



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL.**

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO SIGLO XXI.**

TÍTULO

**QUE PRESENTA EL DOCTOR HUGO SEACATL AGUILAR TALAMANTES
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA**

**El papel de BDNF en el desarrollo de la depresión
en pacientes con Esclerosis Múltiple. Estudio
piloto.**

R - 2015 - 3601 - 190

ASESOR:

DRA. PAOLA GARCÍA DE LA TORRE.

INVESTIGADOR ASOCIADO:

DRA. IRMA CORLAY NORIEGA.

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2017.



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.



DRA. DIANA GRACIELA MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ" UMAE
CMNSXXI

DRA. IRMA SEUYEN CORLAY NORIEGA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ" UMAE CMNSXXI.

DRA. PAOLA GARCÍA DE LA TORRE.
INVESTIGADORA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
UIM ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS CMN SXXI.

MÉXICO
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



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

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 06/10/2015

DRA. PAOLA GARCÍA DE LA TORRE

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

El papel de BDNF en el desarrollo de la depresión en pacientes con Esclerosis Múltiple

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3601-190

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS:

Comienzo con agradecerle a mi mamá, esperando que al ser la primera pueda compensar el que nunca tendré palabras suficientes para agradecerle, con su comprensión y confianza me ha hecho creer en mí. A mi padre, con su carácter fue el mayor ejemplo de humanidad y esfuerzo que pude haber tenido. Mis hermanas, de quienes nunca terminare de aprender y entender su facilidad para sonreír. A mi novia que me enamora de la vida. Mis maestros quienes han tenido la difícil tarea de enseñarme e inspirarme a ser competitivo. Y a mis compañeros y amigos, de quienes me siento orgulloso de decir que han sido forjados como Psiquiatras mexicanos de calidad.

DEDICATORIA:

A mi madre Socorro, y hermanas Youali y Eleonora.

INDICE.

1. RESUMEN.....	7
2. INTRODUCCION.....	8
3. MARCO TEORICO.....	9
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	28
5. HIPOTESIS.....	28
6. JUSTIFICACION.....	28
7. OBJETIVOS.....	29
8. MATERIAL Y METODOS.....	29
9. ASPECTOS ETICOS.....	37
10. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	37
11. ANALISIS DE RESULTADOS.....	38
12. DISCUSION.....	46
13. CONCLUSIONES.....	49
14. REFERENCIAS.....	50
15. ANEXOS.....	53

1.- DATOS DEL ALUMNO.	
APELLIDO PATERNO:	AGUILAR.
APELLIDO MATERNO:	TALAMANTES.
NOMBRES:	HUGO SEACATL.
TELEFONO:	5518144691
UNIVERSIDAD:	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO.
FACULTAD:	FACULTAD DE MEDICINA.
CARRERA:	CURSO DE ESPECIALIZACION EN PSIQUIATRIA.
NUMERO DE CUENTA:	304133486
2.- DATOS DE LOS ASESORES.	
APELLIDO PATERNO:	GARCÍA.
APELLIDO MATERNO:	DE LA TORRE.
NOMBRE:	PAOLA.
APELLIDO PATERNO:	IRMA SEUYEN
APELLIDO MATERNO:	CORLAY
NOMBRES:	NORIEGA
3.- DATOS DE LA TESIS.	
TITULO	EL PAPEL DE BDNF EN EL DESARROLLO DE LA DEPRESIÓN EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE. ESTUDIO PILOTO.
AÑO	2016
REGISTRO	R – 2015 – 3601 – 190

RESUMEN

Título: El papel de BDNF en el desarrollo de la depresión en pacientes con Esclerosis Múltiple. Estudio piloto.

Antecedentes: La depresión y la ansiedad tienen un grave impacto en las personas con Esclerosis Múltiple (EM) siendo las principales comorbilidades de esta entidad, y se asocia a una reducción en la calidad de vida. Los factores de crecimiento neuronal como BDNF podrían ayudarnos a entender dicha comorbilidad.

Objetivos: Medir la diferencia en los niveles séricos de BDNF en población con Esclerosis Múltiple con y sin depresión.

Material y métodos: Se remitieron los pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión por parte del Servicio de Neurología al Servicio de Psiquiatría, ambos del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Los pacientes fueron diagnosticados de acuerdo al criterio de McDonald 2010.

Se aplicó el Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II) y la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria para evaluar el malestar emocional de los pacientes. Se determinaron los niveles de BDNF en sangre mediante Western Blot.

Recursos e infraestructura: Este protocolo concursó en la convocatoria para obtención de recursos del IMSS. La factibilidad de realizar este proyecto fue del cien por ciento. La UMAE contó con el material necesario para enseñar al estudiante a realizar el Western Blot, además de los consultorios necesarios, incluyendo la posibilidad de tratamiento farmacológico.

Experiencia del grupo: Todos los participantes tienen experiencia en su área del conocimiento y cuentan con publicaciones relacionadas al tema.

Tiempo a desarrollarse: 2 años.

Resultados: La diferencia de medias en los valores séricos de BDNF medidos mediante Western Blot, en la población con Esclerosis Múltiple Remitente – Recurrente con y sin Trastorno Depresivo Mayor mostró una significancia bilateral de $p = 0.18$ con un IC del 95%: $-0.2695 - 0.334802$. El IC del 95% para la razón de la varianza fue de $0.1911 - 4.758$.

Conclusiones: Con una muestra de 16 pacientes, la probabilidad de encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre los valores séricos de BDNF en paciente con y sin TDM que padecen EM es del 82%. Así mismo, la varianza entre individuos y en relación a la media se mantiene constante mientras se encuentran en fase de remisión y en tratamiento con acetato de glatiramer, a pesar de los años de diagnóstico, la presencia de TDM o el nivel de discapacidad medido con la EDSS. Se requiere reproducir este estudio con una población que represente una diferencia estadísticamente significativa y segura para poder establecer riesgos a partir de la misma.

INTRODUCCIÓN

Cuando la población general piensa en el Trastorno Depresivo Mayor (TDM) se considera que su expresión clínica se debe a factores ambientales y que su significado se limita a una desadaptación social, lo cual se respalda con los criterios establecidos para realizar el diagnóstico. Esto es esperable dado que las funciones mentales hasta el momento solo son valorables a través del entrenamiento clínico especializado. Las herramientas validadas en nuestro país para la valoración objetiva han sido pobremente desarrolladas, y cuando ésta se hace, a nivel mundial, muestra inconsistencias. Para compensar dicho problema, las herramientas clinimétricas de neuropsicología se vuelven complejas, de un tiempo prolongado y con un entrenamiento especializado para su aplicación, lo que hace difícil su implementación en la clínica Psiquiátrica y de Medicina General habitual.

Se ha investigado ampliamente cómo la presencia del TDM se asocia a variables biológicas, en las que predomina la inflamación. Por desgracia, estos son fácilmente modificables por una amplia gama de variables. A este respecto, el Factor Neurotrópico Derivado del Cerebro (BDNF) ha ido ganando importancia dada su significancia neurobiológica en sinaptogénesis, supervivencia neuronal y de la glia, siendo una molécula investigada en enfermedades como la esclerosis múltiple, trastornos neuroinflamatorios, crónicos y neurodegenerativos; entidades que también se han asociado a una mayor prevalencia de TDM cuando se les ha comparado con la población general. Entre ellas destaca la esclerosis múltiple (EM), en donde el proceso neuroinflamatorio y desmielinizante está directamente relacionado con su historia natural, y que llega a presentar una de las comorbilidades más amplias y significativas con TDM.

El siguiente estudio tuvo como finalidad poner a prueba si en una población, biológica y ambientalmente en riesgo para presentar TDM, hay relación con la concentración sérica de BDNF.

MARCO TEÓRICO

La Esclerosis Múltiple (EM) es un trastorno autoinmune que afecta principalmente a los adultos jóvenes y se caracteriza por la destrucción de la mielina en el sistema nervioso central (SNC) posterior a la triada de inflamación, desmielinización y gliosis (tejido cicatrizal). Su evolución incluye recidivas-remisiones o ser progresiva. Las lesiones suelen ocurrir en diferentes instantes y en distintas localizaciones del SNC, y las manifestaciones de la enfermedad varían de un cuadro benigno a uno de afección incapacitante y evolución rápida que obliga a hacer profundos ajustes en el modo de vida del paciente (1)(2).

1. Epidemiología de la Esclerosis Múltiple.

En una revisión hecha en el 2014 por Melcon y cols. (3) de las publicaciones a nivel mundial referentes a la epidemiología de la EM, se encontró una incidencia de 5.2 (rango; 0.5-20.6) por 100,000 personas/año, y una prevalencia de 112 (rango: 5.2-335) por 100,000 personas. La incidencia y prevalencias más altas se han publicado en Estados Unidos de América (6.5/100,000 p/año y 126.0/100,000 respectivamente), seguido de los países del continente Europeo. Globalmente, la media de duración de la enfermedad es de 20.2 años (rango: 7.6-36.2). La mayor media de años de enfermedad fue en el noroeste de Europa, seguido de Estados Unidos de América, norte, sur-este y sur de Europa, y Australia.

En América Latina y el Caribe se reporta una prevalencia homogénea. Consideraron la distribución de EM en dos regiones: 1) Entre los trópicos (Trópico de cáncer 23.5°N y el Trópico de Capricornio 23.5°S y, 2) el Sur, comprendiendo la mayor parte de los países de Sur América. La prevalencia más alta publicada fue en San Pedro Garza García, Nuevo León, México (30/100,000) (3).

En cuanto a la literatura publicada recientemente a nivel nacional, se estima que la prevalencia de EM en Latinoamérica es de 2-13/100,000, siendo en México de 12-15/100,000 habitantes (4). En un estudio realizado en 2003 por Velázquez y cols, se estimó que el 99.1% era de raza mestiza, con una edad promedio de 37 +/- 9 años, el 69.7% mujeres y 30.3% hombres. El 95% era de padres Mexicanos y no se encontró ningún caso en indígenas (5).

Sobre las comorbilidades en pacientes diagnosticados con EM, Ann Marrie y cols. publicaron en el 2015 una revisión sistematizada de la incidencia y prevalencia de las comorbilidades (tuvieran o no relación con el Sistema Nervioso Central). Al realizar una comparación con la población general, se sugiere que los meningiomas, los cánceres del sistema urinario, la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome de intestino irritable, la epilepsia, la depresión, la ansiedad, el trastorno bipolar, las cataratas tempranas y el síndrome de piernas inquietas son más comunes en los pacientes con EM que en la población general. En cuanto a la prevalencia, sobre la base de meta-análisis, las comorbilidades más publicadas han sido la depresión (23.7; 17.4-30), la ansiedad (21.9; 8.76-35), la hipertensión (18.9; 13.9-23.2), la hiperlipidemia (10.9; 5.6-16.1) y la enfermedad pulmonar crónica (10.0; 0-20.9). (6).

La comorbilidad de índole psiquiátrico ha sido de particular interés y relevancia en los pacientes con diagnóstico de EM. En una revisión de la literatura hecha nuevamente por Ann Marrie y cols., sobre la prevalencia e incidencia de dichas entidades, se identificó a los pacientes mediante cuestionarios validados y no validados (80, 67.8%), entrevista de diagnóstico (16, 13.5%), datos administrativos (14, 11.9%) y registros médicos o bases de datos clínicos (4, 3.4%). Los resultados fueron de ansiedad de 21.9% (IC del 95%: 8.76-35.0%), 14.8% para abuso de alcohol, del 5.83% para el trastorno bipolar, el 23.7% (IC del 95%: 17.4%-30.0%) para depresión, del 2.5% para el abuso de sustancias, y el 4.3% (IC del 95%: 0%-10.3%) para la psicosis (7).

En cuanto a la ansiedad, los síntomas de ansiedad fueron calificados con múltiples escalas, la más utilizada fue la Escala de Depresión y Ansiedad Hospitalaria (HADS). Para realizar el diagnóstico se utilizaron los criterios diagnósticos mediante una entrevista estructurada, registros de opinión o los diagnósticos referidos. Es por este motivo que la prevalencia de Ansiedad como síntoma o como trastorno es heterogénea, y difícil de precisar. (7)

Con respecto a la depresión, 2 estudios informaron la incidencia y 71 la prevalencia, variando de 4.0% en un año, al 34.7% durante un periodo de 5 años. Sin embargo el método diagnóstico difirió significativamente en ambos. En cuanto a la prevalencia en base a una entrevista estructurada u otros diferentes a los cuestionarios, la prevalencia varió del 3.8% al 68.4%, centrándose en la depresión de por vida. (7)

Los estudios que utilizaron cuestionarios, la prevalencia de depresión vario de 6.94% a 70.1%. Los cuestionarios más empleados fueron, en primer lugar, el Inventario de Depresión de Beck, seguido de la HADS y la Escala de Depresión para Centro de Estudios Epidemiológicos. A pesar del rendimiento adecuado, los falsos positivos han sido la preocupación potencial de estos estudios. (7)

Con dicha evidencia, y debido a la naturaleza compleja y subjetiva de la Depresión y Ansiedad, se puede apreciar que la presencia o ausencia de dichas entidades son reflejo de varios factores. En primer lugar, en la población general, existen relaciones bidireccionales entre la depresión, la ansiedad y la función inmune. La Depresión, por ejemplo, puede ocurrir en respuesta a cambios inmunológicos e inflamatorios. En segundo lugar, las anomalías estructurales del cerebro, así como su atrofia, se han asociado a la depresión en pacientes con EM. En tercer lugar, la depresión o la ansiedad pueden constituir una respuesta general a la enfermedad crónica. En cuarto lugar los corticoesteroides pueden causar depresión transitoria, manía o psicosis, mientras que los ensayos con interferón beta han observado comorbilidad con depresión. Por último, los factores de riesgo psicosociales e individuales también juegan un papel en la génesis de la depresión. (7)

2. Esclerosis Múltiple y Depresión.

La depresión y la ansiedad tienen un grave impacto en las personas con EM y se asocian a una reducción en la calidad de vida. A pesar de ello, el acceso al tratamiento es limitado debido a la falta de medidas de detección válidas para identificar a las personas con EM que pueden tener depresión o ansiedad y que requieren de una evaluación adicional (8).

2.1. *Trastorno Depresivo Mayor.*

Las características esenciales de un episodio depresivo mayor son: un periodo de al menos dos semanas con 5 ó más de los síntomas clásicos de depresión, de los cuales, al menos uno debe ser tristeza o pérdida del placer o interés. Entre los otros síntomas se encuentran: pérdida o ganancia de peso y/o aumento o pérdida del apetito, insomnio o hipersomnias, agitación o retraso psicomotor, fatiga o pérdida de energía, sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada, disminución de la capacidad de pensar o concentrarse o tomar decisiones y pensamientos de muerte recurrentes, ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo. Entre estos síntomas se especifica que éstos no pueden atribuirse a otra afección médica, mencionado nuevamente en el criterio C en donde se refiere que el episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica. A pesar de ello, especifica que la respuesta a una pérdida significativa (por ejemplo, duelo, ruina económica, pérdidas debidas a una catástrofe natural, una discapacidad o enfermedad grave) podría manifestar síntomas similares por lo que, a pesar de considerarse como parte del proceso adaptativo, debe pensarse en la presencia de un episodio depresivo mayor además de la respuesta normal a una pérdida significativa (9).

En la práctica habitual, el constructo de esta entidad se realiza de manera categórica tras una entrevista semiestructurada que involucra los síntomas mencionados, la historia natural de la enfermedad, los factores de riesgo (ambientales, genéticos, médicos, farmacológicos, psicobiográficos, etc.) que pudieran dar origen a la enfermedad y su congruencia con el examen mental, lo que significa que el diagnóstico es puramente clínico. Entre las herramientas desarrolladas para la evaluación objetiva y reproducibilidad diagnóstica del TDM, el Inventario de Depresión de Beck ha demostrado tener ventajas conceptuales y operacionales para dicho fin, además de contar con validación en población de la Ciudad de México. Dicha escala tiene la característica de evaluar las actitudes negativas hacia sí mismo, el deterioro del rendimiento y las alteraciones somáticas, así como el de discriminar entre distintos subsíndromes depresivos. El Inventario de Depresión de Beck se estandarizó en 81

personas del Instituto Mexicano de Psiquiatría, se encontró una consistencia interna con un alfa de Cronbach de 0.87, mientras que la capacidad discriminativa de los reactivos resulto significativa en todos ellos. Finalmente se obtuvieron las normas mexicanas del IDB para cada submuestra mediante el procedimiento de rango percentilar encontrando un nivel mínimo de depresión con un puntaje total de 0-9 y un rango percentilar de 4-61, depresión leve de 10-16 y un rango de 66-81, depresión moderada de 17-29 con rango de 83-96, y una depresión severa de 30-63 con un rango de 97-99 (todos estos en población general). Esto quiere decir que la escala se reconstruyo y conceptualizo de manera adecuada en la población mexicana de tal manera que cada uno de sus ítems es congruente con el resto, y a la vez es comprendida de manera lo suficientemente similar entre las distintas personas, aceptándose así que, en una población diagnosticada previamente con TDM, la escala es congruente con el constructo realizado de la población mexicana, en la entrevista psiquiátrica, y no solo con un listado de síntomas (10).

Como uno de los elementos constituyentes de la EM, las anomalías en la sustancia blanca (SB) también son parte de la patogénesis en el TDM. Las imágenes por tensor de difusión (ITD) obtenidas por Resonancia Magnética (RM) ayudan a estudiar la orientación e integridad de los tractos en la SB *in vivo*. Las medidas cuantitativas basadas en ITD, tales como la anisotropía fraccional (AF), representa la mielina intacta y axonal, siendo un marcador de los cambios microestructurales en la SB. Se han observado niveles bajos de Anisotropia Fraccional (AF) en los tractos de los pacientes con TDM (Trastorno Depresivo Mayor), principalmente en los lóbulos frontal, temporal, parietal y cerebelo. Los fascículos implicados son el fascículo longitudinal inferior derecho, el fascículo fronto-occipital inferior derecho, la radiación talamica posterior derecha y las fibras interhemisféricas a través de la rodilla y el cuerpo calloso. La extensión de las anomalías en la SB podría estar asociados con las características clínicas, de hecho, la gravedad de la enfermedad y los resultados de tratamientos más pobres se han asociado con daño en la SB, lo que indica que los pacientes con una mayor carga para la enfermedad son más propensos a tener daño microestructural (11).

Por su parte, una de las principales causas de TDM es la hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenales (HHS) con incremento persistente de los niveles de

glucocorticoides (12). Amplia evidencia ha demostrado la intervención de los glucocorticoides en la regulación de la neurotransmisión y plasticidad sináptica, por lo que niveles anormalmente elevados los hace un factor de riesgo para TDM (13). Cuando consideramos el diagnóstico de TDM debemos pensar en la relación que tiene con las citosinas pro-inflamatorias como TNF- α e interleucina-6 los cuales modifican el eje HHS, producen cambios inflamatorios como daño oxidativo y reducción de los niveles de BDNF (14) (15). En relación a BDNF, un meta-análisis de estudios clínicos indican que los bajos niveles séricos de BDNF en los pacientes con TDM se incrementan tras el tratamiento farmacológico antidepresivo después de 6 a 8 semanas en los pacientes que respondieron clínicamente (16).

En el caso de la fluoxetina, no solo se ha observado que aumenta los niveles de serotonina a nivel de los núcleos del rafe, además lo hace en la corteza frontal, cuerpo estriado, diencéfalo e hipocampo, efecto que es favorecido por su agonismo por el autoreceptor 5-HT_{1A} a nivel de los núcleos del rafe que facilitan la presencia de serotonina en estas áreas. Aunado a esto, la fluoxetina tiene la capacidad de bloquear a los receptores 5-HT_{2C} en el área tegmental ventral y en el *nucleus coeruleus* provocando la liberación de dopamina y noradrenalina respectivamente. A pesar de ello, el efecto terapéutico a largo plazo no es debido al aumento de los niveles séricos de serotonina, pues estos regresan a la normalidad una vez suspendido el tratamiento, lo que no pasa con el efecto terapéutico (17).

Por lo tanto, podemos entonces decir que la fluoxetina puede dividir sus efectos a corto y largo plazo, los primeros en referencia al aumento de los niveles cerebrales de serotonina y el segundo está dirigido a crear cambios neuronales suficientes y perdurables para proteger al individuo de próximas recaídas. En esta aspecto, el efecto de la fluoxetina sobre la transcripción de BDNF tiene un efecto bifásico, primero induciendo una disminución de sus niveles séricos 4 horas después de suspender el tratamiento crónico y aumentando nuevamente 24 horas después de haber suspendido el tratamiento. En adición a esto, el tratamiento a largo plazo con fluoxetina aumenta los niveles de AMPc relacionado con proteínas de unión a nivel hipocampal y aumento en la transcripción de genes para la creación de moléculas involucradas en la plasticidad neuronal, como son BDNF o TrkB. Aunque BDNF es el factor neurotrófico más estudiado,

también se sabe que aumenta los factores de crecimiento vascular endotelial y de crecimiento fibroblástico tipo 2 a nivel de la zona subgranular del hipocampo, todo esto favorece la neurogénesis y la supervivencia de las neuronas granulares recién nacidas así como la neuroplasticidad y la adaptación celular (17).

2.2. *Esclerosis Múltiple.*

La susceptibilidad a la esclerosis múltiple es poligenética y cada gen contribuye con una cantidad relativamente pequeña al riesgo general. El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en el cromosoma 6 es la región de susceptibilidad más potente para la EM en el genoma. Los estudios de mapeo fino implican sobre todo a la región de clase II del CMH (que codifica las moléculas del HLA que participan en la presentación de antígenos peptídicos a las células T) y en específico al alelo DR2. (1)(2)

Las lesiones agudas se caracterizan por ser placas de 1 a 2 mm hasta varios centímetros, periventriculares inflamatorias, predominantemente linfocitos T y macrófagos, que también infiltran la sustancia blanca circundante. En los sitios de la inflamación queda interrumpida la barrera hematoencefálica conservando la integridad de los vasos. En más de la mitad de los enfermos, los anticuerpos específicos de mielina estimulan la desmielinización y activan a los macrófagos y a las células de la microglía que fagocitan los restos de mielina. Los oligodendrocitos supervivientes o los que se diferencian a partir de los neuroblastos pueden remielinizar parcialmente a los axones “desnudos” y así producir las llamadas placas de sombra. En muchas lesiones, existen precursores de oligodendrocitos en grandes cantidades, pero fracasa la remielinización. Aunque la conservación relativa de los axones es típica de la esclerosis múltiple, puede ocurrir destrucción axonal total o parcial, en especial en lesiones con proceso inflamatorio importante. La pérdida axonal es el principal factor para la incapacidad neurológica irreversible en la EM. (1) (18).

El fenómeno de desmielinización a menudo origina un bloqueo de conducción temporal, antes de que los conductos del sodio tengan la oportunidad de redistribuirse en el axón “desnudo” (sin mielina). Al final, la redistribución permite la propagación continua de

potenciales de acción nerviosos en todo el segmento desmielinizado. Ocurre lenificación de la conducción cuando los segmentos desmielinizados permiten solo la propagación continua de impulsos nerviosos (conducción lenta) (1).

La desmielinización puede producir un menor apoyo trófico para los axones, redistribución de los conductos iónicos y desestabilización de los potenciales de acción de membrana. Los axones se pueden adaptar al inicio, pero finalmente ocurre degeneración distal y retrógrada. Por lo tanto, el favorecer la remielinización temprana y la conservación de los oligodendrocitos permanece como el objetivo terapéutico más importante en la EM. (1) (18).

2.2.1. Clasificación y estaficación.

La EM es una enfermedad multifocal de evolución pro brotes, y de curso impredecible. La valoración de los defectos funcionales que produce es por consiguiente, muy difícil, como la disminución de la agudeza visual, alteraciones motoras, sensitivas o cerebelosas, que requiere una valoración que es inexacta.

Es importante tener en cuenta tres conceptos distintos, en lo que a la afectación que produce la enfermedad se refiere:

- 1) Deficiencia: Deficiencia o alteración de la función del miembro, órgano o tejido; no tienen relación con la "capacidad funcional", sino con los síntomas y signos, con las lesiones o la disfunción del órgano. Un paciente puede puntuar con afectación de las escalas de deficiencia sin que necesariamente esto repercuta para nada en su vida.
- 2) Discapacidad/ actividad: Es la repercusión del defecto funcional en el enfermo. Si existe ya un grado de afectación que impide que el paciente realice todas sus tareas con normalidad con relación al defecto funcional valorado, este se puntúa como discapacitante (p. ej., limitación para caminar sin ayuda o dificultad o imposibilidad para leer o para vestirse); tiene que ver con la pérdida o limitación funcional (p. ej., para las actividades básicas de la vida diaria) resultante de la deficiencia.

- 3) Handicap/ desventaja social/ participación: es la consecuencia social de esta falta de función. Se refiere a las consecuencias de la discapacidad en el terreno social, laboral, de realizaciones personales, aficiones, etc. La repercusión del hándicap en la calidad de vida del paciente es mucho más directa que los dos niveles anteriores.

Entre las formas objetivas de medición se encuentra la Escala de Discapacidad (EDSS), que en realidad mide deficiencia y no discapacidad, aunque es cierto que se ve muy influida –sobre todo, en la parte media de su intervalo de medida– por medidas de invalidez (ambulación y alteraciones esfinterianas). La EDSS basa la cuantificación en la afectación de ocho funciones (visual, afectación de tronco cerebral, motor, sensitivo, cerebelo-vestibular, vesicoesfinteriano, sexual, mental y otros) se condiciona mucho por la capacidad de deambulación, que a su vez, condiciona también las puntuaciones. La escala EDSS es ordinal, lo que produce claras dificultades a la hora de comparar los cambios ya que estos no equivalen y se producen en intervalos distintos de la misma. Además, no se puede utilizar, aunque se haga a menudo, para comparaciones estadísticas paramétricas, lo que resta poder a los estudios que la utilizan como medida, y así se ha comprobado en los ensayos clínicos realizados con diferentes tratamientos inmunosupresores e inmunomoduladores. (20)

Al analizar las dificultades de utilización de la escala EDSS, algunos expertos pensaron que se necesitaban alternativas a las medidas utilizadas en ese momento, de manera que en febrero de 1984, la Sociedad Americana de EM celebró, en Charleston (Carolina del Sur), un taller titulado Outcomes assessment in Multiple Sclerosis Clinical Trials: a critical analysis, para revisar las escalas de discapacidad, medidas de laboratorio y radiológicas utilizadas en los ensayos clínicos de EM. Estos especialistas llegaron a la conclusión de la necesidad de obtener una nueva forma de medida de discapacidad con las siguientes características: a) Multidimensionalidad, para no olvidar ninguno de los aspectos clínicos más relevantes de esta enfermedad. b) No redundancia, es decir, que cada una de las dimensiones evaluadas sea relativamente independiente de las otras en su curso evolutivo. c) Una de las dimensiones incluidas tendría que ser la función cognitiva,

que tanta importancia tiene en el grado de discapacidad, pero que, al mismo tiempo, por ser la más difícil de evaluar, había sido la dimensión más olvidada y con menos peso en la puntuación total de las escalas de incapacidad clásicas como la EDSS. (20)

Elaboraron una lista de las cuatro principales dimensiones clínicas de la EM que deberían cuantificarse en la escala (función cognitiva, visual, movilidad de miembros superiores MS y de miembros inferiores MI). Se eligieron finalmente tres medidas como las de primera elección para esta escala, al ser las que mayor correlación presentaban con la EDSS: los 25 pasos, los nueve palitos, PASAT versión 3 minutos (Paced Auditory Serial Addition Test). La prueba de los 25 pasos (25p) nos cuantifica la funcionalidad de los MI. Al paciente se le indica que ande hasta una marca situada a 25 pasos (7,625 metros) tan rápidamente como pueda, pero de forma segura, lo que hay que recalcarle en cada intento. Se hace dos veces, y se permite el uso de ayudas para andar. Se toma nota del tiempo en segundos y décimas que tarda en andar estos metros. La prueba de los nueve palitos (9HPT) nos medirá la función de los MS. Se le enseña al enfermo que debe introducir nueve palitos, uno a uno, en los agujeros del dispositivo, y después retirarlos también uno a uno. Se realizará dos veces con la mano dominante y dos con la no dominante. La variable a cuantificar es el tiempo (en segundos y décimas) que tarda en introducir y luego retirar los nueve palitos. (20)

Los resultados de cada prueba fueron; en los 25p hay una limitada variación y poco cambio para valores de la EDSS bajos, pero la diferencia aumenta con una EDSS > 5,5 para 9HPT. Finalmente, el PASAT (versión 3 minutos) tiene una distribución bastante independiente de los valores de la EDSS, aunque se puede advertir una tendencia a la disminución de respuestas correctas con el incremento de la discapacidad. (20)

Como se puede apreciar, los parámetros clinimétricos que mostraron un mejor perfil en la evaluación y progresión de la EM se expresan en distintas áreas, y no necesariamente estas se asocian a la deambulación, por lo que es importante profundizar en aquellos síntomas no motores que estén más relacionados con el deterioro cognitivo, y que probablemente se estén expresando como síntomas psiquiátricos como lo es el TDM.

2.3. *Trastorno Depresivo Mayor en Esclerosis Múltiple.*

La relación entre la depresión, la ansiedad y la EM es compleja. Está influenciada por varios factores, entre ellos la discapacidad, adaptación a la enfermedad y el apoyo social. Sin embargo, existen preocupaciones acerca de las medidas de evaluación utilizados, ya que muchos rubros de las escalas se ven afectados por los síntomas de la EM. Hay similitudes en los síntomas de los trastornos del estado de ánimo y la EM, como la fatiga y la labilidad emocional. Estos síntomas compartidos hacen el diagnóstico diferencial más difícil y pueden poner en peligro la validez de los resultados. Esto también limita la capacidad de determinar la prevalencia de ansiedad y depresión en las personas con EM. (8)

Watson y colaboradores evaluaron la especificidad y sensibilidad de tres cuestionarios; Inventario de Ansiedad de Beck (a 21 items y resultando positivo a 16), el Inventario de Depresión de Beck-II (a 21 items y resultando positivo a 19) y la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (a 14 items y resultando positiva a 8 en cualquiera de las subescalas), con sensibilidad y especificidad aceptable para el IDB-II y EADH, aunque las puntuaciones optimas de corte fueron ligeramente superiores a los recomendados en los manuales de las pruebas. El IAB no resulto ser válida para la detección de la ansiedad en personas con EM. El uso de puntuaciones de corte más altas en IDB-II y EDAH produjo el mismo nivel de sensibilidad que los puntos de corte estándar, pero mejoro la especificidad (Watson et al., 2014). (8)

En el 2014, Feinstein et al, presentan una revisión de la relación entre ambas entidades, donde se destaca el incremento de la prevalencia de depresión en relación al progreso de la EM, principalmente en la remitente-recurrente, resaltando el rol inflamatorio de la enfermedad y el carácter fluctuante de la cognición depresiva (con una presentación constante de los síntomas vegetativos y funcionales). Así mismo, tras la recurrencia de la EM y su remisión, los pacientes tardan más tiempo en recuperarse de los síntomas depresivos. (21)

Por otra parte, cuando se ha buscado un fundamento etiológico, los hallazgos han sido inconsistentes y cuestionables. En estudios de familias, se ha observado una mayor

prevalencia de depresión en los familiares de primer grado del paciente con EM, sin embargo en otros esto ha sido inconsistente. (21)

Cuando se ha querido buscar una asociación entre el TDM y los hallazgos de imagen, los resultados que han representado una mayor varianza (de hasta el 42%) para TDM se relacionó con la disminución del volumen en la el lóbulo temporal dominante y mayor cantidad de lesiones a nivel frontal ventro-medial del lóbulo dominante. La misma inconsistencia se ha observado en los estudios de imagen que buscan correlacionar las áreas involucradas en el eje Hipotalamo-Hipofisis, la prueba con dexametasona y la presencia de TDM. (21)

Los modelos murinos de encefalomiелitis autoinmunitaria que han servido para explicar la génesis de la enfermedad, han encontrado como hallazgo la presencia de síntomas conductuales y cognitivos antes de la desmielinización asociados al incremento de cortisol sérico y de citosinas proinflamatorias a nivel hipotalámico. (21)

Como se puede ver, el impacto que tiene el TDM sobre la EM no se limita a la psicopatología secundaria a los factores ambientales, como son los cambios en el estilo de vida, y/o la percepción de sí mismo, ni a la presentación azarosa de dos entidades independientes como aquellas en las que los factores de riesgo genéticos pudieran estar involucrados, o por lo menos, descubiertos hasta la fecha, además, hay evidencia suficiente como para considerar mecanismos etiológicos comunes (enfermedades neurológicas de origen inmunológicos) que llevan a la expresión de esta comorbilidad, donde la expresión, evolución y pronóstico de una, afecta el de la otra. En este contexto, nuevamente el grupo de Ann Marrie, en el 2016, publica algunas consideraciones especiales, al momento de realizar estudios observacionales, sobre la comorbilidad en los pacientes que padecen EM. En el caso de Depresión, ansiedad y trastornos del sueño están consistentemente asociados a la presencia y severidad de la fatiga (uno de los síntomas cardinales del TDM de acuerdo a los criterios del DSM 5). El TDM además ha sido asociado con las alteraciones cognitivas pero no así con la discapacidad. A pesar de ello, destacan que; 1) Los estudios observacionales dirigidos al entendimiento fisiopatológico de las comorbilidades se han limitado a la investigación básica, 2) Al formar los grupos, en los ensayos clínicos, la población cada vez es más selecta por los rigurosos criterios de inclusión, 3) En los estudios transversales, no hay uniformidad en

la definición de la comorbilidad, 4) La mayoría no consideran los medicamentos que pueden modificar la presencia o intensidad de los padecimientos, y 5) La mayoría de los estudios infieren que la EM es la causa de la otra enfermedad. (22)

Este grupo de estudio culmina su última revisión con algunas recomendaciones para los estudios observacionales que se encarguen de estudiar las comorbilidades en la EM. Entre ellas destacan el diferenciar la raza, el sexo, la edad y los años de diagnóstico de la EM, también el uso de herramientas validadas para medir la comorbilidad, junto con la inclusión de una muestra representativa que permita desarrollar índices con aplicación clínica. Destacan que al estudiar las comorbilidades es importante considerar los efectos biológicos directos, tales como la neurodegeneración acelerada o la actividad inmunitaria a nivel periférico, así como retraso en el diagnóstico, diferenciación y respuesta al tratamiento de la EM. (22)

Es por las similitudes fisiopatológica entre la EM y el TDM que resulta aventurado descartar el diagnóstico real de ambas enfermedades evolucionando en el mismo cerebro vulnerable y, que por su comorbilidad, puedan estar, no solo agravando, sino también, modificando sus formas de expresión, por lo que las escalas, y sus respectivos síntomas, deben ser apoyadas por algún biomarcador que aumente la especificidad y sensibilidad de las mismas.

En este sentido, las neurotrofinas, un grupo de proteínas expresadas en el SNC y sistema nervioso periférico de vertebrados, juegan un papel esencial en el desarrollo, mantenimiento y reparación del sistema nervioso. Entre los que han investigado el tema, Dana M. McTigue y col. realizaron trabajos *in vivo* referentes a las neurotrofinas involucradas en la división, maduración y crecimiento de oligodendrocitos que a su vez permiten a los axones regenerarse y diferenciarse principalmente en células colinérgicas y serotoninérgicas. Entre los factores de crecimiento, los que mostraron un papel más significativo fueron NT-3 y BDNF (Dana M. et al., 1998). (23)

3. BDNF

BDNF (factor neurotrófico derivado de cerebro; *brain derived neurotrophic factor*) es una proteína homodimérica producida en las sinapsis y que presenta una amplia distribución en el SNC, entre otras cosas, promueve la supervivencia neuronal y potencia la proliferación de oligodendrocitos y la mielinización. Los oligodendrocitos mielinizan a los axones del sistema nervioso central y con ello aseguran la propagación rápida de las señales eléctricas. (23)

En relación a la EM, Azoula y su equipo encontraron que las células mononucleares de los pacientes con EM secretan menor cantidad de BDNF y sugieren que esta disminución se debe a la existencia de un mecanismo deficiente de regulación de la respuesta inmune en estos pacientes, ya sea por un estado exhausto de las células inmunes por el intento continuo de reparar y regenerar el tejido neuronal dañado, o por la inhibición de su función neuroprotectora. La reducción de los niveles de BDNF en sangre de pacientes con EM puede deberse entonces a una reducción en la protección del tejido o a un incremento en el consumo de BDNF por parte del SNC como consecuencia del daño al este (Azoulay et al., 2010). (24)

Al respecto, Linker (25) propone un papel protector endógeno del BDNF en el sistema nervioso con inflamación crónica, con un papel funcional en la protección directamente de los axones. Este grupo encuentra una sobreexpresión de TrkB en los axones desnudos de las lesiones características de la EM en un modelo murino de esta enfermedad, y proponen que la expresión de BDNF y de su receptor TrkB está regulada bajo condiciones neuroinflamatorias. Asimismo, logran disminuir la severidad de la enfermedad en los ratones mediante inyecciones de células T que sobre-expresan BDNF y sugieren que esto se debe a una protección axonal directa por parte de este factor. Concordantemente, se ha observado un incremento en la mielinización de axones en lesiones de la médula espinal en ratas, mediado por el trasplante de fibroblastos que producen BDNF. Esto mediante la proliferación de oligodendrocitos, probablemente endógenos, que permiten la remielinización de los axones regenerados (25).

En estudios relacionados con los efectos benéficos de ciertos medicamentos se ha

encontrado un incremento en los niveles de BDNF. Por ejemplo, se atribuye la eficacia de Laquinimod, un medicamento cuya substancia activa es el linomide, a un incremento en la producción de BDNF (26). Además, los niveles de BDNF de pacientes con EMRR tratados con acetato de glatiramer son similares a los de los controles y elevados comparados con los pacientes tratados con interferón β , sugiriendo que este tratamiento confiere un efecto neuroprotector mediante el incremento de los niveles de BDNF en el sistema inmune (26).

La interacción de los receptores de BDNF de la familia de quinasas tropo-miosina (TRK) es esencial para una serie de funciones cognitivas, tales como el aprendizaje y la memoria, y parece jugar un papel en la plasticidad sináptica (27). Comini y cols. encontraron una asociación entre los niveles de BDNF y la recuperación clínica ante las recaídas, lo que lo apunta como un factor neuroprotector en la EM. (Comini, et al., 2009). (15)

4. Tratamiento: Esclerosis Múltiple Y Depresión

El tratamiento de la depresión se ha enfocado en mejorar la adherencia, los trastornos cognitivos, la fatiga, la calidad de vida, y posiblemente el curso de la enfermedad, disminuyendo la producción de citoquinas. Hay un creciente cuerpo de evidencia sobre los efectos neuroprotectores de los antidepresivos como la fluoxetina. Los ISRS se consideran el tratamiento de primera línea, siendo bien tolerados. Los fármacos con efectos sedantes significativos o efectos secundarios anticolinérgicos, como los antidepresivos tricíclicos, más bien se debe evitar, debido a problemas con la fatiga, hipotensión ortostática, el equilibrio, alteraciones cognitivas y problemas de vejiga (28)(17). Los pacientes también deben ser monitorizados para detectar síntomas de manía o hipomanía debido a que los pacientes con EM tienen del doble al triple de probabilidad de presentar Trastorno bipolar en comparación con la población general. (29)

En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, en el que se examinó la eficacia de la desipramina y paroxetina en comparación con el placebo, Schiffer y

colaboradores encontraron una tendencia a favor de la desipramina (28). Este demostró una mayor eficacia que la paroxetina en comparación con placebo, con un 78.6% frente al 42.1% de los pacientes que presentan respuesta, respectivamente, sin embargo, esta diferencia no alcanza significancia estadística. En otro estudio (30) se reportó que la sertralina es igualmente eficaz con la terapia cognitivo-conductual, y ambos son más eficaces que la terapia expresiva de apoyo en una muestra de pacientes deprimidos con EM. Por su parte, estudios de etiqueta abierta, han demostrado la eficacia de la sertralina, fluvoxamina, meclonemida, y fluoxetina. (29).

En la Esclerosis Múltiple los astrocitos tienen una menor cantidad de receptores adrenérgicos β_2 , el cual vía proteínas G, adenilato ciclasa y activación de PKA, aumenta la glucogenólisis necesaria para mantener la recaptura de glutamato dependiente de sodio y para la liberación de lactato que es una fuente de energía para los axones y que al ser estimulados por norepinefrina suprimen la expresión de interferón γ , inducido por el complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHCII) del mismo astrocito, lo que ha llevado a proponer que dicha pobre expresión de receptores adrenérgicos β_2 provoca cambios fenotípicos en el astrocito, convirtiéndolo en una célula facultativa inmunocompetente presentadora de antígeno lo que puede iniciar la reacción inflamatoria y secundaria desmielinización. Fluoxetina, al activar PKA, se piensa que puede reducir las nuevas reacciones inflamatorias. (31) (32).

Por los hallazgos previos y las características clínicas y fisiológicas de ambos padecimientos, es necesario un mayor estudio de sus semejanzas, como son el daño a la sustancia blanca, el proceso inflamatorio, la disminución de los factores de crecimiento así como la sintomatología expresada en ambas entidades, lo que podría brindar nuevas y mejores herramientas diagnóstico-terapéuticas que mejoren el pronóstico tanto de la Esclerosis Múltiple como del Trastorno Depresivo Mayor.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuando se han medido los niveles séricos de BDNF en población con TDM, no se ha considerado la gravedad, lo que ha limitado su comparación. Cuando se han medidos los niveles de BDNF en pacientes con EM, no se ha tomado en cuenta la presencia de TDM.

Cuando se ha comparado la presencia de TDM no se ha tomado en cuenta el tratamiento que reciben los pacientes para la EM. Cuando se ha estudiado la comorbilidad se ha inferido que el TDM es debido a la EM.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Habrá asociación entre los niveles séricos de BDNF y el Trastorno Depresivo Mayor en pacientes con Esclerosis Múltiple?

HIPÓTESIS.

Los niveles séricos de BDNF de pacientes con Esclerosis Múltiple y Trastorno Depresivo Mayor serán diferentes a los que se observan en pacientes sin TDM.

JUSTIFICACIÓN

Al conocer los valores séricos de BDNF y asociarlos con el grado de síntomas depresivos, en una población de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente con tratamiento que no intensifique los síntomas depresivos o deplete los valores séricos de BDNF, podría ayudarnos a entender si el TDM estará más asociado con los cambios en este Factor de Crecimiento que aquellos involucrados en el deterioro funcional de los pacientes con EM.

OBJETIVO GENERAL

Medir si los niveles séricos de BDNF se asocian con el Trastorno Depresivo Mayor en pacientes con Esclerosis Múltiple.

Objetivos particulares

- Medir los síntomas depresivos en pacientes con Esclerosis Múltiple mediante la implementación de escalas auto aplicable.
- Medir la presencia o ausencia de Trastorno Depresivo Mayor en pacientes con Esclerosis Múltiple.
- Medir los niveles séricos de BDNF en pacientes con Esclerosis Múltiple.

MATERIAL Y METODOS.

Diseño del Estudio.

Se trata de un estudio piloto, transversal, comparativo, y prolectivo por recolección de datos.

Análisis Estadístico.

Utilizamos las medidas de tendencia central para conocer el comportamiento de la variable de interés (BDNF), la prueba de t de student para la diferencia de medias poblacionales en los valores de BDNF en suero, en caso de distribución normal. Se utilizo Ji-cuadrada para el cálculo del Intervalo de Confianza de la varianza y la Distribución F para el cálculo del Intervalo de Confianza de la razón de varianzas.

Pacientes

Se remitieron los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión por parte del Servicio de Neurología al Servicio de Psiquiatría, ambos del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante 6 meses. Los pacientes fueron diagnosticados de acuerdo al criterio de McDonald 2010.

Se incluyeron en este estudio únicamente a pacientes que aceptaron participar y que firmaron la carta de consentimiento informado de acuerdo a los estatutos establecidos por la comisión de ética de esta institución.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple con más de un año de diagnóstico por el servicio de Neurología de CMSXXI de acuerdo a los criterios de McDonald 2010.
- Ser hombre o mujer y tener de 18 a 65 años de edad.

Criterios de exclusión

- Haber recibido tratamiento antidepresivo en el último año.
- No padecer alguna otra enfermedad psiquiátrica además de las evaluadas en este estudio (depresión y ansiedad).
- Sin comorbilidades de padecimientos autoinmunes o neurológicos.
- Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 o Hipertensión Arterial Sistémica.
- Con hipotiroidismo sin tratamiento sustitutivo o sin control.
- Haber tomado tratamiento corticoesteroide en los últimos 3 meses.
- Llevar tratamiento con Interferon.

Criterios de eliminación.

- Decidir no participar en el estudio.

Criterios de Inclusión Grupo de EM con Depresión.

- Haber cumplido los criterios de inclusión y haber recibido el diagnóstico de Depresión tras la aplicación del Inventario de Depresión de Beck II con un puntaje igual o mayor a 14 + la Escala de Depresión y Ansiedad Hospitalaria con puntaje igual o mayor a 8 en la subescala de depresión.

Criterios de Inclusión para el Grupo de EM sin Depresión.

- Haber incumplido alguna de las 2 medidas para establecer el diagnóstico de Depresión.

Procedimiento.

- Tras haber cumplido con los criterios de inclusión, los pacientes serán referidos al servicio de Psiquiatría de CMNSXXI, donde se entregaran las escalas de Beck y HADS para ser calificadas e integradas a una entrevista enfocada en la búsqueda de Depresión y/o Ansiedad. Independientemente al resultado de las escalas, (con previo consentimiento firmado de los pacientes y los controles de participar en el estudio) se obtendrá una muestra de sangre periférica la cual será centrifugada para obtener el suero y refrigerar las muestras para su posterior análisis. Tras las puntuaciones de 14 o más de IDB y de 8 o más de la EADH iniciaremos tratamiento con ISRS con dosis progresivas de Fluoxetina hasta una dosis de 40 mg al día. Se mantendrá esta dosis durante 12 semanas donde se reexaminaran bajo la misma dinámica de la consulta anterior, con una nueva medición de las escalas y muestra sanguínea.
- A cada muestra sanguínea a las 0 y 12 semanas se les cuantificara BDNF por el método de Western blot.

Definición de las variables y escala de medición

Variable dependiente

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala	Medición	Instrumento
Manifestaciones psiquiátricas afectivas.	Las alteraciones afectivas asociadas a la enfermedad neurológica	Los síntomas psiquiátricos tipo depresivos medidos con el Inventario de Depresión de Beck II, la Escala de Depresión y Ansiedad Hospitalaria.	Cualitativa	Ordinal	Por puntuación. Igual o mayor a 14-19 para depresión leve; 20-28 para depresión moderada y 29-63 para depresión grave. Igual o mayor de 8 en cualquiera de las subescalas de ansiedad y/o depresión o en conjunto.	Inventario de Depresión de Beck II. Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria.
Niveles séricos de BDNF	Factor Neurotrópico Derivado del Cerebro	Se usara de acuerdo a la definición de los autores.	Cuantitativa	Continua	Western Blot	Laboratorio de Neurociencias.
Trastorno Depresivo Mayor.	Entidad Psiquiátrica que involucra síntomas cognitivos, vegetativos y conductuales que repercuten en la funcionalidad del paciente.	Inventario de Depresión de Beck II con valor igual o mayor a 14 + Escala de ansiedad y depresión hospitalaria con 8 o más en la subescala de depresión.	Cualitativa	Dicotómica	Si/ No	IDB II HADS

Variable independiente.

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala	Medición	Instrumento
Nivel de Funcionalidad de Esclerosis Múltiple remitente recurrente.	Trastorno autoinmune que afecta principalmente a los adultos jóvenes y se caracteriza por la destrucción de la mielina en el sistema nervioso central posterior a la triada de inflamación, desmielinización y gliosis (tejido cicatrizal).	Pacientes que cumplan los criterios de McDonald 2010 realizado por el Médico Neurólogo de CMNSXXI y estadiado de acuerdo a la escala EDSS.	Cualitativa	Ordinal.	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, los 10 no se van a incluir.	Escala EDSS

Variables demográficas.

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala	Medición	Instrumento
Edad	Años cumplidos que tiene la persona desde la fecha de su nacimiento hasta el momento de la entrevista	La que el paciente responde a interrogatorio.	Cuantitativa	Discreta	En años	Encuesta
Sexo	Condición biológica que distingue a las personas en hombres y mujeres	Condición biológica que distingue a las personas en hombres y mujeres que se sea evidente en la HC	Cualitativo	Dicotómica	M/F	Entrevista. Historia Clínica.
Estado civil	Situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes.	Situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes, que se evidente en la HC.	Cualitativo Nominal	Categórica	Soltero Casado Unión libre Divorciado Viudo	Entrevista. Historia Clínica.
Escolaridad	Grado de estudio más alto aprobado por la población de 5 y más años de edad	Grado de estudio más alto aprobado por la población de 5 y más años de edad en	Cualitativa	categórica	Analfabeta Básica Media	Entrevista. Historia Clínica

	en cualquiera de los niveles del Sistema Educativo Nacional. Los niveles son: preescolar o kínder, primaria, secundaria, preparatoria o bachillerato, normal básica, carrera técnica o comercial, profesional y maestría o doctorado	cualquiera de los niveles del Sistema Educativo Nacional. Los niveles son: preescolar o kínder, primaria, secundaria, preparatoria o bachillerato, normal básica, carrera técnica o comercial, profesional y maestría o doctorado que sea evidente en la HC.			Superior posgrado	
Años de diagnóstico de EM.	Desde el momento en que se estableció el diagnóstico de EM hasta la fecha	Desde el momento en que se estableció el diagnóstico de EM hasta la fecha que sea evidente en la HC desde que se realizó el diagnóstico.	Cuantitativa	Discreta	En años	Entrevista. Historia Clínica
Numero de brotes desde el diagnóstico.	Cada ocasión que el paciente haya recibido bolos de esteroide.	Cada ocasión que el paciente haya recibido bolos de esteroide que sea evidente en la HC desde que se realizó el diagnóstico.	Cualitativa	Ordinal	Por intervención en servicio de urgencias. 1 2-4 5 o más.	Entrevista. Historia Clínica
Tratamiento Farmacológico para Esclerosis Múltiple sin Depresión.	Tratamiento con cualquier sustancia, diferente de los alimentos, que se usa para prevenir, diagnosticar, tratar o aliviar los síntomas de una enfermedad o un estado anormal.	Tratamiento con cualquier sustancia, diferente de los alimentos, que se usa para prevenir, diagnosticar, tratar o aliviar los síntomas de una enfermedad o un estado anormal.	Cualitativo	Categorico.	Acetato Glatiramer/ Fingolimod/ Natalizumab	Entrevista. Historia Clínica

Instrumentos para medir depresión

1.- El Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II) es un auto-informe de lápiz y papel compuesto por 21 ítems de tipo Likert. La prueba ha de ser destinada preferentemente para un uso clínico, como un medio para evaluar la gravedad de la depresión en pacientes adultos y adolescentes con un diagnóstico psiquiátrico y con 13 años o más de edad. Se compone de 21 ítems indicativos de síntomas tales como tristeza, llanto, pérdida de placer, sentimientos de fracaso y de culpa, pensamientos o deseos de suicidio, pesimismo, etc. Estos síntomas se corresponden con los criterios para el diagnóstico de los trastornos

depresivos recogidos en el DSM-V (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición, American Psychiatric Association, 2013) y CIE-10 (Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la Salud, Organización Mundial de la Salud, 1993). Se puede aplicar de forma individual o colectiva, con formato de papel y lápiz o de forma oral. En general, requiere entre 5 y 10 minutos para ser completado. Las instrucciones para el BDI-II solicitan a las personas evaluadas que elijan las afirmaciones más características que cubren el marco temporal de las últimas dos semanas, incluido el día de hoy, para ser consistente con los criterios del DSM-V para la depresión mayor.

2.- La Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS, por sus siglas en inglés) se ha utilizado ampliamente para evaluar el malestar emocional en pacientes con diferentes padecimientos crónicos. Fue creada para la evaluación de los síntomas cognitivos y conductuales y no así los síntomas somáticos de la ansiedad y la depresión como insomnio, fatiga, pérdida y/o aumento de peso y/o apetito. Ha sido aplicada en pacientes que acuden con regularidad a ambientes hospitalarios, no psiquiátricos, con lo cual resulta una mejor herramienta para la detección de distrés psicológico en población médicamente enferma (en comparación con el resto de escalas de autoaplicación en el área) y evitar equívocos de atribución cuando se aplica a individuos con algún tipo de enfermedad. Los ocho reactivos de la subescala de ansiedad están seleccionados a partir del análisis y la revisión de la escala Present State Examination (PSE), así como de la investigación acerca de las manifestaciones psíquicas de la ansiedad. De esta manera, los reactivos se dirigen a conocer si la persona ha estado tensa, preocupada o ha tenido sensaciones de temor. Por su parte, los ocho reactivos de la subescala de depresión se centran en el área de la anhedonia, puesto que es probablemente el rasgo psicopatológico central de la depresión. Así, la subescala indaga, básicamente, cuestiones como la pérdida de interés en las actividades cotidianas, tener pensamientos pesimistas o la capacidad de reír. El tiempo total de respuesta es de aproximadamente diez minutos. En las instrucciones se pide al paciente que describa cómo se ha sentido durante la última semana incluyendo el día de hoy. Las opciones de respuesta son tipo Likert que oscilan del cero al tres, dando un puntaje mínimo de cero y un puntaje máximo de 21 para cada subescala. Originalmente, los puntos de corte de cero a siete implican la ausencia de ansiedad y/o depresión clínicamente relevante, de ocho a diez que requiere consideración y del 11 al 21 la presencia de sintomatología relevante y un probable caso de ansiedad y/o depresión.

Dichas escalas se evaluarán en los pacientes con EM que cumplan con los criterios de inclusión y que deseen participar en el estudio, al inicio y a las 12 semanas, tanto en los casos (pacientes con TDM antes de recibir el tratamiento con fluoxetina y después de las 12 semanas) como en los controles (sin TDM).

Medición de BDNF

- Toma de muestra de sangre: Se tomaron 5ml de sangre periférica mediante punción venosa y se mantuvo en un tubo BD Vawtainer®. Las muestras se centrifugarán a 2000g por 10min y se guardará el suero en un ultra congelador hasta que la muestra sea procesada
- Determinación de niveles de BDNF en sangre: se realizó la detección mediante western blot del suero de los pacientes.

La toma de muestra de sangre y la determinación de BDNF en suero se realizó al inicio del estudio en población con EM sin depresión y quienes presentaron ambas entidades (estos últimos antes de recibir tratamiento antidepresivo) y a las 12 semanas de seguimiento y tratamiento antidepresivo (tratándose del último grupo).

El estudiante de la especialidad de Psiquiatría fue quien obtuvo la muestra sanguínea, el cual, tras la previa capacitación en el Laboratorio de Neurociencias de la UMAE CMSXXI, también se encargó de centrifugar, preparar y almacenar las muestras de suero de los pacientes, así como de la elaboración e interpretación del Western Blot (el cual se realizó por triplicado para cada muestra) tras haber cumplido el tiempo estipulado para la obtención de nuestra N, con el objetivo de someter las muestras a las mismas condiciones de experimentación y de que los resultados no influyeran en la asignación de los pacientes.

ASPECTOS ÉTICOS

Los principios éticos en los que se basa esta investigación están de acuerdo a la legislación nacional e internacional sobre investigación en seres humanos. La extracción de sangre, puede ocasionar algo de dolor o malestar debido a la introducción de la aguja. Cualquier padecimiento ocasionado por la toma de muestras fue atendido por el médico especialista.

Se solicitó la firma de la carta de consentimiento a cada sujeto (anexo 1) en la que autorizo la toma de muestras biológicas (sangre). Todos los procedimientos fueron de acuerdo con las normas éticas, con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud y con la Declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Se cuenta con los recursos humanos para realizar este protocolo en su totalidad. El médico residente fue previamente capacitado para la elaboración de los trabajos biomoleculares que se llevaron a cabo en el laboratorio de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas del Hospital de Especialidades CMN SXXI. Este protocolo concursó en la convocatoria para obtención de recursos del IMSS y continuará su desarrollo como protocolo de Maestría en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, con sede CMSXXI del mismo estudiante. La factibilidad de realizar este proyecto fue del cien por ciento.

INFRAESTRUCTURA

En el laboratorio de la UIM en Enfermedades Neurológicas cuenta con una campana de flujo laminado, centrífuga y material necesario para realizar Western Blot. Además el Servicio de Psiquiatría del Hospital de Especialidades cuenta con los consultorios y recursos necesarios, incluyendo la posibilidad de tratamiento de depresión, para la atención de los pacientes.

BIOSEGURIDAD

En el laboratorio de investigación de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas, CMN SXXI, se cuenta con el material, equipo y logística para el manejo de agentes biológicos, tóxicos y corrosivos que se utilizaron durante el procesamiento de las muestras de sangre humana así como con los elementos para la eliminación de bromuro de etidio, desechos solventes y desechos biológicos.

RESULTADOS.

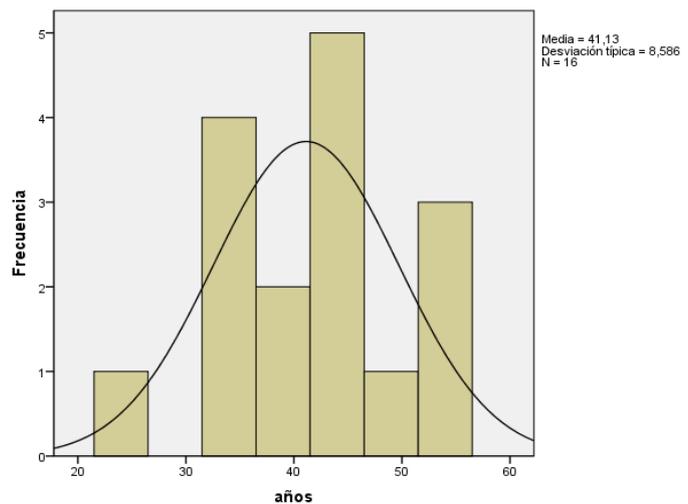
Características de la población.

La edad media de la población muestreada fue de 41 años de edad, con mediana y moda próximas, y una desviación estándar de 8.5 años, congruente con lo reportado en la literatura nacional e internacional. En la tabla y figura siguientes se muestran los valores estadísticos de los datos de edad y un diagrama con la distribución de la muestra.

Estadísticos

Tabla 1. Edad

N	Válidos	16
	Perdidos	10
Media		41,13
Mediana		42,00
Moda		43
Desv. típ.		8,586
Varianza		73,717
Rango		30
Mínimo		24
Máximo		54



Como se muestra en las siguientes dos tablas, los pacientes tuvieron igual cantidad de hombres que de mujeres tanto en el grupo con TDM como en el grupo sin TDM para este estudio piloto. En las tablas se muestran los datos de distribución por género de la muestra

sexo 1 (H), 2 (M)^a

	Frecuenci a	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
hombres	4	50,0	50,0	50,0
Válidos mujeres	4	50,0	50,0	100,0
Total	8	100,0	100,0	

a. EM con TDM

sexo 1 (H), 2 (M)^a

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
hombres	4	50,0	50,0	50,0
Válidos mujeres	4	50,0	50,0	100,0
Total	8	100,0	100,0	

a. EM sin TDM

En cuanto a los valores de EDSS, fue más frecuente la participación de los pacientes con EDSS de 1 (62.5%) sin TDM a diferencia del grupo con TDM en quienes hubo mayor amplitud de la variable independiente (EDSS de 1 del 37.5%). A pesar de ello, el porcentaje de EDSS menor de 4, fue del 62.5% para ambos grupos. Esto nos indica que nuestra población de pacientes con EM dentro del CMNSXXI presenta estadios tempranos de la enfermedad más comúnmente que los estadios tardíos. Los datos se muestran en las siguientes dos tablas para ambos grupos a) EM con TDM y b) EM sin TDM.

EDSS^a

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1,0	3	37,5	37,5	37,5
3,0	2	25,0	25,0	62,5
Válidos 4,0	1	12,5	12,5	75,0
5,5	1	12,5	12,5	87,5
9,0	1	12,5	12,5	100,0
Total	8	100,0	100,0	

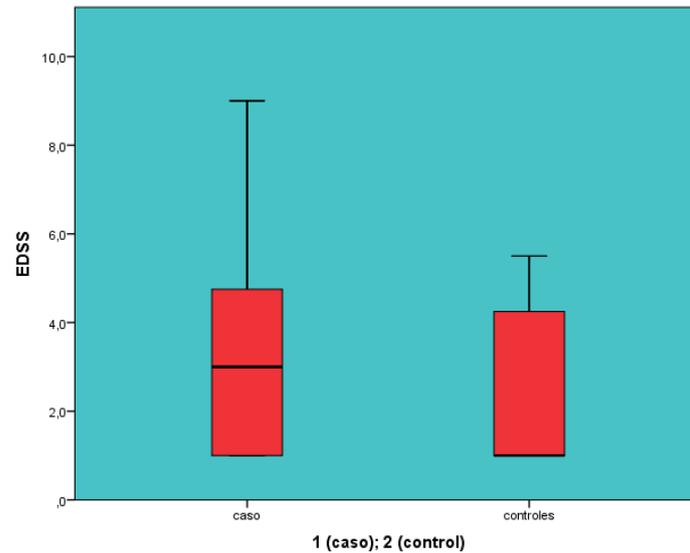
a. EM con TDM

EDSS^b

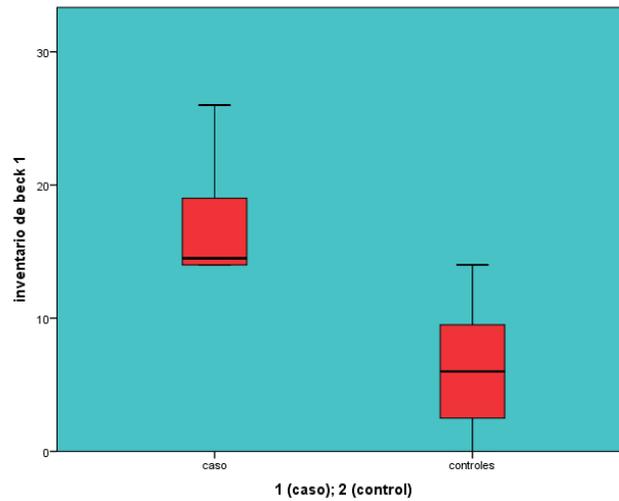
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1,0	5	62,5	62,5	62,5
4,0	1	12,5	12,5	75,0
Válidos 4,5	1	12,5	12,5	87,5
5,5	1	12,5	12,5	100,0
Total	8	100,0	100,0	

b. EM sin TDM

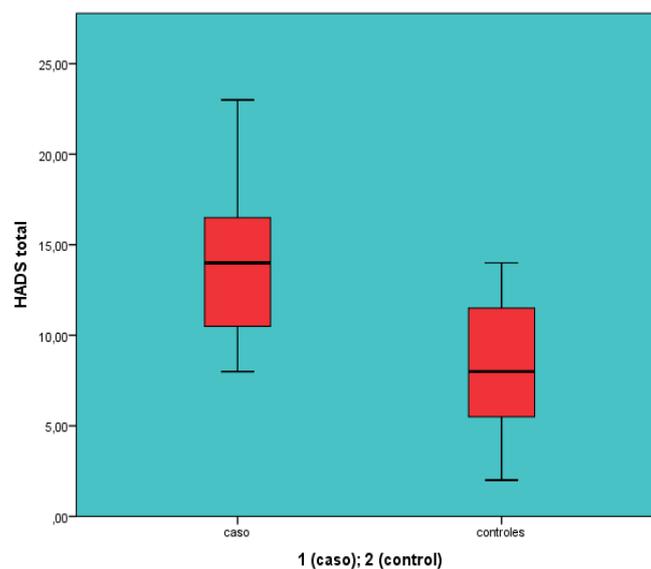
Estos resultados muestran que la población con EM agrupada con una discapacidad de 4 o menos del EDSS no se relacionan con la presencia de TDM. Es decir no hay diferencia significativa en los niveles de discapacidad en los grupos con y sin TDM. Por desgracia en este piloto no se contó con la suficiente población en estadios mayores como para descartar dicha asociación con el TDM. Estos datos se resumen en la siguiente figura.



Al comparar las frecuencias de los síntomas evaluados mediante el Inventario de Depresión de Beck, se encontró una diferencia entre grupos, siendo del 62.5% la población calificada entre 10 y 16 (TDM con síntomas leves) y del 37.5% los calificados entre 17 y 29 (TDM con síntomas moderados), sin haber pacientes con calificación de TDM grave. El 25% de los pacientes catalogados sin TDM presentó síntomas leves en el Inventario de Depresión de Beck. Por lo tanto, podemos decir que los pacientes con diagnóstico de EM pueden presentar síntomas cognitivos de depresión sin ser realmente un TDM. En la siguiente figura se observa esta distribución.

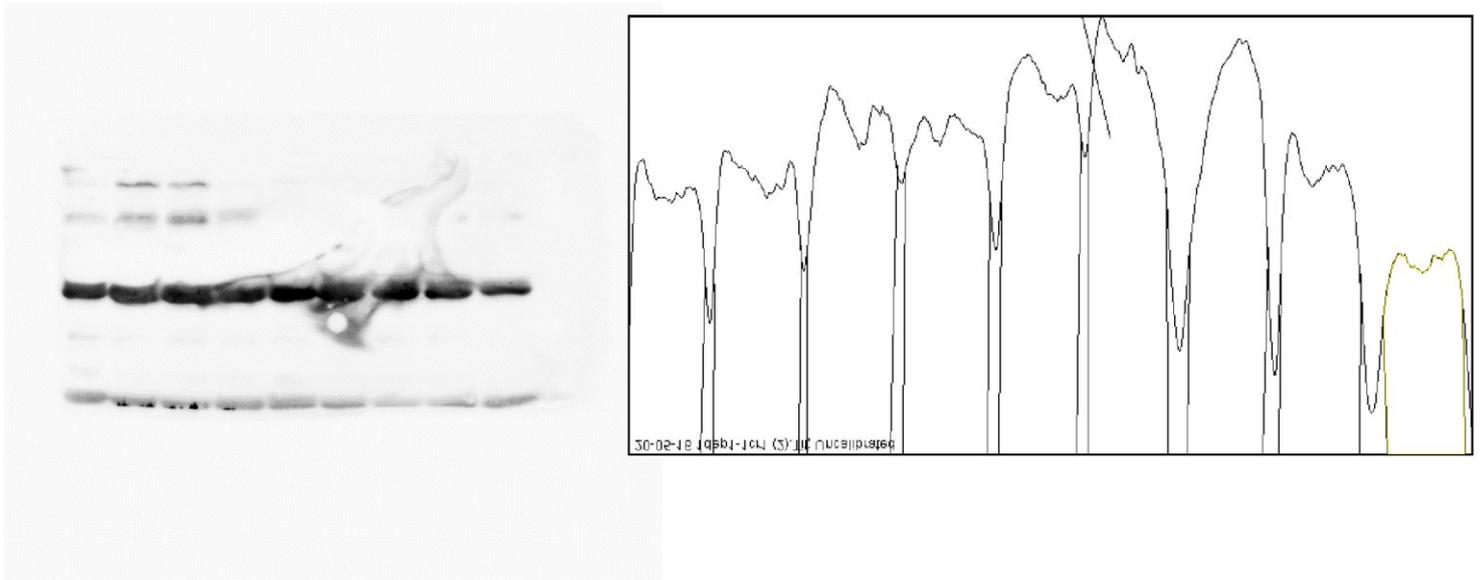


El 75% de los pacientes diagnosticados con TDM mostraron más de 10 en la medición de síntomas afectivos (ansiedad y depresión) en la escala HADS a diferencia del 37.5% de los pacientes sin TDM. Lo cual nos indica que una tercera parte de los pacientes con EM sin TDM tienen suficientes síntomas vegetativos asociados al TDM y ansiedad generalizada, por lo que al considerar únicamente los síntomas clásicos propuestos por el DSM 5 (evaluados en la escala de HADS) podría llevar a un sobre diagnóstico en pacientes con EM. Como se muestra en la siguiente figura.



Medición de BDNF por Western Blot.

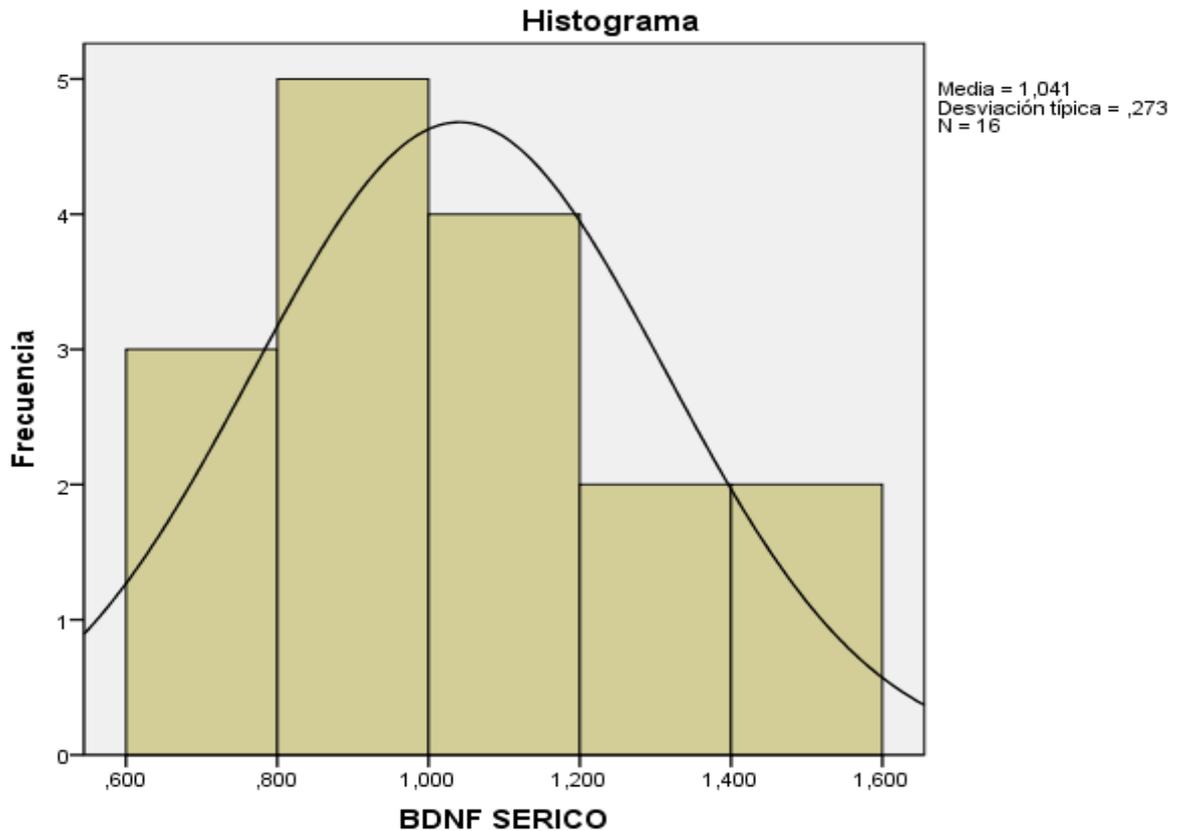
A continuación se muestra una imagen representativa de las membranas de western blot marcadas para BDNF. Además se muestra el histograma que se utiliza para realizar la medición de densidad de las barras del western blot para obtener los valores que se utilizan para realizar el cálculo semicuantitativo de las muestras.



Distribución normal y media de BDNF.

En cuanto a la distribución de los valores séricos de BDNF, se concluye con una significancia bilateral del 0.98 que estos valores siguen una distribución normal, lo que permite emplear la prueba t de student con un grado de libertad para el cálculo del IC 95% y ubicar la media de BDNF en los pacientes con EM entre 0.8954 – 1.1860, cuando se mide mediante Western Blot.

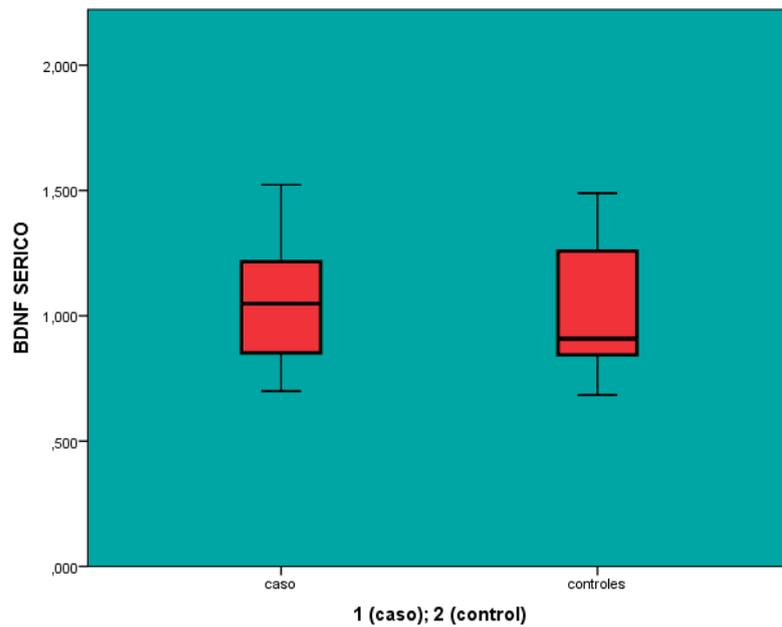
La varianza de la población tuvo un IC 95%; 0.0444 – 0.1528, y del 0.2107 – 1.089 para la desviación estándar, cuando se empleó la prueba de ji – cuadrada, lo que significa que en los pacientes con EM en remisión será poco probable encontrar valores séricos de BDNF por arriba o por debajo de dichas cifras como se observa en el siguiente histograma.



Distribución y comparación de medias de BDNF.

Con una significancia bilateral > 0.5 se asume la distribución normal de los valores séricos de BDNF en ambas poblaciones. A continuación se presentan las tablas con los datos estadísticos correspondientes a ambos grupos.

Con 14 grados de libertad, el valor calculado de t es de 0.233 y los puntos críticos de prueba a un IC del 95% son de -0.2695 a 0.334802. Se estimó el valor de $p=0.18$ lo que dió una significancia estadística del 82%. Es decir que los niveles séricos de BDNF en pacientes con EM en remisión son iguales en los pacientes con y sin TDM de leve a moderada como se observa en la figura siguiente.



EL IC a 95% para la diferencia de dos medias poblacionales fue de 0.032625 ± 0.3021 , encontrando el valor de nulidad entre dichos rangos lo que nos lleva a concluir que una persona que padezca EM en remisión y TDM podría presentar niveles séricos de BDNF dentro de lo normal. Lo que quiere decir que sería difícil diferenciar TDM de leve a moderado de aquellos que no tengan TDM si solo nos basamos en los niveles séricos de BDNF.

Con el valor de la razón de las varianzas de estos dos grupos de 0.9536, y utilizando la Distribución F para el cálculo del IC a 95% para la razón de la varianza de los valores séricos de BDNF en pacientes con EM, con y sin TDM, el resultado fue de 0.1911 – 4.758, lo que nos lleva a asumir que, incluso en aquellos pacientes comórbidos con TDM (leve a moderada), la probabilidad de que los valores séricos de BDNF sean diferentes a los esperados en aquellos pacientes sin TDM sería menor al 5%.

Prueba de Independencia.

Se asumieron 5 categorías en los valores séricos de BDNF y su relación con la presencia o ausencia de TDM en pacientes con EM, aplicando la prueba de ji cuadrada, encontramos un valor de $p > 0.05$, por lo que se rechaza la dependencia del TDM con los valores séricos de BDNF. Asumiendo que los niveles entre 0.684 y 1.523 no se relacionan con la expresión clínica de TDM cuando se considera que el 95% de la población con EM en remisión tiene valores séricos de BDNF entre 0.2107 – 1.089. Esto nos lleva a concluir que los valores por arriba de 1.089 tampoco se relacionan con la presencia de TDM dado que en ambas poblaciones hubo pacientes por arriba de este valor. Así mismo se desconoce si hay relevancia clínica cuando los niveles séricos de BDNF se encuentran por debajo de 0.684, dado que nuestro estudio no contó con pacientes de EM que estuvieran por debajo de dicho nivel.

Cálculo del tamaño de muestra para la diferencia de medias.

Por último, realizamos el cálculo del tamaño de muestra necesario para encontrar una diferencia significativa en los valores de BDNF de ambos grupos, siendo de 84 pacientes, para una diferencia de 0.3021, con un intervalo de confianza del 95%, utilizando la distribución z como modelo de distribución normal.

DISCUSIÓN.

Al estudiar una población con esclerosis múltiple que, hasta donde se sabe, lleva un significativo componente inflamatorio y desmielinizante, y en donde la prevalencia del Trastorno Depresivo Mayor puede alcanzar cifras de hasta el 70%, siendo 6 veces mayor de la que se esperaría en la población general, se considera que hay procesos fisiopatológicos comunes para ambas entidades tanto en su expresión conjunta como independiente, encontrando cambios a nivel molecular como lo es el BDNF sérico.

El interés durante este estudio fue encontrar estimaciones confiables con respecto a la distribución de los valores séricos de BDNF en una muestra de 16 pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente, con características clínicas y farmacológicas que permitieran mantener homogéneas las variables dependientes, como lo son el TDM y los valores séricos de BDNF, de tal manera que pudiéramos tener una primera impresión del comportamiento de dicha molécula en este padecimiento.

En principio, destaca la distribución normal de los valores séricos de BDNF a pesar de ser una población con distintos estadios en la escala EDSS de discapacidad, años de evolución y con una expresión muy heterogénea de los síntomas depresivos medidos con las escalas empleadas para el diagnóstico sintomático y sindromático, coincidiendo con lo reportado en la literatura. También llama la atención que la varianza en dicha población no se afecte por la presencia o ausencia de TDM.

Con lo que respecta a lo reportado en la literatura en relación al acetato de glatiramer y su asociación con el incremento de BDNF en pacientes con EM, si consideráramos que en nuestra población los niveles séricos son similares a los observables en la población sin EM (además del estado inactivo de la enfermedad) nos lleva a considerar las posibles razones por las que en nuestro estudio el resultado fue diferente; 1) La asociación que se ha reportado en la literatura en relación a BDNF y EM y a BDNF y TDM podría deberse a cambios significativos en cortos periodos de tiempo en los niveles séricos de BDNF, y así tener la expresión clínica reportada en estas dos enfermedades; 2) Que los pacientes reportados en los estudios donde asocian los bajos niveles de BDNF con el TDM relacionen sus bajos niveles a una mayor gravedad, lo que no se especifica en dicha literatura (16) (24). Estas dos razones significarían por un lado, que si nuestra población total muestreada se comportó serológicamente como una población sana, sin EM ni TDM,

indicarian que una persona con TDM podría tener niveles séricos altos de BDNF y aun así estar deprimida, o baja y no tener TDM, lo que haría de BDNF una molécula que se relaciona de maneras no lineales con el TDM. La otra es que, al no reportarse la gravedad de los pacientes con TDM en la literatura, el que nosotros contempláramos la clinimetría en esta población para hacer la comparación de datos más objetiva, podría ser la razón de que nuestros resultados tengan un comportamiento similar al de los controles, ya que nuestra muestra no incluye pacientes con TDM grave debido a la mayor prevalencia de síntomas leves a moderados. Para ello se necesitaría hacer un estudio de casos incidentes anidado en una cohorte que permitiera calcular la incidencia de TDM, obtener muestras seriadas de BDNF, proporcionar tratamiento y medir tanto la respuesta clinimétrica como la biológica cuando se inicia el tratamiento antidepresivo. Esto nos ayudaría a estudiar los cambios bruscos y significativos de los valores séricos de BDNF para la presentación de TDM, y si el incremento de BDNF se asocia a la administración del psicofármaco o a la mejoría de los síntomas afectivos.

Con los resultados obtenidos, aún desconocemos si valores séricos de BDNF inferiores a 0.684 conlleven un mayor riesgo para la presencia de TDM, a pesar de estar dentro de los parámetros de normalidad (rango entre 0.2107 – 0.684). Asumiendo que esta distribución es semejante a la que veríamos en una población sin EM, las cifras de BDNF por debajo de lo normal (< 0.2107) que se asociarían con la presencia de TDM serían tan infrecuentes que sería incompatible con la prevalencia de TDM (destacando que las prevalencias reportadas no informan la gravedad de los pacientes), tanto en la población general como en la que presenta EM, posiblemente formando parte de un modelo multivariado dentro del rango de 0.2107 – 0.684 el que genere un riesgo para presentar un TDM.

Por el contrario, si asumimos que la distribución de BDNF en los pacientes sin EM es diferente, a pesar de estar en remisión y en manejo con acetato de glatiramer, el hecho de que ninguno de nuestros pacientes tuviera niveles por debajo de 0.684 (y que incluso hubiera una tendencia a las cifras altas) podría relacionarse con la ausencia de síntomas depresivos graves, o entendiéndose de otra manera, que los niveles séricos por debajo de 0.684 pudieran predecir más especificidad para el diagnóstico de TDM, tanto en la población con y sin EM, al apoyarnos en la validación del Inventario de Depresión de Beck como una de las herramientas principales de la evaluación, así como en los meta-análisis que reportan menores niveles de BDNF en pacientes con TDM en comparación con la población sana (10) (24).

Para poder dilucidar tales interrogantes sería necesario repetir el estudio en una población sin EM, en una población con EM representativa del rango sérico de 0.2107 – 0.684, y medir si se relaciona con el diagnóstico de TDM y/o su gravedad. Encontrar cifras menores sería poco probable y factible por el número de pacientes requeridos. Incluir pacientes con síntomas más graves podría agregar otras variables modificadoras como lo son el uso de interferón o esteroides en el tratamiento.

Otro aspecto pendiente es si hay variables biológicas que representen una diferencia significativa en la población que padezca TDM con síntomas leves a moderados de aquellos sin TDM, cuando además padecen EM. Esto sigue siendo una sospecha puesto que la comorbilidad se presenta con mayor frecuencia en las primeras etapas de la enfermedad y no depender de la discapacidad funcional que les genera a los pacientes. Es decir, son personas sometidas a estrés y adaptación constante, tanto en los que tengan TDM como en aquellos en quienes no se presente, probablemente debido a una etapa más activa de la enfermedad. Si asumimos esto, al activarse la cascada inflamatoria del estrés, y que es propia del paciente con EM, podríamos investigar cuánta de esa actividad se relaciona con los síntomas vegetativos esperables en esta población de manera natural, y cuánta a la presentación de TDM de leve a moderado. Esto es importante dado el impacto que tienen dichos síntomas en la percepción y evolución de la EM (12).

Es por ello que, al agregar marcadores de inflamación entre las variables de medición podríamos aclarar si es a este nivel en donde la población con TDM es estadísticamente diferente de aquella sin el diagnóstico psiquiátrico, y así continuar con la búsqueda de biomarcadores que se relacionen con la presentación de TDM, favoreciendo la plausibilidad y reproducibilidad biológica que hasta la fecha no existe en la consulta psiquiátrica para comunicar el estado médico del paciente, lo que limita la interpretación médica y social del TDM, el cual es cada vez más frecuente y de mayor impacto en la disfunción escolar y laboral, tanto de pacientes con enfermedades crónicas como en el caso de la EM, como en aquellos pacientes en quienes la pura presencia de TDM no es suficiente para considerar el “seguimiento molecular” de las implicaciones clínicas relacionadas con su evolución y tratamiento.

CONCLUSIONES.

Se pueden considerar varianzas iguales en los valores séricos de BDNF dada la presencia o ausencia de TDM en pacientes con EM cuando se están tratando con acetato de glatiramer, a pesar de la historia natural de la enfermedad y de los años de diagnóstico.

La diferencia de medias séricas de BDNF en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente no se asoció estadísticamente con los síntomas de leves a moderados del Trastorno Depresivo Mayor, encontrando una significancia del 82% para una muestra de 16 pacientes.

Es importante que con las estimaciones obtenidas se continúe la investigación médica a propósito de la expresión clínica relacionada con los cambios séricos de BDNF u otros biomarcadores, los cuales podrían ayudar en el desarrollo de modelos de riesgo para TDM a partir de diferencias estadísticamente significativas que mejoren la práctica médica diaria a partir de variables biológicas congruentes, objetivas y reproducibles.

REFERENCIAS

- 1.- Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. Harrison Principios de Medicina Interna. Ed. McGrawHill, 18va edición.
- 2.- (Adamas et al. Principles of Neurology, 6th ed, pag 903)
- 3.- Melcon M., Correale J., Melcon C., Is it time for a new global classification of multiple sclerosis? Journal of the Neurological Sciences. Elsevier. 15 Septiembre 2014, Pag: 171-181.
- 4.- Domínguez R, Morales M, Rossiere N. Esclerosis Multiple: revisión de la literatura médica. Revista de la Facultad de Medicina. UNAM. Vol. 55, N.o 5. Septiembre-October 2012.
- 5.- Velazquez M, Macias M, Olmos V. et al. Esclerosis Múltiple en México. Un estudio Multicéntrico. Revista de Neurologia. Volumen 36, Numero 11. 2003.
- 6.- Ann Marrie R., Cols. A systematic review of incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis; Overview. Multiple Sclerosis. Marzo 2015. 21 (3): 263-281.
- 7.- Ann Marrie., y cols. The incidence and prevalence of psychiatric disorders en multiple sclerosis: A sistematic review. Multiple Sclerosis. Marzo 2015; 21 (3): 305-317.
- 8.-Watson, Ford, Worthington, Lincoln, Validation of mood measures for people with Multiple Sclerosis. International journal of MS CARE et al., 2014: 16 (2): 105-109.
- 9.- Asociación Americana de Psiquiatría. DSM-5. Publicaciones de la APA, EUA, 2013
- 10.- Jurado S., Villegas M., Mendez L., et al. La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México. Salud Mental V. 21, No. 3, junio de 1998.
- 11.- Coffey CE, Figiel GS, Djang WT, et al. Subcortical hyperintensity on magnetic resonance imaging: a comparison of normal and depressed elderly subjects. Am J Psychiatry 147:187-189, 1990.
- 12.- Tadahiro Numakawa et al. Ther role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Comorbid Depressin: Possible Linkages with Steroid Hormnes, Cytokines, and Nutrition. Frontier in Psychiatry. 2014.
- 13.- Myers B, McKlveen JM, Herman JP. Glucocorticoid actions on synapses, circuits, and behavior: implications for the energetics, of stress. Front Neuroendocrinol. 2013.

- 14.- Lopresti AL, Drummon PO. Obesity and psychiatric disorders: commonalities and dysregulated biological pathways and their implications for treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013.
- 15.- Comini, Rodrigues, Donadi, col. Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) after multiple sclerosis relapse. Elsevier, abril et al., 2009.
- 16.- Sen S, Duman R, Sancora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*. 2008.
- 17.- Perez-Caballero, Torres-Sanchez, Bravo L, Mico J, Berrocoso E. Fluoxetine: a case history of its discovery and preclinical development. *Drugs Discovery Case History*. 2014.
- 18.- Proliferation and Myelination of Regenerating Axons in the Contused Adult Rat Spinal Cord. *The Journal of Neuroscience*, July 15, et al., 1998, 18(14):5354–5365.
- 20.- Izquierdo G. Ruiz-Peña J. L. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. *REV NEUROL* 2003; 36 (2): 145-152.
- 21.- Feinstein A., Magalhaes S., Richard JR., et al. The Link between multiple sclerosis and depression. *Nature Reviews. Neurology*. Volume 10, septiembre 2014.
- 22.- Ann Marrie., Miller A., Sormani M., et al. Recommendations for observational studies of comorbidity in multiple sclerosis. *American Academy of Neurology. Neurology* 86 April 2016.
- 23.- Dana M. McTigue, Philip J. Horner, Bradford T. Stokes, and Fred H. Gage. Neurotrophin-3 and Brain-Derived Neurotrophic Factor Induce Oligodendrocyte
- 24.- Azoulay D., Vachapova V, Shimhman B, et al. Lower brain neurotrophic factor in serum of relapsing remitting MS: reversal by glatiramer acetate. *J Neuroimmunology* 2005. Oct; 167 (1-2): 215-8.
- 25.- Linker RA, Lee DH, Demir S., et al. Functional role of brain-derived neurotrophic factor in neuroprotective autoimmunity: therapeutic implications in a model of multiple sclerosis. *Brain*. 2010 Aug; 133 (pt8): 2248-63.
- 26.- Thone J., Ellrichmann G., Seubert S. et al. Modulation of autoimmune demyelination by laquinimod via induction of brain-derived neurotrophic factor. *Am J Pathology*. 2012. Jan; 180(1): 267-74.

- 27.- Stranahan AM, Arumugam TV, Mattson MP. Lowering corticosterone levels reinstates hippocampal brain-derived neurotrophic factor and Trkb expression without influencing deficits in hypothalamic brain-derived neurotrophic factor expression in leptin receptor-deficient mice. *Neuroendocrinology*. 2011.
- 28.- Schiffer RB, Wineman NM. Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *American Journal of Psychiatry*. 1990.
- 29.- Skokou M, Soubasi E, Gourzis P. Depression in Multiple Sclerosis: A Review of Assessment and Treatment Approaches in Adults and Pediatric Populations, *ISRN Neurology* 2012.
- 30.- Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE, Bostrom A, Epstein L. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2001.
- 31.- Mostert J, Heersema T, Mahajan M, et al. The effect of Fluoxetine on Progression in Progressive Multiple Sclerosis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *ISRN Neurology*. 2013
- 32.- Cambron M, Mostert J, Haentjens P, et al. Fluoxetine in Progressive Multiple Sclerosis(FLUOX-PMS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014.
- 33.- Hayashi, Yoshimura, Kakeda, COMT Val158Met, but not BDNF Val66Met, is associated with White matter abnormalities of the temporal lobe in patients with first-episode, treatment-naive major depressive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, et al., 2014; 10, 1183-1190.
- 34.- Ehde DM, Kraf GH, Chwastiak L, et al. Efficacy of paroxetine in treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis. *General Hospital Psychiatry*. 2008
- 35.- Bocchio-Chiavetto L, Bagnardi V, Zanardini R, et al. Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. *World J. Biol. Psychiatry*. 2010.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	EL PAPEL BDNF EN EL DESARROLLO DE DEPRESIÓN EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE.
Lugar y fecha:	México DF, Hospital de Especialidades, CMN SXXI a
Número de registro:	R-2012-3601-191
Justificación y objetivo del estudio:	El estudio en el cual se le está invitando a participar, es para determinar la correlación clínica y microestructural de la Esclerosis Múltiple y el Trastorno Depresivo Mayor, mejorar la especificidad diagnosticas de su comorbilidad y mejorar el pronóstico de ambas enfermedades.
Procedimientos:	Si acepta participar, se le entregará esta Forma de Consentimiento para que la firme. Si deciden no participar no afectará la norma de cuidados que recibe. Se realizarán XXX pruebas clinimetricas autoaplicables que posteriormente serán revisadas por el médico especialista. Personal capacitado realizará la extracción de sangre periférica por punción venosa. Las muestras permanecerán en un medio estéril y condiciones de refrigeración a -70°C en un ultracongelador propiedad de la Unidad de Investigación en Enfermedades Neurológicas bajo el cuidado de la Dra. Paola García de la Torre.
Posibles riesgos y molestias:	El estudio clinimetrico no producirá malestares secundarios, ni dolor o riesgo para usted. El estudio que implica la extracción de sangre, puede ocasionar algo de dolor o malestar debido a la introducción de la aguja. Si llegara a recibir tratamiento farmacológico por parte del servicio de Psiquiatría, este podría causar efectos secundarios como; cefalea, estreñimiento, boca seca, y disfunción sexual.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	El estudio no conlleva remuneración económica. El principal beneficio de participar en este estudio es la de recibir atención por parte del servicio de Psiquiatría, quienes, de determinar manejo farmacológico, buscaran mejorar el estado de salud y la calidad de vida del paciente.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados de su estudio pueden ser discutidos con usted por su médico tratante en cuanto se tengan disponibles. En todo momento recibirá su tratamiento habitual.
Participación o retiro:	<p>La participación en este proyecto es completamente voluntaria. Si aceptan participar pero en el transcurso del protocolo desean retirase, puede hacerlo sin efecto sobre su esquema de tratamiento, la atención del médico tratante o cualquier otro servicio que el IMSS le otorga como derechohabiente.</p> <p>La finalidad de solicitar la carta de consentimiento es la de utilizar el material solo en el presente proyecto autorizado por el comité de ética con el compromiso de que los resultados obtenidos serán en beneficio de los pacientes.</p> <p>Gracias por leer esta información. Por favor pregunte al doctor en el estudio todas las dudas que tenga, para asegurar que entiende completamente los procedimientos que se harán si acepta participar.</p>
Privacidad y confidencialidad:	Si Ustedes aceptan participar en este estudio, su expediente médico será inspeccionado directamente por los investigadores para saber la evolución de su enfermedad y también puede ser inspeccionado y/o por el Comité Independiente de Ética para verificar que el estudio se está llevando de manera correcta. La información recolectada durante el estudio será almacenada sin incluir su nombre, solo el número de paciente correspondiente al estudio, solo los investigadores y el médico en el estudio, sabrá que la información se relaciona a Usted. Los resultados del estudio pueden ser publicados en la literatura médica, pero su identidad no será revelada.

Pruebas clinimetricas:

No autoriza que se realicen las pruebas neuropsicológicas

Sí autoriza que se realicen las pruebas neuropsicológicas

Colección de material biológico:

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

- a. Sangre
- b. Líquido cefalorraquídeo

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Beneficios al término del estudio:

El estudio no conlleva remuneración económica. El principal beneficio de participar en este estudio es la de recibir atención por parte del servicio de Psiquiatría, quienes, de determinar manejo farmacológico, buscaran mejorar el estado de salud y la calidad de vida del paciente.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dra. Paola García de la Torre, responsables del proyecto en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas, Tel. 55780240, de 8:00 a 16:00

Colaboradores: Dra. Brenda Bertado Cortés, en el Servicio de Neurología, Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI Tel.56276900 Ext. 21506, de 8.00 a las 14.00 hrs.

Este proyecto fue evaluado por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional "Siglo XXI". En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Avenida Cuauhtémoc 330 Bloque H del Hospital de Especialidades, 1º piso, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21784, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013





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

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 06/10/2015

DRA. PAOLA GARCÍA DE LA TORRE

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

El papel de BDNF en el desarrollo de la depresión en pacientes con Esclerosis Múltiple

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3601-190

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601