más utilizadas en síntomas depresivos son de tipo cognitivo conductual, sin embargo no se realizó un análisis cualitativo de las intervenciones de los participantes, ya que puede explicarse este cambio por la brevedad de la psicoterapia de tipo cognitivo conductual, contrario a otras corrientes psicoterapéuticas que tienen una larga duración. Además de que la psicoterapia forma parte de las sugerencias de tratamiento inicial de los trastornos depresivos mayores, eso también puede explicar que de manera inicial los participantes tuvieran psicoterapias previas y no actuales, ahora, la contingencia sanitaria por COVID19 pauso muchos procesos,

incluyendo los terapéuticos debido a la necesidad de aislamiento social para prevención de contagios y muchos participantes han tardado en retomar la atención completa e integral tras esta contingencia.

La tipología circadiana en este estudio se midió por medio de la escala compuesta de matutinidad, y el puntaje se dividió en percentiles y de manera estricta los percentiles para tener una tipología determinada fue son muy estrechos, lo cual posiciona a la mayor parte de los participantes dentro de una tipología indeterminada, siendo únicamente un participante de predominio matutino. Esto puede ser coherente con la población general, se necesitaría una población mayor para descartar que la tipología circadiana no tenga una relación con la sintomatología depresiva, resistencia a tratamiento o síntomas atípicos. En esta población no se determinó una relación entre alguna tipología circadiana ya que esta última no fue determinada.

Sobre las características genotípicas de los participantes se observó que los polimorfismos estudiados son similares que en poblaciones estudiadas en el HapMap, tomando en consideración que la población del HapMap son una población con ancestros mexicanos en Los Angeles California y sus participantes no difieren mucho en tamaño de muestra con la

de este estudio en los polimorfismos rs6438552 y rs6770314 del gen *GSK3B*. Para el polimorfismo de genes *CLOCK* se hizo la comparación con población mexicana del departamento de farmacogenética del INPRFM, lo cual puede tomarse como una población más cercana y parecida en características a los participantes de este estudio y ante esta población, las frecuencias genotípicas fueron casi iguales a población sana, lo cual indica que genotípicamente no hay diferencia entre la población muestra y nuestros participantes.

Es importante señalar que para fines de la discusión se revisó la base de datos de polimorfismos (<https://www.pharmgkb.org/>) PHARMGKB (PGKB), así como varios artículos específicos por polimorfismo encontrados en bases como PubMed y e!ensembl (<https://www.ensembl.org/>) .

De manera específica por cada polimorfismo, en publicaciones<sup>50</sup> relacionadas con el polimorfismo rs6438552 del gen *GSK3B* se menciona sobre posibles cambios en el volumen hipocampal en pacientes que presentan el polimorfismo AA y se valora a respuesta a distintos tratamientos antidepresivos, así mismo se han hecho distintos estudios en los que se valora la respuesta a litio, clozapina y la relación de este polimorfismo con demencias y otras enfermedades neurológicas y psiquiátricas. En este estudio se vio que la frecuencia del genotipo AG es más frecuente, coincidiendo así con la población estudiada en

dichos estudios, aunque ahí se correlacionó con distintas variables.

En este polimorfismo (rs6438552 del gen *GSK3B*) se ha visto que las personas que tienen un genotipo AA y GA que cuentan con el diagnóstico de trastorno bipolar tienen una menor respuesta al litio que las personas con un genotipo GG.<sup>51, 52, 53</sup>

En cuanto al polimorfismo rs2037547 del gen *GSK3B* existe evidencia de una probable asociación con el riesgo de presentar trastorno bipolar en una muestra de participantes asiáticos en los que se estudiaba la respuesta al tratamiento<sup>54</sup> y se menciona este polimorfismo dentro de un meta-análisis que tiene como objetivo hacer una revisión de biomarcadores que se relacionen con la respuesta al tratamiento en pacientes con síntomas psicóticos<sup>55</sup> sin tener un impacto sustancial como biomarcador. En los participantes de este estudio, se vio en comparación al grupo control del HapMap no existe una diferencia en las frecuencias de los genotipos en proporción al tamaño de muestra, teniendo el genotipo CC como más frecuente, sin tener una significancia clínica en la literatura descrita<sup>55</sup> o en este estudio.

En la literatura disponible para el polimorfismo rs6770314 del gen *GSK3B* hay información limitada sobre su asociación con la respuesta al tratamiento farmacológico, la presencia de síntomas atípicos o tipología circadiana. Las frecuencias alélicas de los participantes de este estudio son casi idénticas a la

población reportada en el HapMap lo cual puede sugerir que no existe una relevancia clínica de estos cambios en función de los objetivos de este estudio.

Dentro de los polimorfismos que están en los genes *CLOCK* estudiados en este proyecto de investigación se encuentran el rs1801260 y el rs10462028.

La variante AA y AG del polimorfismo rs1801260 en personas que tienen diagnóstico de trastorno bipolar tienen un riesgo disminuido (no ausente) de tener alteraciones en el sueño cuando se prescribe litio en comparación con pacientes que tienen una variante genotípica GG, las personas con esta variante tienen un riesgo elevado de presentar alteraciones en el sueño <sup>56</sup>. Se han realizado estudios también en los que se busca una relación entre las variantes en este polimorfismo y parámetros fisiológicos periféricos de las respuestas emocionales, a pesar de que este polimorfismo se encuentra en una zona en la que no afecta la secuencia de las proteínas, pero si la transcripción del RNA, teniendo como base que el alelo C (en la bibliografía, A en este proyecto) tiene una influencia en la amígdala por aumentar la expresión del gen<sup>57</sup>. En otra publicación, se buscó la presencia del mismo alelo en este polimorfismo para asociarlo con la severidad de la depresión en pacientes que tienen trastorno bipolar y tipología circadiana de predominio vespertino, teniendo como resultado que los pacientes con este alelo presentaron una mayor severidad del

trastorno depresivo, así como mayor desesperanza <sup>58</sup> en la población de estudio en este proyecto, las diferencias en cuanto a las características clínicas son distintas, inicialmente por ser depresión unipolar y que no presentaron una tipología circadiana predominante, sin embargo el fenotipo predominante fue el AA seguido del AG, ambos con el mismo alelo presente, lo cual sugiere que dicho alelo puede estar relacionado con una mayor expresión de estos genes, quizá contribuyendo a que estén presentes síntomas depresivos, alteraciones cognitivas (desesperanza) y modulando algunas respuestas fisiológicas asociadas con el ánimo, la relación entre trastornos del ánimo y interrupción en el ciclo circadiano se ha establecido desde varias perspectivas, analizando este mismo polimorfismo ya que se relaciona con el cronotipo y la expresión de los genes *CLOCK*, sin embargo no es el único responsable<sup>59</sup>. Sobre el polimorfismo rs10462028 de *CLOCK*, se propone también como parte de las causas de alteraciones en el sueño dentro de los trastornos afectivos su interacción con otros genes, pero se ha descrito en su mayoría para el trastorno bipolar y las alteraciones en el patrón y estructura del sueño<sup>60</sup>. Sin embargo, no identifique bibliografía que atribuya alguna característica clínica a algún genotipo o alelo de manera específica; en este estudio las frecuencias genotípicas fueron casi idénticas a las frecuencias identificadas en el grupo de control; esto puede significar que este polimorfismo en conjunto con otros del mismo

gen puede tener una relevancia en cuanto a la tipología circadiana.

Dentro de las pruebas estadísticas que se realizaron con la finalidad de evaluar una relación entre los polimorfismos y los síntomas atípicos, no se encontró una relación significativa debido principalmente al tamaño de la muestra y en cuanto a la relación genxgen se encontraron dos modelos que pudieran potencialmente ser de riesgo dentro de los polimorfismos para síntomas atípicos, entre ellos el modelo que es de dos polimorfismos: rs6770314, rs1801260 y el segundo modelo de 3 polimorfismos: rs6770314, rs1801260, rs10462028. En caso de ampliar la muestra con la finalidad de valorar si estos modelos si presentan un riesgo se podrían proponer como tal ya que con estos resultados no se puede establecer con claridad un modelo de riesgo en relación con la interacción genxgen.

## **Conclusiones**

El presente proyecto de investigación tuvo como objetivo principal determinar si las variantes alélicas de los genes GSK3B y CLOCK tenían una interacción que influye en la tipología circadiana y la presencia de síntomas atípicos en pacientes con depresión resistente a tratamiento, la respuesta a la pregunta de investigación se responde de manera negativa en este estudio debido a que las diferencias en la tipología circadiana y los síntomas atípicos en los pacientes con depresión resistente a

tratamiento no se explicaron por la interacción de las variantes alélicas estudiadas. Con la finalidad de obtener una respuesta más certera a la pregunta de investigación, así como a los objetivos propuestos se debe tener una muestra más amplia y se requiere de un lapso amplio en el reclutamiento.

## **Bibliografía**

- 1 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013).
- 2 Vos, T. et al. 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* 386, 743–800 (2015).
- 3 Flint, J. & Kendler, K. S. The genetics of major depression. *Neuron* 81, 484–503 (2014).
- 4 Bromet, E. et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 9, 90 (2011).
- 5 Wang, P. S. et al. Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. *Lancet* 370, 841–850 (2007).
- 6 Heim, C. & Binder, E. B. Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Exp. Neurol.* 233, 102–111 (2012).

- 7 Hovens, J. G. F. M. et al. Impact of childhood life events and trauma on the course of depressive and anxiety disorders. *Acta Psychiatr. Scand.* 126, 198–207 (2012).
- 8 Boschloo, L. et al. The four-year course of major depressive disorder: the role of staging and risk factor determination. *Psychother. Psychosom.* 83, 279–288 (2014).
- 9 Penninx, B. W. J. H., Milaneschi, Y., Lamers, F. & Vogelzangs, N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med.* 11, 129 (2013).
- 10 Geschwind, D. H. & Flint, J. Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science* 349, 1489–1494 (2015).
- 11 Li, M., D'Arcy, C. & Meng, X. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychol. Med.* 46, 717–730 (2016).
- 12 Stetler, C. & Miller, G. E. Depression and hypothalamic–pituitary–adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomat. Med.* 73, 114–126 (2011).
- 13 Klengel, T. & Binder, E. B. Epigenetics of stress-related psychiatric disorders and gene x environment interactions. *Neuron* 86, 1343–1357 (2015).
- 14 Schatzberg, A. F. Anna-Monika Award Lecture, DGPPN Kongress, 2013: the role of the hypothalamic–pituitary–adrenal

(HPA) axis in the pathogenesis of psychotic major depression. *World J. Biol. Psychiatry* 16, 2–11 (2015).

15 Benros, M. E. et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study. *JAMA Psychiatry* 70, 812–820 (2013).

16 Dowlati, Y. et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry* 67, 446–457 (2010). This meta-analysis of 24 case–control studies showed increased concentrations of circulating cytokines (TNF and IL-6) in MDD.

17 Egeland, M., Zunszain, P. A. & Pariante, C. M. Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 189–200 (2015).

18 Wong, M. L. & Licinio, J. Research and treatment approaches to depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 343–351 (2001).

19 Kempton, M. J. et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 675–690 (2011).

20 Schmaal, L. et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol. Psychiatry* 21, 806–812 (2015).

21 Cole, J., Costafreda, S. G., McGuffin, P. & Fu, C. H. Hippocampal atrophy in first episode depression: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *J. Affect. Disord.* 134, 483–487 (2011).

- 22 Sheline, Y. I. et al. The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 106, 1942–1947 (2009).
- 23 Kaiser, R. H., Andrews-Hanna, J. R., Wager, T. D. & Pizzagalli, D. A. Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry* 72, 603–611 (2015).
- 24 Hamilton, J. P., Chen, M. C. & Gotlib, I. H. Neural systems approaches to understanding major depressive disorder: an intrinsic functional organization perspective. *Neurobiol. Dis.* 52, 4–11 (2013).
- 25 O'Connor, E. et al. Screening for Depression in Adults: an Updated Systematic Evidence Review for the U. S. Preventive Services Task Force (Agency for Healthcare Research and Quality, 2016).
- 26 van Zoonen, K. et al. Preventing the onset of major depressive disorder: a meta-analytic review of psychological interventions. *Int. J. Epidemiol.* 43, 318–329 (2014).
- 27 National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management. NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90> (2016).
- 28 Cuijpers, P., van Straten, A., Warmerdam, L. & Andersson, G. Psychotherapy versus the combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis. *Depress. Anxiety* 26, 279–288 (2009).

29 Cipriani, A. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 373, 746–758 (2009).

30 James Paul Pandarakalam: CHALLENGES OF TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION *Psychiatria Danubina*, 2018; Vol. 30, No. 3, pp 273-284.

31 Fava, M. (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 53(8), 649–659

32 Tamayo, Jorge M., Rosales-Barrera, Juan I., Villaseñor-Bayardo, Sergio J., & Rojas-Malpica, Carlos. (2011). Definición e impacto de las depresiones resistentes/refractarias al tratamiento. *Salud mental*, 34(3), 247-255. Recuperado en 11 de diciembre de 2019.

33 Howard DM, Adams MJ, Clarke T-K, Hafferty JD, Gibson J, Shirali M, et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*. 2019; 22: 343–352.

34 KAlexander Kautzky, Pia Baldinger, Daniel Souery, Stuart Montgomery, Julien Mendlewicz, Joseph Zohar, Alessandro Serretti, Rupert Lanzenberger, Siegfried Kasper, The combined effect of genetic polymorphisms and clinical parameters on treatment outcome in treatment-resistant depression, *European Neuropsychopharmacology*.

35 Akil, Huda, Gordon, Joshua, Hen, Rene, Javitch, Jonathan, Mayberg, Helen, McEwen, Bruce, Meaney, Michael J., Nestler, Eric J., Treatment

Resistant Depression: A Multi-Scale, Systems Biology Approach. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.

36 FRAME, S., & COHEN, P. (2001). GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery. *Biochemical Journal*, 359(1), 1.

37 Hur, E., Zhou, F. GSK3 signalling in neural development. *Nat Rev Neurosci* 11, 539–551 (2010)

38 Prabhakar, V., Gupta, D., Kanade, P., & Radhakrishnan, M. (2015). Diabetes-associated depression: the serotonergic system as a novel multifunctional target. *Indian journal of pharmacology*, 47(1), 4–10.

39 Kaladchibachi, S. A., Doble, B., Anthopoulos, N., Woodgett, J. R., & Manoukian, A. S. (2007). Glycogen synthase kinase 3, circadian rhythms, and bipolar disorder: a molecular link in the therapeutic action of lithium. *Journal of circadian rhythms*, 5, 3.

40 Jope R, Johnson GV. The glamour and gloom of glycogen synthase kinase-3. *Trends Biochem Sci* 2004;29:95–102.

41 Eldar-Finkelman H. Glycogen synthase kinase 3: an emerging therapeutic target. *Trends Mol Med*. 2002;8(3):126 - 132. doi:10.1016/s1471-4914(01)02266-3

- 42 Lamont, E. W., Legault-Coutu, D., Cermakian, N., & Boivin, D. B. (2007). The role of circadian clock genes in mental disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*, 9(3), 333–342.
- 43 Costemale-Lacoste, J.-F., Colle, R., Martin, S., Asmar, K. E., Loeb, E., Feve, B, Corruble, E. (2018). Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  genetic polymorphisms and insomnia in depressed patients: A prospective study. *Journal of Affective Disorders*, 240, 230–236.
- 44 Angst J, Gamma A, Sellaro R, Zhang H, Merikangas K. Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study. *J Affect Disord*. 2002;72:125-138.
- 45 Buzuk G, Łojko D, Owecki M, Ruchała M, Rybakowski J. Depression with atypical features in various kinds of affective disorders. *Depresja z cechami atypowymi w różnych rodzajach zaburzeń afektywnych*. *Psychiatr Pol*. 2016;50(4):827
- 46 Buhr, E. D., & Takahashi, J. S. (2013). Molecular components of the Mammalian circadian clock. *Handbook of experimental pharmacology*, (217), 3–27.
- 47 Besing, R. C., Paul, J. R., Hablitz, L. M., Rogers, C. O., Johnson, R. L., Young, M. E., & Gamble, K. L. (2015). Circadian rhythmicity of active GSK3 isoforms modulates molecular clock gene rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Journal of biological rhythms*, 30(2), 155–160.
- 48 Kaladchibachi, S. A., Doble, B., Anthopoulos, N., Woodgett, J. R., & Manoukian, A. S. (2007). Glycogen synthase kinase 3,

circadian rhythms, and bipolar disorder: a molecular link in the therapeutic action of lithium. *Journal of circadian rhythms*, 5, 3.

49 Sample genotypes - Homo\_sapiens - Ensembl genome browser 105

50 Sunada N, Takekita Y, Nonen S, et al. Brain Volume-Related Polymorphisms of the Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  Gene and Their Effect on Antidepressant Treatment in Major Depressive Disorder. *Neuropsychobiology*. 2019 ;78(3):136-144.

51 Functional genetic variation in the Rev-Erba1 pathway and lithium response in the treatment of bipolar disorder. *Genes, brain, and behavior*. 2011. McCarthy M J et al.

52 Functional genetic variation in the Rev-Erba1 pathway and lithium response in the treatment of bipolar disorder. *Genes, brain, and behavior*. 2011. McCarthy M J et al.

53 Glycogen synthase kinase 3beta gene polymorphisms may be associated with bipolar I disorder and the therapeutic response to lithium. *Journal of affective disorders*. 2013. Lin Yen-Feng et al.

54 Calabrò M, Mandelli L, Crisafulli C, et al. Neuroplasticity, Neurotransmission and Brain-Related Genes in Major Depression and Bipolar Disorder: Focus on Treatment Outcomes in an Asiatic Sample. *Advances in Therapy*. 2018 Oct;35(10):1656-1670.

55 Fond G, d'Albis MA, Jamain S, et al. The promise of biological markers for treatment response in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophrenia Bulletin*. 2015 May;41(3):559-573.

56 Pharmacogenetics of lithium response in bipolar disorder. *Pharmacogenomics*. 2010. McCarthy Michael J et al.

57 Armbruster, D., Brocke, B., Kirschbaum, C., Witt, S. H., Lesch, K. P., & Strobel, A. (2020). Rhythm and blues: Influence of CLOCK

T3111C on peripheral electrophysiological indicators of negative affective processing. *Physiology & behavior*, 219, 112831.

58 Suzuki, M., Dallaspezia, S., Locatelli, C., Lorenzi, C., Uchiyama, M., Colombo, C., & Benedetti, F. (2017). CLOCK gene variants associated with the discrepancy between subjective and objective severity in bipolar depression. *Journal of affective disorders*, 210, 14–18.

59 Shi, S. Q., White, M. J., Borsetti, H. M., Pendergast, J. S., Hida, A., Ciarleglio, C. M., de Verteuil, P. A., Cadar, A. G., Cala, C., McMahon, D. G., Shelton, R. C., Williams, S. M., & Johnson, C. H. (2016). Molecular analyses of circadian gene variants reveal sex-dependent links between depression and clocks. *Translational psychiatry*, 6(3), e748.

60 Steardo L Jr, de Filippis R, Carbone EA, et al. Sleep Disturbance in Bipolar Disorder: Neuroglia and Circadian Rhythms. *Frontiers in Psychiatry*. 2019 ;10:501.

61 World Health Organization. WHO Comprehensive Mental Health Action Plan 2013-2020.

# Anexos

SALUD  
INSTITUTO DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA  
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN  
APROBADO

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA "RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ"

Proyecto: "IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES GENÉTICOS Y DE NEUROIMAGEN EN LA RESPUESTA Y TOLERABILIDAD A LOS ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO Y ANTIDEPRESIVOS EN PACIENTES CON TRASTORNOS AFECTIVOS CON PERSPECTIVA DE GÉNERO"

### Lea atentamente este documento

Esta carta de consentimiento puede contener palabras que no entienda. Por favor pida a su médico o personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o procedimiento que no entienda claramente.

El objetivo de esta carta es darle información sobre este estudio. Si firma esta forma, usted da su permiso para participar en el estudio. Esta forma describe el objetivo, procedimientos, beneficios, riesgos, malestares y precauciones del estudio. Usted sólo debe participar en el estudio si desea hacerlo, puede rehusarse a participar en el estudio o retirarse en cualquier momento, sin perder los beneficios a los que de otra manera tiene derecho. Por favor lea esta información y haga todas las preguntas que sean necesarias.

### ¿Cuál es el propósito del estudio?

El objetivo del estudio es investigar si ser hombre o mujer influye en la forma en que respondemos a los medicamentos analizando 22 diferentes genes, ya que se ha sugerido que la forma en que las personas responden o no a los medicamentos es heredable. Del mismo modo, también se le preguntará sobre la presencia de efectos adversos provocados por el medicamento, los cuales también se sabe que son genéticos. El análisis genético se realizará a partir de las células que se encuentran en la sangre, por lo que se le pedirá una muestra sanguínea para que de ella se obtenga el ADN.

### ¿Qué procedimientos involucra su participación en el estudio?

Se le invita a participar en este estudio debido a que durante la valoración psiquiátrica se le diagnosticó trastorno depresivo mayor o trastorno bipolar y previamente su médico tratante le prescribió fluoxetina, litio o valproato. Nosotros no le haremos

**ninguna modificación a su tratamiento, el seguimiento siempre estará a cargo de su médico tratante.**

Su participación consistirá en proporcionar 5 ml (el equivalente a dos cucharas soperas) de una muestra de sangre para el análisis genético, la aplicación de dos escalas (una para medir la respuesta del medicamento y otra para registrar la presencia de efectos secundarios relacionados con el medicamento) en las dos citas subsecuentes con su médico tratante. Al finalizar su participación, usted continuará su atención médica especializada de acuerdo a los estándares de atención del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente (INPRFM).

### **¿Cuáles son los posibles riesgos y molestias por participar en el estudio?**

Durante la aplicación de los cuestionarios es posible que se toquen temas sensibles, en caso de requerirlo recibirá contención por parte de los psiquiatras involucrados en el estudio.

Es posible que con la toma de la muestra de sangre aparezca un moretón, lo cual es poco frecuente pero en caso de ocurrir este desaparecerá en pocos días, sin embargo, la sangre será extraída por un médico o un técnico experimentado, reduciendo la probabilidad de que pueda pasar.

### **¿Cuáles son los beneficios que obtiene por participar?**

Su participación le permitirá ingresar en un estudio cuyo objetivo es estudiar los genes relacionados con la respuesta a los medicamentos. Los datos genéticos no le proporcionarán ningún beneficio directo; sin embargo, podría aportar información en la identificación de los genes que se relacionan con la respuesta a los medicamentos o con el desarrollo de algún evento adverso.

### **Confidencialidad**

Toda la información clínica será manejada por medio de códigos numéricos que hacen imposible su identificación. La información que incluya su nombre, dirección u otros datos personales solo será registrada en el expediente clínico el cual solo será consultado por los investigadores involucrados en el estudio. Si los resultados de esta investigación son presentados, su identidad no será revelada.

### ¿Qué pasa si cambia de opinión?

Su participación en este estudio de investigación es voluntaria. Es libre de abandonar el estudio en cualquier momento que lo desee, sin que se vea afectada la atención médica que recibe en esta institución. Asimismo, su muestra de ADN podrá ser destruida en el momento en que lo solicite. La custodia de este material estará a cargo de la Dra. Beatriz Camarena en el departamento de Farmacogenética de esta Institución.

### Costos

Su participación en el estudio no tendrá ningún costo para usted.

### ¿A quién puede solicitar información?

Al aceptar participar en este proyecto se le garantiza la respuesta de cualquier duda, ya que durante la realización de todo el estudio estará presente un psiquiatra para aclarar cualquier duda o inquietud.

Si tiene alguna pregunta sobre el estudio, por favor comuníquese con el Investigador principal, Dra. Beatriz Camarena al teléfono 4160-5075.

Si tiene alguna pregunta sobre sus derechos como sujeto de investigación, por favor comuníquese con la Presidenta del Comité de Ética en Investigación, Lic. María Teresa López, al teléfono 4160-5259.

### Declaración de Consentimiento del Sujeto de Estudio

- + Se le ha informado que este es un estudio de investigación sobre regiones cerebrales y genes relacionado con la respuesta a la fluoxetina, litio y valproato.
- + Ha tenido el tiempo suficiente para considerar si desea participar o no en este estudio.
- + Su participación es voluntaria y puede decidir no participar o retirarse del estudio de investigación en cualquier momento, sin penalidad o pérdida de los beneficios a los que de otra manera tiene derecho.
- + Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y resolver las dudas sobre este estudio de investigación.

El consentimiento informado no será revocado.

- + Se le ha informado sobre los procedimientos que se llevarán a cabo durante el estudio de investigación.
- + Se le ha informado sobre los riesgos y beneficios por su participación.
- + Se le ha informado que recibirá una copia firmada y fechada de esta carta de consentimiento.

Después de haber leído, entendido y aclarado sus dudas sobre lo que implica la participación en este estudio, acepta de manera voluntaria participar en este estudio.

Nombre y firma del **participante** \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo 1 \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo 2 \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Nombre y firma del investigador \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**C A R T A   D E   C O N S E N T I M I E N T O   I N F O R M A D O**  
**P A R A   E L   R E S G U A R D O   D E   M U E S T R A S**  
**B I O L Ó G I C A S**

**Proyecto: "IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES GENÉTICOS Y DE NEUROIMAGEN EN LA RESPUESTA Y TOLERABILIDAD A LOS ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO Y ANTIDEPRESIVOS EN PACIENTES CON TRASTORNOS AFECTIVOS CON PERSPECTIVA DE GÉNERO"**

Usted acepta participar en el presente estudio que tiene como objetivo el análisis de 22 diferentes genes y regiones cerebrales involucrado con la respuesta a la fluoxetina, litio y valproato y que se piensa participan en el desarrollo de la depresión y del trastorno bipolar. Sin embargo, existen otros genes que se han sugerido también pueden estar involucrados con la respuesta farmacológica. De tal manera, se le invita a que su muestra sea almacenada en el departamento de Farmacogenética por 5 años, bajo el resguardo de la Dra. Beatriz Camarena Medellín, para que en un futuro sean analizados otros genes que en este momento no están disponibles en el laboratorio.

Asimismo, su muestra de ADN podrá ser destruida en el momento en que lo solicite, sin que se vea afectada la atención médica que recibe en esta institución.

Su muestra será manejada por medio de códigos numéricos que hacen imposible su identificación. La información que incluya su nombre, dirección u otros datos personales solo será registrada en el expediente clínico el cual solo será consultado por los investigadores involucrados en el estudio. Si los resultados de esta investigación son presentados, su identidad no será revelada.

Si tiene alguna pregunta sobre el estudio, por favor comuníquese con el Investigador principal, Dra. Beatriz Camarena al teléfono 4160-5075, en horas regulares de trabajo.

Estoy de acuerdo en que el material genético sea almacenado en el departamento de genética para futuros estudios:

Si  No

Firma del participante: \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

## Comité de Ética en Investigación

"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón"

Ref.: CEI/C/030/2015.

Junio 22, 2015

Dra. Beatriz Elena Camarena Medellín  
Investigador Principal  
Presente

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
 APROBADO

Por este medio me permito informar a usted que el proyecto titulado: "Identificación de marcadores genéticos y de neuroimagen en la respuesta y tolerabilidad a los estabilizadores del ánimo y antidepresivos en pacientes con trastornos afectivos con perspectiva de género", ha sido **APROBADO** por el Comité, ya que se considera que cumple con los requisitos éticos y metodológicos establecidos.

Atentamente,



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

## **Escalas de evaluación**

### *Escala compuesta de matutinidad*

*Instrucciones.* Por favor, lea atentamente cada pregunta antes de responder. Conteste a todas las preguntas en el orden presentado y sin revisar las respuestas precedentes. Su información permanecerá en secreto, intente por lo tanto responder lo más sinceramente posible. Las preguntas prevén una serie de respuestas, escoja sólo la que mejor le describe. Gracias por su colaboración.

**1.** Considerando solamente su ritmo personal de “sentirse en forma”, ¿a qué hora se levantaría si fuese completamente libre para planificar su jornada ?

5:00–6:30 a.m.

6:30–7:45 a.m.

7:45–9:45 a.m.

9:45–11:00 a.m.

11:00–12:00 (mediodía)

**2.** Considerando solamente su ritmo personal de “sentirse en forma”, ¿a qué hora se iría a la cama si fuese completamente libre para planificar su jornada ?

20:00–21:00 p.m.

21:00–22:15 p.m.

22:15–00:30 a.m.

00:30–1:45 a.m.

1:45–3:00 a.m.

**3.** En circunstancias normales, ¿en qué medida le resulta fácil levantarse por la mañana ?

nada fácil

no demasiado fácil

bastante fácil

muy fácil

**4.** ¿Cuán despabilado se encuentra durante la primera media hora después de haberse despertado ?

nada despabilado

un poco despabilado

bastante despabilado

muy despabilado

**5.** Durante la primera media hora de haberse despertado se encuentra usted...

muy cansado

bastante cansado

bastante descansado

muy descansado

**6.** Ha decidido practicar algún ejercicio físico. Un amigo le sugiere que debería hacerlo durante una hora dos veces a la semana y que la mejor hora es entre las 7:00 y las 8:00 de la mañana. Considerando exclusivamente su ritmo de "sentirse en forma", ¿cómo se encontraría a esa hora ?

estaría en óptima forma

estaría en buena forma

me resultaría difícil

me resultaría muy difícil

**7.** ¿A qué hora se encuentra cansado/a por la noche y siente la necesidad de dormir ?

20:00–21:00 p.m.

21:00–22:15 p.m.

22:15–00:30 a.m.

00:30–1:45 a.m.

1:45–3:00 a.m.

**8.** Usted debe hallarse en el momento de máximo rendimiento para realizar una prueba que le cansará mentalmente y que dura dos horas. Si es enteramente libre para planificar su jornada, ¿cuál de los siguientes periodos horarios elegiría ?

8:00–10:00 a.m.

11:00 a.m.–13:00 p.m.

15:00–17:00 p.m.

19:00–21:00 p.m.

**9.** Suele hablarse de personas de tipo “matutino” y de tipo “vespertino”. ¿A cuál de estos dos tipos cree pertenecer ?

claramente “matutino”

más “matutino” que “vespertino”

más “vespertino” que “matutino”

claramente “vespertino”

**10.** Suponiendo que realiza un trabajo de 8 horas al día y que es totalmente libre de gestionar su tiempo, ¿cuándo preferiría levantarse ?

antes de las 6:00 a.m.

6:00–7:30 a.m.

7:30–8:30 a.m.

después de las 8:30 a.m.

**11.** Si tuviese que levantarse siempre a las 6:00 de la mañana, ¿como lo valoraría ?

muy difícil y molesto

bastante difícil y molesto

un poco molesto pero no sería un problema

fácil y no molesto

**12.** ¿Cuánto tiempo transcurre normalmente por la mañana para que se “despierte del todo” después de una noche de sueño ?

0–10 minutos

11–20 minutos

21–40 minutos

más de 40 minutos

**13.** Indique cuál de las siguientes afirmaciones define mejor su patrón de actividad.

marcadamente activo por la mañana (despierto por la mañana y cansado por la tarde)

moderadamente activo por la mañana

moderadamente activo por la tarde

marcadamente activo por la tarde (cansado por la mañana y despierto por la tarde)

### Escala de depresión Hamilton

Seleccione de cada apartado la opción que mejor caracterice al enfermo en el momento de la evaluación.

**1.** Ánimo deprimido: triste, desesperanzado (a), desamparado (a), autodevaluado (a)

0 = Ausente

1 = Estos estados de ánimo se mencionaron en el interrogatorio

2 = Estos estados de ánimo se reportaron verbalmente de forma espontánea

3 = Comunica estos estados de ánimo en forma "no verbal", es decir, mediante expresiones faciales, actitudes, voz, tendencia al llanto, etc.

4 = Comunica prácticamente sólo estos estados de ánimo, en su comunicación espontánea verbal y no verbal

**2.** Sentimientos de culpa

0 = Ausentes

1 = Autorreproche, siente que ha defraudado a alguien

2 = Ideas de culpa sobre errores pasados. Piensa en ellos repetitivamente y con preocupación

3 = Piensa que la enfermedad actual es un castigo. Delirios de culpa.

4 = Escucha voces acusatorias que lo denuncian y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras

### **3. Suicidio**

0 = Ausente

1 = Siente que no vale la pena vivir

2 = Desea morir o tiene pensamientos en relación a su propia muerte

3 = Ideas o gestos suicidas

4 = Intentos de suicidio

### **4. Insomnio inicial**

0 = Sin dificultad para conciliar el sueño

1 = Se queja de dificultad ocasional para conciliar el sueño (más de media hora)

2 = Se queja de dificultad para conciliar el sueño todas las noches

### **5. Insomnio intermedio**

0 = Sin dificultad

1 = Se queja de estar inquieto y perturbado durante la noche

2 = Se despierta durante la noche y/o necesita levantarse de la cama (excepto para ir al baño)

### **6. Insomnio terminal**

0 = Sin dificultad

1 = Se despierta durante la madrugada pero puede volver a dormirse

2 = Incapaz de volverse a dormir si se despierta en la madrugada o se levanta de la cama

### **7. Trabajo y actividades**

0 = Sin dificultad

1 = Pensamientos y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad relacionados con sus actividades, su trabajo o pasatiempos

2 = Pérdida del interés en sus actividades, pasatiempos, o trabajo, ya sea reportado directamente por el enfermo o deducido indirectamente mediante sus negligencias, indecisiones y/o titubeos (siente que tiene que hacer un gran esfuerzo para trabajar y/o desempeñar sus actividades)

3 = Disminución del tiempo que dedica a sus actividades o disminución en su productividad. En el hospital se califica con 3 si el enfermo no dedica cuando menos 3 horas diarias a las actividades y rutinas del servicio de hospitalización, si las hay

4 = Dejó de trabajar debido a su enfermedad actual. En el hospital se califica con 4 al enfermo que no participa en alguna de las actividades de rutina, si las hay

**8. Retardo:** lentitud de pensamientos y/o discurso, dificultad para concentrarse, disminución de la actividad motora

0 = Ausente

1 = Ligero retardo durante la entrevista

2 = Obvio retardo durante la entrevista

3 = Entrevista difícil debido al retardo

4 = Estupor completo

**9. Agitación**

0 = Ninguna

1 = Jugueteo con las manos de objetos como papeles, cabello, etc.

2 = Comerse las uñas, jalarse el cabello, morderse los labios, etc.

**10. Ansiedad psíquica**

0 = Ausente

1 = Tensión subjetiva e irritabilidad

2 = Preocupación por cosas triviales

3 = Actitud aprehensiva aparente por su expresión o al hablar

4 = Expresa miedo o temor espontáneamente

**11.** Ansiedad somática: Equivalentes fisiológicos de la ansiedad. Gastrointestinales boca seca, gases, indigestión, diarrea, cólicos, eructos. Cardiovasculares palpitaciones, jaquecas. Respiratorios hiperventilación, suspiros. Aumento en la frecuencia urinaria. Diaforesis.

0 = Ausente

1 = Leve

2 = Moderada

3 = Grave

4 = Incapacitante

**12.** Síntomas somáticos gastrointestinales

0 = Ninguno

1 = Pérdida de apetito, pero come sin la insistencia de sus familiares o del personal. Sensación de malestar, distensión o pesadez en el abdomen.

2 = Dificultad para comer, a pesar de la insistencia de los familiares o del personal. Toma laxantes y otros medicamentos para síntomas gastrointestinales.

**13.** Síntomas somáticos en general

0 = Ninguno

1 = Sensación de pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dolor de espalda, de cabeza, o musculares. Pérdida de energía y fatiga.

2 = Todo síntoma específico se califica con 2

**14.** Síntomas genitales: Disminución o pérdida de la libido, trastornos menstruales

0 = Ausentes

1 = Moderados

2 = Graves

**15.** Hipocondriasis

0 = Ausente

1 = Absorto en su propio cuerpo

2 = Preocupación por su salud

3 = Quejas frecuentes, peticiones de ayuda constantes, etc.

4 = Delirios hipocondríacos

**16.** Pérdida de peso: Complétese ya sea A o B

A. Cuando se evalúa por historia (antes del inicio de tratamiento) B.

Cuando se evalúa semanalmente

A.

0 = Sin pérdida de peso

1 = Probable pérdida de peso en relación a la enfermedad actual

2 = Pérdida de peso definitiva según el paciente

B.

0 = Pérdida menor de 0.5 kg. de peso en la semana

1 = Más de 0.5 kg.

2 = Más de 1 kg.

**17.** Introspección

0 = Reconoce que ha estado deprimido (a) y enfermo (a)

1 = Reconoce su enfermedad pero la atribuye a otras causas como mala alimentación, al clima, exceso de trabajo, algún virus, etc.

2 = Niega estar enfermo

**18.** Variaciones diurnas. Completar AM o PM si los síntomas son más severos en la mañana o en la tarde

AM

PM

0 = Ausente

0 = Ausente

1 = Moderado

1 = Moderado

2 = Grave

2 = Grave

**19.** Despersonalización: Sentimientos de irrealidad o ideas nihilistas

0 = Ausente

1 = Leve

2 = Moderado

3 = Grave

4 = Incapacitante

**20. Síntomas paranoides**

0 = Ninguno

1 = Sospechoso

2 = Suspica

3 = Ideas de referencia

4 = Delirios de referencia y/o persecución

**21. Síntomas obsesivo compulsivos**

0 = Ausentes

1 = Moderados

2 = Graves

Escala de eventos adversos FISBER y PRISE

**Anexo IV. Escalas de eventos adversos FISBER y PRISE.**

Por favor indique todos los síntomas que haya tenido la semana pasada. Estos síntomas pueden deberse o no al tratamiento.

<p><b>1. GASTROINTESTINAL</b></p> <p>1.1 Marque TODOS los síntomas que haya tenido la semana pasada independientemente de cuál haya sido su causa:</p> <p><input type="checkbox"/> Diarrea</p> <p><input type="checkbox"/> Estreñimiento</p> <p><input type="checkbox"/> Boca seca</p> <p><input type="checkbox"/> Náusea/vómito</p> <p><input type="checkbox"/> No tuve síntomas de esta categoría</p> <p>1.2 Si tuvo síntomas la semana pasada, ¿cuán grave fue su PEOR síntoma?</p> <p><input type="checkbox"/> Tolerable</p> <p><input type="checkbox"/> Molesto</p>	<p><b>4. SISTEMA NERVIOSO</b></p> <p>4.1 Marque TODOS los síntomas que haya tenido la semana pasada independientemente de cuál haya sido su causa:</p> <p><input type="checkbox"/> Dolor de cabeza</p> <p><input type="checkbox"/> Temblores</p> <p><input type="checkbox"/> Mala coordinación</p> <p><input type="checkbox"/> Mareos</p> <p><input type="checkbox"/> No tuve síntomas de esta categoría</p> <p>4.2 Si tuvo síntomas la semana pasada, ¿cuán grave fue su PEOR síntoma?</p> <p><input type="checkbox"/> Tolerable</p> <p><input type="checkbox"/> Molesto</p>
<p><b>2. CORAZÓN</b></p> <p>2.1 Marque TODOS los síntomas que haya tenido la semana pasada independientemente de cuál haya sido su causa:</p> <p><input type="checkbox"/> Palpitaciones (latido irregular)</p> <p><input type="checkbox"/> Mareos cuando está parado</p> <p><input type="checkbox"/> Dolor de pecho</p> <p><input type="checkbox"/> No tuve síntomas de esta categoría</p> <p>2.2 Si tuvo síntomas la semana pasada, ¿cuán grave fue su PEOR síntoma?</p> <p><input type="checkbox"/> Tolerable</p> <p><input type="checkbox"/> Molesto</p>	<p><b>5. OJOS/OÍDOS</b></p> <p>5.1 Marque TODOS los síntomas que haya tenido la semana pasada independientemente de cuál haya sido su causa:</p> <p><input type="checkbox"/> Visión borrosa</p> <p><input type="checkbox"/> Zumbido en los oídos</p> <p><input type="checkbox"/> No tuve síntomas de esta categoría</p> <p>5.2 Si tuvo síntomas la semana pasada, ¿cuán grave fue su PEOR síntoma?</p> <p><input type="checkbox"/> Tolerable</p> <p><input type="checkbox"/> Molesto</p>
<p><b>3. PIEL</b></p> <p>3.1 Marque TODOS los síntomas que haya tenido la semana pasada independientemente de cuál haya sido su causa:</p> <p><input type="checkbox"/> Sarpullido</p> <p><input type="checkbox"/> Sudor</p> <p><input type="checkbox"/> Comezón</p> <p><input type="checkbox"/> Piel seca</p> <p><input type="checkbox"/> No tuve síntomas de esta categoría</p> <p>3.2 Si tuvo síntomas la semana pasada, ¿cuán grave fue su PEOR síntoma?</p> <p><input type="checkbox"/> Tolerable</p> <p><input type="checkbox"/> Molesto</p>	<p><b>6. GENITAL/URINARIO</b></p> <p>6.1 Marque TODOS los síntomas que haya tenido la semana pasada independientemente de cuál haya sido su causa:</p> <p><input type="checkbox"/> Dificultad orinando</p> <p><input type="checkbox"/> Dolor al orinar</p> <p><input type="checkbox"/> Orinar frecuentemente</p> <p><input type="checkbox"/> Período menstrual irregular</p> <p><input type="checkbox"/> No tuve síntomas de esta categoría</p> <p>6.2 Si tuvo síntomas la semana pasada, ¿cuán grave fue su PEOR síntoma?</p> <p><input type="checkbox"/> Tolerable</p> <p><input type="checkbox"/> Molesto</p>

<p><b>7. SUEÑO</b></p> <p>7.1 Marque TODOS los síntomas que haya tenido la semana pasada independientemente de cuál haya sido su causa:</p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Problemas durmiendo</li><li><input type="checkbox"/> Dormir demasiado</li><li><input type="checkbox"/> No tuvo síntomas de esta categoría</li></ul> <p>7.2 Si tuvo síntomas la semana pasada, ¿cuán grave fue su PEOR síntoma?</p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Tolerable</li><li><input type="checkbox"/> Molesto</li></ul>
<p><b>8. FUNCIÓN SEXUAL</b></p> <p>8.1 Marque TODOS los síntomas que haya tenido la semana pasada independientemente de cuál haya sido su causa:</p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Pérdida de deseo sexual</li><li><input type="checkbox"/> Dificultad para alcanzar el orgasmo</li><li><input type="checkbox"/> Problemas con erección</li><li><input type="checkbox"/> No tuvo síntomas de esta categoría</li></ul> <p>8.2 Si tuvo síntomas la semana pasada, ¿cuán grave fue su PEOR síntoma?</p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Tolerable</li><li><input type="checkbox"/> Molesto</li></ul>
<p><b>9. OTRO</b></p> <p>9.1 Marque TODOS los síntomas que haya tenido la semana pasada independientemente de cuál haya sido su causa:</p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Ansiedad</li><li><input type="checkbox"/> Fatiga</li><li><input type="checkbox"/> Mala concentración</li><li><input type="checkbox"/> Poca energía</li><li><input type="checkbox"/> Desánimo general</li><li><input type="checkbox"/> Otro _____</li><li><input type="checkbox"/> Inquietud</li><li><input type="checkbox"/> No tuvo síntomas de esta categoría</li></ul> <p>9.2 Si tuvo síntomas la semana pasada, ¿cuán grave fue su PEOR síntoma?</p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Tolerable</li><li><input type="checkbox"/> Molesto</li></ul>

**INSTRUCCIONES:** Seleccione la mejor respuesta para cada una de las tres preguntas siguientes.

1. Escoja la respuesta que mejor describa la frecuencia de los efectos secundarios del medicamento que ha tomado durante la semana pasada para su depresión. No marque respuesta si cree que los efectos secundarios son debidos a tratamiento(s) que estaba realizando por otras razones médicas diferentes a la depresión. Determine la frecuencia de estos efectos secundarios en la semana más reciente.

Ningún efecto secundario	Presente 10% de las veces	Presente 25% de las veces	Presente 50% de las veces	Presente 75% de las veces	Presente 90% de las veces	Presente siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6

2. Escoja la respuesta que mejor describa la intensidad (¿cuán grave?) de los efectos secundarios que usted atribuye a los medicamentos que ha tomado durante la semana pasada para su depresión. Determine la intensidad de estos efectos secundarios, cuando ocurrieron, durante la semana pasada.

Ningún efecto secundario	Insignificante	Leve	Mediano	Bastante	Grave	Intolerable
<input type="checkbox"/>						
0	1	2	3	4	5	6

3. Escoja la respuesta que mejor describa en qué medida los efectos secundarios de los medicamentos antidepresivos que usted ha usado esta semana pasada han interferido con su vida diaria.

Sin limitación	Mínimas limitaciones	Leves limitaciones	Limitaciones moderadas	Bastantes limitaciones	Graves limitaciones	Incapaz de funcionar debido a los efectos
<input type="checkbox"/>						
0	1	2	3	4	5	6

*Escala de auto-reporte de adherencia terapéutica Morisky Green*

1. ¿Su médico tratante le ha informado su diagnóstico?

Sí No

2. ¿Está usted de acuerdo con este diagnóstico?

Sí No

3. Si la respuesta fue "No", ¿Podría explicar brevemente por qué?

\_\_\_\_\_

4. ¿Qué tan satisfecho(a) está con la información que se le dio sobre el tratamiento que se le indicó?

No se me dio información    Insatisfecho    Poco satisfecho    Satisfecho    Muy satisfecho

**¿Ya inició su tratamiento antidepresivo?**

Sí No

Si la respuesta fue "Sí", conteste los siguientes cuestionarios por favor:

**Prueba de Morisky-Green para el cumplimiento terapéutico.**

1. ¿Alguna vez se ha olvidado de tomar su medicina antidepresiva?

Sí No

2. ¿Algunas veces, es descuidada(o) en tomar su medicina antidepresiva?

Sí No

3. ¿Cuando se siente mejor, algunas veces ha dejado de tomar su medicina antidepresiva?

Sí No

4. ¿A veces, si se siente peor cuando se toma su medicina antidepresiva, deja de tomársela?

Sí No

1) ¿Ha recibido algún tipo de psicoterapia?

Sí No

Si la respuesta fue "Sí", ¿Con cuantos distintos terapeutas? \_\_\_\_\_

2) ¿Aún continúa en psicoterapia?

Sí No

Si la respuesta fue "Sí", ¿Cuánto tiempo lleva en psicoterapia? \_\_\_\_\_

Si conoce que tipo de psicoterapias ha tomado, por favor escriba cómo se llaman (de la primera a la última que ha acudido):

\_\_\_\_\_



