

Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

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

***Estudio Farmacogenético del gen del transportador
de serotonina en pacientes mexicanos con trastorno
depresivo mayor.***

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

Dra. Consuelo Bernarda Martínez Medina

TUTORA METODOLOGICA: DRA. BEATRIZ E. CAMARENA MEDELLIN.

TUTOR TEÓRICO: DR. FRANCISCO ROMO NAVA.

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL. JUNIO DE 2014



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.

AGRADECIMIENTOS:

Con todo mi amor y cariño a mis padres que me han apoyado en cada aventura, en cada logro y caída, que con su comprensión, motivación, amor y ejemplo me brindan todo lo que necesito para seguir adelante. A mis amados hermanos y mi querida hermana que siempre están ahí brindando protección y cariño, a mis sobrinitos que llenan de dulzura mi corazón y dan un respiro a mi mente.

A mis estimados asesores la Dra. Beatriz E. Camarena Medellín y el Dr. Francisco Romo Nava por el apoyo brindado, el tiempo dedicado así como haber compartido su experiencia para seguir adelante en cada etapa de nuestro proyecto. A la siempre paciente Bióloga Sandra Hernández Muñoz y el entusiasta M en IBB Alejandro Aguilar García que con su conocimiento y habilidad me ayudaron a entender mejor el mundo de la Biología Molecular, a disfrutarlo y desear aprender cada día más.

A todos mis amigos y seres queridos que son parte de mi estudio, mi trabajo, mi vida, les dedico este logro más y les agradezco la compañía en este hermoso viaje que es la vida.

ÍNDICE GENERAL

1. Marco Teórico	5
1.1. Introducción al Trastorno Depresivo Mayor	
1.2. Epidemiología del Trastorno Depresivo Mayor	
1.3. Fisiopatología del Trastorno Depresivo Mayor	
1.4. Tratamiento Farmacológico del Trastorno Depresivo Mayor	
1.5. Farmacogenética	
1.6. Transportador de Serotonina	
2. Antecedentes	14
2.1. Trastorno Depresivo Mayor y Farmacogenética	
2.2. Polimorfismos del gen del transportador de serotonina y respuesta a antidepresivo	
3. Justificación	26
4. Objetivos de la Investigación	28
4.1. Objetivo General	
4.2. Objetivos Específicos	
5. Hipótesis	28
6. Metodología	28
6.1. Material y Métodos	
6.1.1. Diseño de estudio	
6.1.2. Ubicación espacio-temporal	
6.1.3. Población en estudio	
6.1.4. Sujetos de estudio	
6.1.5. Criterios de Selección	
6.1.5.1. Criterios de Inclusión	
6.1.5.2. Criterios de Exclusión	
6.1.5.3. Criterios de Eliminación	
6.2. Procedimiento	
6.2.1. Muestra	
6.2.2. Clinimetría	
7. Análisis Genético	32
7.1. Extracción de ADN genómico	
7.2. Cuantificación de DNA genómico	
7.3. Dilución	
7.4. Análisis del Polimorfismo 5-HTTLPR	
8. Análisis Estadístico	34
9. Recursos Humanos	34
10. Recursos Materiales	34
11. Flujograma de Actividades	35
12. Consideraciones Éticas	36
13. Variables	37
14. Resultados	38

14.1.	Resultados Sociodemográficos	
14.2.	Análisis de asociación entre los pacientes con trastorno depresivo mayor y sujetos sanos	
14.3.	Análisis Farmacogenético	
14.4.	Análisis Genético de las características clínicas	
15.	Discusión	45
16.	Conclusiones	48
17.	Bibliografía	49
18.	Anexos	57

MARCO TEÓRICO:

El episodio depresivo mayor es un trastorno del estado del ánimo debido a que produce una alteración del humor. La característica esencial de un episodio depresivo mayor es un período de al menos 2 semanas durante el que se presenta un estado de ánimo deprimido o una pérdida de interés o placer en casi todas las actividades. En los niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable en lugar de triste. El sujeto también debe experimentar al menos otros cuatro síntomas de una lista que incluye cambios de apetito o peso, del sueño y de la actividad psicomotora; falta de energía; sentimientos de infravaloración o culpa; dificultad para pensar, concentrarse o tomar decisiones, y pensamientos recurrentes de muerte o ideación, planes o intentos suicidas. Para indicar la existencia de un episodio depresivo mayor, un síntoma debe ser de nueva presentación o haber empeorado claramente si se compara con el estado del sujeto antes del episodio. Los síntomas han de mantenerse la mayor parte del día, casi cada día, durante al menos dos semanas consecutivas. El episodio debe de acompañarse de un malestar clínico significativo o de deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo. En algunos sujetos con episodios leves la actividad puede parecer normal, pero a costa de un esfuerzo muy importante. Algunas personas ponen énfasis en las quejas somáticas (p.ej., las molestias y los dolores físicos) en lugar de referir sentimientos de tristeza. Frecuentemente, los familiares notan el aislamiento social o el abandono de aficiones. En algunos sujetos hay una reducción significativa de los niveles previos de interés o de deseo sexual. Normalmente el apetito disminuye y muchos sujetos tienen que esforzarse por comer. Otros, pueden tener más apetito, con apetencia por ciertas comidas (p.ej., dulces u otros hidratos de carbono). La alteración del sueño asociada más a menudo a un episodio depresivo mayor es el insomnio. Es característico el insomnio intermedio o el insomnio tardío. También se puede presentar un insomnio inicial. Menos frecuentemente los pacientes se quejan de exceso de sueño (hipersomnía) en forma de episodios de sueño prolongado nocturno o de aumento del sueño diurno. Los cambios psicomotores incluyen agitación o enlentecimiento, los cuales deben ser lo bastante graves como para ser observables por los demás y no representar únicamente una sensación subjetiva. El sentimiento de inutilidad o de culpa asociado a un episodio depresivo mayor puede implicar evaluaciones negativas no realistas del propio valor o preocupaciones o ruminaciones de culpa referidas a errores pequeños pasados. Estos sujetos suelen malinterpretar los acontecimientos cotidianos neutros o triviales, tomándolos como pruebas de sus defectos personales, y suelen tener un exagerado sentimiento de responsabilidad por las adversidades. En sujetos de edad avanzada con un episodio depresivo mayor, la queja principal puede ser la falta de memoria que puede ser tomada erróneamente por un signo de demencia ("seudodemencia"). Cuando el episodio depresivo es tratado con éxito, suelen desaparecer los problemas de memoria. Son frecuentes los pensamientos de muerte, la ideación suicida o las tentativas suicidas. La frecuencia, intensidad y letalidad de estas ideas pueden ser muy variables. Los sujetos con menos riesgo suicida pueden referir pensamientos transitorios (1 a 2 min) y recurrentes (una o dos veces a la semana). Los sujetos con más riesgo suicida pueden haber comprado materiales para usarlos en la tentativa de

suicidio y pueden haber fijado un lugar y un momento en el que saben que estarán solos y podrían suicidarse.

Es esencial una buena entrevista clínica para descubrir los síntomas de un episodio depresivo mayor. La información puede verse comprometida por los problemas de concentración, el deterioro mnésico o la tendencia a negar, quitar importancia o justificar los síntomas. La información de otras fuentes puede ser especialmente relevante para clarificar el curso de los episodios depresivos mayores actuales o pasados y para valorar si ha habido otro tipo de episodios. La evaluación de los síntomas de un episodio depresivo mayor es especialmente difícil cuando se presentan en un sujeto que tiene además una enfermedad médica. Asimismo, cuando los síntomas son claramente debido a ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo, estos síntomas no se atribuyen a un episodio depresivo mayor. Por definición, un episodio depresivo mayor no es debido a los efectos fisiológicos directos de las drogas, a los efectos secundarios de los medicamentos o a la exposición a tóxicos. Asimismo, el episodio no es debido a los efectos fisiológicos directos de ninguna enfermedad médica.

Síntomas y Trastornos Asociados: Los sujetos con un episodio depresivo mayor se presentan a menudo con llanto, irritabilidad, tristeza, rumiaciones obsesivas, ansiedad, fobias, preocupación excesiva por la salud física y quejas de dolor, así como crisis de angustia. En los niños puede presentarse una ansiedad por separación. Pueden presentarse problemas matrimoniales, laborales, escolares, abuso de alcohol u otras sustancias o aumento de la utilización de los servicios médicos.

Hallazgos de laboratorio: No se han identificado hallazgos de laboratorio que sean diagnósticos de un episodio depresivo mayor. Las anomalías de laboratorio que se asocian con un episodio depresivo mayor parece que son las mismas tanto si el episodio forma parte de un trastorno depresivo mayor, un trastorno bipolar I o un trastorno bipolar II. Es más fácil que las pruebas de laboratorio sean anormales en los episodios con síntomas melancólicos o psicóticos y en los sujetos más gravemente deprimidos. Las alteraciones del EEG del sueño pueden demostrarse en el 40-60% de los casos ambulatorios y hasta en el 90% de los pacientes ingresados con un episodio depresivo mayor. Alteraciones polisomnográficas, también existen pruebas de alteraciones de diversos neuropéptidos, como la hormona liberadora de corticotropina, u otras alteraciones hormonales como aumentos en la secreción de glucocorticoides y niveles bajos de hormona del crecimiento, hormona estimuladora de tiroides y respuesta de prolactina a diversos tests de estimulación. Los estudios de neuroimagen cerebral funcional muestran la existencia de alteraciones del flujo sanguíneo cerebral y del metabolismo en algunos individuos, como un aumento del flujo sanguíneo en las regiones límbicas y paralímbicas y un descenso en el córtex prefrontal lateral.

Síntomas dependientes de la cultura, la edad y el sexo: La cultura puede influenciar la experiencia y la comunicación de los síntomas de la depresión. La experiencia depresiva puede expresarse por las quejas de "nervios" y cefaleas (en las culturas latina y mediterránea), de debilidad, cansancio o "falta de equilibrio" (en las culturas china y asiática), de problemas en el "corazón" (en las culturas del medio oriente) o de estar "acongojado" (entre los hopi). Estas presentaciones combinan

características de los trastornos depresivos, de ansiedad y somatomorfos. Algunos síntomas, como las quejas somáticas, la irritabilidad y el aislamiento social, son especialmente habituales en los niños, mientras que el enlentecimiento psicomotor, la hipersomnia y las ideas delirantes son menos frecuentes antes de la pubertad que en la adolescencia y la edad adulta. En niños prepuberales los episodios depresivos mayores se presentan con más frecuencia de forma simultánea con otros trastornos mentales (trastornos del comportamiento perturbador, trastornos por déficit de atención y trastornos de ansiedad) que en solitario. En los ancianos pueden ser más acusados los síntomas cognoscitivos. Las mujeres presentan en comparación con los hombres el doble de frecuencia de episodios.

CURSO: Los síntomas de un episodio depresivo suelen desarrollarse a lo largo de días a semanas. La duración de un episodio depresivo mayor es variable. Lo habitual es que un episodio depresivo no tratado dure 4 meses o más, independientemente de la edad de inicio. En algunos sujetos (5-10%) se siguen cumpliendo totalmente los criterios para un episodio depresivo mayor durante 2 o más años.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: El episodio depresivo mayor debe distinguirse de un trastorno del estado del ánimo debido a una enfermedad médica, un trastorno del estado del ánimo inducido por sustancias, una demencia, un episodio maníaco con estado de ánimo irritable o de los episodios mixtos, un trastorno por déficit de atención e hiperactividad, un trastorno adaptativo con estado de ánimo depresivo y un duelo.

ESPECIFICACIONES QUE DESCRIBEN:

-La clasificación clínica del episodio afectivo actual (o más reciente): Leve, moderado, grave sin síntomas psicóticos, grave con síntomas psicóticos, en remisión parcial, en remisión total.

-Rasgos del episodio actual (o el episodio más reciente si el actual se encuentra en remisión parcial o total): Crónico, con síntomas catatónicos, con síntomas melancólicos, con síntomas atípicos y de inicio en el posparto.

-El curso de los episodios recidivantes: Especificaciones de curso longitudinal (con y sin recuperación interepisódica total), con patrón estacional y con ciclos rápidos.⁽¹⁾

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es una enfermedad grave cada vez más importante debido a su alta prevalencia y a su asociación con consecuencias graves tales como el suicidio y el impacto sustancialmente negativo en la salud social, con costos mundiales considerables tanto directa como indirectamente.⁽²⁾ El Trastorno Depresivo Mayor es un trastorno muy incapacitante, entre otras cosas, por su alta prevalencia y su impacto negativo en las actividades de la vida diaria.⁽³⁾ Se ha estimado que todas las personas padecerán al menos un episodio depresivo en algún momento de su vida. El *informe Mundial sobre la Salud* de 2001, refiere que la prevalencia puntual de depresión en el mundo en los hombre 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.⁽²²⁾ El trastorno depresivo mayor es dos veces más frecuente en el sexo femenino, probablemente asociado a factores hormonales, el embarazo y estresores psicosociales distintos a aquellos que se presentan en el sexo masculino.⁽²³⁾ Los datos epidemiológicos demuestran la importancia de conocer el fenómeno depresivo en el

campo de la práctica médica, ya que los resultados del estudio sobre la carga mundial de las enfermedades (Global Burden of Diseases, GBD) efectuado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) demostraron que la depresión unipolar es la principal causa de años de vida perdidos por discapacidad (APD). En los países en desarrollo, esta enfermedad ocupa el cuarto problema de salud más importante, con una morbilidad total de 3.4%. Se calcula que para el año 2020, éste desorden podría ser la segunda causa de morbilidad en el mundo y provocar 5.7% de los años de vida ajustados por discapacidad, además de mantenerse como causa principal de años de vida perdidos por discapacidad. Es más común en individuos jóvenes, desempleados, solteros o separados y con un nivel socioeconómico bajo, reportando una mayor frecuencia entre los 18 y 44 años con un pico en la incidencia a los 40 años de edad. La Depresión es una condición recurrente. Aquellos que han padecido un episodio depresivo tienen una probabilidad 60% mayor que la población general de presentar otro episodio; los que han tenido dos episodios aumentan a 70% la probabilidad y los que han tenido 3 episodios tienen una probabilidad de 90% de presentar una recurrencia más. Además, aquellas personas que han tenido un episodio depresivo tienen una probabilidad de 5-10% de desarrollar un trastorno bipolar. ⁽⁴⁾

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

La introducción de los fármacos antidepresivos ha revolucionado el tratamiento de los trastornos del ánimo. ⁽²⁾ Se han utilizado diferentes clases de fármacos antidepresivos para tratar los síndromes depresivos, sin embargo, del 30-40% de los pacientes no muestran una respuesta significativa (>50% de disminución en la puntuación basal de la Escala de Hamilton para la Depresión- HAMD o en la Escala de Depresión de Montgomery y Asberg, MADRS) a dosis terapéuticas de medicamentos antidepresivos administrados durante 6-8 semanas de tratamiento, mientras que del 60-70% fallan para alcanzar la remisión total (HAMD 17-item <7). La remisión parcial se ha asociado con una mayor recurrencia y alteración funcional así como una peor calidad de vida. Todos los antidepresivos tienen una fase de retraso por lo que es necesario esperar de 3-4 semanas antes de que se presente el efecto del tratamiento administrado. Este retraso en la respuesta puede incrementar el sufrimiento del paciente y el riesgo de comportamiento suicida así como una suspensión temprana del tratamiento, mayores comorbilidades, riesgo mayor de mortalidad, estancias hospitalarias más largas, desgaste de cuidador, y por lo tanto, mayores costos. ^{(5) (3)}

Los antidepresivos actualmente disponibles incluyen a los fármacos de primera y segunda generación. Los antidepresivos de primera generación (FGAs) incluyen los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) y los antidepresivos tricíclicos (ATC), los cuales estuvieron disponibles para el tratamiento en 1960. El mecanismo de los IMAOs y de los ATC representan la mayor evidencia para la hipótesis de las monoaminas en la depresión y en la depresión mayor. Los antidepresivos de la segunda generación (SGAs) incluyen varias clases diferentes de fármacos que fueron desarrollados principalmente entre 1980 y 1990, empezando por los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) e incluyendo a los inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (IRNS), inhibidores de la recaptura de noradrenalina (IRNA), antidepresivos

específicos noradrenérgicos y serotoninérgicos e inhibidores de la recaptura de 5-hidroxitriptamina en receptores antagonistas 2A (5HT2A) (SARIs). Todos los antidepresivos de la segunda generación están basados en la hipótesis de las monoaminas, con un mecanismo primario consistente en la inhibición de la recaptura de monoaminas y/o antagonismo selectivo para receptores monoaminérgicos. Finalmente, hay una tercera generación de clase de fármacos (TGAs), en la mayoría de los casos hay componentes nuevos caracterizados por mecanismos no monoaminérgicos. La mayoría de estos componentes están basados en mecanismos peptídicos, glutamatérgicos, o relacionados al ritmo circadiano, pero unos cuantos aún están relacionados a mecanismos monoaminérgicos. ⁽⁶⁾

Entre los diversos antidepresivos, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) son el tratamiento de primera línea del TDM debido a su efectividad, su relativa baja toxicidad y tolerabilidad. ⁽³⁾

Usualmente la respuesta a un antidepresivo toma de 2-4 semanas, y aunque la mejoría se presente durante las primeras dos semanas de tratamiento, es difícil distinguir una mejoría real de un efecto placebo; además, de acuerdo a las guías clínicas se recomienda esperar al menos de 4-6 semanas antes de cambiar a otro antidepresivo cuando la respuesta antidepresiva no es alcanzada. Esto retrasa al paciente para alcanzar la remisión teniendo un gran riesgo de empeoramiento clínico y suspensión prematura. Además no es posible predecir la presencia de efectos secundarios debido a la amplia variabilidad interindividual, los efectos secundarios son muy comunes (40-90%) y la elección clínica de un fármaco específico esta determinada parcialmente por la probabilidad de presentar efectos indeseables, basados en un conocimiento general de las propiedades de los fármacos y en el estado clínico del paciente. ⁽²⁾⁽⁷⁾ Desafortunadamente la elección de los antidepresivos para un paciente es a través de ensayo y error, debido a la poca evidencia empírica de elegir un tratamiento sobre otro. ⁽³⁾

Por lo tanto, la identificación temprana de los respondedores a un tratamiento farmacológico específico sería de gran utilidad tanto desde un punto de vista clínico como económico. Las características demográficas, las características de la enfermedad y los factores sociales como variables no pueden ser ligados inequívocamente a la respuesta al tratamiento, por lo que la elección del antidepresivo aún esta basada en un procedimiento de ensayo y error. Se han descrito diferencias heredadas en la respuesta farmacológica para una variedad de componentes que apoyan la influencia de los factores genéticos en la respuesta al tratamiento. Además, un factor determinante en la decisión de la elección del tratamiento es la presentación de efectos secundarios, los cuales pueden impactar de manera negativa en el apego farmacológico. Diferentes estudios en fármacos antidepresivos han reportado la presencia de efectos secundarios en un 40 al 90% con un promedio del 65%. Debido a que la prevalencia y la gravedad de los efectos secundarios siguen variaciones interindividuales, es razonable hipotetizar una base genética para la tolerabilidad farmacológica. ⁽⁵⁾

Diversos autores han intentado encontrar variables que puedan predecir la respuesta a los antidepresivos, sugiriendo varios predictores entre los que se incluyen los clínicos, psicosociales, psicofisiológicos, neuropsicológicos, de neuroimagen y variables genéticas. También se ha

sugerido que la combinación de esta información puede mejorar la predicción de la respuesta. Las variables clínicas del TDM, incluyendo la gravedad del trastorno, la presencia de síntomas vegetativos (insomnio/ hipersomnias, pérdida de peso/ganancia de peso), la presencia de síntomas melancólicos y/o psicóticos, y la comorbilidad con trastornos de ansiedad y/o trastornos de personalidad, pueden proveer alguna indicación de como el paciente podría responder a los antidepresivos. Algunos estudios han mostrado que el TDM con síntomas psicóticos responde pobremente a ISRS. También se ha sugerido que el TDM grave con síntomas melancólicos puede responder mejor con los antidepresivos que modulan la serotonina y la norepinefrina que con los ISRS. Además, la presencia de ansiedad comorbida con depresión se ha asociado con una respuesta pobre al tratamiento con antidepresivos, y con una mejor respuesta a los inhibidores duales de la recaptura de serotonina-noradrenalina que con los ISRS. La alteración en el funcionamiento neuropsicológico es reconocida como una característica principal del TDM que puede predecir la respuesta a antidepresivos. Las alteraciones en las funciones neuropsicológicas en la Depresión incluyen la memoria episódica, la velocidad en el procesamiento de la información, la atención, funciones ejecutivas, sesgo en el procesamiento de la información afectiva, respuestas anormales a la retroalimentación negativa, y deficiencias en la toma de decisiones. Diversos estudios sugieren asociación importante entre la disfunción cognitiva y la no respuesta a antidepresivos en el TDM. Durkin et al. (2000) mostró que pacientes que eran no respondedores a Fluoxetina presentaban mayores respuestas perseverantes en la Prueba de Tarjeta de Cortocircuito de Wisconsin que los respondedores. Taylor et al (2006) reportó que pacientes deprimidos con enlentecimiento psicomotriz medido con la Prueba de Fluidez y Stroop eran no respondedores a Fluoxetina. Otro estudio concluyó que pacientes deprimidos, respondedores y no respondedores a ISRS, pueden discriminarse por su funcionamiento neuropsicológico antes del tratamiento usando una pequeña batería cognitiva que mide la memoria y las funciones ejecutivas. ⁽³⁾

Por lo tanto, para minimizar la duración del trastorno así como los costos médicos y disminuir la frecuencia de los efectos secundarios, sería útil conocer por adelantado la mejor herramienta terapéutica que probablemente sería efectiva y tolerable para cada paciente, lo cual es el objetivo de la investigación farmacogenética.

La hipótesis de las monoaminas identifica la base biológica de la Depresión en una deficiencia de neurotransmisores monoaminérgicos cerebrales. Los sistemas monoaminérgicos y otros sistemas biológicos implicados en la fisiopatología de la Depresión tales como la sustancia P y el sistema de estrés-hormona, tienen interacciones recíprocas, y estimulan la neurogénesis. Otras investigaciones han incluido las citosinas pro-inflamatorias (la interleucina 1-Beta), el Sistema Circadiano, el Transportador de Norepinefrina (NET), la monoamina oxidasa A (MAO-A), la catecol-o-metiltransferasa (COMT), el receptor Beta 1-adrenérgico, los receptores dopaminérgicos, el receptor 5-HT1A, el receptor 5-HT2A, el receptor 5-HT6, la proteína G subunidad Beta-3, el receptor CRH-1, el gen del receptor glucocorticoide. ⁽⁵⁾

El Genoma Humano tiene más de 20,000 genes y millones de variaciones, que incluyen los llamados polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). Otros autores han destacado que otros tipos de variaciones genéticas tales como las deleciones o las duplicaciones, llamados variaciones del

número de copias (CNVs) resultan también interesantes para estudiar. Otras variaciones genéticas como los polimorfismos microsatélite pueden tener relevancia en Farmacogenómica. Actualmente, no es claro como los cambios epigenéticos pueden ser probados en el entorno clínico, pero se ha sugerido que pueden ser una tecnología que puede ser empleada.

Vogel (1959) acuñó el término Farmacogenética. De acuerdo a Pirmohamed (2001), la farmacogenética se ha definido como el estudio de la variabilidad en la respuesta farmacológica debida a la herencia y fue usada en gran medida en relación al metabolismo farmacológico determinado por los genes. Recientemente, el término es más amplio y engloba a los genes del genoma que pueden determinar la respuesta farmacológica. Roses (2004) hizo una distinción importante entre 2 tipos de farmacogenética. La farmacogenética segura que esta dirigida a evitar las reacciones adversas de los fármacos (ADRs), que en la literatura psiquiátrica son llamados efectos secundarios. La farmacogenética eficaz que esta dirigida a predecir la respuesta a la medicación. ⁽⁸⁾

Los estudio de tamizaje amplio del genoma (GWAS) son una herramienta valiosa para genotipificar una variedad de genes en los estudios farmacogenéticos. ⁽⁹⁾

Un Biomarcador es una característica que es medida objetivamente y evaluada como un indicador de un proceso biológico normal, un proceso patológico o una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica. Hay diferentes tipos de biomarcadores, entre ellos, los biomarcadores farmacogenómicos.

Una "prescripción personalizada" es definida por la editorial de Science (1997) como "fármacos hechos a la medida de la estructura genética de un paciente". En Psiquiatría, el futuro de la "prescripción personalizada" requiere de la consideración de las pruebas farmacogenómicas, así como de las variables ambientales y personales que influyen en la farmacocinética y la farmacodinamia de la respuesta farmacológica para cada fármaco usado de manera individual por cada paciente individual. La genotipificación de polimorfismos localizados en los receptores de serotonina y las variaciones en el gen del transportador están ofrecidas por dos laboratorios en US pero no han publicado información que apoye su uso y la literatura refleja los resultados contradictorios de estas asociaciones genéticas con los receptores y proteínas del sistema serotoninérgico, aunque la asociación con el transportador de serotonina luce más prometedora. En un futuro, se necesitarán Psiquiatras bien entrenados en el esfuerzo para la prescripción personalizada. Wolf et al (2000) predijo que en el futuro se podría considerar poco ético el no utilizar las pruebas farmacogenéticas para evitar la exposición individual a ADRs. ⁽⁸⁾

La FDA (Food and Drug Administration, US) ha empezado a enfocarse en los beneficios a corto plazo de la farmacogenética debido a que ha ido en aumento el interés del potencial rol que puede tener la aplicación de la farmacogenética para la aprobación de nuevos fármacos y el análisis de los ya existentes. ⁽⁷⁾

TRANSPORTADOR DE SEROTONINA: Las monoaminas extracelulares son retiradas de la hendidura sináptica y transportadas dentro de la terminal sináptica por proteínas plasmáticas de membrana que son llamados transportadores. Debido a que estas proteínas son un blanco de alta afinidad

para los psicoestimulantes (cocaína, anfetaminas) y diferentes clases de antidepresivos, son candidatos idóneos para la investigación farmacogenética. Una gran cantidad de estudios involucran al gen transportador de serotonina (SLC6A4). La proteína SERT cerebral es el principal sitio de acción de muchos fármacos antidepresivos (ISRS, ATC) y media los efectos tóxicos y de comportamiento de la cocaína y las anfetaminas.

Ramamoorthy et al. (1993) identificó y clonó un solo gen que codifica el SERT humano (SLC6A4), localizado en el cromosoma 17q11.1-q12. El gen abarca 31 kb y consiste de 14 exones. Heils et al., (1996) reportó un polimorfismo en la región ascendente de control transcripcional de la secuencia de codificación del SLC6A4. El polimorfismo está localizado aproximadamente 1000 bp arriba del sitio de inicio de la transcripción dentro de la región promotora, compuesta de 16 unidades repetidas en la que se localiza la inserción/delección de una secuencia de 44-bp (denominado 5-HTTLPR) que involucra las unidades de 6 a 8. Se sabe que en un estado basal el alelo largo (l) del 5-HTTLPR tiene el doble de la expresión del SERT que la forma corta (s). Funcionalmente los dos alelos comunes de la región promotora del transportador de serotonina incluyen el alelo corto (s) que consta de 448 bases de pares (bp) y el alelo largo (l) de 528 bp. La atenuación de la región promotora del segmento del alelo (s) está asociada con una disminución en la transcripción y en la capacidad funcional del transportador de serotonina en relación al alelo (l).⁽²⁵⁾ Nakamura et al., examinó en detalle la región identificando mediante secuenciación 10 variantes, concluyendo que los alelos previamente reportados como s y l debían ser divididos dentro de 4 y 6 variantes alélicas, respectivamente. Los alelos consisten en un número repetido de elementos; el alelo s 14 veces repetido más frecuente fue llamado 14^a. Las variantes 14^a y 14D difieren una de otra de la sexta repetición, la variante 14C difiere de la variante 14^a de la onceava repetición y la variante 14B es diferente de la variante 14D de la séptima repetición. De acuerdo con la 16va repetición del alelo l (16^a, 16B, 16C, 16D, 16E y 16F) ellos difieren entre ellos en la sexta, séptima y octava repetición, siendo la 16^a la más frecuente.⁽²⁾ Debido a que el polimorfismo 5-HTTLPR puede afectar la expresión del SCL6A4, el cual es el objetivo principal de los ISRS, es razonable hipotetizar sobre la influencia de las variantes del 5-HTTLPR en la respuesta a dichos medicamentos. Recientemente, se identificó un SNP A/G (rs25531) dentro de el fragmento de inserción de la región del 5HTTLPR que define un sistema trialelico (La, Lg y S) del cual sólo el alelo La es el de mayor expresión.⁽³⁾

Se han realizados varios estudios, algunos reportando una mejor respuesta en los portadores del alelo l en pacientes caucásicos. En cambio, otros estudios en asiáticos mostraron el mismo patrón de asociación genotipo-respuesta reportada en caucásicos; sin embargo, otros reportan una mejor respuesta en portadores del alelo-s del 5-HTTLPR o ninguna asociación con el 5-HTTLPR. Se ha sugerido que los datos contradictorios podrían ser el resultado de muestras pequeñas, las diferencias en la etnia y las diferentes definiciones de respuesta, lo cual no ha permitido tener una conclusión definitiva del papel del polimorfismo 5-HTTLPR en la respuesta a ISRS. Esto parece influir en el resultado del tratamiento independientemente de otros predictores, incluyendo la dosis de antidepresivo y la afinidad al SERT. Estudios recientes sugieren que el polimorfismo 5-HTTLPR puede afectar también la tolerabilidad al antidepresivo. En un ensayo doble ciego de pacientes ambulatorios adultos mayores portadores del alelo-s tratados con paroxetina

presentaron efectos secundarios más graves y tasa más altas de suspensión en comparación con los homocigotos l/l, mientras que en un subgrupo de Mirtazapina, el alelo-s estuvo asociado con una mejor tolerabilidad y menos suspensiones. Aun así, se vio que la presencia del alelo-s identificaba pacientes en riesgo de desarrollar insomnio y agitación con el tratamiento de Fluoxetina. Sin embargo, otros estudios no reportaron asociaciones entre las variantes del 5-HTTLPR y los efectos secundarios que se presentan con los ISRS. Dos estudios demostraron un mayor riesgo para la manía inducida por los antidepresivos en los portadores del alelo-s, pero también se reportaron hallazgos negativos. En los últimos años, la presencia de nuevos polimorfismos del gen SERT han llamado la atención como predictores de la respuesta a antidepresivos, su interacción con el 5-HTTLPR esta por dilucidarse.⁽⁵⁾

Se ha reportado que las mujeres son más sensibles a desequilibrios emocionales después de una depleción de triptófano si son homocigotas para el alelo corto o largo, con las heterocigotas teniendo el genotipo más protector. Los eventos adversos que se presentan en los recién nacidos de madres tratadas con ISRS tienen una asociación mixta con el genotipo, con aquellos heterocigotos con el genotipo largo estando a un riesgo mayor de distress respiratorio y aquellos homocigotos con el genotipo corto con un riesgo mayor de síntomas neuromotores. En comparación con la población occidental, portar el alelo largo es mucho menos frecuente en la población asiática.⁽⁷⁾

Gudayol-Ferré, et al. (2010), realizaron un estudio en población mexicana para estudiar el posible papel de las variables clínicas, el funcionamiento neuropsicológico, y los polimorfismos del 5-HTTLPR, rs25531, y de la COMT Val108/58Met en la predicción de la respuesta a Fluoxetina después de 4 semanas de tratamiento en una muestra de pacientes con TDM (64 pacientes). De las variables clínicas estudiadas, únicamente el número de trastornos de ansiedad comorbidos con el TDM predijeron una pobre respuesta al tratamiento. Una combinación de un buen funcionamiento en las variables de atención y un bajo funcionamiento en la planeación pueden predecir una buena respuesta a la Fluoxetina en paciente con TDM. Ninguna de las variables genéticas estudiadas tuvo un valor predictivo en este modelo.

Diversos estudios han relacionado una mejor respuesta a varios ISRS en la depresión en portadores del alelo l en la población Caucásica y Asiática, incluyendo a la Fluoxetina, mientras que otras poblaciones asiáticas sugieren que portadores del alelo s responden mejor que portadores del alelo l a los ISRS, lo cual ha llevado a proponer la existencia de una interacción entre la etnia y el polimorfismo 5HTTLPR que afecta la respuesta a los ISRS. Un meta-análisis reciente sugiere que el polimorfismo del 5HTTLPR claramente modula la respuesta a los antidepresivos. Sin embargo, otros estudios recientes con un gran tamaño de muestra (más de 1000 sujetos) sugieren que no hay asociación entre el polimorfismo 5HTTLPR, el polimorfismo rs25531 y la respuesta al ISRS Citalopram. El posible papel de estos polimorfismos en la respuesta a los ISRS es un tema controversial.⁽³⁾

ANTECEDENTES:

Los trastornos depresivos constituyen un problema mayor de salud pública y se han estimado en ser la cuarta causa de incapacidad mundial y podrían convertirse en la segunda solo después de las enfermedades cardiovasculares en las siguientes dos décadas. Menos del 50% de los pacientes tratados con los antidepresivos disponibles actualmente muestran una remisión total. El reciente ensayo de Alternativas Secuenciadas de Tratamiento para Aliviar la Depresión (STAR*D) mostró que aún con el tratamiento basado en medidas sistematizadas, aproximadamente un tercio de los pacientes alcanzaba la remisión total después de un ensayo de tratamiento; que sólo dos tercios alcanzaron la remisión después de cuatro ensayos de tratamiento. La depresión resistente al tratamiento (TRD) es un problema común y del 60-70% de todos los pacientes cumplen criterios para este fenotipo. ⁽⁶⁾ En el estudio STAR*D se estudiaron pacientes con depresión mayor sin síntomas psicóticos durante 6 años a través de una secuencia de regímenes de tratamiento alternativos, de éstos solo el 37% alcanzó la remisión con un tratamiento de primera línea con un ISRS, mientras que el otro 16.3% suspendieron el tratamiento completamente debido a la intolerancia al fármaco. ⁽¹⁰⁾

El objetivo principal de la farmacogenética es detectar los factores genéticos que determinan las variaciones tanto en la respuesta clínica como en los efectos secundarios de la farmacoterapia. Es conocido que la gran variabilidad entre los pacientes en la respuesta clínica a los antidepresivos esta influenciada por una gran variedad de factores genéticos, fisiopatológicos y medio ambientales. La base para tales variaciones interindividuales marcadas en la respuesta clínica al tratamiento con antidepresivos aún no es clara. Evidencia creciente sugiere que los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) pueden ser usados en estudios clínicos de asociación para determinar la contribución de las variantes genéticas en la respuesta farmacológica. Actualmente, la mayoría de los estudios farmacogenéticos investigan genes relacionados al metabolismo, genes que codifican receptores y transportadores y genes relacionados al sistema de segundo mensajero. ⁽⁶⁾

Los estudios de farmacogenética en los Trastornos del Ánimo están desarrollándose rápidamente después de los reportes iniciales que sugieren que variaciones en la secuencia de los genes se encuentran relacionadas con la respuesta al tratamiento. Se han reportado asociaciones positivas entre las variantes de un gen y la respuesta a los antidepresivos, sin embargo, el impacto de estos resultados es difícil de entender debido a la heterogeneidad de las muestras y los métodos. Los estudios genéticos son más propensos a posibles sesgos debidos a estratificación poblacional, comparación de fenotipos homogéneos, lo cual puede llevar a resultados falsos. Además, la investigación de las variantes genéticas que influyen en la respuesta debe de tomar en cuenta la posible interacción entre los genes y las condiciones clínicas. La Depresión es un fenotipo complejo, cada episodio de la enfermedad esta caracterizado por parámetros tales como gravedad y duración así como diferentes patrones de remisión. Básicamente es un continuum más que una

entidad episódica. La respuesta farmacológica podría ser una característica más simple en comparación con la Depresión, sin embargo, es difícil definir los límites de esta, ya que es posible la presencia de una respuesta de remisión espontánea, parcial o switch maniatiforme completo; aunado a que la respuesta farmacológica no es estable a lo largo de los episodios. No hay un signo o síntoma patognomónico de este Trastorno y el diagnóstico se realiza de acuerdo a la presencia de un número de criterios sintomatológicos. Se considera que el "gold standard" es una entrevista diagnóstica estructurada así como información clínica de familiares, cuidadores, tratamientos, etc. Actualmente, no se tiene un fundamento *a priori* para determinar si el mecanismo de la respuesta a los antidepresivos puede ser el mismo en la Depresión Psicótica que en la Depresión no-psicótica, en la leve o grave, la típica o atípica e inversamente no hay evidencia que apoye la hipótesis de que un fármaco puede actuar diferente en varias situaciones. Hay algunas variables que se han asociado repetidamente a una probabilidad de peor respuesta a tratamiento tales como la gravedad de la sintomatología, la duración promedio del episodio y la depresión crónica (episodios de más de 2 años de duración). Otros factores que pueden influir en la respuesta son la Puntuación en la Escala de Depresión de Hamilton basal (HAM-D), la duración de la enfermedad, el número de episodios, la presencia de efectos adversos, la condición médica actual, las características psicóticas, el nivel de tratamientos previos y los trastornos de personalidad. La comorbilidad también es un modificador muy importante en la respuesta. El abuso de sustancias tiene un efecto negativo en los resultados; es común en la depresión y puede ser también una consecuencia de la depresión. La comorbilidad con el deterioro cognitivo leve en la mediana edad y en los pacientes adultos mayores, la comorbilidad con los trastornos psiquiátricos (Distimia, Trastorno Obsesivo-Compulsivo, TOC) pueden disminuir la respuesta global al tratamiento o en algunos casos modificar el ritmo. Desde una perspectiva genética, se ha reportado que la comorbilidad con Trastornos de Ansiedad, en particular la presencia de síntomas del espectro del Trastorno de Angustia/Agorafobia se relaciona con diferentes antecedentes genéticos. Por lo que se recomienda solo excluir a los pacientes con comorbilidades psiquiátricas graves (TOC grave, etc.) que pueden influir en gran medida en los resultados, e incluir las comorbilidades leves a menores.⁽¹¹⁾ La hipótesis que implica al sistema serotoninérgico en la fisiopatología del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) está apoyada en la eficacia terapéutica de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. Algunos estudios han relacionado una asociación entre el TOC y el alelo l; sin embargo, Camarena et al., 2001, analizaron el sistema polimórfico del 5-HTTLPR en 115 pacientes mexicanos con TOC y 136 controles, encontrando que no había asociación significativa entre el alelo l y el TOC.⁽¹²⁾

La comorbilidad con Trastornos del Eje II se ha considerado como un posible predictor clínico negativo de respuesta a tratamiento. La influencia de los genes en la personalidad es debatida, aunque unos estudios reportan la asociación de Trastornos de Personalidad con polimorfismos genéticos, particularmente DRD4 y 5-HTTLPR.⁽¹¹⁾ La evidencia apoya la hipótesis de una relación entre el alelo s y las características de personalidad relacionadas a la ansiedad.⁽¹²⁾ Las características sociodemográficas tienen una influencia leve, frecuentemente la edad avanzada es considerada un criterio de exclusión debido a que se considera que los adultos mayores son más propensos a condiciones médicas concomitantes y a alteraciones cognitivas, más sensibles a

efectos adversos y con una tasa más baja de respuesta a antidepresivos. En relación al sexo y la etnia no se han relacionado claramente a una tasa de respuesta diferente, mientras que los sexos pueden diferir en la ruta fisiológica de respuesta, la etnia puede tener implicaciones en el metabolismo del fármaco, en la tolerancia y relacionado con las frecuencias alélicas en diferentes poblaciones. También, una edad de presentación temprana y la duración de la enfermedad son predictores de pobre respuesta. El apoyo social, el status marital, un buen nivel de funcionamiento y un mayor nivel de educación se asocian con una probabilidad mayor de recuperación de un episodio depresivo. Frecuentemente la creencia religiosa es ignorada, sin embargo, se ha asociado con remisión temprana. La diferencia en la respuesta observada en pacientes ambulatorios vs hospitalizados, además del apego, es que los pacientes hospitalizados tienen tratamientos no farmacológicos más intensos. Otras características psicológicas que pueden influir los resultados pero que no tienen suficiente validez son el funcionamiento premórbido, los mecanismos de defensa, y los eventos estresantes. El estudio de la respuesta al tratamiento farmacológico es una variable a investigar; los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) son una clase homogénea en términos de efectos farmacogenéticos; se debe de evitar la inclusión de diferentes mecanismos de acción para disminuir la variabilidad; así como el uso de antipsicóticos ya que pueden modular fuertemente la influencia genética en la respuesta a antidepresivos; el uso de benzodiazepinas también puede influir el resultado.

La necesidad de una escala de puntuación sensitiva a la disminución de la sintomatología depresiva lleva a usar de manera rutinaria el HAM-D o la Escala de Depresión de Montgomery Asberg (MADRS), usualmente de manera semanal. La tasa de respuesta se define como una reducción en la puntuación del HAM-D de al menos 50% o tasa de remisión como 7 o menos en la puntuación del HAM-D. Durante el estudio se deben evaluar los efectos adversos debido a que la información de asociación entre dichos efectos y los polimorfismos puede ser útil para los clínicos. Se sugiere evaluar la frecuencia de los síntomas durante las primeras dos semanas (cada tercer día) y semanalmente o al menos cada dos semanas después de 2 semanas. Algunas variaciones genéticas pueden influir el tiempo de respuesta más que la tasa de respuesta global. La frecuencia del genotipo bajo estudio determinará el número de casos y controles que se necesitan reclutar para alcanzar un poder estadístico suficiente para detectar una diferencia. El impacto de un gen puede ser a nivel de farmacocinética o farmacodinamia; este puede modificar el proceso de absorción, distribución o el metabolismo de un fármaco. El mecanismo exacto de acción de un antidepresivo es parcialmente conocido; las acciones están enfocadas en la vía serotoninérgica, en particular, en el Transportador 5-HT, en los receptores 5-HT y en enzimas que se relacionan en la biosíntesis y degradación de monoaminas. Sin embargo, otros sistemas se encuentran involucrados. Se puede estimar que la varianza para la respuesta a los antidepresivos que explica la variación genética más confirmada (5-HTTLPR) es de 2-3%, siendo este polimorfismo el más reportado.⁽¹¹⁾

Dentro de las consideraciones para mejorar el diseño de los estudios farmacogenéticos se encuentran una definición más homogénea del fenotipo, enfocarse en fases agudas de la enfermedad o en pacientes con primer episodio debido a que pueden proveer mayor poder a los estudios farmacogenéticos de eficacia farmacológica, la utilización de fenotipos adicionales

(eventos adversos). Es posible que grandes estudios farmacogenéticos puedan ser aparentemente de poca potencia, mientras que estudios más pequeños con información fenotípica recolectada más rigurosamente pueden ser más sólidos; así como enfocarse en los efectos secundarios relacionados al tratamiento como un fenotipo de interés y la adherencia en los estudios farmacogenéticos. Para que los estudios sean clínicamente útiles son necesarios grandes ensayos clínicos cabeza a cabeza de comparaciones farmacológicas para validar la estrategia de seleccionar y dosificar fármacos basados en las pruebas genéticas. Para mejorar la calidad de las pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica, serían ideales los estudios que relacionan a los individuos con un genotipo en particular con un tratamiento efectivo específico.⁽¹³⁾

Se han reportado en la literatura al menos 119 estudios farmacogenéticos de genes candidatos y la eficacia o tolerabilidad del tratamiento con antidepresivos. La mayoría de estos estudios han estudiado a los ISRS. Aproximadamente el 65% de los estudios se han realizado en poblaciones caucásicas, mientras que el resto de los estudios han estudiado mayormente muestras asiáticas, que incluyen chinos, japoneses o coreanos. El tamaño de las muestras generalmente es pequeño con una media de 150 sujetos, y cada uno de los estudios ha investigado no más de un polimorfismo de un gen candidato específico al mismo tiempo. La respuesta al tratamiento con medicamentos psicotrópicos es un fenotipo complejo. Puede ser tan compleja como la enfermedad para la cual es usada. Los medicamentos psicotrópicos pueden actuar en un número de diferentes vías moleculares para ejercer su acción terapéutica, y así ellos pueden actuar por un número diferente de vías moleculares diferentes en el proceso de su absorción, distribución y eliminación. Múltiples variables en distintas vías genéticas y convergentes pueden de manera independiente e interactiva contribuir a una respuesta farmacológica particular. Además, múltiples factores medio ambientales pueden contribuir a una variabilidad en la respuesta. Los factores demográficos, dieta, abuso de sustancias, el tabaquismo, tratamientos concomitantes, y comorbilidades pueden afectar las acciones de los fármacos psicotrópicos. La respuesta al tratamiento puede ser la suma de un número de factores genéticos y ambientales, haciendo difícil identificar cualquier factor por si mismo y el construir modelos más completos de las determinantes de la respuesta farmacológica.⁽¹⁰⁾ Numerosos autores han intentado encontrar marcadores de respuesta y remisión de antidepresivos; la remisión en la Depresión se ha convertido en un foco de atención en la comunidad de salud mental desde que el TDM fue concebido como una condición crónica, y se considera como un objetivo preferido del tratamiento sobre la respuesta. Gudayol-Ferre et al., 2012, sugieren que las variables clínicas y neuropsicológicas inicialmente pueden predecir la respuesta temprana a la Fluoxetina y enmascarar el rol predictivo de las variables genéticas; pero durante la remisión, donde los síntomas clínicos y neuropsicológicos asociados a la depresión tienden a desaparecer debido al tratamiento administrado, los polimorfismos (5HTTLPR, rs25531 y val108/58Met COMT) son las únicas variables en su modelo capaz de predecir la remisión; ellos encontraron que sólo el alelo La del polimorfismo rs25531 y las formas GG y AA del polimorfismo val 108/ 158 Met predicen la remisión del TDM después de 12 semanas de tratamiento con Fluoxetina y que ninguna de las variables clínicas y neuropsicológicas estudiadas predicen remisión.⁽¹⁴⁾

Aunque la literatura provee un creciente número de genes candidatos, solamente unos pocos pueden asociarse de manera consistente con la eficacia farmacológica o a la tolerabilidad. Aún aquellos genes con una influencia demostrada en el comportamiento farmacológico muestran efectos contrarios en diferentes estudios. Solo una pequeña cantidad de variabilidad en la respuesta individual a los fármacos psicotrópicos puede ser explicada por factores genéticos. La evidencia creciente sugiere que genes individuales pueden tener un impacto selectivo en algunos grupos de síntomas más que en la imagen clínica global de los trastornos del afecto. Se ha sugerido que el efecto terapéutico de las variantes del 5-HTTLPR podría ser debido principalmente a la ansiedad somática. Cada gen candidato también puede estar relacionado a otros factores que independientemente afectan el resultado al tratamiento. Estudios recientes demuestran un exceso de características ansiosas en la presencia del alelo-s del 5-HTTLPR, el cual también se ha asociado con un pronóstico negativo con el tratamiento antidepresivo. Todas las variantes genéticas no alcanzan la supuesta varianza del 50% explicada por factores genéticos en las características complejas de la respuesta antidepresiva. ⁽⁵⁾

Desde 1998, el 5-HTTLPR ha sido investigado como un marcador de la respuesta antidepresiva en más de 20 estudios. Las frecuencias de los alelos de esta variante entre los caucásicos y los asiáticos son diferentes, el alelo s esta presente en el 42% de los caucásicos pero en el 79% de los asiáticos. En población mexicana la frecuencia del alelo s es del 52% (Camarena et al., 2001). Otros estudios se han enfocado en la posible interacción entre los hallazgos genéticos y medio ambientales que con los eventos de vida estresantes pueden interactuar con el genotipo 5-HTTLPR para determinar la respuesta a los antidepresivos. Estos hallazgos han sido más consistentes en muestras caucásicas que en asiáticas, probablemente debido a una prevalencia diferente de esta mutación en diversas etnias. Interesantemente Murphy Jr. et al. (2004) mostró una asociación entre el genotipo 5-HTTLPR y el antidepresivo usado en el perfil de efectos secundarios. ⁽⁶⁾⁽¹²⁾ Kim et al., reportó que los sujetos portadores tanto del STin2-12/12 y 5-HTTLPR-s/s tuvieron una tasa de respuesta mayor comparados con aquellos de los otros tres grupos de genotipos. ⁽²⁾

En la siguiente tabla se muestra los estudios reportados hasta la fecha entre el gen SLC6A4 y la respuesta a los ISRS en pacientes con trastorno depresivo mayor.

**POLIMORFISMOS DEL GEN TRANSPORTADOR DE SEROTONINA Y RESPUESTA A
ANTIDEPRESIVOS:**

ESTUDIO	NÚMERO DE SUJETOS (MASCULINO/FEMENINO), EDAD PROMEDIO	DIAGNÓSTICO Y FÁRMACO PRESCRITO	ESCALA Y PERÍODO DE ESTUDIO (SEMANA)	VARIANTE	RESULTADO	ETNIA
Smeraldi et al. ⁽²⁶⁾	N= 53 (16/37), 49.0 años	TBP + TDM Fluvoxamina	HAM-D 21 cambio de puntuación de remisión (6)	5-HTTLPR	Alelo l mostro mejor respuesta en el tratamiento, P=0.017	Caucásicos
Zanardi et al. ⁽²⁷⁾	N= 58 (15/43), 47.7 años	TBP + TDM Paroxetina	HAM-D 21 cambio de puntuación de remisión (6)	5-HTTLPR	Alelo l mostro respuesta más rápida en el tratamiento, P<0.001	Caucásicos
Pollock et al. ⁽²⁸⁾	N= 57 (NR), 72.0 años	TDM geriátrico Paroxetina o Nortriptilina	HAM-D 17 respuesta de cambio en la puntuación (12)	5-HTTLPR	l/l mostraron resultado más rápido a tratamiento con Paroxetina, P=0.028	Caucásicos
Kim et al. ⁽²⁹⁾	N= 120 (42/78), 54.2 años	TBP + TDM + Distimia o Fluoxetina o Paroxetina	HAM-D 17 respuesta de cambio en la puntuación (6)	5-HTTLPR y STin 2	s/s mostraron mejor respuesta en el tratamiento, P=0.007; 12/12 mostraron mejor respuesta en el tratamiento, P= 0.0001	Asiáticos
Zanardi et al. ⁽³⁰⁾	N= 155 (47/108), 52.0 años	TBP + TDM Fluvoxamina +/- Pindolor o Litio	HAM-D 21 cambio de puntuación de remisión (6)	5-HTTLPR	Alelo l mostro mejor respuesta en el tratamiento, P=0.029	Caucásicos
Minov et al. ⁽³¹⁾	N= 104 (NR), 49.9 años (muestra total)	TDM varios antidepresivos y TEC	HAM-D 17 cambio de puntuación en CGI (4)	5-HTTLPR	No asociación con la respuesta a tratamiento	No definido
Yoshida et al. ⁽³²⁾	N= 54 (22/32), 51.2 años	TDM Fluvoxamina	MADRS respuesta de cambio en la puntuación (6)	5-HTTLPR	Alelo S mostro mejor resultado en el tratamiento, P=0.01	Asiáticos
Ito et al. ⁽³³⁾	N= 54 (22/32), 51.2 años	TDM Fluvoxamina	MADRS respuesta de cambio en la puntuación (6)	STin2	No asociación con la respuesta a tratamiento	Asiáticos
Takahashi et al. ⁽³⁴⁾	N= 54 (22/32), 51.2 años	TDM Fluvoxamina	Efectos secundarios (6)	5-HTTLPR STin2	No asociación con ambas variantes en la náusea inducida por los fármacos	Asiáticos
Yu et al. ⁽³⁵⁾	N= 121 (70/51), 44.7 años	TDM Fluoxetina	HAM-D 21 respuesta de cambio en la puntuación (4)	5-HTTLPR	l/l mostraron mejor resultado en el tratamiento, P=0.013	Asiáticos

Joyce et al. ⁽³⁶⁾	N= 139 (NR), 31.8 años (muestra total)	TBP + TDM Fluoxetina o Nortriptilina	MADRS respuesta de cambio en la puntuación (6)	5-HTTLPR	Alelo l mostro mejor respuesta en el tratamiento en pacientes >25 años, P=0.026	Caucásicos
Perlis et al. ⁽³⁷⁾	N= 36 (TDM)	TDM Fluoxetina	HAM-D 17 cambio de puntuación en efectos secundarios (12)	5-HTTLPR	Alelo l mostro mejor respuesta, P=0-03; alelo l mostro menos efectos secundarios, P=0.001	Caucásicos
Arias et al. ⁽³⁸⁾	N= 131 (31/100), 40.0 años	TDM Citalopram	HAM-D 21 cambio de puntuación de respuesta de remisión (12)	5-HTTLPR	Alelo l mostro mejor resultado en el tratamiento, P=0.006	Caucásicos
Durham et al. ⁽³⁹⁾	N= 106 (47/59), 69.7 años	TDM geriátrico Sertralina	HAM-D 17 respuesta de cambio en la puntuación en el CGI (8)	5-HTTLPR	I/l mostraron mejor respuesta en el tratamiento a la semana 1 y 2, P=0.01	Mayormente Caucásicos
Serreti et al. ⁽⁴⁰⁾	N= 221 (75/146), 50.6 años	TBP + TDM Fluvoxamina o Paroxetina +/- Litio	HAM-D 21 cambio de puntuación en remisión (6)	5-HTTLPR	Alelo l mostro mejor resultado en el tratamiento, P=0.034	Caucásicos
Lee et al. ⁽⁴¹⁾	N= 128 (31/97), 48.3 años	TDM varios antidepresivos	Cambio en la puntuación del CGI (3 años)	5-HTTLPR	Alelo l mostro mejor resultado en el tratamiento a 1-3 años, P=0.005	Asiáticos
Murphy et al. ⁽⁴²⁾	N= 244 (119/125), 72.0 años	TDM geriátrico Paroxetina o Mirtazapina	HAM-D 17 GDS cambio de puntuación en efectos secundarios (8)	5-HTTLPR	I/l mostro mejor respuesta en el tratamiento (P=0.01) y menos suspensión en el grupo de Paroxetina (P<0.05); I/l mostro mayor suspensión en el grupo de Mirtazapina, P<0.05	Mayormente Caucásicos
Yoshida et al. ⁽⁴³⁾	N= 80 (28/52), 51.4 años	TDM Milnacipran	MADRS respuesta de cambio en la puntuación (6)	5-HTTLPR STin2	No asociación de ambas variantes con la respuesta al tratamiento	Asiáticos
Peters et al. ⁽⁴⁴⁾	N= 96 (47/49), 37.1 años	TDM Fluoxetina	CGI Respuesta (12)	SLC6A4 20 variantes que incluyen el 5-HTTLPR y Stin2	Rs25533 asociado con respuesta al tratamiento, P=0.037	Mayormente Caucásicos
Kraft et al. ⁽⁴⁵⁾	N= 96 (47/49), 37.1 años	TDM Fluoxetina	CGI Respuesta (12)	SLC6A4 27 variantes que incluyen el	Mejor resultado en el tratamiento	Mayormente Caucásicos

				5-HTTLPR	con alelo I si rs25531=A alelos si rs25531=G	
Kato et al. ⁽⁴⁶⁾	N= 81 (45/36), 44.8 años	TDM Paroxetina o Fluvoxamina	HAM-D21 Cambio en la puntuación de respuesta de remisión y efectos secundarios (6)	5-HTTLPR	Alelo I mostro mejor resultado en el tratamiento a Fluvoxamina, P=0.012 pero no hubo asociación con efectos secundarios	Asiáticos
Smeraldi et al. ⁽⁴⁷⁾	N= 228 (66/162), 52.6 años	TBP + TDM Fluvoxamina +/- Litio	HAM-D21 cambio en la puntuación de remisión (6)	5 variantes con 5-HTTLPR	El alelo I 16D mostro mejor respuesta al tratamiento que el alelo I 16a, P=0.047	Caucásicos
Hong et al. ⁽⁴⁸⁾	N= 224 (93/131), 44.0 años	TDM Fluoxetina	HAM-D21 Respuesta (4)	5-HTTLPR STin2	I/I mostro mejor respuesta al tratamiento, P<0.001 pero no hubo asociación del STin2 con la respuesta al tratamiento.	Asiáticos
Kato et al. ⁽⁴⁹⁾	N= 100 (56/44), 43.7 años	TDM Paroxetina o Fluvoxamina	HAM-D21 Cambio en la puntuación de respuesta de remisión y efectos secundarios (6)	5-HTTLPR	Alelo I mostro mejor resultado en el tratamiento, P=0.015 pero no hubo asociación con efectos secundarios	Asiáticos
Kirchheiner et al. ⁽⁵⁰⁾	N= 190 (67/123), 46.0 años	TBP + TDM varios antidepresivos	HAM-D21 Cambio en la puntuación de respuesta (3)	5-HTTLPR	No asociación con la respuesta al tratamiento.	Caucásicos
Kim et al. ⁽⁵¹⁾	N= 208 (52/156), 55.3 años	TDM ISRS o Nortriptilina	HAM-D17 Cambio en la puntuación de respuesta (6)	5-HTTLPR STin2	s/s mostro mejor respuesta al tratamiento para los ISRS, P=0.006 y Nortriptilina, P=0.003. 12/12 mostraron mejor respuesta al tratamiento para los ISRS, P<0.001	Asiáticos
Popp et al. ⁽⁵²⁾	N= 109 (43/66), 49.0 años	TBP + TDM varios antidepresivos +/- estabilizador del estado del ánimo	Estudio retrospectivo de efectos secundarios (4)	5-HTTLPR STin2	Alelo I mostro menos efectos secundarios, P=0.002 12; alelo mostro menos efectos secundarios,	Mezclados

					P=0.004	
Ng et al. ⁽⁵³⁾	N= 35 (17/18), 41.56 años	TDM Sertralina	HAM-D17 respuesta de efectos secundarios (6)	5-HTTLPR	No asociación con la respuesta al tratamiento y efectos secundarios.	Asiáticos y Caucásicos
Hu et al. ⁽⁵⁴⁾	N= 1655 (NR), 42.4 años (muestra total)	TDM de la muestra de Citalopram del STAR*D	QIDS-C16 respuesta de remisión efectos secundarios (12)	768 variantes incluyendo 5-HTTLPR	No asociación con la respuesta al tratamiento, el alelo l mostro menos efectos secundarios, P=0.006	Mezclados
Bozina et al. ⁽⁵⁵⁾	N= 130 (69/61), 45.0	TDM Paroxetina 20 mg (dosis) +/- diazepam hasta 30 mg	HAM-D17 Cambio en la puntuación de respuesta (6)	5-HTTLPR STin2	Alelo l mostro mejor respuesta a tratamiento, P=0.0004; 10/10 mostraron mejor respuesta a tratamiento, P= 0.035	Caucásicos
Kang et al. ⁽⁵⁶⁾	N= 101 (29/72), 50.3 años	TDM Mirtazapina	HAM-D21 respuesta (4)	5-HTTLPR	s/s mostro mejor respuesta al tratamiento, P=0.006	Asiáticos
Smits et al. ⁽⁵⁷⁾	N= 212 (NR), 48.5 años (muestra total)	TDM ISRS	Efectos secundarios (6)	5-HTTLPR STin2	l/l mostro menos efectos secundarios pero ninguna asociación entre STin2 y efectos secundarios	Caucásicos
Kronenberg et al. ⁽⁵⁸⁾	N= 74 (41/33), 7-18 años	TDM + Trastorno de Ansiedad en Adolescentes con Citalopram	CDRS-R cambio en la puntuación de efectos secundarios (6)	5-HTTLPR	Alelo l mostro mejor respuesta a tratamiento, P=0.04; alelo l se asocio con la agitación inducida por Citalopram, P=0.05	Judíos
Wilkie et al. ⁽⁵⁹⁾	N= 163 (NR), 43.4 años (muestra total)	TDM Varios Antidepresivos	HAM-D17 respuesta de remisión efectos secundarios (6 o mas)	5-HTTLPR STin2	Alelo l mostro mejor respuesta al tratamiento, P=0.02; 10 alelos mostraron mejor respuesta al tratamiento, P=0.01	Caucásicos
Tanaka et al. ⁽⁶⁰⁾	N= 72 (35/37), 47.0 años	TDM Trastorno de Ansiedad Paroxetina	Efectos secundarios (12)	5-HTTLPR	No asociación con la nausea inducida por paroxetina	Asiáticos
Gudayol-	N= 72 (6/66), 31.18 años	TDM	HAM-D17	5-HTTLPR	No asociación	Mexicana

Ferré, et al. (3)	Fluoxetina	Cambio en la puntuación de respuesta (4)	rs25531	entre las variantes genéticas y la respuesta a tratamiento.
----------------------	------------	--	---------	---

ABREVIATURAS: TBP, Trastorno Bipolar; CDRS-R, Escala de Puntuación Revisada de Depresión Infantil; CGI, Impresión Clínica Global; TEC, Terapia Electroconvulsiva; GDS, Escala de Depresión Geriátrica; HAM-D, Escala de Puntuación de Hamilton para la Depresión; MADRS, Escala de Puntuación para la Depresión de Montgomery-Asberg; TDM, Trastorno Depresivo Mayor; NR, no reportado; QIDS-C, Inventario Rápido para la Sintomatología Depresiva evaluada por Clínicos; 5-HTTLPR, Polimorfismo promotor del gen transportador de serotonina; STin2; VNTR polimorfismo dentro del gen transportador de serotonina intron 2.

La siguiente tabla muestra los estudios farmacogenéticos más relevantes con el polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4.

ESTUDIOS RELEVANTES DE ASOCIACIÓN FARMACOGENÉTICA CON EL 5-HTTLPR (7)

ESTUDIO	VARIANTE	FARMACO	RESULTADOS	CALIDAD (0-31)	TAMAÑO DE MUESTRA
Mrazek et al. (61)	5-HTTLPR	Citalopram	Blancos no hispanos: Int2 VNTRs 12/12 y genotipo LL ↑ remisión.	25	1914
Yoshimura et al. (62)	5-HTTLPR	Paroxetina	No asociación.	21	60
Gressier et al. (63)	5-HTTLPR	Varios antidepresivos	En mujeres el alelo L ↑ respuesta.	19	103
Min et al. (64)	5-HTTLPR	ISRS, ISRN	5-HTTLPR L/L o genotipo Stin2 12/12 ↑ respuesta a ISRS.	25	657
Huezo-Diaz et al. (65)	5-HTTLPR	Escitalopram, Nortriptilina	Alelo L ↑ respuesta a Escitalopram, >efectos en hombres.	20	795
Capozzo et al. (66)	5-HTTLPR	Citalopram	Portadores l/l ↑ respuesta.	8	21
Maron et al. (67)	5-HTTLPR	Escitalopram	No asociación en la respuesta.	20	135
Wilkie et al. (68)	5-HTTLPR	Paroxetina	SLC6A4 intron 2 homocigoto repetido ↓ respuesta y remisión.	11	163
Benedetti et al. (69)	5-HTTLPR	Incremento en Litio	Genotipo s/s ↑ respuesta.	21	161
Bozina et al. (70)	5-HTTLPR	Paroxetina	Alelo L y Stin2 10/10 ↑ respuesta.	21	130
Dogan et al. (71)	5-HTTLPR	Sertralina	No asociación	NA	64
Ferreira et al. (72)	5-HTTLPR	Varios	Alelo L ↓ switch en un episodio maniatiforme.	9	112
Oberlander et al. (73)	5-HTTLPR	Neonatos expuestos a ISRS	Genotipo l/l ↑ síntomas respiratorios (distress respiratorio y taquipnea)	13	37
Lotrich et al. (74)	5-HTTLPR	Paroxetina	En portadores s las concentraciones de paroxetina ↑ respuesta (población adulta mayor).	16	110
Schillani et al. (75)	5-HTTLPR	Sertralina	Portadores L ↑ respuesta.	10	11
Smits et al. (76)	5-HTTLPR	Varios ISRS	En mujeres con alelo-s ↓ respuesta.	13	214
Stamm et al. (77)	5-HTTLPR	Incremento en Litio	En genotipo s/s ↑ respuesta.	14	55
Tanaka et al. (78)	5-HTTLPR	Paroxetina	No asociación con náusea iatrogénica.	15	72
Kang et al. (79)	5-HTTLPR	Mirtazapina	Genotipo s/s ↑ respuesta.	18	101

Kirchheiner et al. ⁽⁸⁰⁾	5-HTTLPR	Varios	No asociación.	19	77
Kronenberg et al. ⁽⁸¹⁾	5-HTTLPR	Citalopram	En niños el genotipo l/l ↑ respuesta.	24	312
Hu et al. ⁽⁸²⁾	5-HTTLPR	Citalopram	Alelo L (A) ↑ efectos secundarios.	19	1655
Kim et al. ⁽⁸³⁾	5-HTTLPR	Fluoxetina Sertralina Nortriptilina	STin2 12/12 ↑ respuesta a ISRS, el alelo S ↑ respuesta a ISRS y a Nortriptilina.	19	208
Masoliver et al. ⁽⁸⁴⁾	5-HTTLPR	Varios antidepresivos	Alelo s ↑ switch maniatiforme.	8	188
Ng et al. ⁽⁸⁵⁾	5-HTTLPR	Sertralina	No asociación con la respuesta y efectos secundarios.	16	35
Smeraldi et al. ⁽⁸⁶⁾	5-HTTLPR	Fluoxamina	Alelo L ↑ respuesta 16F*1 ↑ respuesta parcial 16D*1 ↑ respuesta.	21	228
Popp et al. ⁽⁸⁷⁾	5-HTTLPR	Varios	STin2 10/10 ↑ efectos secundarios genotipo s/s ↑ efectos secundarios.	9	109
Hong et al. ⁽⁸⁸⁾	5-HTTLPR	Fluoxetina	Genotipo l/l ↑ respuesta.	15	224
Kato et al. ⁽⁸⁹⁾	5-HTTLPR	Fluoxetina Paroxetina	Genotipo l/l ↑ respuesta.	17	100
Kraft et al. ⁽⁹⁰⁾	5-HTTLPR	Fluoxetina	rs25531 ↑ respuesta.	16	96
Kato et al. ⁽⁹¹⁾	5-HTTLPR	Fluoxamina Paroxetina	Alelo l ↑ respuesta a fluoxamina.	18	81
Arias et al. ⁽⁹²⁾	5-HTTLPR	Citalopram	Haplotipo S/S-G/G ↓ remisión.	18	130
Serreti et al. ⁽⁹³⁾	5-HTTLPR	Varios	No asociación.	22	185
Yoshida et al. ⁽⁹⁴⁾	5-HTTLPR	Milnacipran	No asociación.	17	96
Serreti et al. ⁽⁹⁵⁾	5-HTTLPR	Fluoxamina Paroxetina	Genotipo s/s ↓ respuesta.	22	221
Serreti et al. ⁽⁹⁶⁾	5-HTTLPR	Varios antidepresivos	No asociación con switch maniatiforme.	17	416
Lee et al. ⁽⁹⁷⁾	5-HTTLPR	Antidepresivos a largo plazo	Genotipo s/s ↓ respuesta.	12	128
Peters et al. ⁽⁹⁸⁾	5-HTTLPR	Fluoxetina	rs25533 en STin2 ↑ respuesta.	19	96
Murphy et al. ⁽⁹⁹⁾	5-HTTLPR	Paroxetina Mirtazapina	Alelo l ↑ respuesta y ↓ efectos secundarios de la Paroxetina pero ↑ efectos secundarios de la Mirtazapina.	18	246
Durham et al. ⁽¹⁰⁰⁾	5-HTTLPR	Sertralina	Alelo s ↓ respuesta.	18	206
Arias et al. ⁽¹⁰¹⁾	5-HTTLPR	Citalopram	Genotipo s/s ↓ remisión.	18	131
Joyce et al. ⁽¹⁰²⁾	5-HTTLPR	Fluoxetina Nortriptilina	<25 años: no asociación. >25 años: genotipo s/s ↓ respuesta.	15	139
Perlis et al. ⁽¹⁰³⁾	5-HTTLPR	Fluoxetina	Genotipo s/s ↑ respuesta. Alelo s ↑ insomnio o agitación.	19	36
Rousseva et al. ⁽¹⁰⁴⁾	5-HTTLPR	Antidepresivos	No asociación con switch maniatiforme.	12	305
Takahashi et al. ⁽¹⁰⁵⁾	5-HTTLPR	Fluoxamina	No asociación con la nausea inducida por la Fluoxamina.	21	54
Yu et al. ⁽¹⁰⁶⁾	5-HTTLPR	Fluoxetina	Genotipo l/l ↑ respuesta.	15	121
Rausch et al. ⁽¹⁰⁷⁾	5-HTTLPR	Fluoxetina	Sujetos l/l ↑ respuesta rápida.	19	51
Ito et al. ⁽¹⁰⁸⁾	5-HTTLPR	Fluoxamina	No asociación (STin2).	15	54
Yoshida et al. ⁽¹⁰⁹⁾	5-HTTLPR	Fluoxamina	Alelo s ↑ respuesta.	14	54
Zanardi et al. ⁽¹¹⁰⁾	5-HTTLPR	Fluoxamina	Alelo l ↑ respuesta.	21	64
Arias et al. ⁽¹¹¹⁾	5-HTTLPR	Citalopram	Genotipo s/s ↓ respuesta.	18	269
Mundo et al. ⁽¹¹²⁾	5-HTTLPR	ISRS, ATC	Alelo s ↑ switch	15	27

			maniatiforme o hipomaniaco.		
Minov et al. ⁽¹¹³⁾	5-HTTLPR	Varios antidepresivos	No asociación.	9	104
Serretti et al. ⁽¹¹⁴⁾	5-HTTLPR	Fluoxamina	Alelo l ↑ respuesta.	22	217
Zanardi et al. ⁽¹¹⁵⁾	5-HTTLPR	Paroxetina	Alelo s ↓ respuesta.	18	58
Pollock et al. ⁽¹¹⁶⁾	5-HTTLPR	Paroxetina	Alelo s ↑ respuesta lenta.	16	57
Kim et al. ⁽¹¹⁷⁾	5-HTTLPR	Fluoxetina Paroxetina	Genotipo s/s y L/L en intron ↑ respuesta.	14	120
Smeraldi et al. ⁽¹¹⁸⁾	5-HTTLPR	Fluoxamina	Alelo l ↑ respuesta.	16	53

↑= Asociación Positiva; ↓= Asociación Negativa, ISRS= Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina; ATC= Antidepresivo Tricíclico, VNTR= Variable numérica de tándem repetida.

JUSTIFICACIÓN:

Los enfoques de la Farmacogenética/Farmacogenómica (PGx) están dirigidos a identificar predictores clínicamente significativos de la eficacia farmacológica y/o de los efectos secundarios.⁽¹³⁾ Farmacogenómica y Farmacogenética se usan de manera intercambiable, y en ambos casos se refiere al estudio de cómo las variaciones genéticas influyen en la respuesta a los tratamientos farmacológicos en términos de eficacia (Farmacogenética eficaz) o tolerabilidad (Farmacogenética segura).⁽¹⁰⁾ Actualmente en Psiquiatría la utilización clínica de las pruebas de PGx es extremadamente limitada. Dada la heterogeneidad clínica y el pronóstico incierto asociado con la mayoría de los Trastornos Psiquiátricos, la expectativa de los tratamientos individualizados informados farmacogenéticamente posee un atractivo importante. Así mismo, son atractivas las ventajas prácticas de los planteamientos PGx, que incluyen la facilidad para obtener muestras apropiadas de sangre o saliva para la extracción del DNA, la inmutabilidad de la información del genotipo y el precio cada vez más bajo de los ensayos de genotipificación. Además, la información de PGx puede ayudar a iluminar los substratos moleculares aún oscuros de la acción psicotrópica de los fármacos. Los estudios PGx tienen como foco primario la variación interindividual en la eficacia farmacológica. La mayoría de los estudios se enfocan en un gen candidato, frecuentemente se basan en la farmacología del receptor del agente psicotrópico. Los estudios genéticos de la farmacocinética de la respuesta psicotrópica están apoyados en la identificación de múltiples variantes funcionales con efectos bien definidos en el metabolismo farmacológico.⁽¹³⁾

La idea es que a través de la Farmacogenética se puedan descubrir los perfiles genéticos determinados por una prueba genética simple y que predice como los pacientes responderán a diferentes tratamientos psicotrópicos antes de que sean iniciados. Los beneficios serán que permitirán a los médicos adaptar los medicamentos a sus pacientes de tal manera que maximicen su eficacia y tolerabilidad, marcando el comienzo de la era de la "medicina personalizada". Además, esclareciendo las vías en las cuales los medicamentos actúan para tratar la enfermedad y provocan los efectos secundarios indeseables, la Farmacogenética puede comunicar el desarrollo racional de nuevos tratamientos que sean más seguros y eficaces. La promesa de la Farmacogenética en Psiquiatría es que esta guiará el uso más inteligente de las armas existentes y, el desarrollo aún más inteligente de armas para combatir los trastornos mentales.⁽¹⁰⁾

La Farmacogenómica es un avance fundamental que proviene de los logros del proyecto del genoma humano. Quizá la consecuencia más profunda de la revolución genómica a largo plazo será el desarrollo de tratamientos dirigidos basados en un entendimiento molecular detallado de la patogénesis. Con los avances en la tecnología, la posibilidad de una secuenciación y genotipificación económica y la posibilidad de investigar grandes cantidades de información rápidamente y sin costo, parecería que se está más cerca de la medicina personalizada. Sin embargo, los antecedentes del paciente son críticos en términos tanto de adquisición de enfermedades como en la respuesta a los fármacos. Todo médico trata con estas enormes diferencias en la susceptibilidad a enfermedades y en la respuesta a tratamiento diariamente y aún la ciencia de la Medicina se ha construido mayormente alrededor de tratamientos estándares con dosis estándares para enfermedades estándares. La terapéutica personalizada parecería no

presentarse en la medicina clínica o en psiquiatría. El éxito de la medicina personalizada dependerá de una identificación precisa y continua de factores de riesgo genéticos y medio ambientales, y en la habilidad de utilizar esta información en el mundo real para influir en las conductas de salud y alcanzar mejores resultados. ⁽¹⁵⁾

Además de los tratamientos farmacológicos individualizados, la farmacogenética/Farmacogenómica ofrecerá información sobre la diversidad biológica en los trastornos psiquiátricos. Así, la respuesta a cierto fármaco puede ser usada para identificar formas homogéneas dentro de síndromes fisiopatológicamente heterogéneos, lo que puede facilitar el descubrimiento de nuevos genes susceptibles para ciertas condiciones psiquiátricas. Sin embargo, la literatura emergente ha extendido la influencia de los genes individuales a una amplia gama de fenómenos psicológicos y psicopatológicos además de la respuesta farmacológica. El gen SLC6A4 es un ejemplo emblemático de estos múltiples efectos. El polimorfismo 5-HTTLPR se ha asociado con diferentes características de los trastornos del afecto, la edad de presentación, la recidiva del trastorno, respuesta farmacológica, reactividad a eventos estresantes, rasgos de personalidad y varios diagnósticos psiquiátricos tales como el alcoholismo, tabaquismo, trastornos psicósomáticos, trastornos de la conducta alimentaria, suicidio, autismo y trastorno por déficit de atención e hiperactividad. ⁽⁵⁾

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:

OBJETIVO GENERAL:

Analizar la presencia de asociación entre el polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4 y la respuesta en pacientes con trastorno depresivo mayor.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Identificar si el alelo / del polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4 se encuentra asociado con la respuesta al tratamiento con Fluoxetina en pacientes deprimidos.
2. Identificar si el alelo / del polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4 se encuentra asociado con la respuesta al tratamiento con Fluoxetina en pacientes deprimidos que presentan síntomas ansiosos.

HIPÓTESIS.

La respuesta al tratamiento con Fluoxetina en pacientes deprimidos se asocia con la variante / del polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4.

METODOLOGÍA:

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño del estudio.

Comparativo, longitudinal.

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.

Población en estudio.

Pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor que acudieron al servicio de consulta externa y que debido a su diagnóstico de base iniciaron tratamiento con fluoxetina.

Sujetos de estudio.

Se incluyó un total de 55 pacientes hombres y mujeres con diagnóstico de depresión que acudieron al servicio de consulta externa del Instituto Nacional de psiquiatría, que de acuerdo al criterio del médico tratante iniciaron tratamiento con fluoxetina y que aceptaron participar en el estudio.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión.

- Pacientes hombres o mujeres admitidos para tratamiento en el servicio de consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría, con diagnóstico de trastorno depresivo mayor de acuerdo a los criterios diagnósticos establecidos en el del DSM IV-TR.
- Puntaje en el HAM-D basal ≥ 18 puntos.
- Edad 18 a 65 años.
- Pacientes mexicanos, con padre y abuelos nacidos en México.
- Pacientes que por su diagnóstico de base iniciaron tratamiento con fluoxetina.
- Aceptar en forma voluntaria su participación en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

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 ≥ 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 encontraron 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 recibieron tratamiento farmacológico para TDM en las cuatro semanas previas.
- Pacientes que en el último mes iniciaron tratamiento psicoterapéutico.
- Antecedente de hipersensibilidad o alergia a la Fluoxetina.

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

Criterios de eliminación.

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

Procedimiento

Muestra

La primera fase comprendió el reclutamiento de pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor que cumplieron los criterios de inclusión. Se reclutó a pacientes provenientes del servicio de consulta externa y que a consideración de su médico tratante iniciaron tratamiento con fluoxetina. 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 les entregó al consentimiento informado, se incluyó solo a aquellos pacientes que desearon participar. En forma previa a la inclusión al estudio se corroboró el diagnóstico de trastorno depresivo mayor y se descartaron otros diagnósticos psiquiátricos mediante la aplicación del MINI. En la primera entrevista se recolectó información respecto a las variables sociodemográficas (edad, sexo, estado civil). Con la finalidad de facilitar la evaluación inicial de los pacientes se aplicó un tamizaje, en el que se incluyeron los criterios de inclusión y exclusión, así como preguntas en relación a las características clínicas del trastorno depresivo mayor.

El estudio implicó 2 visitas (0 y 1). En la valoración inicial se aplicaron las escalas de clinimetría MADRS (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale), HAM-D (Hamilton de depresión) y HAM-A (Hamilton de ansiedad). En la visita 0 se tomó una muestra de sangre, misma que se utilizó para la genotipificación. En la visita uno (a las 8 semanas) se aplicó nuevamente los instrumentos clínicos y se interrogó respecto al apego al tratamiento y la presencia de efectos secundarios.

Se consideró respondedores a aquellos pacientes en los que la puntuación del HAM-D y del MADRS disminuyó en 50% o más en la 8va semana de tratamiento. Se estableció este valor tomando como referencia el parámetro respuesta más comúnmente empleado en distintos estudios clínicos. La dosis inicial de fluoxetina fue de 20 mg/día (con aumento gradual). Tanto los

pacientes que se retiraron del protocolo en algunas de estas evaluaciones como los que finalizaron el estudio continuaron su seguimiento con el médico tratante asignado en la consulta externa. Posteriormente se llevó a cabo el análisis genético y estadístico.

Clinimetría.

Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (M.I.N.I.). 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 llevó alrededor de 15 minutos, fue 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.

Escala de Hamilton para depresión (HAM-D). Este instrumento fue diseñado por Hamilton en 1960 para medir la gravedad de los síntomas depresivos en pacientes con enfermedad depresiva primaria. La cuantificación de la severidad de los síntomas depresivos fue 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.^[16] 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.^[17]

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 la escala Hamilton de depresión ($r = 0.89 - 0.97$).^[18]

Se han llevado a cabo distintos estudios de validación en pacientes deprimidos. Uno de los más recientes reportó que la escala tiene una alta sensibilidad y confiabilidad entre observadores, con un alfa de Cronbach de 0.76.^[19]

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).^{[20] [21]}

Análisis Genético.

1- Extracción de ADN genómico.

Se obtuvo el ADN mediante el uso del kit de extracción Genomic DNA purification de Fermentas a partir de 5 ml de sangre periférica.

Preparación de la muestra:

Las muestras de sangre fueron colectadas en tubos vacutainer conteniendo como anticoagulante EDTA, en proporción de 1 ml de EDTA por 5 ml de sangre.

La sangre fresca se centrifugó a 40000 rpm por 15 minutos, con una pipeta pasteur se transfirió la capa de leucocitos a un tubo limpio y se re-centrifugó. La capa de leucocitos era una banda de células blancas de densidad heterogénea que se encontró entre la capa de glóbulos rojos y el plasma.

Extracción de ADN: Es el procedimiento por el cual se aisló el ADN de leucocitos mediante una serie de procesos químicos y físicos. El aislamiento comprendió tres pasos esenciales: lisis celular, extracción y precipitación. La lisis celular tuvo como objetivo romper la pared y núcleo de los leucocitos, mediante el uso de soluciones de altas sales que provocaron un choque osmótico con la subsecuente liberación del ADN. Entre las sales que generalmente se emplean encontramos el Tris, KCl, MgCl₂ y el NaCl. La solución de lisis además de contener sales, utiliza detergentes y un agente quelante. Los detergentes fueron empleados para promover la disociación de las proteínas de los ácidos nucleídos. El más comúnmente utilizado fue el detergente iónico sodio docecil sulfato (SDS). Otros también utilizados son el triton x-100 y el nonidet P-40. El Mg puede producir la agregación de ácidos nucleídos entre sí y proteínas por lo que la presencia de etilendiaminotetracético (EDTA) inhibe esta actividad, atrapando las moléculas de magnesio para formar compuestos quelatos. El EDTA además inhibió cualquier contaminación por nucleasas. Algunos protocolos utilizaron una incubación con proteinasa K para degradar la proteína celular y facilitar su separación de los ácidos nucleídos.

El segundo paso donde se realizó la extracción fue donde se separó los ácidos nucleídos de las proteínas y otros componentes celulares mediante la utilización de fenol. El fenol fue equilibrado con buffer TE con el propósito que el pH de este fuera de 8.0 previniendo que el DNA quedara atrapado en la interface formada por la fase orgánica. Se añadió alcohol isoamílico al cloroformo para prevenir la formación de espuma. Contenía además un antioxidante en una concentración de

0.1%. El más utilizado fue la 8-Hidroxiquinolina. Este compuesto dio un color amarillo al fenol, el cual al perderse fue indicativo de la presencia de productos de la oxidación fenólica, tales como quinonas, de ácidos y otros que se formaron durante su almacenaje. Estos contaminantes fueron removidos debido a que causan ruptura de los enlaces fosfodiéster y entrecruzamiento de las cadenas de ADN. La 8-hidroxiquinolina además de retardar la tasa de oxidación fenólica, facilitó la localización de las dos fases debido al color amarillo brillante, además fue un inhibidor parcial de ribonucleasas. Usualmente el fenol se utiliza en conjunto con cloroformo, ya que incrementa la eficacia en la extracción de los ácidos nucleídos. Esto es principalmente debido a la habilidad para desnaturalizar las proteínas, lo que permitió la disociación de los ácidos nucleídos de las proteínas. La alta densidad del cloroformo facilitó la separación de las fases además de que removió los lípidos de las muestras. Se añadió alcohol isoamílico al cloroformo para prevenir la formación de espuma. La mayoría de los protocolos recomendó una sencilla precipitación con fenol (saturado con buffer TE) -cloroformo-alcohol isoamílico en relación 1:1 de la muestra.

Finalmente, después de que se separaron los ácidos nucleídos de las proteínas, se procedió a precipitar el ADN para separarlo de otros componentes. La precipitación con etanol es de los métodos más utilizados. El precipitado fue formado por una mezcla de una muestra, sal y etanol a baja temperatura (-20°). El precipitado de ADN fue recuperado por centrifugación, el sobrenadante de etanol fue removido y la pastilla de ácidos nucleídos fue re suspendida en el buffer adecuado como él TE.

2. Cuantificación del DNA:

- Se realizó con el uso del Nanodrop y el programa NanoDrop 2000.

3. Dilución.

4. Análisis del polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4.

Mediante reacción en cadena de la polimerasa (**PCR de punto final**), se llevó a cabo la amplificación del polimorfismo 5-HTTLPR en un volumen de reacción de 12.5 µl conteniendo 2.875 µl de H₂O, 0.375 µl de cada primer (sense: 5-GGC GTT GCC GCT CTG AAT TGC y antisense: 5´GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC CAC) (Heils et al 1996), 0.625 µl de DMSO, 6.25 µl de Kapa Hifi (Kapa Biosystems Kapa Hifi Hotstart Ready Mix PCR Kit) y 2.0 µl de DNA genómico. El método consistió de un paso inicial de desnaturalización de 12 minutos a 95°C, seguido por 40 ciclos constituidos por 30 s a 95°C, 30 s a 62°C y 1 minuto a 72°C con un paso final de 7 min. A 72°C. Los productos de PCR fueron separados por electroforesis en geles de agarosa/methapor agarosa al 1.5% en una cámara de electroforesis de 60 ml y visualizados con luz ultravioleta (programa Kodak) después de su tinción con bromuro de etidio.

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 fueron analizados mediante la prueba de χ^2 en tablas de contingencia de 2x2 y 2x3, utilizando el programa estadístico Tadpole versión 1.2.

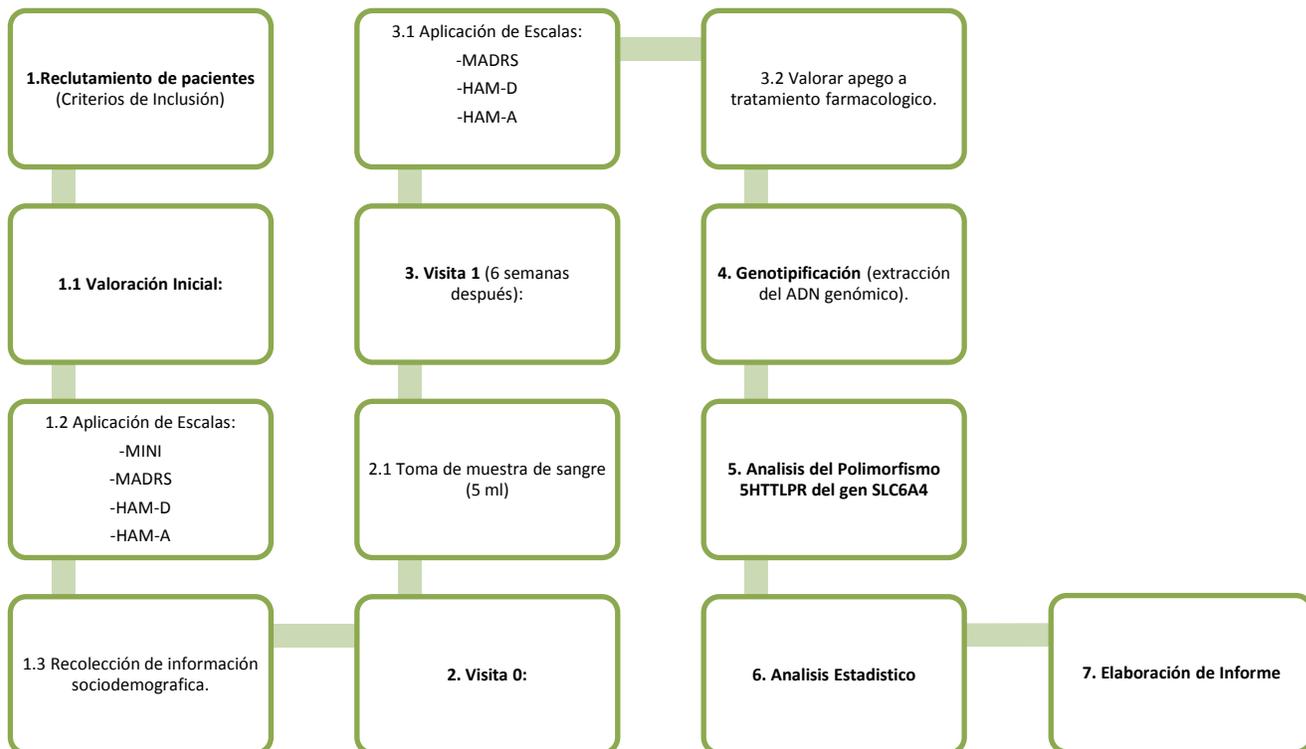
Recursos humanos.

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

Recursos Materiales.

Las consultas de valoración que formen parte del protocolo y los estudios genéticos no tuvieron costo para el paciente.

FLUJOGRAMA DE ACTIVIDADES:



M.I.N.I: *Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional.*
MADRS: *Escala de Depresión de Montgomery-Asberg.*
HAM-D: *Escala de Hamilton para Depresión.*
HAM-A: *Escala de Hamilton para Ansiedad.*

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 tomaron muestras de sangre venosa. La posibilidad de complicaciones relacionadas a este procedimiento fue mínima. La fluoxetina fue utilizada previamente en pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor, no hubo riesgos mayores asociados a su uso dentro de las dosis habituales. Los efectos más comúnmente reportados fueron cefalea, náuseas y mareo, sin embargo se brindó información con respecto a otros efectos secundarios, en las entrevistas subsecuentes, se interrogó propositivamente con respecto a posibles efectos secundarios asociados con el uso del medicamento, el paciente también contó con los números telefónicos para contactar al investigador y se le brindó información sobre el horario de atención del servicio de APC de nuestra institución para recibir atención ante cualquier eventualidad. Para la medición de las variables antropométricas no estuvo implicado ningún riesgo para el paciente.

Antes del ingreso a este proyecto de investigación el paciente leyó y discutió con el investigador clínico el documento de consentimiento informado. Este documento, a su vez fue firmado, y se les hizo entrega de una copia, en tanto que una copia adicional fue anexada al expediente clínico. Durante toda la investigación se omitieron 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 para su atención.

Variables.

VARIABLES INDEPENDIENTES	TIPO	MEDICION
Sociodemográficas		
Sexo	Categórica	Femenino/Masculino
Estado civil	Categórica	Con pareja/Sin pareja
Escolaridad	Dimensional	Años de estudio
Estado civil	Categórica	Soltero, casado, viudo, unión libre.
Características Clínicas		
Episodios depresivos previos	Dicotómica	SI/NO
Edad del primer episodio	Dimensional discreta	Años.
No. Episodios previos	Dimensional discreta	Número de episodios previos
Antecedente de episodios depresivos con síntomas psicóticos	Dicotómica	SI/NO
Puntuación escala Hamilton Depresión basal	Cuasi-dimensional	Escala Hamilton Depresión
Puntuación escala MADRS	Cuasi-dimensional	Escala MADRS
Puntuación escala Hamilton Ansiedad	Cuasi-dimensional	Escala Hamilton ansiedad
Polimorfismo	Dicotómica	Genotipificación
VARIABLES DEPENDIENTES		
TIPO		
MEDICION		
Respuesta al tratamiento con fluoxetina	Categórica S/N	≥ 50% Reducción en el puntaje basal del MADRS y HAM-D
Puntaje en las escalas HAMD y MADRS a la octava semana.	Cuasi-dimensional	Escalas HAMD y MADRS

Resultados

1. Resultados Sociodemográficos:

La muestra inicial de pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) que ingresó al estudio fue de 68 pacientes; sin embargo, al final de la evaluación se eliminaron a 13 pacientes, de los cuales 9 abandonaron el estudio antes de la semana 8. Tres de los pacientes acudieron a la segunda valoración reportando que suspendieron el tratamiento con fluoxetina debido a la presencia de efectos secundarios marcados (psíquicos, autonómicos y neurológicos) por lo que tuvieron que ser eliminados del estudio. Por último, un paciente fue eliminado debido a problemas económicos, que le impidieron la compra del medicamento. El total de pacientes que terminaron el seguimiento fue de 55 pacientes. La tabla 1 muestra las características sociodemográficas de la muestra incluida en el estudio.

TABLA 1. Características sociodemográficas de 55 pacientes con TDM.

Características Sociodemográficas		Muestra Final (n=55) n (%)
Sexo	Femenino	43 (78.2)
	Masculino	12 (21.8)
Estado Civil	Soltero	30 (54.6)
	Casado	15 (27.3)
	Unión Libre	3 (5.4)
	Viudo	0 (0)
	Separado/Divorciado	7 (12.7)
Ocupación	Hogar	10 (18.2)
	Estudiante	8 (14.6)
	Desempleado	13 (23.6)
	Empleado remunerado	23 (41.8)
	Ninguna	1 (1.8)
Edad (promedio ± DE) años		36.3 ±11.5
Escolaridad en años (promedio ±DE)		13.8 ±3.4

Después de 8 semanas de tratamiento con Fluoxetina se clasificaron a los pacientes en respondedores (si presentaron una reducción en la puntuación basal de HAM-D de al menos el 50%) y no respondedores, obteniendo que el 60% (n=33) de la muestra final fue respondedor y el 40% (n=22) no respondedor. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a las variables sociodemográficas y a la respuesta. Los resultados se muestran en la tabla 2. Se definió como remisión total a la obtención de un HAM-D final con calificación menor a 7, teniendo 18 sujetos con remisión total, no presentó diferencias en relación a genotipo y alelos.

TABLA 2. Características sociodemográficas de los grupos de respuesta (n= 33) y no respuesta (n=22).

Características sociodemográficas	Respuesta (n=33) n(%)	No respuesta (n=22) n(%)
Sexo		
Femenino	27 (81.8)	17 (77.3)
Masculino	6 (18.2)	5 (22.7)
Estado Civil		
Soltero	16 (48.5)	15 (68.2)
Casado	10 (30.3)	5 (22.7)
Unión Libre	2 (6.1)	2 (9.1)
Viudo	0 (0)	0 (0)
Separado/Divorciado	5 (15.1)	0 (0)
Ocupación		
Hogar	6 (18.2)	5 (22.7)
Estudiante	5 (15.1)	5 (22.7)
Desempleado	7 (21.2)	5 (22.7)
Empleado remunerado	15 (45.5)	7 (31.9)
Ninguna	0 (0)	0 (0)
Edad (promedio ±DE) años	36.7 ±10.9	33.9 ±13.0
Escolaridad en años (promedio ±DE)	13.4 ±3.7	13.0 ±3.6

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la puntuación basal de las escalas de HAM-D, MADRS y HAM-A, que nos reportan la gravedad de los síntomas depresivos y ansiosos, con los grupos de respondedores y no respondedores, los resultados se muestran en la tabla 3.

TABLA 3. Características Clínicas de la muestra final.

Escala Inicial	Respondedores (n=33)	No respondedores (n=22)
HAM-D	29.1 ±6.0	28.7 ±5.5
MADRS	27.4 ± 5.2	26.3 ±4.3
HAM-A	30.0 ±4.8	30 ±4.4

2. Análisis de asociación entre los pacientes con TDM y sujetos sanos:

La muestra inicial de pacientes con trastorno depresivo mayor se encontró en Equilibrio de Hardy-Weinberg (HW) ($\chi^2=0.386$ 1gl, $p=0.534$).

En la tabla 4 se muestra la frecuencia de genotipos y alelos de pacientes con trastorno depresivo mayor así como de sujetos control. En relación al genotipo del 5-HTTLPR de la muestra inicial, 26 sujetos fueron clasificados como portadores del genotipo SS, 34 sujetos como portadores del genotipo SL y 8 sujetos como portadores del genotipo LL. Se observa que en ambas poblaciones se encontró más frecuente la presencia del genotipo SL y una menor frecuencia del genotipo LL.

Las frecuencias de los genotipos entre pacientes con trastorno depresivo mayor y en los sujetos control no fueron estadísticamente significativos; sin embargo, el análisis por alelos mostró diferencias estadísticamente significativas, mostrando que los pacientes con TDM presentaron una mayor frecuencia del alelo S comparado con el grupo control (63% vs 54%, $\chi^2=3.95$ 1gl $p=0.046$).

TABLA 4. Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo 5HTTLPR en pacientes con TDM y controles sanos.

Grupo	Frecuencia de Genotipos			Frecuencia de Alelos	
	SS	SL	LL	S	L
TDM (n=68)	26 (0.38)	34 (0.50)	8 (0.12)	86 (0.63)	50 (0.37)
Controles (n=337)	101 (0.30)	162 (0.48)	74(0.22)	364 (0.54)	310 (0.46)

Análisis χ^2 de genotipos $\chi^2=4.53$ 2gl $p=0.103$

Análisis χ^2 a alelos $\chi^2=3.95$ 1gl $p=0.046$

3. Análisis Farmacogenético:

En la muestra final de pacientes con trastorno depresivo mayor no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre el genotipo y las variante alélicas entre los grupos de respuesta y no respuesta a Fluoxetina, dichos resultados se observan en la Tabla 5.

TABLA 5. Frecuencia de Genotipos y Alelos del polimorfismo 5HTTLPR en relación a la respuesta a Fluoxetina.

	Frecuencia de Genotipos			Frecuencia de Alelos	
	SS	SL	LL	S	L
Respondedores (n=33)	11 (0.33)	18 (0.55)	4 (0.12)	40 (0.61)	26 (0.39)
No respondedores (n= 22)	9 (0.41)	11 (0.50)	2 (0.09)	29 (0.66)	15 (0.34)

Análisis χ^2 de genotipos $\chi^2=0.37$ 2gl p=0.8305

Análisis χ^2 alelos $\chi^2=0.31$ 1gl p=0.572

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de efectos secundarios a la fluoxetina y el genotipo o variante alélica (Tabla 6), así como tampoco entre los distintos subtipos de efectos secundarios reportados por los pacientes (Tabla 7).

TABLA 6. Presencia de Efectos secundarios en relación a la frecuencia de genotipos y alelos.

Efectos secundarios	Frecuencia de Genotipos			Frecuencia de Alelos	
	SS	SL	LL	S	L
Presencia (n=33)	13 (0.39)	15 (0.46)	5 (0.15)	41 (0.62)	25 (0.38)
Sin presencia (n=25)	9 (0.36)	15 (0.60)	1 (0.04)	33 (0.66)	17 (0.34)

Análisis χ^2 de genotipos $\chi^2=2.53$ 2gl p=0.281

Análisis χ^2 alelos $\chi^2=0.18$ 1gl p=0.666

TABLA 7. Tipo y subtipo de efectos secundarios en relación a las variantes del 5-HTTLPR.

Tipo de Efectos secundarios	Frecuencia de Genotipos			Frecuencia de Alelos	
	SS	SL	LL	S	L
Psíquicos (n=12): [®]	4 (0.33)	5 (0.42)	3 (0.25)	13 (0.54)	11 (0.46)
Dificultad de concentración (n=3)	1 (0.33)	2 (0.67)	0(0)	4 (0.67)	2 (0.33)
Somnolencia/sedación (n=6)	3 (0.50)	2 (0.33)	1 (0.17)	8 (0.67)	4 (0.33)
Tensión/ Inquietud (n=5)	2 (0.40)	2 (0.40)	1 (0.20)	6 (0.60)	4 (0.40)
Neurológicos (n=9): [*]	5 (0.56)	3 (0.33)	1 (0.11)	13 (0.72)	5 (0.28)
Temblor (n=6)	3 (0.50)	2 (0.33)	1 (0.7)	8 (0.67)	4 (0.33)
Parestesias (n=2)	1 (0.50)	1 (0.50)	0 (0)	3 (0.75)	1 (0.25)
Autonómicos (n=12): [®]	2 (0.17)	8 (0.66)	2 (0.17)	12 (0.50)	12 (0.50)
Náusea/vómito (n=6)	1 (0.17)	4 (0.66)	1 (0.17)	6 (0.50)	6 (0.50)
Diarrea (n=2)	1 (0.50)	1 (0.50)	0 (0)	3 (0.75)	1 (0.25)
Estreñimiento (n=2)	0 (0)	1 (0.50)	1 (0.50)	1 (0.25)	3 (0.75)
Palpitaciones/Taquicardia (n=2)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (0.50)	2 (0.50)
Aumento de la sudoración (n=2)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (0.50)	2 (0.50)
Otros efectos (n=22): [∞]	10 (0.45)	8 (0.36)	4 (0.19)	28 (0.64)	16 (0.36)
Exantema (n=2)	1 (0.50)	1 (0.50)	0 (0)	3 (0.75)	1 (0.25)
Disminución del deseo sexual (n=5)	2 (0.40)	2 (0.40)	1 (0.20)	6 (0.60)	4 (0.40)
Cefalea (n=9)	5 (0.56)	3 (0.33)	1 (0.11)	13 (0.72)	5 (0.28)
Hiporexia (n=4)	1 (0.25)	2 (0.50)	1 (0.25)	4 (0.50)	4 (0.50)
Xerostomía (n=6)	2 (0.33)	3 (0.50)	1 (0.17)	7 (0.58)	5 (0.42)
Otros (n=2)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (0.50)	2 (0.50)

[®] Análisis genotipos $\chi^2=1.24$ 4gl p=0.870, Análisis alelos $\chi^2=0.12$ 2gl p=0.940.

^{*} Análisis genotipos $\chi^2=0.44$ 2gl p=0.800, Análisis alelos $\chi^2=0.09$ 1gl p=0.752.

[®] Análisis genotipos $\chi^2=6.06$ 8gl p=0.639, Análisis alelos $\chi^2=2.09$ 4gl p=0.718.

[∞] Análisis genotipos $\chi^2=4.45$ 10gl p=0.924, Análisis alelos $\chi^2=1.92$ 5gl p=0.858.

4. Análisis genético de las características clínicas:

El 100% de los pacientes con TDM presentaron síntomas ansiosos, por lo que no se realizó el análisis de la presencia o no de sintomatología ansiosa. En la tabla 8, se muestra el análisis genético de la gravedad de los síntomas ansiosos, mostrando que los pacientes con TDM y que son portadores de la variante S presentaron una mayor gravedad de los síntomas ansiosos, lo cual fue estadísticamente significativo.

TABLA 8. Análisis de la gravedad de los síntomas ansiosos y las variantes del 5-HTTLPR en pacientes con TDM.

	Frecuencia de Genotipos			Portador S (n= 49) X ±DE	No Portador S (n=6) X ±DE	t	p
	SS (n=20) X ±DE	SL (n=29) X ±DE	LL (n=6) X ±DE				
HAM-A basal	30.2 ±4.2	30.6 ±4.8	26 ±3.3	30.4 ±4.5	26 ±3.3	2.31	0.025

El análisis de la conducta suicida no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el genotipo y las variantes alélicas con la presencia de conducta suicida (ideación suicida, intento suicida) y el antecedente de intento suicida (Tabla 8).

TABLA 8. Frecuencia de genotipos y alelos en relación a la conducta suicida

Conducta Suicida	Frecuencia de Genotipos			Frecuencia de Alelos	
	SS	SL	LL	S	L
<u>Ideación suicida:</u>					
Sí (n=41)	17 (0.41)	20 (0.49)	4 (0.10)	54 (0.66)	28 (0.34)
No (n=27)	9 (0.33)	14 (0.52)	4 (0.15)	32 (0.59)	22 (0.41)
<u>Intento suicida:</u>					
Sí (n=10)	2 (0.20)	8 (0.80)	0 (0)	12 (0.60)	8 (0.40)
No (n=58)	24 (0.41)	26 (0.45)	8 (0.14)	74 (0.64)	42 (0.36)
<u>Intentos suicidas previos:</u>					
Sí (n=14)	5 (0.36)	9 (0.64)	0(0)	19 (0.68)	9 (0.32)
No (n=54)	21 (0.39)	25 (0.46)	8 (0.15)	67 (0.62)	41 (0.38)

Análisis genotipos $\chi^2=7.99$ 10gl p=0.629

Análisis alelos $\chi^2=1.03$ 5gl p=0.959

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre frecuencias de genotipo y las siguientes variables clínicas: edad de inicio del episodio depresivo actual, tiempo de evolución del episodio actual, edad de primer episodio depresivo y número total de episodios depresivos; sin embargo, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ser portador del alelo S y la duración del episodio depresivo actual (F=2.63, p=0.001) (Tabla 9).

TABLA 9. Análisis por ANOVA entre portación de alelos del 5-HTTLPR y las características clínicas en 68 pacientes con TDM.

Característica Clínica	Portador S (n=60) X ±DE	No Portador S (n= 8) X ±DE	F	p
Edad de inicio episodio depresivo actual (años)	33.1 ±12.4	32.9 ±14.1	1.30	0.524
Tiempo evolución episodio depresivo actual (semanas)	304.9 ±950.4	281.3 ±267.3	12.63	0.001
Edad de primer episodio depresivo (años)	22.8 ±11.6	25.8 ±13.3	1.30	0.530
Número de episodios depresivos previos	1.3 ± 1.3	0.9 ±1.4	1.01	0.860
Número total de episodios depresivos	2.3 ±1. 3	1.9 ±1.4	1.01	0.860

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre genotipos y portar el alelo de riesgo con el antecedente de otros episodios depresivos, antecedente de síntomas psicóticos en otros episodios depresivos y el antecedente de episodios depresivos en el postparto.

En la Tabla 11 se observa la presencia de estresores al inicio del episodio depresivo, como se puede ver el 87% de los pacientes que reportaron la presencia de un estresor previo al inicio del episodio depresivo fueron portadores del alelo S. Con respecto a los pacientes que no reportaron la presencia de un estresor, observamos que el 100% portaban el alelo S. El análisis estadístico no mostró asociación estadísticamente significativa.

TABLA 11. Presencia de estresores al inicio del episodio depresivo En pacientes portadores o no del alelo S

Presencia estresor	n	Portador S (n=60)	No Portador S (n=8)
Sí	63	55 (0.87)	8 (0.13)
No	5	5 (1.0)	0 (0)

Prueba de Fisher: $p=0.52$

Discusión

El trastorno depresivo mayor es una enfermedad grave, cada vez más importante debido a su alta prevalencia, y relacionado con consecuencias graves de salud, con un impacto negativo a nivel social. De acuerdo a Belló M. et al (2005) en el *Informe Mundial sobre la Salud* de 2001, se estableció que la prevalencia puntual de depresión en el mundo en los hombres era de 1.9% y de 3.2% en las mujeres; la prevalencia para un periodo de 12 meses fue de 5.8% y 9.5%, respectivamente, y Akiskal et al., reportó que el trastorno depresivo mayor era dos veces más frecuente en el sexo femenino, en nuestro estudio se encontró un mayor porcentaje de mujeres afectadas (78.2%) en la muestra final, siendo más del triple que los hombres afectados, por lo que nuestro estudio mostró también que el TDM fue más frecuente en el sexo femenino como lo ha reportado la literatura. La Asociación Psiquiátrica Mexicana en el 2005 reportó que el trastorno depresivo mayor era más común en individuos jóvenes, desempleados, solteros o separados y con un nivel socioeconómico bajo, reportando una mayor frecuencia entre los 18 y 44 años, con un pico en la incidencia a los 40 años de edad, información que se relaciona a la encontrada en nuestro estudio donde la edad promedio de la muestra final fue de 36.3 ± 11.5 años, encontrándose más frecuentemente en solteros (54.6%); sin embargo en nuestro estudio se reportó una mayor frecuencia de trastorno depresivo mayor en personas con un empleo remunerado (41.8%), dicho hallazgo es de llamar la atención ya que en general la literatura lo asocia al desempleo, sin embargo, la ocupación en el caso de nuestro estudio podría estar ligada al nivel de gravedad del cuadro depresivo, ya que los episodios graves y las comorbilidades distintas a los trastornos de ansiedad fueron criterios de eliminación, lo que podría explicar que los sujetos de estudio tuvieran una mejor funcionalidad.

Serretti et al., 2007 y Gudayol et al., 2010 reportaron que del 30-40% de los pacientes no mostraron una respuesta significativa (>50% de disminución en la puntuación basal de la Escala de Hamilton para la Depresión) a dosis terapéuticas de medicamentos antidepresivos administrados durante 6-8 semanas de tratamiento y del 60-70% fallaron para alcanzar la remisión total (HAM-D <7). El STAR*D mostró que aún con el tratamiento basado en medidas sistematizadas, aproximadamente un tercio de los pacientes alcanzó la remisión total después de un ensayo farmacológico, que sólo dos tercios alcanzaron la remisión después de cuatro ensayos de tratamiento; información que es similar a la encontrada en nuestro estudio donde se encontró que el 60% de los pacientes fueron respondedores y el 32% alcanzó la remisión total. Serretti et al., 2007 reportó que se han realizado varios estudios, donde algunos mostraron una mejor respuesta al tratamiento en los portadores del alelo l en pacientes caucásicos; en cambio, otros estudios en asiáticos mostraron el mismo patrón de asociación genotipo-respuesta reportada en caucásicos, sin embargo, otros reportaron una mejor respuesta en portadores del alelo s del 5-HTTLPR, o ninguna asociación con el 5-HTTLPR, se ha sugerido que los datos contradictorios pudieron haber sido resultado de las muestras pequeñas y las diferencias en la etnia, por lo que la asociación genotipo-respuesta resultó controversial. Porcelli et al., 2011 reportó que en

comparación con la población occidental, portar el alelo largo fue mucho menos frecuente en la población asiática. Gudayol- Ferré et al., 2010 realizó un estudio en población mexicana para estudiar el posible papel de las variables clínicas, el funcionamiento neuropsicológico, y los polimorfismos del 5-HTTLPR, rs25531 y de la COMT Val108/58Met en la predicción de la respuesta a Fluoxetina después de 4 semanas de tratamiento en una muestra de pacientes con TDM (n=64) y ninguna de las variables genéticas estudiadas tuvo un valor predictivo en este modelo. Camarena et al 2001., reportó que la frecuencia de los alelos de esta variante entre los caucásicos y los asiáticos eran diferentes, el alelo S estuvo presente en el 42 % de los caucásicos, 79% en los asiáticos y en la población mexicana fue del 52%. De acuerdo a Zandi et al., 2010 se han reportado en la literatura al menos 119 estudios farmacogenéticos de genes candidatos y de eficacia o tolerabilidad del tratamiento con antidepresivos, la mayoría de estos estudios fueron con ISRS, aproximadamente 65% de los estudios fueron realizados en población caucásica y el resto de los estudios estudiaron mayormente muestras asiáticas, que incluían chinos, japoneses o coreanos, debido a que la etnia pudo haber tenido implicaciones en el metabolismo del fármaco, en la tolerancia y en las frecuencias alélicas en las diferentes poblaciones, decidimos estudiar la respuesta al antidepresivo en pacientes deprimidos mexicanos en relación al gen transportador de serotonina y en nuestro estudio no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre la respuesta a fluoxetina y la frecuencia de genotipos y de alelos, situación que se pudo deber al tamaño pequeño de la muestra (n=55), sin embargo, sí se encontró que los pacientes con trastorno depresivo mayor presentaron una mayor frecuencia del alelo S que el grupo control.

Además, el análisis de las características clínicas mostró una asociación entre la presencia de estresores y el inicio del episodio depresivo; de acuerdo a De Leon et al., 2009, para los *"fármacos hechos a la medida de la estructura genética de un paciente"* se requirió de la consideración de las pruebas de farmacogenómica, de las variables ambientales y personales que influían en la farmacocinética y farmacodinamia de la respuesta farmacológica para cada fármaco; en nuestro estudio se pudo observar que por sí solos los factores genéticos no brindaban información completa acerca de la respuesta al antidepresivo sin embargo, también se pudo observar que hay otros factores como los estresores del medio ambiente que generalmente se asociaban al inicio del episodio en la mayor parte de los episodios, por lo que quizá en interacción con los factores genéticos pudieran relacionarse y ayudarnos a explicar de manera más integral el fenotipo de respuesta. Asimismo, es necesario también el estudio de los factores personales que influyen en el metabolismo del fármaco. Para Serretti et al., 2008, la investigación de las variantes genéticas que influyen en la respuesta debe de tomar en cuenta la posible interacción entre los genes y las condiciones clínicas. Otros factores que pudieron influir en la respuesta son la puntuación de HAM-D basal, la duración de la enfermedad, el número de episodios, la presencia de efectos adversos, la condición médica actual, las características psicóticas, el nivel de tratamientos previos y los trastornos de personalidad. En nuestro estudio no se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre las características clínicas y la frecuencia de genotipos y portadores de alelos, solamente se reportó diferencia estadísticamente significativa con el tiempo de evolución de episodio depresivo actual, ya que fue mayor la duración del episodio depresivo en portadores del alelo S. Estudios recientes demostraron un exceso de síntomas ansiosos relacionados con el alelo-s

del 5-HTTLPR, el cual también se ha asociado a un pronóstico negativo con el tratamiento antidepresivo, hallazgo que se replicó en nuestro estudio donde se encontró que los pacientes con trastorno depresivo mayor portadores de la variante S presentaron una mayor gravedad de los síntomas ansiosos.

De acuerdo a Kato et al., 2010 y Porcelli et al., 2011, no fue posible predecir la presencia de efectos secundarios debido a la amplia variabilidad interindividual, a pesar de que se presentaron de forma muy común (40-90%). Serreti et al., 2007 reportó que los efectos secundarios se presentaron en un promedio del 65%, además de que sugirió la presencia de una base genética relacionada con la tolerabilidad farmacológica. Los porcentajes reportados concuerdan con los arrojados en nuestro estudio, donde el 57% de los sujetos reportaron la presencia de al menos un efecto secundario, siendo el más frecuentemente reportado la náusea/vómito, la cefalea y la xerostomía. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la frecuencia de genotipos y alelos con la presencia de efectos secundarios. En el estudio STAR*D se estudiaron pacientes con depresión mayor sin síntomas psicóticos durante 6 años, encontrando que el 16.3% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a la intolerancia al fármaco. Es importante mencionar que durante el estudio, 3 pacientes (4.4%) fueron eliminados debido a que suspendieron el tratamiento con fluoxetina dada la presencia marcada de efectos secundarios, entre los que reportaron psíquicos (tensión/inquietud), autonómicos (hiper-hidrosis), neurológicos (temblor) y otros (cefalea). Interesantemente, todos los pacientes que suspendieron el medicamento, eran portadores del alelo S, por lo que dicha variante podría asociarse a una menor tolerabilidad al medicamento por la presencia de efectos secundarios más intensos. En un ensayo doble ciego de pacientes ambulatorios adultos mayores portadores del alelo S tratados con Paroxetina se presentaron efectos secundarios más graves y tasas más altas de suspensión en comparación con los homocigotos I/I, mientras que en un subgrupo de Mirtazapina, el alelo-s estuvo asociado con una mejor tolerabilidad y menos suspensiones, del mismo modo, se vio que la presencia del alelo-s identificaba pacientes en riesgo de desarrollar insomnio y agitación con el tratamiento de Fluoxetina (Murphy et al., 2004). Será de suma importancia seguir estudiando la relación entre la presencia de efectos secundarios y los factores genéticos en una muestra de mayor tamaño, ya que el poder predecir la presencia de dichos efectos, basándonos en un conocimiento de las propiedades de los fármacos y del estado clínico del paciente, nos será de gran utilidad para elegir en un futuro el fármaco adecuado y disminuir la probabilidad de suspensión por intolerancia al mismo, lo que trae consigo mayores complicaciones del episodio así como para evitar que se presenten los efectos secundarios.

Conclusiones:

1. No se encontró asociación entre las variantes del polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4 con la respuesta al tratamiento con fluoxetina en pacientes deprimidos mexicanos que presentaban síntomas ansiosos.
2. Los pacientes deprimidos mexicanos presentaron una mayor frecuencia del alelo S que los del grupo control, por lo que el gen SLC6A4 pudiera estar relacionado con el desarrollo del trastorno depresivo mayor.
3. Los pacientes deprimidos mexicanos portadores de la variante alélica S presentaron una mayor gravedad de síntomas ansiosos.
4. Los pacientes deprimidos mexicanos portadores de la variante alélica S presentaron una mayor duración del episodio depresivo actual.
5. La mayor parte de los episodios depresivos se asociaron a la presencia de estresores al inicio del episodio.
6. La respuesta al tratamiento antidepresivo no se explicó únicamente por los factores genéticos debido a que el trastorno depresivo mayor es un fenotipo complejo en el que intervienen además de los factores genéticos, factores medio ambientales y fisiopatológicos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Asociación Estadounidense de Psiquiatría. *DSM-IV-TR Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales Cuarta Edición text rev*; Washington, DC: 2000.
2. Kato M. and Serretti A. *Review and meta-analysis of antidepressant Pharmacogenetic findings in major depressive disorder*. Mol Psychiatry 2010; 15: 473-500.
3. Gudayol E, Herrera I, Camarena B. et al. *The rol of Clinical variables, neuropsychological performance and SLC6A4 and COMT gene polymorphisms on the prediction of early response to fluoxetine in major depressive disorder*. J. Affect. Disord 2010; 1-9.
4. Asociación Psiquiátrica Mexicana. *Manual de Trastornos Mentales Edición 2005*; México: 2005.
5. Serretti A. *Conferencia Magistral: Pharmacogenetics of Antidepressants*. Salud Ment 2007; 30: 1-7.
6. Crisafulli C, Fabbri C, Porcelli S. et al. *Pharmacogenetics of antidepressants*. Front Pharmacol 2011; 2: 1-21.
7. Porcelli S, Drago A, Fabbri Ch. et al. *Pharmacogenetics of antidepressant response*. J Psychiatry Neurosci 2011; 36: 87-113.
8. De Leon J. *Pharmacogenomics: The Promise of Personalized Medicine for CNS Disorders*. Neuropsychopharmacology REVIEWS 2009; 34: 159-172.
9. Philips S, Rae J. et al. *Whole genome amplification of DNA for genotyping Pharmacogenetics candidate genes*. Front Pharmacol 2012; 3: 1-4.
10. Zandi P, Judy J. *The Promise and Reality of Pharmacogenetics in Psychiatry*. Psychiatr Clin N Am 2010; 33: 181-224.
11. Serretti A, Kato M and Kennedy JL. *Pharmacogenetic studies in depression: a proposal for methodologic guidelines*. Pharmacogenomics J 2008; 8: 90-100.
12. Camarena B, Rinetti G, Cruz C, et al. *Association study of the serotonin transporter gene polymorphism in obsessive-compulsive Disorder*. Int J Neuropsychopharmacol 2001; 4: 269-272.
13. Malhotra A, Zhang J and Lencz T. *Pharmacogenetics in psychiatry: translating research into clinical practice*. Mol Psychiatry 2011; 1-10.
14. Gudayol E, Herrera I, Camarena B. et al. *PREDICTION OF REMISION OF DEPRESSION WITH CLINICAL VARIABLES, NEUROPSYCHOLOGICAL PERFORMANCE AND SEROTONINERGIC/DOPAMINERGIC GENE POLYMORPHISMS*. Hum Psychopharmacol 2012; 1-18.
15. Licino J and Wong M-L. *Pharmacogenomics of antidepressants: what is next?* Editorial Mol Psychiatry 2010; 15: 445.
16. Hamilton, M. *A rating scale for depression*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23: 56-62.
17. Gastpar M. *The Hamilton Depression Rating Scale in a WHO collaborative program*. Psychopharmacol Ser 1990; 9: 10-9.
18. Montgomery S. A M, Asberg A. *A new depression scale designed to be sensitive to change*. Br J Psychiatry 1979; 134: 384-389.

19. Susuki A, Aoshima T, Fukasawa T. *A three factor model of the MADRS in major depressive disorder*. *Depress Anxiety* 2005; 21: 95-97.
20. Berlanga C, et al. *Tratamiento farmacológico de las crisis de angustia. Reporte comparativo de la eficacia y seguridad del alprazolam en un estudio controlado*. *Salud Ment* 1991; 14: 1-5.
21. Lara M, et al. *Diferencias entre crisis de angustia y ansiedad generalizada en la escala de Hamilton para Ansiedad*. *Salud Ment* 1988; 11: 7-11.
22. Belló M, et al. *Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en México*. *Salud Pública Mex* 2005; 47: 1:S4-S11.
23. Akiskal H: *Mood Disorders: introduction and overview*. In: Sadock VA. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry; Philadelphia, USA, Lippincott Williams and Wilkins, 2000. P. 1284-1297.
24. Murphy G, et al. *A effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression*. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 1163-1169.
25. Mushtaq A, et al. *Serotonin transporter gene polymorphism and treatment response to serotonin reuptake inhibitor (Escitalopram) in depression: An open pilot study*. *Indian J Psychiatry* 2008; 50: 47-50.
26. Smeraldi E, et al. *Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine*. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 508-511.
27. Zanardi R, et al. *Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of serotonin transporter gene*. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 105-107.
28. Pollock B, et al. *Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine Treatment response in late life depression*. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 587-590.
29. Kim D, et al. *Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response*. *Neuroreport* 2000; 11: 215-219.
30. Zanardi R, et al. *Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression*. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 323-330.
31. Minov C, et al. *Serotonin-2A-receptor and transporter polymorphisms: lack of association in patients with major depression*. *Neurosci Lett* 2001; 303: 119-122.
32. Yoshida K, et al. *Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients*. *Prog neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 383-386.
33. Ito K, et al. *A variable number of tandem repeats in the serotonin transporter gene does not affect the antidepressant response to fluvoxamine* *Psychiatry Res* 2002; 111: 235-239.
34. Takahashi H, et al. *No association between the serotonergic polymorphisms and incidence of nausea induced by fluvoxamine treatment*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 477-481.

35. Yu Y, et al. *Association Study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive Disorders*. Mol Psychiatry 2002; 7: 1115-1119.
36. Joyce P, et al. *Age-dependent antidepressant pharmacogenomics: polymorphisms of the serotonin transporter and G protein beta3 subunit as predictors of response to fluoxetine and nortriptyline*. Int J Neuropsychopharmacol 2003; 6: 339–346.
37. Perlis R, et al. *Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment*. Biol Psychiatry 2003; 54: 879–883.
38. Arias B, et al. *5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts nonremission in major depression patients treated with citalopram in a 12-weeks follow up study*. J Clin Psychopharmacol 2003; 23: 563–567.
39. Durham L, et al. *The serotonin transporter polymorphism, 5HTTLPR, is associated with a faster response time to sertraline in an elderly population with major depressive disorder*. Psychopharmacology (Berl) 2004; 174: 525–529.
40. Serretti A, et al. *Further evidence of a combined effect of SERTPR and TPH on SSRIs response in mood disorders*. Am J Med Genet 2004; 129B: 36–40.
41. Lee M, et al. *Serotonin transporter promoter gene polymorphism and long-term outcome of antidepressant treatment*. Psychiatr Genet 2004; 14: 111–115.
42. Murphy J, et al. *Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression*. Arch Gen Psychiatry 2004; 61: 1163–1169.
43. Yoshida K, et al. *Prediction of antidepressant response to milnacipran by norepinephrine transporter gene polymorphisms*. Am J Psychiatry 2004; 161: 1575–1580.
44. Peters E, et al. *Investigation of serotonin-related genes in antidepressant response*. Mol Psychiatry 2004; 9: 879–889.
45. Kraft J, et al. *Sequence analysis of the serotonin transporter and associations with antidepressant response*. Biol Psychiatry 2005; 58: 374–381.
46. Kato M, et al. *Controlled clinical comparison of paroxetine and fluvoxamine considering the serotonin transporter promoter polymorphism*. Int Clin Psychopharmacol 2005; 20: 151–156.
47. Smeraldi E, et al. *Serotonin transporter gene-linked polymorphic region: possible pharmacogenetic implications of rare variants*. Psychiatr Genet 2006; 16: 153–158.
48. Hong C, et al. *Response to fluoxetine and serotonin 1A receptor (C-1019G) polymorphism in Taiwan Chinese major depressive disorder*. Pharmacogenomics J 2006; 6: 27–33.
49. Kato M, et al. *Effects of the serotonin Type 2A, 3A and 3B receptor and the serotonin transporter genes on paroxetine and fluvoxamine efficacy and adverse drug reactions in depressed Japanese patients*. Neuropsychobiology 2006; 53: 186–195.
50. Kirchheiner J, et al. *A 40-basepair VNTR polymorphism in the dopamine transporter (DAT1) gene and the rapid response to antidepressant treatment*. Pharmacogenomics J 2006.
51. Kim H, et al. *Monoamine transporter gene polymorphisms and antidepressant response in Koreans with late-life depression*. JAMA 2006; 296: 1609–1618.

52. Popp J, et al. *Serotonin transporter polymorphisms and side effects in antidepressant therapy—a pilot study*. *Pharmacogenomics* 2006; 7: 159–166.
53. Ng C, et al. *Serotonin transporter polymorphisms and clinical response to sertraline across ethnicities*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 953–957.
54. Hu X, et al. *Association between a functional serotonin transporter promoter polymorphism and citalopram treatment in adult outpatients with major depression*. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 783–792.
55. Bozina N, et al. *Association study of paroxetine therapeutic response with SERT gene polymorphisms in patients with major depressive disorder*. *World J Biol Psychiatry* 2007; 1–8.
56. Kang R, et al. *Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and mirtazapine antidepressant response in major depressive disorder*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 1317–1321.
57. Smits K, et al. *Serotonin transporter polymorphisms and the occurrence of adverse events during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors*. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 137–143.
58. Kronenberg S, et al. *Serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and citalopram effectiveness and side effects in children with depression and/or anxiety disorders*. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17: 741–750.
59. Wilkie M, et al. *Polymorphisms in the SLC6A4 and HTR2A genes influence treatment outcome following antidepressant therapy*. *Pharmacogenomics J* 2008; e-pub ahead of print.
60. Tanaka M, et al. *Genetic polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene and paroxetine-induced nausea*. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 261–267.
61. Mrazek D, et al. *SLC6A4 variation and citalopram response*. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009; 150 B: 341–51.
62. Yoshimura R, et al. *Rapid response to paroxetine is associated with plasma paroxetine levels at 4 but not 8 weeks of treatment, and is independent of serotonin transporter promoter polymorphism in Japanese depressed patients*. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24: 489–94.
63. Gressier F, et al. *5-HTTLPR modulates antidepressant efficacy in depressed women*. *Psychiatr Genet* 2009; 19: 195–200.
64. Min W, et al. *Monoamine transporter gene polymorphisms affect susceptibility to depression and predict antidepressant response*. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 205: 409–17.
65. Huezo-Diaz P, et al. *Moderation of antidepressant response by the serotonin transporter gene*. *Br J Psychiatry* 2009; 195: 30–8.
66. Capozzo M, et al. *Serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and response to citalopram in terminally ill cancer patients: report of twenty-one cases*. *Tumori* 2009; 95: 479–83.

67. Maron E, et al. *Serotonin transporter promoter region polymorphisms do not influence treatment response to escitalopram in patients with major depression.* Eur Neuropsychopharmacol 2009; 19: 451-6.
68. Wilkie M, et al. *Polymorphisms in the SLC6A4 and HTR2A genes influence treatment outcome following antidepressant therapy.* Pharmacogenomics J 2009; 9: 61-70.
69. Benedetti F, et al. *Lithium overcomes the influence of 5-HTTLPR gene polymorphism on antidepressant response to sleep deprivation.* J Clin Psychopharmacol 2008; 28: 249-51.
70. Bozina N, et al. *Association study of paroxetine therapeutic response with SERT gene polymorphisms in patients with major depressive disorder.* World J Biol Psychiatry 2008; 9: 190-7.
71. Dogan O, et al. *Serotonin transporter gene polymorphisms and sertraline response in major depression patients.* Genet Test 2008; 12: 225-31.
72. Ferreira A, et al. *The role of 5-HTTLPR polymorphism in antidepressant-associated mania in bipolar disorder.* J Affect Disord 2009; 112: 267-72.
73. Oberlander T, et al. *Infant serotonin transporter (SLC6A4) promoter genotype is associated with adverse neonatal outcomes after prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitor medications.* Mol Psychiatry 2008; 13: 65-73.
74. Lotrich F, et al. *Serotonin transporter genotype interacts with paroxetine plasma levels to influence depression treatment response in geriatric patients.* J Psychiatry Neurosci 2008; 33: 123-30.
75. Schillani G, et al. *5-HTTLPR polymorphism of serotonin transporter and effects of sertraline in terminally ill cancer patients: report of eleven cases.* Tumori 2008; 94: 563-7.
76. Smits K, et al. *Serotonin transporter polymorphisms and the occurrence of adverse events during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors.* Int Clin Psychopharmacol 2007; 22: 137-43.
77. Stamm T, et al. *Serotonin transporter gene and response to lithium augmentation in depression.* Psychiatr Genet 2008; 18: 92-7.
78. Tanaka M, et al. *Genetic polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene and paroxetine-induced nausea.* Int J Neuropsychopharmacol 2008; 11: 261-7.
79. Kang R, et al. *Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and mirtazapine antidepressant response in major depressive disorder.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007; 31: 1317-21.
80. Kirchheiner J, et al. *A 40-basepair VNTR polymorphism in the dopamine transporter (DAT1) gene and the rapid response to antidepressant treatment.* Pharmacogenomics J 2007; 7: 48-55.
81. Kronenberg S, et al. *Serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and citalopram effectiveness and side effects in children with depression and/or anxiety disorders.* J Child Adolesc Psychopharmacol 2007; 17: 741-50.
82. Hu X, et al. *Association between a functional serotonin transporter promoter polymorphism and citalopram treatment in adult outpatients with major depression.* Arch Gen Psychiatry 2007; 64: 783-92.

83. Kim H, et al. *Monoamine transporter gene polymorphisms and antidepressant response in Koreans with late-life depression*. JAMA 2006; 296: 1609-18.
84. Masoliver E, et al. *Serotonin transporter linked promoter (polymorphism) in the serotonin transporter gene may be associated with antidepressant-induced mania in bipolar disorder*. Psychiatr Genet 2006; 16: 25-9.
85. Ng C, et al. *Serotonin transporter polymorphisms and clinical response to sertraline across ethnicities*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006; 30: 953-7.
86. Smeraldi E, et al. *Serotonin transporter gene linked polymorphic region: possible pharmacogenetic implications of rare variants*. Psychiatr Genet 2006; 16: 153-8.
87. Popp J, et al. *Serotonin transporter polymorphisms and side effects in antidepressant therapy — a pilot study*. Pharmacogenomics 2006 ;7: 159-66.
88. Hong C, et al. *Response to fluoxetine and serotonin 1A receptor (C-1019G) polymorphism in Taiwan Chinese major depressive disorder*. Pharmacogenomics J 2006; 6: 27-33.
89. Kato M, et al. *Effects of the serotonin type 2A, 3A and 3B receptor and the serotonin transporter genes on paroxetine and fluvoxamine efficacy and adverse drug reactions in depressed Japanese patients*. Neuropsychobiology 2006; 53: 186-95.
90. Kraft J, et al. *Sequence analysis of the serotonin transporter and associations with antidepressant response*. Biol Psychiatry 2005; 58: 374-81.
91. Kato M, et al. *Controlled clinical comparison of paroxetine and fluvoxamine considering the serotonin transporter promoter polymorphism*. Int Clin Psychopharmacol 2005; 20: 151-6.
92. Arias B, et al. *Evidence for a combined genetic effect of the 5-HT1A receptor and serotonin transporter genes in the clinical outcome of major depressive patients treated with citalopram*. J Psychopharmacol 2005; 19: 166-72.
93. Serretti A, et al. *Pharmacogenetics of selective serotonin reuptake inhibitor response: a 6-month follow-up*. Pharmacogenetics 2004; 14: 607-13.
94. Yoshida K, et al. *Prediction of antidepressant response to milnacipran by norepinephrine transporter gene polymorphisms*. Am J Psychiatry 2004; 161: 1575-80.
95. Serretti A, et al. *Further evidence of a combined effect of SERTPR and TPH on SSRIs response in mood disorders*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2004; 129B: 36-40.
96. Mossner R, et al. *Aberrant accumulation of serotonin in dopaminergic neurons*. Neurosci Lett 2006; 401: 49-54.
97. Lee M, et al. *Serotonin transporter promoter gene polymorphism and long-term outcome of antidepressant treatment*. Psychiatr Genet 2004; 14: 111-5.
98. Peters E, et al. *Investigation of serotonin related genes in antidepressant response*. Mol Psychiatry 2004; 9:879-89.
99. Murphy G et al. *Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression*. Arch Gen Psychiatry 2004; 61: 1163-9.
100. Durham L, et al. *The serotonin transporter polymorphism, 5HTTLPR, is associated with a faster response time to sertraline in an elderly population with major depressive disorder*. Psychopharmacology (Berl) 2004; 174: 525-9.

101. Arias B, et al. *5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts non-remission in major depression patients treated with citalopram in a 12-weeks follow up study.* J Clin Psychopharmacol 2003; 23: 563-7.
102. Joyce P, et al. *Age-dependent antidepressant pharmacogenomics: polymorphisms of the serotonin transporter and G protein beta3 subunit as predictors of response to fluoxetine and nortriptyline.* Int J Neuropsychopharmacol 2003; 6: 339-46.
103. Perlis R, et al. *Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment.* Biol Psychiatry 2003; 54: 879-83.
104. Rousseva A, et al. *Antidepressant induced mania, rapid cycling and the serotonin transporter gene polymorphism.* Pharmacogenomics J 2003; 3: 101-4.
105. Takahashi H, et al. *No association between the serotonergic polymorphisms and incidence of nausea induced by fluvoxamine treatment.* Eur Neuropsychopharmacol 2002; 12: 477-81.
106. Yu Y, et al. *Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders.* Mol Psychiatry 2002; 7: 1115-9.
107. Rausch J, et al. *Initial conditions of serotonin transporter kinetics and genotype: influence on ssri treatment trial outcome.* Biol Psychiatry 2002; 51: 723-32.
108. Ito K, et al. *A variable number of tandem repeats in the serotonin transporter gene does not affect the antidepressant response to fluvoxamine.* Psychiatry Res 2002; 111: 2359.
109. Yoshida K, et al. *Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients.* Prog Neuro psychopharmacol Biol Psychiatry 2002; 26: 383-6.
110. Zanardi R, et al. *Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression.* Biol Psychiatry 2001; 50: 323-30.
111. Arias B, et al. *Genetic variability in the promoter region of the serotonin transporter gene is associated with clinical remission of major depression after long term treatment with citalopram.* World J Biol Psychiatry 2001; 2(suppl 1):95.
112. Mundo E, et al. *The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder.* Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 539-44.
113. Minov C, et al. *Serotonin-2A-receptor and transporter polymorphisms: lack of association in patients with major depression.* Neurosci Lett 2001; 303: 119-22.
114. Serretti A, et al. *Influence of tryptophan hydroxylase and serotonin transporter genes on fluvoxamine antidepressant activity.* Mol Psychiatry 2001; 6: 586-92.
115. Zanardi R, et al. *Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of serotonin transporter gene.* J Clin Psychopharmacol 2000; 20: 105-7.
116. Pollock B, et al. *Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression.* Neuropsychopharmacology 2000; 23: 587-90.

117. Kim D, et al. *Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response*. Neuroreport 2000; 11: 215-9.
118. Smeraldi E, et al. *Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine*. Mol Psychiatry 1998; 3: 508-11.

ANEXOS:

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación:

Estudio farmacogenético del gen del transportador de serotonina 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 si una de las variantes del polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4 pudiera 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. 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 5 ml (aproximadamente una cucharada sopera) por medio de un piquete en mi antebrazo, la cual contiene células de donde extraerán mi ADN. Además se me realizarán dos valoraciones, la primera antes de iniciar el tratamiento con

fluoxetina y la segunda ocho semanas después. En estas entrevistas se me aplicaran algunos cuestionarios, para determinar la respuesta al tratamiento con fluoxetina.

¿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 dos citas que incluye el protocolo no tendrán costo para mí. 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 responsable de este estudio: Dra. Consuelo Bernarda Martínez Medina al tel. 5521978691.

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.

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