



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

Asociación entre la respuesta temprana al tratamiento con fluoxetina en pacientes deprimidos y las variantes alélicas de los polimorfismos -308 G/A y -857 C/T del gen del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α).

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA QUE PRESENTA:

Dra. Lucía Münch Anguiano

Tutor teórico:

Dra. Claudia Becerra Palars

Tutor metodológico:

Dra. Beatriz E. Camarena Medellin



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.

ÍNDICE GENERAL

Introducción	6
Capítulo 1	7
1.1 Epidemiología del Trastorno Depresivo Mayor.	7
1.2 Neurobiología del Trastorno Depresivo Mayor.	7
1.3 Citocinas.	11
1.4 Sistema Inmune y el Sistema Nervioso Central.	12
1.5 Citocinas, sistema inmune y depresión.	13
1.6 TNF alfa.	16
1.6.1 Gen de TNF- α	17
1.7 Respuesta temprana al tratamiento con antidepresivos	18
1.8 Antecedentes	19
Capítulo 2	21
2.1 Justificación.	21
2.2 Planteamiento del problema.	22
2.3 Hipótesis.	22
2.4 Objetivos de la investigación.	22
2.4.1 Objetivo general.	22
2.4.2 Objetivos Específicos.	22
Capítulo 3	24
3.1 Diseño del estudio.	24
3.2 Ubicación espacio temporal.	24
3.3 Población en estudio.	24
3.4 Sujetos de estudio.	24
3.5 Criterios de participación	25
3.5.1 Criterios de inclusión:	25
3.5.2 Criterios de exclusión:	25
3.5.3 Criterios de eliminación:	26

3.6 Variables.	26
3.7 Clinimetría.	27
3.7.1 Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI).	27
3.7.2 Escala de Hamilton para depresión (HAM-D).	28
3.7.3 Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS).	29
3.7.4 Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A).	29
3.8 Recolección de datos	29
3.8.1 Procedimiento	29
3.8.2 Recursos Humanos	31
3.8.3 Recursos Materiales	31
3.8.4 Cronograma de actividades	31
Capítulo 4	32
4.1 Análisis Genético.	32
4.1.1 Extracción de ADN genómico.	32
4.1.2 Análisis de los polimorfismos -308 G/A y -857 C/T del gen TNF- α .	32
4.2 Análisis Estadístico	33
Capítulo 5	34
5.1 Consideraciones Éticas.	34
Capítulo 6	36
6.1 Resultados.	36
6.1.1 Resultados Sociodemográficos:	36
6.1.2 Respuesta temprana al tratamiento con fluoxetina:	37
6.1.3 Comparación de frecuencias de genotipos y alelos entre casos y controles del polimorfismo -308 G/A del gen del TNF- α .	37
6.1.4 Comparación de frecuencias de genotipos y alelos de casos y controles del polimorfismo -857 C/T del gen del TNF- α .	38
6.1.5 Asociación entre el polimorfismo -308 G/A del gen del TNF- α y la respuesta temprana al tratamiento con fluoxetina.	39
6.1.6 Relación del polimorfismo -857 C/T del gen del TNF- α con la respuesta temprana.	39
6.1.7 Análisis por sexo del genotipo de riesgo del polimorfismo -308 G/A del TNF- α .	40

6.1.8 Relación entre el genotipo de riesgo del polimorfismo -308 G/A del TNF- α y la presencia de ideación e intento suicida.	40
6.1.9 Relación del genotipo de riesgo del polimorfismo -308 G/A del TNF- α y diferentes variables clínicas	41
6.1.10 Relación del genotipo de riesgo del polimorfismo -308 G/A del TNF- α y los síntomas afectivos y ansiosos:	42
6.1.11 Análisis por haplotipos del gen TNF- α :	42
Capítulo 7	43
7.1 Discusión	43
7.2 Conclusiones	47
7.3 Bibliografía:	48
Capítulo 8	56
8.1 Anexos	56
8.1.1 Carta de consentimiento informado	56
8.1.2 Carta de comité de ética	59

Agradecimientos

Me gustaría agradecer particularmente a las Doctoras Beatriz Camarena Medellín, Claudia Becerra Palars y Dení del Carmen Álvarez Icaza González, a la Biol. Sandra Hernández Muñoz y al M. en I. B. B. Alejandro Aguilar García por su apoyo, disposición y paciencia a lo largo de la realización de este trabajo, sin mencionar la invaluable orientación y enseñanza recibida por ellos. Además, quiero agradecer a los doctores Adriana Harumi Hirata Hernández, Adriana Cruz Rangel y Adolfo Neri Hernández por el trabajo conjunto que realizamos, el cual nos permitió la elaboración de nuestras tesis.

También quiero agradecer a mis padres, a mi compañero entrañable Rubén Santos Delfín, a mis hermanos Gerardo y Diana y a toda mi familia por su incondicional apoyo y cariño, sin los cuales seguramente este trabajo y la conclusión de esta especialidad no se hubieran logrado.

Finalmente, quiero agradecer a todos mis maestros del instituto, de quienes aprendí sobre la profesión a la que pienso dedicarme el resto de mi vida.

Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) se caracteriza por un cambio en el estado de ánimo, el cual es bajo, y por la incapacidad de disfrutar aquellas actividades que previamente le resultaban placenteras a un individuo. Estos síntomas se acompañan de varias manifestaciones psicofisiológicas, tales como llanto, fatiga, alteraciones en el sueño, en el apetito, la libido, ideas de culpa y minusvalía, aislamiento, inhibición o agitación psicomotriz, disminución en la concentración y fallas de memoria.^[1] Dicha sintomatología la debe de padecer el individuo por lo menos 2 semanas e interfiere con su desempeño ya sea social, laboral o familiar.^[2] Por otro lado, los pacientes deprimidos comúnmente padecen de síntomas somáticos tales como mialgias, artralgias, lumbalgia, cefalea y síntomas gastrointestinales.^[3] Se ha visto que la coexistencia de síntomas dolorosos complica el tratamiento de la depresión y se asocia con un peor pronóstico.^[4] Un TDM puede ser leve, moderado o grave, según el grado de disfunción que le provoque al individuo y de la presencia o no de ideación suicida, intentos suicidas y/o de síntomas psicóticos, considerándose la presencia de estos últimos tres síntomas como una patología grave.^[2]

Capítulo 1

1.1 Epidemiología del Trastorno Depresivo Mayor.

Se calcula que más del 20% de la población mundial padecerá algún trastorno afectivo que requiera tratamiento médico en algún momento de su vida.^[5] El Informe Mundial sobre la Salud del año 2001 refiere que la prevalencia mundial de la depresión en los hombres es de 1.9% y de 3.2% en las mujeres; la prevalencia para un periodo de 12 meses es de 5.8% y 9.5%, respectivamente.^[6] La depresión es un trastorno común, costoso y recurrente, que se ha asociado a una morbilidad considerable y a una excesiva mortalidad; incluso se ha proyectado que para el año 2020 va a ser la segunda causa mundial de discapacidad.^[7] La Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica, llevada a cabo en el año 2002 entre la población urbana de 18 a 65 años de edad, concluyó que los trastornos afectivos se encuentran, respecto al resto de los trastornos investigados, en el tercer lugar de frecuencia (prevalencia a lo largo de la vida: 9.1%), después de los trastornos de ansiedad (14.3%) y los trastornos por uso de sustancias (9.2%). Al limitar el análisis de la encuesta a los 12 meses previos a su aplicación, los trastornos más comunes fueron los de ansiedad, seguidos por los afectivos. Al analizar los trastornos individualmente, el episodio depresivo se encontró que era el quinto trastorno más frecuente (luego de las fobias específicas, los trastornos de conducta, la dependencia al alcohol y la fobia social), con una prevalencia a lo largo de la vida de 3.3%. Entre las mujeres, la depresión mayor ocupa el segundo lugar.^[8]

1.2 Neurobiología del Trastorno Depresivo Mayor.

La etiología de la depresión es compleja, en ella intervienen múltiples factores, tanto genéticos, biológicos como psicosociales. Se han descrito varias alteraciones neurobiológicas entre las cuales se encuentran las siguientes:

a) Neurotransmisores y Neuromoduladores.

En los primeros modelos teóricos de la depresión se postulaba que ésta se debía a una disminución de los neurotransmisores monoaminérgicos, principalmente de la serotonina y la noradrenalina (hipótesis de la deficiencia monoaminérgica).^{[9] [10]} Sin embargo, en la actualidad se sabe que la fisiopatología es más compleja, ya que las cascadas intracelulares disparadas por las monoaminas están involucradas en el inicio de la depresión y la respuesta al tratamiento antidepressivo.^[11] La depresión involucra además la disfunción de otros neurotransmisores y neuromoduladores, entre los que se encuentran la norepinefrina,^[12] la dopamina,^[13] el glutamato, el ácido gama aminobutírico,^[14] los endocannabinoides,^[15] el factor neurotrófico derivado del cerebro,^[16] la acetilcolina,^[17] la proteína p11, la sustancia P,^[18] los neuroesteroides^[19] y los opioides.^[20]

b) Neurocircuitos.

Se ha postulado que el neurocircuito afectado en la depresión involucra proyecciones bidireccionales que inician en las cortezas orbitomedial, dorsolateral prefrontal y cingular anterior, que recorren la amígdala, el hipocampo, el estriado ventral, el globo pálido, el núcleo accumbens, el tálamo medial, el hipotálamo y terminan en el tallo cerebral. Este circuito modula los sistemas endocrinos y autónomos y los aspectos conductuales de una emoción.^[21]

c) Ritmos circadianos.

La depresión se asocia con cambios en la arquitectura del sueño. Por otro lado, el insomnio crónico es un factor de riesgo para desarrollar trastornos psiquiátricos, entre los cuales se incluye la depresión.^[22] Se ha visto que la privación de sueño y la luminoterapia tiene efectos antidepressivos.^[23] Además el TDM también se ha asociado con alteraciones centrales de los ritmos circadianos, las cuales se relacionan con las variaciones diurnas de la sintomatología. Los ritmos circadianos afectados involucran a la temperatura corporal, la tensión arterial, el pulso y la liberación de cortisol, TSH, norepinefrina y noradrenalina.^[24] Se ha observado que los ritmos circadianos afectados regresan a la normalidad con el tratamiento antidepressivo.^[25]

d) Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

El estrés se percibe en la corteza cerebral y se transmite al hipotálamo, en donde se libera la Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH) hacia los receptores hipofisarios. Este estímulo tiene como resultado la secreción de Corticotropina hacia el plasma, la cual estimula a los receptores ubicados en la corteza suprarrenal y como consecuencia se libera cortisol al torrente sanguíneo. Los receptores de cortisol hipotalámicos responden a los niveles de cortisol plasmático al disminuir la producción de CRH, para mantener la homeostasis.^[1] Se ha evidenciado que tanto el cortisol y la CRH están involucrados en la depresión.^{[26][27]} Los pacientes deprimidos tienen niveles elevados de cortisol en suero ^[28] y niveles elevados de CRH en el líquido cefalorraquídeo. Se ha reportado que dichos pacientes presentan también niveles aumentados de RNA mensajero codificante para CRH en el sistema límbico.^[29] Existen estudios que al utilizar dexametasona evalúan la sensibilidad del hipotálamo a las señales de retroalimentación negativa que disminuyen la liberación de la CRH, encontrando que en los pacientes deprimidos la respuesta normal de supresión del cortisol está ausente en casi un 50% de los sujetos. La remisión clínica de la depresión inducida por los antidepresivos, se acompaña de la normalización de esta respuesta.^[30] Los niveles elevados de glucocorticoides reducen la neurogénesis y se ha propuesto como un mecanismo que explica la disminución del tamaño del hipocampo que se observa en la resonancia magnética en los pacientes con depresión.^[31] Ver figura 1.

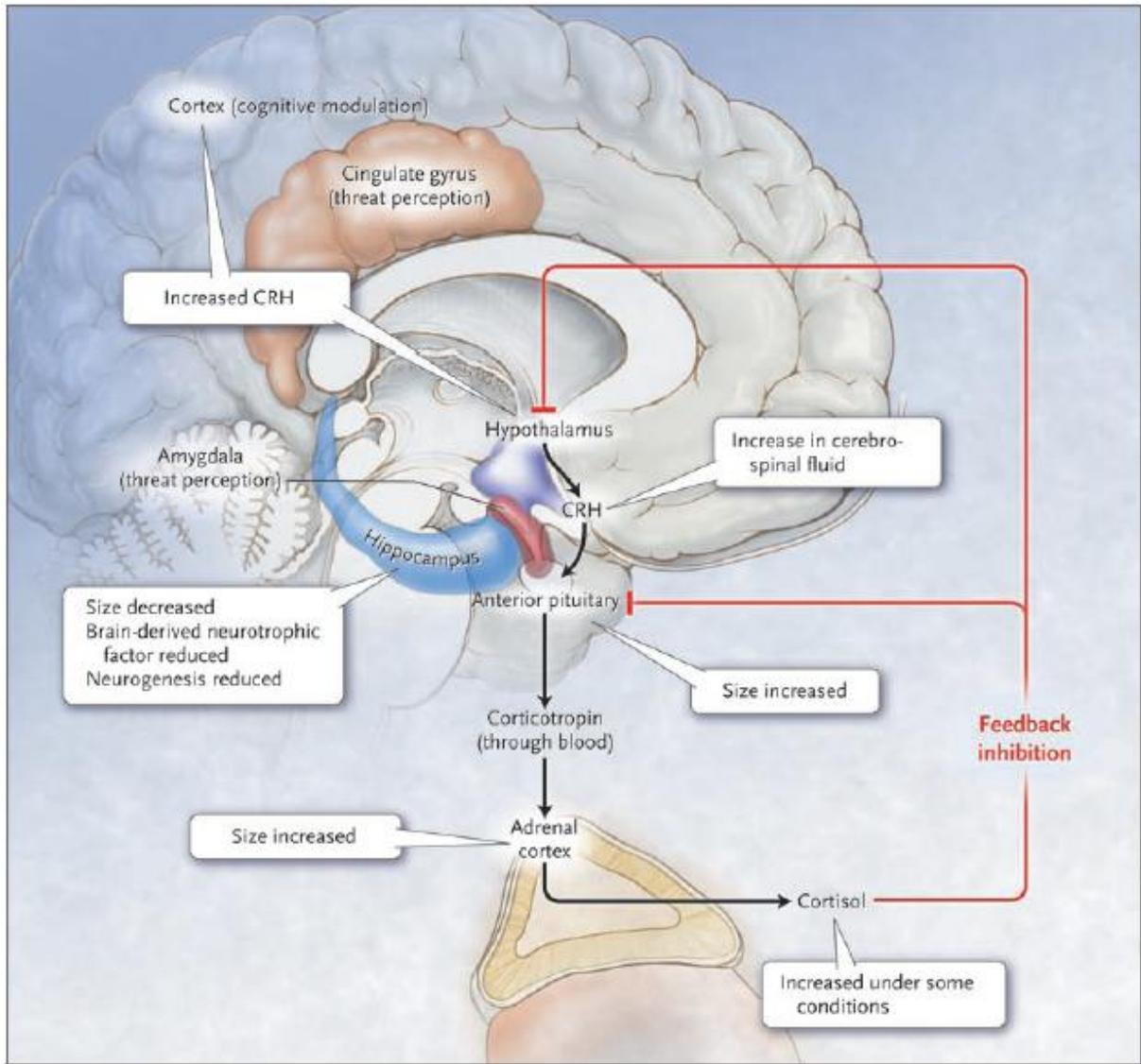


Figura 1: tomada de Belmaker R.H. y Galiga A. [1] La hipótesis hipotalámica-hipófisis-adrenal de la depresión establece que la respuesta anormal del cortisol ante el estrés subyace a la depresión. Las flechas negras muestran la respuesta al estrés, que es percibido por la corteza cerebral y la amígdala y transmitido hacia el hipotálamo. Ahí se libera la CRH que induce la liberación por la hipófisis anterior de la corticotropina hacia el torrente sanguíneo. La corticotropina estimula la corteza adrenal con la subsecuente liberación del cortisol. Las líneas rojas muestran que el cortisol induce una retroalimentación negativa en el hipotálamo y la hipófisis, suprimiendo la producción de CRH y corticotropina respectivamente. Los hallazgos en pacientes con depresión que sustentan esta hipótesis incluyen los siguientes: los niveles de cortisol están incrementados en ocasiones, el tamaño de la hipófisis anterior y la corteza adrenal se encuentran incrementados, los niveles de CRH en el líquido cefalorraquídeo y la expresión de CRH en regiones límbicas están aumentados. El tamaño del hipocampo y el número de neuronas y de glía están disminuidos, reflejando una disminución en la neurogénesis debida a los niveles elevados de cortisol o a la disminución del Factor Neurotrófico derivado del Cerebro.

1.3 Citocinas.

Las citocinas son proteínas reguladoras que ejercen sus acciones de forma apocrina, paracrina y endocrina. Actúan de manera pleiotrópica (tienen múltiples células dianas y acciones) y muchas de ellas tienen un espectro de acción traslapado. Su acción es llevada a cabo al unirse a receptores específicos de alta afinidad encontrados en algunas superficies celulares. Las citocinas pueden actuar de forma antagónica o sinérgica entre ellas. Además una citocina puede incrementar o disminuir la producción de otras citocinas.^[32] Algunas citocinas tienen un antagonista natural que comparte homología estructural y se une a los mismos receptores. Por otro lado, los receptores solubles se pueden desprender de la superficie celular y unirse a las citocinas en el torrente sanguíneo, mecanismo que las inactiva, por lo que sus acciones dependen de las concentraciones de los receptores solubles y de su propia concentración, ya que únicamente las citocinas libres son capaces de llevar a cabo sus funciones.^{[32][33][34]} La producción de citocinas y sus concentraciones sanguíneas generalmente son bajas o están ausentes. En la periferia son producidas por una variedad de células inmunes tales como monocitos, macrófagos, células T y B activadas y células Natural Killers.^[34] Además, se ha visto que la producción de dichas proteínas también la pueden llevar a cabo otros tipos de células, como lo son las células endoteliales, fibroblastos,^[32] del músculo liso, queratinocitos, miocárdicas y las glándulas sudoríparas eccrinas.^[35] Las citocinas se pueden dividir en pro-inflamatorias (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α y IFN- γ) y anti-inflamatorias (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β). Las citocinas pro-inflamatorias activan el proceso inflamatorio para eliminar a los patógenos. Su aumento activa a los macrófagos, neutrófilos, células Natural Killers y a los linfocitos T y B; lo que conlleva a una proliferación de linfocitos y la secreción de inmunoglobulinas. A un nivel sistémico, estas citocinas producen fiebre e incrementan la síntesis de proteínas de fase aguda. Localmente, promueven el reclutamiento de células inflamatorias.^[36] Las citocinas anti-inflamatorias reducen la respuesta al disminuir las citocinas pro-inflamatorias y suprimir la activación de monocitos. Algunas citocinas ejercen su función dependiendo del sitio de acción, por ejemplo, la IL-8 tiene una acción pro-inflamatoria en el sitio local de inflamación, mientras que a nivel intravascular tiene una acción anti-inflamatoria.^[32] Múltiples estímulos regulan la producción de citocinas, en el caso de las pro-inflamatorias se producen en respuesta a una invasión por

patógenos, trauma, isquemia, trasplante de órganos o tejidos, isquemia y en la lesión por reperfusión. Las citocinas también se pueden clasificar en si son producidas por los linfocitos T ayudadores 1 (Th-1) o linfocitos T ayudadores 2 (Th-2). Los linfocitos Th-1 liberan citocinas (IFN- γ , IL-1, IL-6, TNF- α e IL-2) que inducen la respuesta inmune celular al activar los macrófagos, células Natural Killers, neutrófilos y linfocitos citotóxicos. Por otro lado, los linfocitos Th-2 liberan citocinas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, TGF- β) que inducen la respuesta inmune humoral al activar las células para que expresen anticuerpos. El equilibrio entre las citocinas pro y anti-inflamatorias (Th-1 versus Th-2) es esencial para mantener la homeostasis.^[34] La mala regulación entre estos sistemas está involucrada en la patogénesis de diferentes enfermedades, tales como alergias, enfermedades autoinmunes, infecciones crónicas, aterosclerosis, síndrome metabólico, obesidad, trastornos del sueño y la depresión.^[37]

1.4 Sistema Inmune y el Sistema Nervioso Central.

Diversos estudios acerca de las interacciones del cerebro y el sistema inmune han descubierto una conexión bidireccional entre el sistema neural, el sistema neuroendocrino y el sistema inmune.^[38] A través de vías neuronales y neuroendocrinas, el sistema nervioso central regula al sistema inmune, a su vez este último le envía señales al cerebro mediante vías neuronales y humorales. Los órganos inmunológicos están inervados por el sistema nervioso simpático y las células inmunes expresan receptores para diversos neurotransmisores, tales como catecolaminas y neuropéptidos, a su vez también expresan receptores para hormonas, incluyendo aquellas hormonas involucradas en los ejes hipotálamo-hipófisis-adrenal, hipotálamo-hipófisis gonadal, hipotálamo-hipófisis-tiroideo e hipotálamo-hormona del crecimiento.^{[39] [40]} El sistema parasimpático, a través del nervio vago, contribuye a la conexión bidireccional entre el cerebro y el sistema inmune.^[41] Mediante estas vías de señalización el sistema nervioso y el sistema endocrino ejercen un efecto directo sobre el sistema inmune y este último también envía señales al sistema nervioso mediante la acción de las citocinas.^[42] Esta interacción entre el sistema inmune y el sistema neuroendocrino juega un papel muy importante en la sepsis, las enfermedades autoinmunes, reumatológicas, cardíacas, neurológicas y psiquiátricas.^{[43] [44]} En el sistema nervioso central la citocinas son producidas por las células de la microglia,

astrocitos, células endoteliales y fibroblastos.^[32] El estrés, el ejercicio físico, la isquemia, los procesos neurovegetativos, las infecciones y las enfermedades autoinmunes generan la producción central de citocinas. Sin embargo, se ha visto que a diferencia las citocinas periféricas que regulan la respuesta inflamatoria, en el cerebro se pueden liberar citocinas en ausencia de inflamación.^[45] En el sistema nervioso central, las citocinas son responsables de la activación neuroendocrina y neuronal, regulan el crecimiento de las células gliales y su proliferación, a su vez, modulan la actividad de los péptidos opioides endógenos y la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.^{[46] [47]} Las citocinas pueden afectar el metabolismo de los sistemas noradrenérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos. Por ejemplo: la IL-1 induce la síntesis de catecolaminas y la IL-2 aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y dopaminérgica en el área nigroestriada.^[48] La activación de citocinas en el sistema nervioso central produce fiebre, somnolencia y diferentes alteraciones conductuales, las cuales se han denominado “Conducta de enfermedad”.^[49] Las citocinas producidas en la periferia pueden enviar señales al sistema nervioso central mediante varios mecanismos, tales como el transporte activo y la entrada pasiva en áreas en donde la barrera hematoencefálica es débil o está ausente, como los son los plexos coroideos y los órganos circunventriculares. Además, las citocinas se pueden unir a sus receptores encontrados en las células paraganglionares cercanas al nervio vago, por lo que activan a éste último, el cual proyecta sus señales al núcleo del tracto solitario localizado en el tallo cerebral. Por otro lado, las citocinas también inducen efectos en las neuronas productoras de CRH y pueden actuar en las células endoteliales del cerebro o en las células gliales en las regiones circunventriculares, produciendo la síntesis y liberación de segundos mensajeros que activen las neuronas hipotalámicas.^[46]

1.5 Citocinas, sistema inmune y depresión.

En la literatura existen múltiples estudios que han relacionado a las citocinas con el desarrollo de un trastorno psiquiátrico, especialmente con la depresión. A su vez, se ha visto que los pacientes con TDM presentan una elevación plasmática de citocinas pro-inflamatorias y que dicho incremento se correlaciona con la severidad de la enfermedad y la hiperactividad del sistema hipotálamo-hipófisis-adrenal.^{[50][51]} En los

pacientes con depresión también se ha observado la elevación de citocinas del sistema nervioso central. En un estudio, se encontró que la IL-6 se encuentra elevada en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con intentos suicidas en comparación con sujetos sanos, siendo significativamente mayores los niveles en pacientes que habían llevado a cabo un intento suicida más violento. Además, se observó una correlación positiva entre la gravedad de la depresión y los niveles de IL-6 en el líquido cefalorraquídeo.^[52] Se ha demostrado que las citocinas afectan el sueño, el apetito, la conducta sexual, la memoria y la actividad motora. Entre los síntomas de la “conducta de enfermedad” se encuentran la letargia, la somnolencia, la fatiga, la anhedonia, la hiporexia y la disminución en la concentración, sintomatología muy similar a la que se encuentra en los pacientes deprimidos.^[53] Muchas enfermedades asociadas con la elevación de citocinas pro-inflamatorias, tales como las alergias y las enfermedades autoinmunes, producen sintomatología que se superpone a la depresión. Además se ha visto que la administración de INF- α a los pacientes con cáncer les puede provocar un TDM, lo cual es una evidencia que apoya el papel de las citocinas como mediadoras en la generación de un TDM.^[54] El hecho de que la exposición a endotoxinas o citocinas en el humano genere síntomas neuropsiquiátricos, pudiera hablar de que la depresión es una respuesta crónica no adaptativa a la activación inmune, generada por el estrés o por una inflamación crónica.^[55] Se ha observado que la exposición a estresores psicosociales aumenta los niveles sanguíneos de cortisol y de citocinas pro-inflamatorias.^[56] Las citocinas y otras moléculas inmunes alteran las funciones neuropsiquiátricas, tales como es el estado de ánimo y la cognición, a través de la modulación de la función y la anatomía neuronal, ya que dichas proteínas modulan el desarrollo temprano del cerebro y la plasticidad neuronal.^[57] Una alteración crónica en las citocinas secundaria al estrés, enfermedades infecciosas, cardiovasculares y autoinmunes y al uso de medicamentos genera cambios en la función y anatomía neuronal y por lo tanto, produce alteraciones en el estado de ánimo, la cognición y la conducta. Las regiones del cerebro que tienen mayores concentraciones de receptores de citocinas pro-inflamatorias, especialmente de IL-1 β , IL-6 y TNF- α , son el hipotálamo, el hipocampo y la corteza,^[58] regiones que se ha visto que están involucradas en la depresión. Las citocinas alteran la función del sistema dopaminérgico y serotoninérgico, por ejemplo: el INF γ y participa en la muerte de las neuronas dopaminérgicas al regularizar la actividad de la microglia, por lo tanto, dicha activación mediada por esta citocina puede contribuir a los síntomas depresivos.^[59] Una

explicación que se ha utilizado para describir los patrones de disregulación inmune asociada con la depresión inducida por citocinas considera que existe una falla en el balance entre las citocinas Th-1 proinflamatorias y Th-2 anti-inflamatorias, encontrando que la depresión se caracteriza por una respuesta Th-1. Las dificultades interpersonales crónicas pueden contribuir a la mala regulación de las moléculas de señalización pro-inflamatorias y anti-inflamatorias.^[60] Las citocinas pro-inflamatorias afectan el metabolismo de la serotonina al estimular la Indolamina-Pirrol 2,3-dioxigenasa (IDO), proteína que reduce los niveles periféricos de triptófano y serotonina.^[61] Muchos estudios han identificado a la IDO como una enzima que puede estar involucrada en la generación de depresión, no únicamente porque afecta la biosíntesis de serotonina, sino que también está relacionada con el estrés oxidativo y la excitotoxicidad. La IDO es altamente inducible por las citocinas pro-inflamatorias y es secretada por macrófagos y otras células inmunes; cataliza la degradación del triptófano a quinurenina. La degradación de ésta última produce la formación de 3-hidroxiquinurenina (la cual genera radicales libres que producen un estrés oxidativo), ácido quinolinico (un agonista del receptor glutamatérgico) y ácido quinurenico (un antagonista del receptor de NMDA que al parecer tiene funciones neuroprotectoras). Existen evidencias que apoyan la actividad aumentada del receptor de glutamato en la depresión, por lo que este desequilibrio de los metabolitos de quinurenina puede contribuir a la depresión inducida por citocinas.^[62] Por otro lado, las citocinas pro-inflamatorias, no solo estimulan a la IDO, también generan la biosíntesis de la 5,6,7,8 tetrahidrobioproteína (BH4), la cual es un cofactor de varios aminoácidos aromáticos de las monooxigenasas y por lo tanto, se encuentra involucrada en la biosíntesis de la serotonina, dopamina, epinefrina y norepinefrina. Existen nuevos hallazgos que sugieren que la pérdida oxidativa de la BH4 en la inflamación crónica puede disminuir la biosíntesis de catecolaminas, lo que pudiera estar relacionado con las alteraciones en la neurotransmisión de los pacientes con depresión.^[63] También se ha sugerido que la depresión está asociada a una respuesta auto-inmune dirigida a los componentes lipídicos de la membrana celular alterada, tal como el fosfatidilinositol, los productos lipídicos de la peroxidación y los aminoácidos modificados por la oxidación nítrica, los cuales se han transformado en inmunogénicos.^[64] Estos procesos inflamatorios relacionados con la depresión pueden estar influenciados por el estrés psicosocial, factores genéticos y ambientales. Algunos

autores han concluido que la depresión es una enfermedad inflamatoria y que la activación de la respuesta inmune mediada por células es la vía clave para entender este trastorno.^[65]

1.6 TNF alfa.

El TNF- α es una citocina pro-inflamatoria compuesta por 157 aminoácidos. Tiene diferentes efectos, entre los cuales se incluye la citotoxicidad, la actividad antiviral, la activación de factores de transcripción y la regulación del sistema inmune.^[66] Ejerce sus efectos al unirse a sus receptores específicos llamados TNF-R1 y TNF-R2.^[67] La activación del receptor TNF-R1 puede disparar una vía de señalización dual que en diferentes tipos de células produce apoptosis, proliferación, diferenciación o supervivencia. En las neuronas y en la microglia, el TNF- α induce la apoptosis celular si se une al receptor TNF-R1. Estudios en modelos animales han demostrado una alta densidad de receptores de dicha citocina en el hipotálamo y el hipocampo. En condiciones fisiológicas la expresión de TNF- α se ha documentado en los astrocitos, la microglia y en las neuronas del sistema nervioso central. Bajo condiciones inflamatorias la expresión de dicha proteína se incrementa substancialmente,^[68] lo que conlleva a una elevación crónica de las citocinas pro-inflamatorias en el cerebro.^[69] El efecto del TNF- α en las células de la glía juega un papel crítico en la regulación de la cantidad sináptica de glutamato, en la producción y liberación de factores neurotróficos y en el mantenimiento del balance entre la muerte y la vida de las células cerebrales.^[69] Esta relación entre el TNF- α y la glía es importante, ya que en varios estudios de pacientes deprimidos se ha observado una disminución de la glía en la corteza prefrontal.^[70] Por otro lado, se ha visto que los niveles de TNF- α están incrementados en la depresión, incluso se ha reportado que los niveles de esta citocina son mayores en los pacientes deprimidos en comparación con individuos con esclerosis múltiple.^[65] El TNF- α se ha relacionado con síntomas tales como la ansiedad, alteraciones en el sueño, hiporexia, alteraciones cognitivas y con la conducta relacionada al estrés. A su vez, se ha relacionado con la expresión del transportador de serotonina, el cual está involucrado en la patogénesis de los trastornos depresivos.^[71] Algunos estudios han encontrado que los pacientes deprimidos que responden a las seis semanas a un tratamiento antidepresivo presentan una disminución significativa de los niveles de esta citocina.^[72] El TNF- α está involucrado en la regulación

del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, ya que estudios *in vitro* han demostrado que éste disminuye la actividad de la 11-beta-dehidrogenasa-hidroxiesteroidea tipo 2, y por lo tanto, altera el acceso de los glucocorticoides a sus receptores.^[73]

1.6.1 Gen de TNF- α

El gen que codifica para el TNF- α está localizado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), dentro de la región correspondiente a la Clase III del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), entre los genes de linfotóxina α y linfotóxina β .^[74] Tiene un tamaño de 3.6 Kb y está conformado por 4 exones y 3 intrones. Se han encontrado varios polimorfismos, tanto SNPs (polimorfismos de una sola base nucleotídica), como microsatélites en los exones, intrones, región promotora y región no traducida (UTR) de este gen.^[75] Uno de los polimorfismos más estudiados, localizado en la región promotora, corresponde a un SNP que se caracteriza por el cambio de Guanina/Adenina en la posición -308, dando lugar a dos alelos denominados TNF-1 (alelo G) y TNF-2 (alelo A). Algunos estudios han encontrado que los sujetos portadores del alelo A tienen mayores niveles de TNF- α en suero^[76] y que sus células blancas producen mayores cantidades de la citocina al ser estimuladas *in vitro* con lipopolisacárido.^[77] Estudios *in vitro* y estudios en transfección muestran que construcciones portadoras del alelo A presentan una mayor producción de TNF- α , sin embargo, otros estudios reportan resultados contradictorios.^[74] Diversos estudios han reportado que los altos niveles séricos de TNF- α están asociados con la gravedad de algunas enfermedades,^[78] sugiriendo que el alelo A se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad de diferentes enfermedades infecciosas (sepsis, malaria, leishmaniasis), autoinmunes (hepatitis autoinmune tipo-1, lupus eritematoso sistémico) y otros trastornos mediados por sistema inmune (asma, dermatitis de contacto).^[79] Numerosas investigaciones han intentado analizar la presencia de asociaciones entre la susceptibilidad, resistencia y gravedad de ciertas enfermedades y la presencia del polimorfismo -308 G/A del TNF- α , mediante la metodología de casos y controles, asumiendo a cada uno de los dos alelos como factor de riesgo para diferentes enfermedades^[80]. Dicho polimorfismo también se ha estudiado en los trastornos psiquiátricos. En un estudio realizado por Boin y colaboradores en el 2001 se observó que el alelo A tuvo mayor frecuencia en pacientes con esquizofrenia

en comparación con controles, lo que sugiere que el ser portador de dicho alelo pudiera generar una susceptibilidad para padecer dicha enfermedad.^[81] Sin embargo, Czerski y colaboradores en el año 2008, en un estudio realizado en población polaca, encontraron asociación entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar con el alelo G.^[82]

El polimorfismo del -857 C/T del gen del TNF- α corresponde a un SNP localizado en la región promotora que se caracteriza por el cambio de una Citocina por una Timina. El alelo T se ha asociado con enfermedades que tienen un aumento en la producción de TNF- α , tales como el colon irritable, linfoma gástrico de células B, psoriasis, artritis reumatoide, uveítis, diabetes mellitus 2, entre otras.^{[80] [83]} En algunos estudios el alelo T se ha asociado con un aumento en la producción de TNF- α , por ejemplo, en un estudio se observó una mayor producción de TNF- α al estimular las células mononucleares periféricas obtenidas de pacientes portadores del alelo T en comparación con la producción de aquellas obtenidas de pacientes portadores del alelo C.^[84] Un estudio de transfección mostró que construcciones portadoras del alelo T presentaron una mayor transcripción del gen del TNF- α .^[85]

1.7 Respuesta temprana al tratamiento con antidepresivos

La respuesta temprana al tratamiento con antidepresivos se define como una disminución $\geq 20\%$ en la Escala de Hamilton para depresión (HAM-D) dentro de las primeras dos semanas. Existe evidencia de que la verdadera respuesta a los antidepresivos se puede observar dentro de los primeros 14 días de tratamiento.^{[86][87][88]} En el año 2000, Nierenberg y colaboradores estudiaron a 182 pacientes con depresión, encontrando que aquellos que respondieron a las 8 semanas de tratamiento con 20 mg/día de fluoxetina (disminución del 50% en la escala de Hamilton de depresión de 17 ítems) tenían un 55.5% probabilidad de haber tenido un inicio de respuesta a las dos semanas (disminución del 30% en la escala de Hamilton de depresión de 17 ítems); es decir, más del 50% de los pacientes que eventualmente respondieron al tratamiento con fluoxetina a las 8 semanas habían presentado una mejoría de la sintomatología dentro de las primeras dos semanas de tratamiento. Además el no haber respondido tempranamente predijo una pobre respuesta a las 8 semanas.^[88] Múltiples estudios, desde 1993 hasta la fecha, han demostrado que la

respuesta temprana predice una respuesta substancial a las 8-12 semanas de tratamiento.^[89] En un meta-análisis realizado por Stassen y colaboradores en el año 2007 en 2848 pacientes con TDM se encontró que los respondedores tempranos tenían una mayor probabilidad de respuesta en comparación con aquellos sin respuesta temprana (OR=9.25, 95%, CI=7.79-10.98).^[89] Por otro lado, Szegedi y colaboradores en el 2003 evaluaron la respuesta temprana (definida como una disminución $\geq 20\%$ en la escala de Hamilton de depresión de 17 ítems) en un ensayo clínico aleatorizado que comparó el tratamiento con mirtazapina y paroxetina en pacientes con TDM, encontrando que la respuesta temprana dentro de las dos primeras semanas de tratamiento era un predictor altamente sensible para una respuesta estable (reducción $\geq 50\%$ en la escala de Hamilton de depresión a partir de las 4 semanas) y una remisión estable (puntuación ≤ 7 en la escala de Hamilton de depresión a partir de las 4 semanas).^[90] Un estudio naturalístico de 795 pacientes con TDM hospitalizados tratados con diferentes antidepresivos encontró que la respuesta temprana provee una sensibilidad del 75% para la respuesta y del 80% para la remisión.^[91]

1.8 Antecedentes

Existe evidencia que sugiere que existe una asociación entre los SNPs de los genes de citocinas más estudiados y el TDM. En un estudio realizado en el año 2009 en 50 adultos mayores italianos con diagnóstico de depresión, se encontró que el genotipo y la distribución de alelos del polimorfismo -308 G/A del gen del TNF- α era significativamente diferente en pacientes deprimidos en comparación con sujetos sanos. En los pacientes con depresión se encontró una mayor frecuencia del genotipo GG, por lo que se asoció dicho genotipo a un mayor riesgo de padecer depresión en la vejez. Esto sugiere que el polimorfismo -308 G/A del gen del TNF- α puede jugar un papel en la susceptibilidad para padecer un TDM.^[92] Por otro lado, en el año 2003 se realizó un estudio en 108 pacientes coreanos con diagnóstico de depresión, encontrando también que el genotipo y la distribución de alelos del polimorfismo -308 G/A del gen del TNF- α era significativamente diferente en éstos en comparación con los controles. En dicho estudio se observó que los sujetos portadores del alelo A tenían un mayor riesgo de padecer un TDM, lo que sugiere que en la población Coreana dicho polimorfismo pudiera estar implicado en la susceptibilidad de los individuos para

padecer este trastorno psiquiátrico.^[93] Las diferencias en el alelo de riesgo asociado con la depresión en estas diferentes poblaciones implica que la etnicidad es un factor por considerar para establecer factores de riesgo genético, por lo que resulta importante llevar a cabo un estudio genético en la población mexicana.

Capítulo 2

2.1 Justificación.

Las causas etiológicas del TDM se desconocen, sin embargo, existe evidencia que apoya la presencia de factores genéticos e inmunológicos asociados con su desarrollo, de tal manera, resulta importante analizar genes de proteínas que participan en el sistema inmune. Además, la respuesta al tratamiento farmacológico tiene un componente genético, por lo que posibles diferencias en la respuesta al tratamiento con antidepresivos en pacientes deprimidos depende de la variabilidad genética de cada individuo. Las variantes alélicas de los polimorfismos -308 G/A y -857 C/T del gen de TNF- α se han asociado con una mayor susceptibilidad, resistencia y gravedad de algunas enfermedades que presentan alteraciones en la respuesta inmune. Por otro lado, existe evidencia de que el polimorfismo -308 G/A del gen de TNF- α se asocia con el trastorno depresivo; sin embargo, en la literatura existen pocos estudios y los resultados han sido variables con respecto a cuál es el alelo de riesgo en diferentes grupos poblacionales del mundo, lo que implica que la etnicidad es un factor por considerar para establecer factores de riesgo genético; fenómeno que también se ha observado en la asociación de dicho polimorfismo con la esquizofrenia. Hasta el momento, no existen reportes que exploren si dichos polimorfismos afectan la respuesta a los antidepresivos. Para conocer si estos polimorfismos contribuyen a la variabilidad de la respuesta a fluoxetina en los pacientes mexicanos con depresión es necesario realizar estudios en población mexicana. Las posibles implicaciones de los resultados podrían ayudar en un futuro a considerar que el ser portador de una de las variantes alélicas de los polimorfismos -308 G/A y -857 C/T del gen TNF- α predeciría una mejor respuesta al tratamiento antidepresivo, por lo que se podrían utilizar como biomarcadores.

2.2 Planteamiento del problema.

¿Existen una asociación entre la respuesta temprana al tratamiento con fluoxetina en pacientes deprimidos y alguna de las variantes alélicas de los polimorfismos -308 G/A y -857 C/T del gen TNF- α ?

2.3 Hipótesis.

Variantes alélicas de los polimorfismos -308 G/A y -857 C/T del gen del TNF- α se asocian con la respuesta temprana al tratamiento con fluoxetina en pacientes deprimidos mexicanos.

2.4 Objetivos de la investigación.

2.4.1 Objetivo general.

Identificar si una de las variantes de los polimorfismos -308 G/A y -857 C/T del gen TNF α se encuentra asociada con una respuesta temprana al tratamiento con fluoxetina en pacientes deprimidos mexicanos.

2.4.2 Objetivos Específicos.

- 1.- Analizar las frecuencias de alelos de los polimorfismos -308 G/A y -857 C/T del gen TNF- α en población mexicana.
- 2.- Analizar la asociación entre variantes de los polimorfismos -308 G/A y -857 C/T en pacientes con TDM comparado con controles sanos.
- 3.- Investigar si una de las variantes alélicas del los polimorfismos -308 G/A y -857 C/T del gen TNF- α se encuentra asociada con una respuesta temprana al tratamiento con fluoxetina en pacientes deprimidos.

4.- Analizar si algún haplotipo en particular se encuentra asociado con una respuesta temprana a fluoxetina en pacientes con TDM.

Capítulo 3

3.1 Diseño del estudio.

De acuerdo a la clasificación de Feinstein este estudio es: comparativo, longitudinal, observacional y homodémico.

3.2 Ubicación espacio temporal.

El estudio se llevó a cabo en el servicio de consulta externa de la Clínica de Trastornos afectivos del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

3.3 Población en estudio.

Pacientes con diagnóstico de TDM que acudieron al servicio de consulta externa y que debido a su diagnóstico de base se les inició tratamiento con fluoxetina.

3.4 Sujetos de estudio.

Pacientes: Se incluyó un total de 113 pacientes, hombres y mujeres con TDM de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-IV TR y que a juicio del médico tratante iniciaron tratamiento con fluoxetina.

Sujetos control: Se analizó una muestra de 219 sujetos control que forman parte del banco de DNA del departamento de genética. Este grupo tuvo una valoración psiquiátrica para descartar cualquier trastorno mental y se aplicó además la escala de tamizaje SCL-90.

3.5 Criterios de participación

3.5.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes hombres o mujeres admitidos para tratamiento en el servicio de consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría, con diagnóstico de TDM de acuerdo a los criterios diagnósticos establecidos en el del DSM IV-TR.
- Puntaje basal en la escala de Hamilton de depresión de 21 ítems \geq 18 puntos.
- Edad 18 a 65 años.
- Pacientes mexicanos, con padres y abuelos nacidos en México.
- Pacientes que por su diagnóstico de base iniciaron tratamiento con fluoxetina.
- Pacientes que aceptaron de forma voluntaria su participación en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

3.5.2 Criterios de exclusión:

- Comorbilidad con otro diagnóstico en eje I, a excepción de trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de angustia, trastorno de ansiedad no especificado, fobia específica y fobia social.
- Pacientes con alto riesgo suicida (calificación \geq 3 en el reactivo 3 de la escala HAM-D).
- Pacientes con síntomas psicóticos.
- Pacientes que por los hallazgos clínicos o de gabinete ameritaron tratamiento conjunto con otros psicofármacos, a excepción de dosis bajas de benzodiazepinas.
- Pacientes que se encontraban en tratamiento con esteroides o con inmunomoduladores.
- Pacientes portadores de hipotiroidismo descontrolado, hepatopatía, insuficiencia renal, enfermedades reumatológicas, enfermedades autoinmunes o epilepsia.
- Embarazo.
- Pacientes femeninas en edad reproductiva, que planearon embarazarse durante el curso del estudio.
- Sospecha de resistencia a por lo menos 2 antidepresivos diferentes con dosis y tiempos.

- Pacientes que hubieran recibido tratamiento farmacológico para TDM en las cuatro semanas previas al estudio.
- Pacientes que hubieran iniciado tratamiento psicoterapéutico un mes antes del estudio.
- Antecedente de hipersensibilidad o alergia a la Fluoxetina.

Se permitió el tratamiento conjunto benzodicepinas, en dosis equivalentes a 2 mg de clonazepam.

3.5.3 Criterios de eliminación:

- A solicitud del paciente.
- Pacientes que por su condición clínica o por hallazgos en los estudios de laboratorio requirieron de tratamiento complementario con otros fármacos, fuera de dosis bajas de benzodicepinas
- La presencia de efectos adversos considerables que limitaran continuar con el tratamiento a base de fluoxetina.
- Exacerbación del TDM (alto riesgo suicida/síntomas psicóticos) que pusieran en peligro la seguridad del paciente y/o terceros.

3.6 Variables.

VARIABLE	TIPO	MEDICIÓN
Sociodemográficas		
Sexo	Categórica	Femenino/Masculino
Edad	Dimensional	Años de vida
Escolaridad	Dimensional	Años de estudio
Estado civil	Categórica	Soltero, casado, viudo, unión libre, separado/divorciado
Ocupación	Categórica	Hogar, estudiante, desempleado, empleado remunerado, ninguna

VARIABLE	TIPO	MEDICIÓN
Características Clínicas		
Episodios depresivos previos	Dicotómica	SI/NO
Edad del primer episodio depresivo	Dimensional discreta	Años
Número de episodios depresivos previos	Dimensional discreta	Número de episodios previos
Edad del episodio depresivo actual	Dimensional discreta	Años
Duración del episodio depresivo actual	Dimensional discreta	Semanas
Antecedente de ideación suicida o intento suicida en el TDM actual	Dicotómica	SI/NO
Puntuación basal en las escalas de HAM-D, MADRS y HAM-A	Cuasi-dimensional	Escalas HAM-D, MADRS y HAM-A
Polimorfismos -308 G/A y -857 C/T	Catagórica	Genotipificación
Puntuación en las escalas de HAM-D, MADRS y HAM-A después de 2 semanas de tratamiento	Cuasi-dimensional	Escalas HAM-D, MADRS y HAM-A
Respuesta temprana	Catagórica	Ausencia o presencia de una disminución $\geq 20\%$ en el puntaje basal de la MADRS y de la HAM-D después de 2 semanas de tratamiento

3.7 Clinimetría.

3.7.1 Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI).

Se trata de una entrevista breve estructurada, desarrollada en conjunto por psiquiatras estadounidenses y europeos para trastornos psiquiátricos contemplados dentro del DSM-IV y la CIE-10. Su aplicación lleva alrededor de 15 minutos, está diseñada para cubrir las necesidades de una entrevista psiquiátrica estructurada breve y certera para la realización de estudios clínicos multicéntricos y de estudios

epidemiológicos, así como para ser utilizada como una herramienta de primer contacto en el ámbito clínico. Para la validación original de la MINI se llevaron a cabo dos estudios en paralelo, para alcanzar una muestra representativa, se incluyeron un total de 60 sujetos con diagnóstico de TDM, 30 con diagnóstico de un episodio de manía, 60 con trastorno de ansiedad, 50 con trastorno psicótico, 50 con dependencia a etanol u otras sustancias y 50 sujetos control. Fueron excluidos aquellos pacientes con diagnóstico de demencia, retraso mental, o una condición médica severa. Todos los participantes tenían 18 años de edad cumplidos o más. Se obtuvieron valores predictivos positivos mayores a 0.75 para los diagnósticos de TDM, episodios de manía a lo largo de la vida, trastorno de angustia y agorafobia actuales y a lo largo de la vida, trastorno psicótico a lo largo de la vida, anorexia nerviosa y trastorno por estrés posttraumático. Se encontraron valores predictivos positivos entre 0.60 y 0.74 para episodio actual de manía, agorafobia en el momento actual, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, dependencia actual a etanol, dependencia a lo largo de la vida a otras sustancias y bulimia. Finalmente se obtuvieron valores predictivos positivos de 0.45 a 0.59 para distimia, trastorno psicótico en el momento actual, fobia simple a lo largo de la vida y fobia social a lo largo de la vida y dependencia a sustancias en el momento actual.^[94]

3.7.2 Escala de Hamilton para depresión (HAM-D).

Este instrumento fue diseñado por Hamilton en 1960 para medir la severidad de los síntomas depresivos en pacientes con enfermedad depresiva primaria. La cuantificación de la severidad de los síntomas depresivos puede ser utilizada para estimar los síntomas antes del tratamiento y medir los efectos del tratamiento sobre los síntomas, o detectar un regreso de los síntomas (recaída o recurrencia). La escala de Hamilton consta de 21 reactivos que son calificados en una escala de 0-4 o 0-2. Hamilton encontró una excelente correlación entre evaluadores de 0.90 en su publicación original.^[95] Un estudio internacional que incluyó a más de 120 pacientes encontró que la consistencia interna medida con el alfa de Cronbach fue de 0.48 antes y 0.85 después de tratamiento.^[96]

3.7.3 Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS).

La escala Montgomery-Asberg de depresión fue desarrollada por S. Montgomery y M. Asberg en 1979. Este instrumento fue diseñado con la finalidad específica de ser una herramienta útil para la valorar la respuesta al tratamiento en los pacientes deprimidos. Originalmente se validó en una muestra de 106 pacientes. Los 10 ítems que la integran se seleccionaron de la escala de psicopatología CPRS (comprehensive psychopathological rating scale) en función de cuales resultasen más sensibles a la mejoría clínica de los pacientes sometidos a distintos tratamientos. Cada uno de los ítems se califica sobre una escala del 0 al 6. Los autores refieren una alta confiabilidad para esta escala, así como validez convergente al ser comparada con la escala Hamilton de depresión ($r= 0.89-0.97$).^[97] Se han llevado a cabo distintos estudios de validación en pacientes deprimidos. Uno de los más recientes reporta que la escala tiene una alta sensibilidad y confiabilidad entre observadores, con un alfa de Cronbach de 0.76.^[98]

3.7.4 Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A).

La escala de ansiedad de Hamilton es el instrumento de evaluación para sintomatología ansiosa más conocido. Consta de 14 preguntas, cada una de las cuales puede recibir un puntaje de 0 a 4. La confiabilidad entre observadores es de 80%. De acuerdo a la validez interna, el instrumento cuenta con dos dimensiones, una de ansiedad psíquica y otra de ansiedad somática. El análisis factorial apoya la idea de que existen dos factores en este instrumento. La escala HAM-A ha sido traducida al español y empleada en varios estudios. El coeficiente de confiabilidad de la escala en pacientes con crisis de angustia fue de 0.84, mientras que en el caso de los pacientes con ansiedad generalizada fue 0.18, aunque las puntuaciones obtenidas en este subgrupo se encontraron dentro del rango (24.6 +/- 3, 19-32).^{[99][100]}

3.8 Recolección de datos

3.8.1 Procedimiento

Este estudio es un brazo de un proyecto madre en el que se identificaron variantes genéticas de los

genes GR, MR y MDR1 asociadas a la respuesta a fluoxetina en una muestra de pacientes mexicanos con diagnóstico de TDM. La primera fase comprendió el reclutamiento de pacientes con diagnóstico de TDM que cumplieron los criterios de inclusión. Se reclutó a los pacientes provenientes del servicio de consulta externa que iniciaron tratamiento con fluoxetina según la consideración de su médico tratante. Posterior a la valoración inicial por parte de su médico tratante, los pacientes fueron invitados a participar en el estudio. Se informó al paciente respecto a los objetivos y procedimientos del estudio y se le entregó el consentimiento informado, incluyendo solo aquellos pacientes que desearon participar. En forma previa a la inclusión al estudio se corroboró el diagnóstico de TDM y se descartaron otros diagnósticos psiquiátricos mediante la aplicación de la MINI. En la primera entrevista también se recolectó información respecto a las variables sociodemográficas. Con la finalidad de facilitar la evaluación inicial de los pacientes se aplicó un tamizaje, que incluyó los criterios de inclusión y exclusión, así como preguntas en relación a las características clínicas del TDM.

El estudio implicó 2 visitas (0 y 1). En la valoración inicial se aplicaron las escalas clinimétricas Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Hamilton de depresión (HAM-D) y Hamilton de ansiedad (HAM-A). En la visita 0 se tomó una muestra de sangre, misma que se utilizó para la realización de los estudios básicos solicitados por el médico tratante y para la genotipificación. En la visita uno (a las 2 semanas) se aplicaron nuevamente los instrumentos clínicos y se interrogó respecto al apego al tratamiento.

Se consideró como respondedores tempranos a aquellos pacientes en los que la puntuación del HAM-D y del MADRS disminuyó un 20% o más a la segunda semana de tratamiento. Se estableció este valor tomando como referencia el parámetro de respuesta más comúnmente empleado en distintos estudios clínicos. La dosis de fluoxetina fue de 20 mg/día (con aumento gradual). Todos los pacientes continuaron su seguimiento con el médico tratante asignado en la consulta externa. Posteriormente se llevó a cabo el análisis genético y estadístico.

3.8.2 Recursos Humanos

Médico residente, asesor teórico y metodológico, personal de laboratorio de genética psiquiátrica.

3.8.3 Recursos Materiales

Las consultas de valoración que formaron parte del estudio no tuvieron costo para el paciente, ni tampoco los estudios genéticos.

3.8.4 Cronograma de actividades

Actividad	R2-1	R2-2	R3-1	R3-2	R4-1
Elaboración del anteproyecto	XXXX				
Elaboración del protocolo final y aprobación por los comités de tesis y ética	XXXX	XXXX			
Captación de pacientes		XXXX	XXXX	XXXX	
Concentración de datos				XXXX	
Análisis de resultados				XXXX	XXXX
Elaboración de informe final y entrega de tesis					XXXX

R2-1: 1er semestre del segundo año de la residencia de la especialidad en psiquiatría.

R2-2: 2do semestre del segundo año de la residencia de la especialidad en psiquiatría.

R3-1: 1er semestre del tercer año de la residencia de la especialidad en psiquiatría.

R3-2: 2do semestre del tercer año de la residencia de la especialidad en psiquiatría.

R4-1: 1er semestre del cuarto año de la residencia de la especialidad en psiquiatría.

Capítulo 4

4.1 Análisis Genético.

4.1.1 Extracción de ADN genómico.

El DNA genómico se extrajo a partir de 5 ml de sangre utilizando el kit de extracción Genomic DNA Purification de Fermentas.

4.1.2 Análisis de los polimorfismos -308 G/A y -857 C/T del gen TNF- α .

El análisis de genotipificación de los polimorfismos – 308 G/A y – 857 C/T del gen del TNF- α se realizó mediante discriminación alélica, utilizando sondas TaqMan (ver tabla A), en un volumen final de reacción que consistió en 50 ng/ μ l de DNAg, 2.5 μ l de TaqMan Master Mix, 2.367 μ l de agua para PCR y 0.125 μ l de sonda; a través del equipo de PCR tiempo real 7500. El protocolo de amplificación incluyó la desnaturalización a una temperatura de 95°C por 10 minutos, seguido de 40 ciclos de desnaturalización a 95°C por 15 segundos y de alineación y extensión a 60°C por un minuto. El genotipo de cada muestra se asignó automáticamente al medir la fluorescencia alélo-específica utilizando el software SDS V2.1 Applied Biosystem.

Tabla 1. Polimorfismos del gen del TNF- α y sondas TaqMan

Polimorfismo	Número de Ensayo de sonda TaqMan
-308 G/A (rs1800269)	C_7514879_10
-857 C/T (rs1799724)	C_7514871_10

4.2 Análisis Estadístico

Para la descripción de características clínicas y demográficas entre grupos diagnósticos, se utilizaron frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y medias y desviación estándar (D.E.) para las variables continuas.

Como pruebas de hipótesis en la comparación de los distintos grupos se utilizó la Chi Cuadrada (χ^2) para contrastes categóricos y la t de Student para contrastes continuos.

Los genotipos se analizaron mediante la prueba de χ^2 en tablas de contingencia de 2x2 y 2x3, utilizando el programa estadístico Tadpole versión 1.2. El análisis de haplotipos se llevó a cabo utilizando el programa Haploview.

Capítulo 5

5.1 Consideraciones Éticas.

Se trató de un estudio con riesgo mínimo, que acorde con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud incluye: estudios prospectivos que emplean procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas.

Para el presente estudio se tomó una muestra de sangre venosa. La posibilidad de complicaciones relacionadas a este procedimiento es mínima. El paciente contó con los números telefónicos del investigador para poder contactarlo y además se le informó sobre el horario de atención del servicio de APC de nuestra institución para que pudiera recibir atención ante cualquier eventualidad. Antes del ingreso a este estudio el paciente leyó y discutió con el investigador clínico el documento de consentimiento informado. Este documento fue firmado por todos pacientes, además se les entregó una copia y otra copia adicional fue anexada al expediente clínico. Durante toda la investigación se omitió en las bases de datos los nombres de los pacientes, estos fueron asignados a un código secuencial para los análisis estadísticos. El material genético de aquellos pacientes que por cualquier razón fueron excluidos del protocolo fue

destruido. Los pacientes pudieron retirarse en cualquier momento del transcurso de la investigación sin que esto causara un perjuicio en su atención médica psiquiátrica en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Este estudio fue aprobado por el comité de ética del INPRFM.

Capítulo 6

6.1 Resultados.

6.1.1 Resultados Sociodemográficos:

La muestra de pacientes con TDM consistió en 113 pacientes, en la tabla 2 se muestran las características sociodemográficas. La edad promedio de los pacientes fue de 34.8 ± 10.2 años y el 72.6% fueron del sexo femenino.

Tabla 2. Características sociodemográficas de la muestra.

Características Sociodemográficas		n (%)
Sexo	Femenino	82 (72.6%)
	Masculino	31 (27.4%)
Estado civil		
	Solteros:	49 (43.4%)
	Casados:	45 (39.9%)
	Unión libre:	3 (2.6%)
	Viudos:	3 (2.6%)
	Separados/Divorciados:	13 (11.5%)
Ocupación		
	Hogar:	38 (33.6%)
	Estudiante:	13 (11.5%)
	Desempleado:	26 (23.0%)
	Empleado remunerado:	34 (30.1%)
	Ninguna:	2 (1.8%)
Edad (promedio \pm DE)		34.8 ± 10.2 años
Años de Escolaridad (promedio \pm DE):		11.74 ± 2.981

6.1.2 Respuesta temprana al tratamiento con fluoxetina:

El 70.8% de los pacientes tuvieron una respuesta temprana al tratamiento con fluoxetina (Tabla 3). El 70% de las mujeres y el 74% de los hombres respondieron tempranamente a dicho medicamento. No hubo diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo y a la respuesta. Los resultados se muestran en la tabla 4.

Tabla 3. Número y frecuencia de pacientes que tuvieron una respuesta temprana.

Respuesta	Número	Frecuencia
Respondedores	80	70.8%
No respondedores	33	29.2%

Tabla 4. Relación entre el sexo y la respuesta temprana.

Sexo	Respondedores n (%)	No Respondedores n (%)
Hombres (n=31)	23 (74)	8 (26)
Mujeres (n=82)	57 (70)	25 (30)
X²= 0.06 , gl=1, p= 0.79		

6.1.3 Comparación de frecuencias de genotipos y alelos entre casos y controles del polimorfismo - 308 G/A del gen del TNF- α .

Los grupos de casos y controles se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p > 0.05$). En la tabla 5, se presenta las frecuencias de alelos y genotipos. En población mexicana no se observó la expresión del genotipo AA. Las frecuencias de genotipos y alelos identificados en los pacientes con TDM fueron significativamente diferentes a las de los sujetos control. En los pacientes deprimidos encontramos una mayor frecuencia del genotipo GG (96% vs 88%, $p = 0.0419$) y del alelo G (98% vs 94%, $p = 0.0472$) comparado

con la muestra control. El genotipo GG se asoció con un mayor riesgo de desarrollar TDM (OR= 2.91, 95%, CI=1.1-7.5, p= 0.044). Los resultados se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Frecuencias de genotipos y alelos del polimorfismo -308 G/A del gen TNF- α en pacientes con TDM y controles sanos.

Grupo	Frecuencia de Genotipos			Frecuencia de Alelos	
	GG	GA	AA	G	A
Casos (n=113)	108 (0.96)	5 (0.04)	0 (0)	221 (0.98)	5 (0.02)
Controles (n=219)	193 (0.88)	26 (0.12)	0 (0)	412 (0.94)	26 (0.06)
X ² = 4.04, gl= 1, p= 0.0419, OR= 2.91, 95% (IC= 1.1-7.5), p=0.044				X ² = 3.84, gl=1, p= 0.0472	

Casos: EH-W: X²=0.06, gl=1, p=0.81

Controles: EH-W: X²= 0.87, gl=1, p=0.35

6.1.4 Comparación de frecuencias de genotipos y alelos de casos y controles del polimorfismo -857 C/T del gen del TNF- α .

La muestra de controles se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p > 0.05$); sin embargo, el grupo de TDM no se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg (Tabla 4). Las frecuencias de genotipos y alelos identificados en los pacientes con TDM no fueron significativamente diferentes a las de los sujetos control. Los resultados se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Frecuencias de genotipos y alelos del polimorfismo -857 C/T del gen del TNF- α en pacientes con TDM y controles sanos.

Grupo	Frecuencia de Genotipos			Frecuencia de Alelos	
	CC	CT	TT	C	T
Casos (n=113)	68 (0.60)	34 (0.30)	11 (0.10)	170(0.75)	56 (0.25)
Controles (n=219)	144 (0.66)	63 (0.29)	12 (0.05)	351 (0.80)	87 (0.20)
X ² = 2.45, gl=2, p= 0.31				X ² = 2.13, gl=1, p= 0.14	

Casos: EH-W: X²= 4.20, gl=1, p= 0.04

Controles: EH-W: X²=2.03, gl=1, p=0.15

6.1.5 Asociación entre el polimorfismo -308 G/A del gen del TNF- α y la respuesta temprana al tratamiento con fluoxetina.

El análisis de la respuesta temprana a fluoxetina no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el genotipo o variante alélica y la respuesta temprana (Tabla 7).

Tabla 7. Asociación entre el polimorfismo -308 G/A del gen del TNF- α y la respuesta temprana a fluoxetina.

Respuesta	Frecuencia de Genotipos			Frecuencia de Alelos	
Respondedores (n=80)	GG	GA	AA	G	A
	77 (0.96)	3 (0.04)	0 (0)	157 (0.98)	3 (0.02)
No Respondedores (n=33)	GG	GA	AA	G	A
	31 (0.94)	2 (0.06)	0 (0)	64 (0.97)	2 (0.03)
X ² = 0.001, gl=1, p= 0.97				X ² = 0.001, gl=1, p=0.97	

6.1.6 Relación del polimorfismo -857 C/T del gen del TNF- α con la respuesta temprana.

Del mismo modo, en el análisis entre la respuesta temprana a fluoxetina y el polimorfismo -857 C/T, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el genotipo o variante alélica y la respuesta temprana (Tabla 8).

Tabla 8. Asociación entre el polimorfismo -857 C/T del gen del TNF- α y la respuesta temprana a fluoxetina.

Respuesta	Frecuencia de Genotipos			Frecuencia de Alelos	
Respondedores (n=80)	CC	CT	TT	C	T
	46 (0.57)	27 (0.34)	7 (0.09)	119 (0.74)	41 (0.26)
No respondedores (n=33)	CC	CT	TT	C	T
	22 (0.67)	7 (0.21)	4 (0.12)	51 (0.77)	15 (0.23)
X ² = 1.82, gl= 2, p= 0.59				X ² =0.21 , gl=1, p=0.65	

6.1.7 Análisis por sexo del genotipo de riesgo del polimorfismo -308 G/A del TNF- α .

En la tabla 9 se muestran las frecuencias por genotipo en los pacientes hombres y mujeres. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos.

Tabla 9. Relación entre el genotipo de riesgo del polimorfismo -308 G/A y el género.

Género	Frecuencia de Genotipos		
	GG	GA	AA
Hombres (n=31)	GG	GA	AA
	29 (0.94)	2 (0.06)	0 (0)
Mujeres (n=82)	GG	GA	AA
	79 (0.96)	3 (0.04)	0 (0)
X ² = 0.017, gl=1, p=0.89			

6.1.8 Relación entre el genotipo de riesgo del polimorfismo -308 G/A del TNF- α y la presencia de ideación e intento suicida.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el genotipo y el antecedente de haber cursado con ideación suicida o haber tenido un intento suicida en el episodio depresivo actual. Ver tabla 10 y 11.

Tabla 10. Relación entre el polimorfismo -308 G/A del TNF- α y presencia previa de ideación suicida en el episodio depresivo actual.

Presencia de ideación suicida	Frecuencia de Genotipos		
	GG	GA	AA
Sin ideación suicida (n=93)	GG	GA	AA
	88 (0.95)	5 (0.05)	0 (0)
Con ideación suicida (n=20)	GG	GA	AA
	20 (1.00)	0 (0)	0 (0)
X ² = 0.21, gl=1, p=0.65			

Tabla 11. Asociación entre el polimorfismo -308 G/A del TNF- α y el antecedente de intento suicida en el episodio depresivo actual.

Presencia intento suicida	Frecuencia de Genotipos		
	GG	GA	AA
Sin intento suicida (n=105)	100 (0.95)	5(0.05)	0 (0)
Con intento suicida (n=8)	8 (1.00)	0 (0)	0(0)
X ² = 0.07 , gI=1, p= 0.79			

6.1.9 Relación del genotipo de riesgo del polimorfismo -308 G/A del TNF- α y diferentes variables clínicas.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos genotipos presentes en la población mexicana y las diferentes variables clínicas analizadas en el presente estudio, edad de inicio del TDM, duración del TDM, número de episodios depresivos previos y la edad de inicio del primer episodio depresivo mayor (Tabla 12).

Tabla 12. Asociación entre las características clínicas y el polimorfismo -308G/A del TNF- α en pacientes con TDM.

Característica clínica	GG (n=108) X \pm DE	GA (n=5) X \pm DE	t student	Valor de p
Edad de inicio del TDM	34.40 \pm 10.63	36.86 \pm 8.86	-0.51	0.61
Tiempo del TDM	28.65 \pm 34.92	31.64 \pm 39.37	-0.18	0.85
Num. EDM previos	2.26 \pm 2.71	2.03 \pm 2.65	0.19	0.85
Num. Total de EDM	3.12 \pm 2.64	2.82 \pm 2.64	0.25	0.81
Edad del primer EDM	21.16 \pm 11.28	23.11 \pm 13.13	-0.37	0.71

EDM= Episodio depresivo mayor

6.1.10 Relación del genotipo de riesgo del polimorfismo -308 G/A del TNF- α y los síntomas afectivos y ansiosos:

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el genotipo y las puntuaciones basales de las escalas de HAM-D, MADRS y HAMA-A (Tabla 13).

Tabla 13. Análisis de la gravedad de los síntomas afectivos y ansiosos y el polimorfismo -308 G/A del TNF- α .

Síntoma	GG (n=108) X \pm DE	GA (n=5) X \pm DE	t student	Valor de p
HAM-D	25.30 \pm 4.89	25 \pm 5.03	0.13	0.89
MADRS	31.84 (\pm 5.67)	31.43 (\pm 5.51)	0.16	0.87
HAM-A	25.21 (\pm 6.40)	23.46 (\pm 6.28)	0.59	0.55

6.1.11 Análisis por haplotipos del gen TNF- α :

Se llevó a cabo el análisis del desequilibrio de enlace entre las dos regiones analizadas, encontrando valores de $D= 0.341$ y $r^2= 0.008$, lo cual nos demuestra que no se encuentran ligadas y por lo tanto, no se pudo llevar a cabo el análisis por haplotipos.

Capítulo 7

7.1 *Discusión*

El TDM presenta una alta prevalencia en población mexicana,^[8] la cual es similar a la reportada en otras poblaciones. Del mismo modo, en nuestra muestra se encontró una mayor frecuencia de mujeres con TDM, corroborando la relación por género observada en la población mundial.^[101] Por otro lado, el 57.6% de los pacientes no contaban con una relación de pareja, hallazgo que también se correlaciona con la literatura, ya que se ha reportado que el TDM es más frecuente en personas solteras, divorciadas o viudas.

En nuestra muestra un 70% de los pacientes presentaron una respuesta temprana al tratamiento con fluoxetina, este hallazgo es difícil de comparar con el de otros estudios, ya que los resultados varían según los criterios de inclusión, los puntos de corte utilizados en la HAM-D, el fármaco utilizado y el tratamiento conjunto. Cabe mencionar que en un estudio realizado en 80 pacientes mexicanos con TDM se encontró que el 60% habían tenido una respuesta temprana al tratamiento con antidepresivos (fluoxetina o nefazodona más fluoxetina), sin embargo, resulta difícil comprar nuestro estudio con éste debido al tratamiento utilizado.^[102] Estudios de familias apoyan la presencia de factores genéticos asociados con la respuesta a los medicamentos. La respuesta temprana podría ser un fenotipo de interés debido a que como se mencionó previamente algunos autores la consideraran como un predictor sensible para una remisión estable del TDM. En el presente estudio no se encontró asociación entre el gen TNF- α y la respuesta temprana a fluoxetina en pacientes con TDM. En particular, no se observó asociación entre el polimorfismo -308 G/A del gen del TNF- α y la respuesta temprana; sin embargo, este hallazgo es difícil de interpretar debido a que el análisis únicamente se realizó con 5 individuos portadores del genotipo GA, lo que reduce el poder estadístico y por lo tanto, pudo contribuir a que no se encontraran diferencias significativas (error tipo II). Las causas etiológicas del TDM se desconocen, sin embargo, existe evidencia que apoya la presencia de factores genéticos e inmunológicos asociados con su desarrollo. Las variantes alélicas del polimorfismo -308

G/A del gen de TNF- α se han asociado con una mayor susceptibilidad, resistencia y gravedad de algunas enfermedades que presentan alteraciones en la respuesta inmune. Algunos estudios han asociado este polimorfismo con la depresión,^{[92] [93]} por lo que será interesante tratar de analizar la relación con la respuesta al tratamiento con antidepresivos en una muestra de mayor tamaño y en un seguimiento a las ocho semanas de tratamiento. En relación al tiempo de seguimiento es importante considerar que la respuesta a los antidepresivos varía según cada individuo, ya que aquellos pacientes que no mejoran durante las primeras dos semanas todavía tienen una probabilidad de respuesta del 40 al 50% si continúan con el tratamiento durante 6 a 8 semanas. En la actualidad varias guías de tratamiento recomiendan que un ensayo terapéutico con un antidepresivo debe de tener una duración mínima de 6 a 8 semanas para poder valorar adecuadamente la respuesta al tratamiento.^[103] Con respecto al polimorfismo -857 C/T, tampoco se encontró asociado con la respuesta temprana, por lo que hubiera sido interesante seguir a los individuos hasta las ocho semanas y valorar si existían diferencias asociadas a las variantes alélicas. Por otro lado, una posible explicación pudiera ser que otra variante dentro del mismo gen cercana al locus esté involucrada en la respuesta temprana a fluoxetina en pacientes con TDM, los cual se deberá de confirmar tomando en cuenta otras variantes polimórficas del gen del TNF- α para poder llegar a una conclusión final.

Resulta interesante mencionar, que la frecuencia de alelos del polimorfismo -308 G/A del gen del TNF- α en nuestra muestra de controles sanos es diferente a la reportada en controles de otros estudios realizados en población mexicana (Tabla 14). Esto pudiera explicarse debido a que a los controles utilizados en los otros estudios no se les evaluó la presencia de psicopatología, ya que fueron utilizados en estudios sobre lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide juvenil y asma en población pediátrica^[104] aborto habitual,^[105] espondiloartritis,^[106] lupus eritematoso sistémico^[107] y lesión intraepitelial escamosa de cérvix.

[108]

Tabla 14. Frecuencia de alelos del polimorfismo -308 G/A del gen del TNF- α en sujetos sanos mexicanos.

Estudio	n	Frecuencia de G	Frecuencia de A
Nuestro estudio	219	0.88	0.12
Jiménez <i>et.al.</i> (2009) ^[104]	777	0.97	0.03
Quintero <i>et.al.</i> (2006) ^[105]	214	0.92	0.08
Vargas <i>et.al.</i> (2006) ^[106]	162	0.96	0.04
Zuñiga <i>et.al.</i> (2001) ^[107]	55	0.95	0.05
Nieves <i>et.al.</i> (2011) ^[108]	205	0.94	0.06

De manera interesante, al analizar en nuestro estudio los pacientes TDM y la muestra control, observamos que los pacientes deprimidos tuvieron una mayor frecuencia del genotipo GG y del alelo G del polimorfismo -308 G/A del gen del TNF- α en comparación con los sujetos control. El genotipo GG se asoció con un mayor riesgo de desarrollar TDM (OR= 2.91, 95%, CI=1.1-7.5, p= 0.044), sugiriendo que dicho polimorfismo pudiera estar involucrado en la susceptibilidad a desarrollar TDM en la población mexicana. Los resultados encontrados replican los hallazgos reportados en un estudio realizado en población italiana, en donde también se encontró asociación con el genotipo GG en pacientes adultos mayores con depresión.

[92]

En el presente estudio se analizó también la variante polimórfica -857 C/T, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar sujetos con TDM y la muestra control, además no se pudo hacer un análisis por haplotipos, ya que los SNPs no se encontraron en desequilibrio de enlace. Lo anterior parece indicar que en población mexicana existe una alta recombinación en esta región, dato que deberá ser comprobado en una muestra de mayor tamaño.

Por otro lado, resulta importante considerar que la asociación con el genotipo GG del polimorfismo -308 G/A pudiera haber sido un falso positivo, por lo que en un futuro será importante realizar un estudio con un mayor tamaño de muestra.

En varios estudios se ha encontrado una mayor expresión del TNF- α asociada al alelo A del polimorfismo -308 G/A, por lo que se hubiera esperado que dicho alelo fuera el de riesgo para desarrollar TDM de acuerdo a la hipótesis inflamatoria de la depresión. Sin embargo, hay que tomar en consideración que la influencia sobre la expresión génica ejercida por este polimorfismo es dependiente del tipo de célula y de los elementos que actúan conjuntamente en la región 3'UTR.^[109] De manera contradictoria, en un ensayo de expresión de luciferasa realizado en la región promotora extendida del TNF- α se encontró que entre los 6 haplotipos más comunes, el único que contenía el alelo A del polimorfismo -308 G/A tuvo la expresión más baja de TNF- α .^[110] Por lo anterior, resulta importante mencionar que se deben de tomar en cuenta otras variantes polimórficas que pudieran estar en desequilibrio de enlace con dicho polimorfismo y que pudieran estar afectando de manera directa su expresión, lo que explicaría que diversos estudios hayan encontrado asociación entre el alelo G y enfermedades con aumento de la respuesta inflamatoria.^{[82] [111]} En base a dichos conocimientos, nosotros consideramos que nuestros resultados apoyan la hipótesis inmunológica de la depresión.

Al analizar las frecuencias de genotipos y alelos del polimorfismo -857 C/T del gen del TNF- α , el grupo de pacientes con TDM no se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg. La falta de equilibrio en nuestra muestra pudiera ser debida a la presencia de estratificación poblacional. Por lo que podría ser importante realizar en un futuro un estudio con un mayor número de muestra y en población étnicamente homogénea.

El TDM es un trastorno heterogéneo, por lo que resulta importante el análisis de características particulares que nos ayuden a tener subgrupos más homogéneos. De tal manera, se analizaron algunas características clínicas, como la ideación e intento suicida. En el análisis, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo -308 G/A y el antecedente de haber presentado ideación suicida o intento suicida en el episodio depresivo actual. Sin embargo, es importante mencionar que de los 108 pacientes portadores del genotipo GG, 20 (19%) habían cursado con ideación suicida y 8 (7%) habían presentado un intento suicida en el episodio depresivo actual; por otro lado, ninguno de los

pacientes portadores del genotipo GA cursó con dichos antecedentes. En un futuro sería importante analizar si el ser portador del genotipo del GG aumenta el riesgo de presentar ideación o intentos suicidas en una muestra más grande, ya que como se mencionó previamente el número de individuos portadores de genotipo GA fue muy pequeño en este estudio lo cual pudo haber contribuido a no haber encontrado una diferencia estadísticamente significativa.

Se analizaron los pacientes por sexo y por portación del genotipo de riesgo del polimorfismo -308 G/A del gen TNF- α sin encontrar asociación. A su vez, al analizar las variables de edad de inicio del TDM actual, tiempo de evolución de éste, edad de inicio del primer episodio depresivo y número de episodios depresivos previos, tampoco se encontró una asociación significativa con el genotipo de riesgo. Finalmente, se analizó la relación entre el genotipo de riesgo y las puntuaciones basales de las escalas de HAMA-D, MADRS y HAMA-A y no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, por lo que el ser portador del genotipo de riesgo pareciera no asociarse con la gravedad de la sintomatología depresiva y ansiosa. Sin embargo, en todos los análisis de las variables clínicas descritas previamente también hay que considerar el pequeño número de sujetos portadores del genotipo GA que reduce el poder estadístico.

7.2 Conclusiones

- 1.- No se encontró asociación entre las variantes alélicas de los polimorfismos -308 G/A y -857 C/T del gen del TNF- α y la respuesta temprana al tratamiento con fluoxetina en pacientes mexicanos con TDM.
- 2.- Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo – 308 A/G del gen TNF- α y el TDM.
- 3.- Los pacientes deprimidos presentaron una mayor frecuencia del genotipo GG y del alelo G en comparación con una muestra control.

4.- Los portadores del genotipo GG presentan un riesgo casi tres veces mayor de desarrollar TDM en comparación con los portadores del genotipo GA.

5.- Nuestro estudio sugiere que el polimorfismo -308 G/A del gen TNF- α puede estar involucrado en la susceptibilidad a desarrollar TDM en la población mexicana, apoyando la hipótesis inmunológica de la depresión.

6.- Las dos polimorfismos analizados del gen TNF- α no se encontraron en desequilibrio de enlace.

7.3 Bibliografía:

1. BELMAKER RH, AGAM G. Major depressive disorder. *N Engl J Med* 2008; 358:55-68.
2. ASSOCIATION AP, DSM-IV: A.P.A.T.F. on Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR, 996 (American Psychiatric Pub: 2000).at <http://books.google.com/books?id=3SQrtpnHb9MC>.
3. TRIVEDI MH. The Link Between Depression and Physical Symptoms. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6(1):12-16.
4. KARP JF, et al: Pain predicts longer time to remission during treatment of recurrent depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66:591-597, 2005.
5. REMICK RA. Diagnosis and management of depression in primary care: a clinical update and review. *CAMJ* 2002(11); 167:1253-1260.
6. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la Salud en el Mundo 2001. *Salud Mental: nuevos conocimientos, nuevas esperanzas*. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud, 29-30.
7. MURRAY CJL, LOPEZ AD. Evidence-Based Health Policy—Lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274:740 -743.
8. MEDINA ME, BORGES G, LARA C et al. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. *Salud Mental* 2003; 26(4):1-16.
9. DELGADO PL, MILLER HL, SALOMON RM et al. Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action. *Biol Psychiatry* 1999; 46(2):212-220.

10. BOOIJ L, VAN DER DOES AJ, HAFFMANS PM et al. Acute tryptophan depletion as a model of depressive relapse: behavioural specificity and ethical considerations. *Br J Psychiatry* 2005; 187:148-154.
11. NUTT DJ, BALDWIN DS, CLAYTON AJ et al. Consensus statement and research needs: the role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(6):46-49.
12. DELGADO PL, MILLER HL, SALOMON RM et al. Monoamines and the mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29(3):389-396.
13. DUNLOP BW, NEMEROFF CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(3):327-337.
14. HASLER G, VAN DER VEEN JW, TUMONIS T et al. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(2):193-200.
15. HILL MN, GORZALKA BB. Impairments in endocannabinoid signaling and depressive illness. *JAMA* 2009; 301(11):1165-1166.
16. ANGELUCCI F, BRENE S, MATHÉ AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Mol Psychiatry* 2005; 10(4):345-352.
17. JANOWSKY DS, OVERSTREET DH. Cholinergic- muscarinic dysfunction in mood disorders. En: Soares JC, Young AH, editores. *Bipolar disorders: basic mechanisms and therapeutic implications*. 2nd ed. New York: Informa Healthcare, 2007:67-88.
18. SVENNINGSSON P, CHERQUI K, RACHLEFF I et al. Alterations in 5-HT_{1B} Receptor Function by p11 in Depression-Like States. *Science* 2006; 311(5757):77-80.
19. BEASLEY CL, HONER WC, BERGMANN K et al. Reductions in cholesterol and synaptic markers in association cortex in mood disorders. *Bipolar Disord* 2005; 7(5):449-455.
20. TORREGROSSA MM, JUTKIEWICZ EM, MOSBERG HI et al. Peptidic delta opioid receptor agonists produce antidepressant-like effects in the forced swim test and regulate BDNF mRNA expression in rats. *Brain Res* 2006; 1069(1):172-181.
21. PRICE JL, DREVETS WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(1):192-216.
22. LUSTBERG L, REYNOLDS CF. Depression and insomnia: questions of cause and effect. *Sleep Med Rev* 2000; 4(3):253-262.
23. LÓPEZ-RODRÍGUEZ F, KIM J, POLAND RE. Total sleep deprivation decreases immobility in the forced-swim test. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29(6):1105-1111.

24. SOUËTRE E, SALVATI E, BELUGOU JL. Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatry Res* 1989; 28(3):263-278.
25. JOHANSSON C, WILLEIT M, SMEDH C. Circadian Clock-Related Polymorphisms in Seasonal Affective Disorder and their Relevance to Diurnal Preference. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(4):734-739.
26. MERALI Z, DU L, HRDINA P et al. Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region. *J Neurosci* 2004; 24(6):1478-1485.
27. MACMASTER FP, RUSSELL A, MIRZA Y et al. Pituitary volume in treatment-naive pediatric major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 60:862-866.
28. BURKE HM, DAVIS MC, OTTE C et al. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30(9):846-856.
29. MERALI Z, DU L, HRDINA P et al. Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region. *J Neurosci* 2004; 24(6):1478-1485.
30. CARROLL BJ, CASSIDY F, NAFTOLOWITZ D et al. Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115(443):90-103.
31. MACQUEEN GM, CAMPBELL S, MCEWEN BS et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:1387-1392.
32. VILCEK J. The cytokines: an overview. En: Thompson MT, editor. *The cytokines handbook*. 4th ed. Amsterdam: Elsevier 2003; 1:3.
33. REMICK DG. Cytokines and cytokine receptors: Principles of action. En: Kronfol Z, editor. *Cytokines and mental health*. Boston: Kluwer Academic 2003; 1-14.
34. ABBAS KA, POBER JS. Effectors mechanisms of immune responses. En: Abbas KA, Pober JS, editors. *Cellular and molecular immunology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders 2000; 1: 553.
35. JONES AP, WEBB LM, ANDERSON AO et al. Normal human sweat contains interleukin-8. *J Leukoc Biol* 1995; 57(3):434-437.
36. MARQUES AH, CIZZA G, STERNBERG E. Brain-immune interactions and implications in psychiatric disorders. *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29(1):S27-32.
37. CIZZA G, RAVN P, CHROUSOS GP et al. Depression: a major, unrecognized risk factor for osteoporosis? *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12(5):198-203.
38. STENBERG EM. Interactions between the immune and neuroendocrine systems. *Prog Brain Res* 2000; 122:35-42.
39. SANDERS VM, KASPROWICZ DJ, SWANSON-MUNGERSON MA et al. Adaptive immunity in mice lacking the beta(2)-adrenergic receptor. *Brain Behav Immun* 2003; 17(1):55-67.

40. MARQUES-DEAK A, CIZZA G, STENBERG E. Brain-immune interactions and disease susceptibility. *Mol Psychiatry* 2005; 10(3):239-250.
41. TRACEY KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420(6917):853-859.
42. ESKANDARI F, WEBSTER JI, STENBERG EM. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther* 2003; 5(6):251-265.
43. CARNEY RM, FREEDLAND KE. Depression, mortality, and medical morbidity in patients with coronary heart disease. *Biol Psychiatry* 2003; 54(3):241-247.
44. RAMASAWMY R, FAE KC, SPINA G et al. Association of polymorphisms within the promoter region of the tumor necrosis factor-alpha with clinical outcomes of rheumatic fever. *Mol Immunol* 2007; 44(8):1873-1878.
45. LICINIO JW: Cytokines pathways in the brain. En: Kronfol Z, editor. *Cytokines and mental health*. Boston: Kluwer 2003; 1:426.
46. SILVERMAN MN, PEARCE BD, BIRON CA et al. Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. *Viral Immunol* 2005; 18(1):41-78.
47. STENBERG EM, YOUNG WS 3rd, BERNARDINI R, et al. A central nervous system defect in biosynthesis of corticotropin-releasing hormone is associated with susceptibility to streptococcal cell wall-induced arthritis in Lewis rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86(12):4771-4775.
48. DUNN AJ, SWIERGIEL AH, DE BEAUREPAIRE R. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29(4-5):891-909.
49. DANTZER R, KELLEY KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 2007; 21(2):153-160.
50. MAES M, SCHARPE S, MELTZER HY et al. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res* 1993; 49:11-27.
51. MAES M, BOSMANS E, MELTZER HY. Immunoendocrine aspects of major depression. Relationships between plasma interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor, prolactin and cortisol. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 245:172-178.
52. LINDQVIST D, JANELIDZE S, HAGELL P. et al: Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biol. Psychiatry* 2009; 66(3): 287-292.
53. DANTZER R, KELLEY KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 2007; 21(2):153-160.
54. CAPURON L, MILLER AH. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry* 2004; 56(11):819-824.
55. LOFTIS JM, HUCKANS M, MORASCO BJ. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies. *Neurobiol Dis* 2010; 37(3):519-533.

56. GIBB J, HAYLEY S, GANDHI R et al. Synergistic and additive actions of a psychosocial stressor and endotoxin challenge: circulating and brain cytokines, plasma corticosterone and behavioral changes in mice. *Brain Behav Immun* 2008; 22:573–589.
57. MCAFOOSE J, BAUNE BT, Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33:355–366.
58. KHAIROVA R.A, MACHADO-VIEIRA R, DU J et al. A potential role for proinflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 561–578.
59. MOUNT MP, LIRA A, GRIMES D et al. Involvement of interferon-gamma in microglial-mediated loss of dopaminergic neurons. *J Neurosci.* 2007; 27:3328–3337.
60. MILLER GE, ROHLEDER N, COLE SW. Chronic interpersonal stress predicts activation of pro- and anti-inflammatory signaling pathways 6 months later. *Psychosom Med* 2009; 71:57–62.
61. BONACCORSO S, MARINO V, PUZELLA A, et al. Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22:86–90.
62. MULLER N, SCHWARZ M.J. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry* 2007; 12:988–1000.
63. NEURAUTER G, SCHROCKSNADEL K, SCHOLL-BURGI S et al. Chronic immune stimulation correlates with reduced phenylalanine turnover. *Curr Drug Metab* 2008; 9:622–627.
64. MAES M, YIRMYIA R, NORABERG J et al. The inflammatory and neurodegenerative hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis* 2009; 24:27–53.
65. MAES M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35(3):664–675.
66. BHARDWAJ A, AGGARWAL B. Receptor-mediated choreography of life and death. *J Clin Immunol* 2003; 23:317–332.
67. GOSSELIN D, RIVEST S. Role of IL-1 and TNF in the brain: twenty years of progress on a Dr. Jekyll/Mr. Hyde duality of the innate immune system. *Brain Behav Immun* 2007; 21:281–289.
68. PASIC J, LEVY W, SULLIVAN M. Cytokines in depression and heart failure. *Psychos Med* 2003; 65:181–93.
69. QIN L, WU X, BLOCK ML et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia* 2007; 55: 453–462.
70. MANJI H, QUIROZ J, PAYNE J et al. The underlying neurobiology of bipolar disorder. *World Psychiatry* 2003; 2:136–146.

71. MOSSNER R, HEILS A, STOBBER G et al. Enhancement of serotonin transporter function by tumor necrosis factor alpha but not by interleukin-6. *Neurochem Int* 1998; 33:251–254.
72. LANQUILLON S, KRIEG JC, BENING-ABU-SHACH U et al. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22:370–379.
73. HEINIGER CD, ROCHAT MK, FREY FJ, et al. TNF-alpha enhances intracellular glucocorticoid availability. *FEBS Lett* 2001; 507:351–356.
74. HAJEER AH, HUTCHINSON IV. Influence of TNF α gene Polymorphisms on TNF α function and disease. *Human Immunology* 2001; 62:1191-1199.
75. BAYLEY J, OTTENHOFF T, VERWEIJ C. Is there a future for TNF promoter polymorphisms? *Genes Immun* 2004; 5:315-329.
76. JEONG P, KIM EJ, KIM EG, et al. Association of bladder tumors and GA genotype of -308 nucleotide in tumor necrosis factor-alpha promoter with greater tumor necrosis factor-alpha expression. *Urology* 2004; 64(5):1052-1056.
77. LOUIS E, FRANCHIMONT D, PIRON A, et al. Tumour necrosis factor (TNF) gene polymorphism influences TNF-a production in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated whole blood cell culture in healthy humans. *Clin Exp Immunol* 1998; 113:401-406.
78. KARIMI M, GOLDIE L, CRUICKSHANK M et al. A critical assessment of the factors affecting reporter gene assays for promoter SNP function: a reassessment of -308 TNF polymorphism function using a novel integrated reporter system. *Eur J Hum Genet* 2009; 1-9.
79. ROOD MJ, VAN KRUGTEN MV, ZANELLI E et al. TNF-308A and HLA-DR3 alleles contribute independently to susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43:129–134.
80. QIDWAI T, KHAN F. Tumour necrosis factor gene polymorphism and disease prevalence. *Scand J Immunol* 2011; 74(6):522–547.
81. BOIN F, ZANARDINI R, PIOLI R et al. Association between -G308A tumor necrosis factor alpha gene polymorphism and schizophrenia. *Mol Psych* 2001; 6:79–82.
82. CZERSKI PM, RYBAKOWSKI F, KAPELSKI P et al. Association of tumor necrosis factor -308G/A promoter polymorphism with schizophrenia and bipolar affective disorder in a Polish population. *Neuropsychobiology* 2008; 57(1-2):88-94.
83. REICH K, HÜFFMEIER U, KÖNIG IR et al. TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF α -857 independent of the PSORS1 risk allele. *Arth Rheum* 2007; 56(6):2056–2064.
84. HIGUCHI T, SEKI N, KAMIZONO S et al. Polymorphism of the 5'-flanking region of the human tumor necrosis factor (TNF)- α gene in Japanese. *Tissue Antigens* 1998; 51(6):605–612.
85. LV K, CHEN R, CAI Q, FANG M et al. Effects of a single nucleotide polymorphism on the expression of human tumor necrosis factor- α . *Scand J Immunol* 2006;64:164–169.

86. TADIC, A HELMREICH I, MERGL R et al. Early improvement is a predictor of treatment outcome in patients with mild major, minor or subsyndromal depression. *J Affect Disord* 2010; 120(1-3): 86-93.
87. KIM, JM, KIM SY, STEWART R et al. Improvement within 2 weeks and later treatment outcomes in patients with depressive disorders: The CRESCEND study. *J Affect Disord* 2011; 129(1-3):183-190.
88. NIERENBERG AA, FARABAUGH AH, ALPERT JE et al. Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1423–1428.
89. STASSEN HH, ANGST J, HELL D, et al. Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1195–1205.
90. SZEGEDI A, MÜLLER M J, ANGHELESCU I et al. Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:413–420.
91. HENEKEL V, SEEMÜLLER F, OBERMEIER M, et al. Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? – analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression. *Psiquiatr Biol* 2010; 17:45-53.
92. CERRI AP, AROSIO B, VIAZZOLI C, et al. The -308 (G/A) single nucleotide polymorphism in the TNF-alpha gene and the risk of major depression in the elderly. *Int J Ger Psychiatry* 2010; 25(3):219-223.
93. JUN TY, PAE CU, HOON H et al. Possible association between -G308A tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism and major depressive disorder in the Korean population. *Psychiatr Genet* 2003; 13(3):179-181.
94. SHEEHAN DV, LECRUBIER Y SHEEHAN KH, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(20):22-33.
95. HAMILTON, M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960 23(1):56-62.
96. GASTPAR M, GILSDORFU. The Hamilton Depression Rating Scale in a WHO collaborative program. *Psychopharmacology Ser* 1990; 9:10-19.
97. MONTGOMERY SA, ASBERG A. A new depression scale designed to be sensitive to change. *B J Psychiatry* 1979; 134:384-389.
98. SUSUKI A, AOSHIMA T, FUKASAWA T et al. A three factor model of the MADRS in major depressive disorder. *Depress Anxiety* 2005; 21:95-97.
99. BERLANGA C, CANETTI A, CHÁVEZ E et al. Tratamiento farmacológico de las crisis de angustia. Reporte comparativo de la eficacia y seguridad del alprazolam en un estudio controlado. *Salud Mental* 1991; 14:1-5.
100. LARA M, ONTIVEROS M, BERLANGA C, DE LA FUENTE JR et al. Diferencias entre crisis de angustia y ansiedad generalizada en la escala de Hamilton para Ansiedad. *Salud Mental* 1988; 11:7-10.

101. REGIER D, NARROW WE, RAE DS et al. The de facto mental and addictive disorders service system. Epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(2):85–94.
102. BERLANGA C, CABALLERO A, APIQUIÁN R. Respuesta temprana e intermedia como factores de predicción de la eficacia de los antidepresivos. *Gac Médica Méx* 2001; 137(6):521-527.
103. UHER R, MORS O, RIETSCHEL M et al. Early and delayed onset of response to antidepressants in individual trajectories of change during treatment of major depression: a secondary analysis of data from the Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP) study. *J Clin Psychiatry* 2011; 72(11):1478-1484.
104. JIMÉNEZ S, VELÁZQUEZ R, RAMÍREZ J, et al. Tumor necrosis factor-alpha is a common genetic risk factor for asthma, juvenile rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus in a Mexican pediatric population. *Hum Immunol* 2009; 70(4):251–256.
105. QUINTERO A, VALDEZ LL, HERNÁNDEZ G et al. Evaluación de cinco polimorfismos de genes trombofílicos en parejas con aborto habitual. *Gac Méd Méx* 2006; 142(800):95–98.
106. VARGAS G, CASASOLA J, RODRIGUEZ JM et al. Tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphisms in Mexican patients with spondyloarthritis. *Hum Immun* 2006; 67(10):826–32.
107. ZÚÑIGA J, VARGAS G, HERNÁNDEZ G et al. Tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphisms in Mexican patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Genes Immun* 2001; 2(7):363–366.
108. NIEVES M E, PARTIDA O, ALEGRE E et al. Characterization of Polymorphisms in the Tumor Necrosis Factor α Promoter Region and in Lymphotoxin α in Squamous Intraepithelial Lesions, Precursors of Cervical Cancer. *Transl Oncol* 2011; 4(6):336–344.
109. KROEGER K M, STEER JH, JOYCE DA, ABRAHAM LJ. Effects of stimulus and cell type on the expression of the –308 tumour necrosis factor promoter polymorphism. *Cytokine* 2000; 12(2):110–119.
110. SHIRTS BH, BAMNE M, KIM JJ et al. A comprehensive genetic association and functional study of TNF in schizophrenia risk. *Schizophr Res* 2006; 83:7–13.
111. VANDERBORGHT PR, MATOS HJ, SALLES AM, et al. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) at -238 and -308 positions in the TNF alpha promoter: clinical and bacteriological evaluation in leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2004; 72:143–148.

Capítulo 8

8.1 Anexos

8.1.1 Carta de consentimiento informado

Título de la investigación:

ASOCIACIÓN E INTERACCIÓN DE VARIANTES ALÉLICAS DE LOS GENES GR, MR y MDR1 CON LA RESPUESTA FLUOXETINA EN PACIENTES MEXICANOS CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

CARTA DE CONSENTIMIENTO PARA EL PACIENTE

El trastorno depresivo mayor es un padecimiento muy frecuente desconociéndose hasta la fecha, las causas de esta enfermedad. Estudios realizados en familias muestran que existen causas genéticas que originan esta enfermedad; sin embargo, hasta la fecha no se sabe cuántos y cuáles son éstos genes. De la misma manera, la respuesta favorable a los medicamentos está relacionada con el tipo de genes que cada individuo tiene, de tal manera que identificar los genes asociados con la eficacia a un determinado tratamiento, podrá ayudar en un futuro a que los pacientes reciban el tratamiento farmacológico más adecuado y con menos efectos no deseados (efectos colaterales).

Se le invita a participar en este estudio debido a que durante la valoración psiquiátrica se le diagnosticó trastorno depresivo mayor y como parte del tratamiento habitual de esta enfermedad recibirá como tratamiento Fluoxetina.

El presente estudio, tiene como objetivo analizar un gen que pudieran estar asociado con el desarrollo de la enfermedad que padece y/o con la respuesta al medicamento que recibirá (fluoxetina). Aunque los antidepresivos, como la fluoxetina, pueden ser un tratamiento efectivo para los pacientes con trastorno depresivo mayor, algunos de los pacientes no responden a estos medicamentos. Los datos derivados de este estudio no impactarán en forma directa el resultado del tratamiento que usted recibe, sin embargo pueden proporcionar información de utilidad para que en forma futura se conozcan algunos de los factores genéticos involucrados en la respuesta a fluoxetina. Si durante el curso de las valoraciones o al final del estudio los investigadores participantes detectan que el resultado de su tratamiento con fluoxetina no es el óptimo se comunicará esta información a su médico tratante en la consulta externa, de forma que se le pueda ofrecer otra alternativa de tratamiento antidepresivo. De tal manera que su participación consistirá en proporcionar una muestra de sangre para el análisis genético y un seguimiento de 8 semanas, con el propósito de observar su respuesta al tratamiento que está recibiendo.

¿De qué forma participaré?

Proporcionaré una muestra de sangre de aproximadamente 5 ml por medio de un piquete en mi antebrazo, la cual contiene células de donde extraerán mi ADN. Además se me realizarán cuatro valoraciones, una antes de iniciar el tratamiento con fluoxetina y 3 más en un periodo de dos meses. En estas entrevistas se me aplicaran algunos cuestionarios, para determinar la respuesta al tratamiento con fluoxetina. En la segunda y tercera de estas entrevistas se me tomará una segunda muestra de sangre, con la finalidad de determinar los niveles de fluoxetina en mi sangre.

¿Cuáles son los riesgos del procedimiento?

El riesgo que tiene al ser tomadas las muestras de sangre, es el de un leve dolor agudo y pasajero por el piquete y en raras ocasiones un pequeño moretón que sana en cuestión de días. Se me asegura además que los utensilios empleados para la toma de la sangre son nuevos y estériles. La fluoxetina es un fármaco aprobado para su uso en el tratamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor. Su empleo se puede relacionar con molestias menores como náusea, mareo y cefalea.

¿Cuáles son sus derechos como participante?

Mi participación en el estudio es voluntaria y en el caso de que no desee participar no afectará negativamente de ninguna manera la calidad de la atención médica que recibo en esta institución. Mi participación no tiene ningún beneficio directo para mí, sin embargo, contribuirá en el estudio de los genes asociados a la depresión.

¿Su participación en el estudio implica algún gasto adicional?

Las 4 citas que incluye el protocolo no tendrán costo para mí. Como parte del estudio se me proporcionará el medicamento. Las citas extra en el servicio de consulta externa y los estudios de rutina solicitados por mi médico tratante correrán a mi cargo.

CONFIDENCIALIDAD:

Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o en sus resultados. Además, para salvaguardar mi anonimato, a mis datos y muestras se me asignará un código numérico, de tal manera que será imposible mi identificación, sólo el investigador responsable tendrá acceso al identificador correspondiente. La información que brinde al Investigador en ningún momento será comunicada a otra persona ajena a este estudio.

Contacto:

Si tiene alguna pregunta, puede contactar a la investigadora: Dra. Lucía Münch Anguiano al tel. 5552172302.

Consentimiento y firmas:

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

Entiendo que es mi derecho el tomar la decisión de suspender en cualquier momento mi participación en el estudio, sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico dentro de esta Institución. Soy libre de abandonar el estudio en cualquier momento que lo desee, sin que se vea afectada la atención médica que recibo en esta institución. Asimismo, mi muestra de ADN podrá ser destruida en el momento en que yo lo solicite. La custodia de este material estará a cargo de la M. en C. Beatriz Camarena en el departamento de Genética de esta Institución.

Recibo una copia de este formato de consentimiento informado.

Estoy de acuerdo en que el material genético sea almacenado para investigaciones futuras relacionadas con mi padecimiento.

Nombre y firma del Paciente.

Fecha

Nombre y firma del investigador.

Fecha

Nombre y firma del Testigo 1.

Fecha

Nombre y firma del Testigo 2.

Fecha

8.1.2 Carta de comité de ética



Calz. México - Xochimilco 101,
Col. San Lorenzo Huauilco,
Deleg. Tlalpan, C.F. 14370, México, D.F.

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

Tel. 56 55 28 11, Fax 56 55 34 11,
<http://www.impcdsm.edu.mx>

"2012, Año de la Cultura Maya"

Comité de Ética en Investigación

Mayo 14, 2012.

Dra. Lucía Münch Anguiano
Investigador Principal
Presente



Estimada doctora Münch:

Por medio de la presente me permito informarle que el *Adendum* del proyecto titulado: *Asociación entre la respuesta temprana al tratamiento con fluoretilina en pacientes deprimidos y las variantes alélicas del polimorfismo -308 G/A del gen del Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α)*, ha sido **APROBADO** por el Comité, ya que se considera que cumple con los requerimientos éticos y metodológicos establecidos.

Atentamente,

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
AFROBADO

Dr. Jorge J. González Olvera
Presidente del Comité de Ética en Investigación

C c p. Dr. Héctor Serrías Castañeda, Director de Enseñanza y Presidente del Comité de Tesis -
Presente.
Dr. Carlos Beranga Cisneros, Subdirector de Investigaciones Clínicas y Secretario
Técnico del Comité de Investigación Científica -Presente.