

Facultad de Medicina



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

27 MAYO 2022

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

NOMBRE: Angélica

HORA: 12:00

000520



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

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

**Evaluación de los Niveles de Factor Neurotrófico
Derivado del Cerebro y Respuesta a Tratamiento
Antidepresivo**

**Tesis para obtener el grado de Especialización en Psiquiatría
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz**

ALUMNA: Mariana Gamiochipi Arjona
TUTOR TEÓRICO: Dr. Ricardo Ríos Flores
TUTORA METODOLÓGICA: Dra. Mónica Flores Ramos

Mayo, 2022

Mariana Gamiochipi Arjona

[Firma]

[Firma]



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Facultad de Medicina



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA

Evaluación de los Niveles de Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro y Respuesta a Tratamiento Antidepresivo

**Tesis para obtener el grado de Especialización en Psiquiatría
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz**

ALUMNA: Mariana Gamiochipi Arjona
TUTOR TEÓRICO: Dr. Ricardo Ríos Flores
TUTORA METODOLÓGICA: Dra. Mónica Flores Ramos

Mayo, 2022

*Adendum del proyecto "Evaluación de factores relacionados a la respuesta al
tratamiento antidepresivo" SC18096.0, con fecha y número de aprobación en enero
15 del 2018 (CEI-010-20170316)*

TABLA DE CONTENIDOS

1. Introducción	3
2. Marco teórico	4
3. Justificación	15
4. Pregunta de investigación	15
5. Objetivos	16
6. Hipótesis	16
7. Metodología	17
8. Cronograma de actividades	23
9. Consideraciones éticas	23
10. Resultados	25
11. Discusión de resultados	31
12. Conclusiones	34
13. Referencias bibliográficas	35

1. Introducción

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés), es la neurotrofina más abundante y ampliamente distribuida en el sistema nervioso central y tiene un papel fundamental en el crecimiento y la diferenciación neuronal (Zhang, E., &Liao, P., 2020). Su principal función en el cerebro adulto es la regulación sináptica que interviene en manifestaciones estructurales y funcionales, mismas que afectan la transmisión excitatoria e inhibitoria tanto a corto como a largo plazo en múltiples regiones cerebrales. Sus funciones están mediadas por una compleja cascada de señalización a través de dos sistemas de receptores: (1) el receptor de tirosina cinasa TrkB, al cual se une el BDNF maduro que se libera de las dendritas y (2) p75 NTR, al cual se une preferentemente el precursor de BDNF, proBDNF (Lu et al., 2014).

La activación de las vías de TrkB y p75NTR desencadenan efectos opuestos. La mayoría de las funciones relacionadas con el crecimiento neuronal, la diferenciación y el mantenimiento, se han atribuido a la señalización a través de TrkB, mientras que la activación de la vía de p75NTR inicia procesos apoptóticos y depresión sináptica.

Se han estudiado ampliamente los efectos afectivos y conductuales mediados por BDNF en modelos animales (Duman, R. S., et al, 2006). La regulación a la baja en el hipocampo se ha observado en animales que reciben estímulos estresantes, incluyendo el aislamiento social, la inmovilización, pruebas de nado forzado, etc. En humanos, algunos estudios han documentado que tanto la concentración sérica de BDNF, como los niveles de este factor neurotrófico en muestras postmortem son menores en pacientes con trastornos depresivos. Esta regulación a la baja de BDNF se ha identificado en varias regiones cerebrales, incluyendo la corteza del cíngulo anterior, el núcleo caudado, la corteza prefrontal ventral y el hipocampo (Krishnan et al., 2007). Cabe destacar que dichas alteraciones no están generalizadas anatómica y funcionalmente y hay regiones cerebrales como la amígdala en las que no hay diferencias entre pacientes con depresión y suicidio, comparándolos con los

controles sanos (Shimizu et al., 2003). En algunas regiones cerebrales como el Núcleo Accumbens incluso se ha visto un incremento del 40% en niveles de BDNF comparándolo con controles sanos (Krishnan et al., 2007).

Múltiples estudios han establecido que el BDNF interviene críticamente en la potenciación hipocampal a largo plazo y la eficacia sináptica que subyacen procesos como el aprendizaje y la memoria. La evidencia sugiere que los déficits en la señalización de BDNF contribuyen en la patogénesis de múltiples enfermedades y trastornos como la enfermedad de Huntington, Alzheimer y los trastornos depresivos, por lo tanto, el estudio y regulación de estas vías de señalización representa un abordaje terapéutico viable para una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos (Lu et al., 2014), (Balu, D.T et al., 2008).

2. Marco Teórico

A. Depresión: epidemiología, diagnóstico y fisiopatología.

A.1 Epidemiología. El trastorno depresivo mayor constituye una de las enfermedades mentales más comunes que impacta negativamente en el funcionamiento psicosocial, con repercusiones significativas sobre la calidad de vida. Hacia 2008, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, era considerado como la tercera causa de enfermedad y se prevé que hacia 2030 constituya la primera (WHO, 2008) por lo que su detección, diagnóstico y tratamiento, con especial consideración por la heterogeneidad de su presentación clínica y lo impredecible de su curso y pronóstico, así como respuesta a tratamiento constituye un emergente foco de atención en salud pública.

La prevalencia a doce meses es variable a través de los diferentes países, pero se considera aproximadamente de 6% y el riesgo de un episodio depresivo mayor a lo largo de la vida es tres veces más alto, hasta en un 15-18% por lo que se considera una enfermedad común experimentada hasta por una de cada cinco personas en

algún momento de su vida (Kessler and Brommet., 2013). El promedio de edad varía desde la mitad de la adolescencia hasta la edad adulta, con un significativo impacto negativo considerando que se trata de población económicamente activa y al menos dos veces más prevalente en mujeres que hombre, lo que se ha asociado a vulnerabilidad psicosocial y biológica mayor (Nihalani et al., 2016).

A.2 Diagnóstico. Los dos principales sistemas de clasificación para su diagnóstico constituyen el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) los cuales enumeran una serie de síntomas claves que son obtenidos a través de la valoración clínica, sin que ninguno sea algún dato patognomónico de ello, y conforman un síndrome que lleva de deterioro en el funcionamiento (Schramm et al., 2020).

Existen múltiples controversias acerca de la heterogeneidad diagnóstica debido a la ausencia en la jerarquización de los síntomas, por lo que la prioridad de uno sobre algún otro no puede ser delimitada y por lo mismo ninguna puede ser como fundamental a pesar de existir algunas consideraciones necesarias de los diferentes dominios evaluados constituidos por el dominio emocional, cognitivo y neurovegetativo, mismos que pueden ayudar en la estadificación de severidad a pesar de la variabilidad clínica (Mahli et al., 2014).

Es crucial la diferenciación de la desdicha o los típicos sentimientos de tristeza de la depresión mayor: requiere necesariamente la presencia de un estado de ánimo triste o hipohedonia / anhedonia continua por al menos dos semanas, acompañadas de cinco o más síntomas que representan un claro cambio en el nivel de funcionamiento (APA., 2013). Los diferentes dominios sintomáticos (emocional, neurovegetativo y cognitivo) pueden ser fácilmente atribuidos a otro trastorno psiquiátrico o enfermedades distintas, por lo que su detección puede ser difícil y necesitan ser excluidos para el mismo.

A pesar de que el diagnóstico es realizado por completo a través de las evaluaciones clínicas, existen diferentes herramientas auxiliares en el tamizaje y la detección por parte de personal clínico como la Escala de Depresión de Hamilton y la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg así como escalas auto aplicables como el Inventario de Depresión de Beck (Bath et al., 2011).

A.3 Fisiopatología El entendimiento de la fisiopatología involucrada en el trastorno depresivo mayor es amplia y heterogénea, hasta el momento no existe un único modelo que explique por completo todos los diferentes aspectos de la enfermedad, aunado a la importancia en la consideración de las diversas características individuales, estresores psicosociales y estresores biológicos: fisiopatología diferente podría causar episodios diferentes incluso en el mismo individuo a lo largo de su vida, con un diferente grado de contribución de cada uno de éstos aspectos (Willner et al., 2013).

La potencial contribución de los eventos de vida estresantes como precipitantes y posiblemente causantes de los trastornos depresivos ha sido reconocido a lo largo del tiempo, examinando el impacto de la yuxtaposición como un factor precedente de la disfunción clínica: eventos estresantes que incluyen enfermedades crónicas, dificultades económicas, pérdida del empleo, separación o ser víctima de violencia o adversidad a lo largo de la vida, los que han sido relacionados contundentemente, si bien un subgrupo de pacientes impresionan ser biológicamente vulnerables a los mismos.

Los estudios genéticos han demostrado que los trastornos depresivos mantienen una moderada heredabilidad, con familiares de primer grado que llegan a tener hasta tres veces más riesgo de desarrollar un trastorno depresivo mayor comparado con aquellos que no lo tienen. Si bien, la determinación de los genes relacionados ha sido difícil de ser prevista, los estudios de Asociación de Genoma Amplio han logrado identificar múltiples genes, si bien con tamaño de efecto pequeño,

replicables e identificando de modo exitoso algunos con mayor relación sobre formas severas de la enfermedad (Flint and Kendler., 2014).

Ahora bien, han sido identificados variantes moleculares que predisponen a los episodios depresivos tanto por moléculas que están, independientes a la adversidad o eventos precipitantes como aquellas que presentan cambios epigenéticos como parte de las interacciones gen ambiente, lo que ha evidenciado nuevas interacciones y vías de potencial cambio en la neurobiología cerebral (Kenglel and Binder., 2015)

Una de las primeras hipótesis de la época contemporánea constituye la teoría monoaminérgica que involucra un desbalance de los neurotransmisores monoamina (serotonina, noradrenalina y dopamina) en su patogénesis, lo que posteriormente soportado por el advenimiento de los tratamientos farmacológicos y por hallazgos *in vitro* y *post mortem* que lo han ido confirmando, sin embargo, sin que este explique por completo este modelo la variabilidad de la presentación clínica de los diferentes episodios de depresión mayor o la respuesta distinta a los diferentes manejos (Willner et al., 2013).

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenales ha sido foco de estudio en las últimas décadas, particularmente porque de los hallazgos biológicos más consistentes en los episodios depresivos, particularmente los más graves, es un aumento en los niveles de cortisol sérico, lo que esta mediada por una combinación tanto de aumento en el estrés que aumenta la liberación de cortisol como la disminución de los receptores a glucocorticoides mediados por una retroalimentación inhibitoria. A pesar de estos hallazgos, poco ha sido traducido en tratamientos clínicamente efectivos (Keller., et al 2017)

El rol inflamatorio ha sido ligado al funcionamiento cerebral y cognición, principalmente las citocinas proinflamatorias que al atravesar la barrera hematoencefálica puede actuar directamente sobre las neuronas y sus células de

soporte y alterar las vías de señalización central y periférica, lo que podría explicar su asociación a enfermedades autoinmunes, el antecedente de enfermedades sistémicas o la generación de cuadros depresivos cuando las citocinas son implementadas terapéuticamente para otra causa (Leonard., 2016)

Existen a nivel estructural diversas alteraciones emergentes en las últimas décadas sobre pacientes con depresión que demuestran de un modo consistente hallazgos en la estructura cerebral que se han relacionado como un menor volumen hipocampal y del giro dentado, hipofuncionalidad de la corteza prefrontal e ínsula e hiperactividad amigdalina, con reversibilidad asociada a tratamiento y heterogeneidad asociada a su presentación clínica variada, que demuestra alteraciones en las vías cerebrales relacionadas a la regulación emocional, circuito de recompensa y auto consciencia (Hamilton et al., 2012).

Uno de los hallazgos más recientes constituye la presencia de células tallo pluripotenciales que pueden generar nuevas neuronas en un proceso llamado neurogénesis, el cual se relaciona con el desarrollo y adaptabilidad de los organismos y que es regulado por la presencia de proteínas como Factor Neurotrófico Derivado de Cerebro (BDNF, por siglas en inglés) y que se ven alteradas por estados pro inflamatorios y alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis suprarrenal característicos de los trastornos depresivos (Molendijk et al., 2014).

B. La respuesta a tratamiento.

Cuando se trata un episodio depresivo, el objetivo inicial constituye la remisión completa de la sintomatología depresiva, el cual puede usualmente lograrse a través de tratamiento farmacológico y psicoterapéutico, así como la eliminación previa de factores biológicos y psicosociales que potencialmente influyen en la presentación y perpetuidad de los síntomas.

El tratamiento farmacológico para el trastorno depresivo mayor ha encontrado fuertemente su principal enfoque sobre la neurotransmisión monoaminérgica, sin embargo, nuevos antidepresivos han sido añadidos y que actúan por vías distintas como los receptores N-Metil-D-Aspartato, melatonina o Ácido Gamma-Amino-Butírico.

Los mecanismos precisos por los que los antidepresivos mejoran el estado de ánimo permanecen desconocidos, pero la mayoría actual sobre receptores monoaminérgicos producen efectos iniciales sobre la sinapsis, lo que lleva a un impacto sobre la señalización intracelular y las vías de segundos mensajeros, lo que culmina en cambios en la expresión génica, neurogénesis, plasticidad sináptica y cambios adaptativos que se traducen en un beneficio terapéutico (Sharp., 2013).

Los diversos ensayos evalúan la potencia del efecto antidepresivo con un énfasis sobre la eficacia, lo que en contextos clínicos se traduce crudamente en la reducción del 50% de los síntomas, sin embargo, sin la identificación de los cambios clínicos a nivel individual de cada una de los cambios no evaluados a través de juicio clínico.

C. Factores determinantes en la respuesta a tratamiento.

A pesar de las diferentes herramientas farmacológicas y no farmacológicas disponibles en la actualidad, del enfoque holístico sobre su abordaje y potenciales líneas de innovación sobre tratamientos de acuerdo con la fisiopatología de la depresión, existe una variabilidad muy importante en la respuesta, considerándose que hasta el 60% de los pacientes no responden al primer ensayo y hasta 20% pueden no responder a ninguna intervención (Labermaier et al., 2013).

Así bien, la potencial respuesta a tratamiento farmacológico de un trastorno depresivo mayor puede concurrir a cualquiera de los niveles en que se ha relacionado su fisiopatología y presentación clínica: desde absorción y biodisponibilidad del tratamiento farmacológico, alteraciones genéticas claves

implicadas en la absorción, metabolismo, distribución y mecanismo de acción de los psicofármacos hasta variables explicadas por aspectos sociodemográficos (Mora et al., 2018).

D. El rol del Factor Neurotrófico Derivado de Cerebro (BDNF).

El BDNF constituye una proteína relacionada a los factores de crecimiento y que es abundante a nivel de sistema nervioso central y periférico. Ha sido ampliamente relacionado por su participación en mecanismos críticos como aprendizaje y potenciación a largo término, así como el proceso de neuroplasticidad, la conectividad cerebral sináptica y la diferenciación, el crecimiento y reparación neuronal (Peng et al., 2015).

En los trastornos depresivos, la hipótesis de ésta neurotrofina es basada principalmente en que una disminución de los niveles hipocampales de BDNF están relacionados con el estado proinflamatorio y la hipercortisolemia, lo que influye sobre los diferentes mecanismos fisiopatológicos de la depresión y su expresión fenotípica genera alteraciones en diferentes sistemas monoaminérgicos y que se traduce en la variabilidad clínica (Peng et al., 2015).

Recientemente, algunos estudios han demostrado además efectos neuromoduladores sobre las monoaminas, neuropéptidos y conducta. En estudios experimentales, la infusión directa de BDNF sobre sistema cerebroventricular y tallo cerebral, cercano a sustancia gris periacueductal, núcleo medio y dorsal del raquídeo generan un aumento en la actividad dopaminérgica, serotoninérgica y de la noradrenalina hacia las diferentes vías de conectividad como el hipocampo, corteza cerebral, núcleo accumbens y estriado, regulando sistemas neuroquímicos y anatómicos involucrados con depresión (Peng et al., 2015).

El estrés agudo y crónico presenta un rol activo en la precipitación y perpetuación de la depresión, se ha asociado su presencia con niveles disminuidos en hipocampo

de BDNF en modelos animales de depresión y el tratamiento se vincula con un aumento de este en las regiones implicadas, pero no de una aguda, sino posterior al tratamiento crónico. Incluso se considera que el tratamiento antidepresivo previene la disminución del BDNF relacionado al estrés y que son hallazgos consistentes con la eficacia observada en las evaluaciones clínicas (Peng et al., 2015).

Inicialmente, los estudios apuntaban al BDNF como un factor limitante sobre la expresión de ácidos nucleicos en regiones hipocampales y corticales, limitantes de la neurogénesis, cuyo aumento de volumen en estudios de imagen ha sido relacionado con la respuesta a tratamiento antidepresivo si bien siendo observado de acuerdo a diversos modelos animales su participación en la regulación por parte de segundos mensajeros implicados posteriormente como parte de un efecto antidepresivo por sí mismo en mismas regiones (Björkholm&Monteggia et al., 2016)

En las últimas décadas, algunos estudios han relacionado la necesidad de la presencia de BDNF para la respuesta al tratamiento antidepresivo. Existen diversos estudios experimentales en donde se han recreado modelos animales nulos a la presencia de BDNF. La reducción de BDNF a aproximadamente 50% (modelos heterocigotos) no demostraban alteraciones conductuales asociadas a depresión mayor, pero tampoco demostraba la efectividad ante la administración de antidepresivos, sugiriendo que el BDNF podría ser requerido para su efecto antidepresivo (Björkholm&Monteggia et al., 2016).

Sin embargo, dicha interpretación podría ser sujeta a múltiples factores confusores debido a la poca selectividad de su efecto por lo que se crearon camadas de ratones heterocigotos a BDNF con aproximadamente 50% de su expresión total con delección selectiva en regiones temporales y comparadas con su delección selectiva en regiones asociadas al tallo cerebral, con lo cual éstas últimas no presentaron alteraciones homólogas a la depresión a comparación de los primeros y aún así,

con respuesta atenuada a la presencia de antidepresivos (Björkholm&Monteggia et al., 2016).

En estudios independientes, en camadas con delección selectiva de BDNF en regiones de tallo cerebral, cuando los ratones eran sometidos a estrés las hembras de la especie presentaban aumento en la conducta relacionada a la depresión contrario a los machos de la especie en homólogas características (Björkholm&Monteggia et al., 2016).

Para la examinación directa del BDNF sobre el giro hipocampal, su expresión fue selectivamente delatada en regiones del mismo encontrando que su supresión en región DG pero no en CA1 era crucial para el efecto convencional antidepresivo de al menos dos fármacos con mecanismo neurotransmisor distinto demostrando que dicha zona se encontraba altamente implicada en los mecanismos de respuesta a tratamiento farmacológico (Björkholm&Monteggia et al., 2016).

Existe además evidencia creciente de que la respuesta a tratamiento antidepresivo involucra las señalización iniciada por el receptor de alta afinidad a BDNF llamado TrkB, ya que la presencia de tratamiento antidepresivo por tiempo prolongado incrementa su fosforilación (y por ende, su actividad) en el hipocampo y en la corteza del cíngulo anterior y cuya activación puede ser crítica en la respuesta antidepresiva observable mientras que es necesario el bloqueo de su actividad en el área tegmental ventral y en el núcleo accumbens a fin de disminuir síntomas depresivos y mejorar patrón de respuesta al tratamiento (Björkholm&Monteggia et al., 2016).

A la luz de la importancia de la neurogénesis y plasticidad neuronal continua como contribución en la modulación de los procesos neuronales implicados por las neurotrofinas derivadas de cerebro mayormente estudiadas en modelos animales, han sido diseñadas diversas herramientas para la evaluación de su influencia en humanos (Nobis et al., 2020).

La neurogénesis comprende una serie de múltiples pasos regulados por medio de la división celular, migración y subsecuente diferenciación hacia un fenotipo neuronal específico, provenientes de la zona subventricular hacia el bulbo olfatorio, mecanismos influenciados altamente por parte de medio ambiente y mecanismos moleculares intrínsecos que terminan en una supervivencia selectiva y que también ofrecen una ventana de valoración (Bath et al., 2011).

Dentro de los modelos animales, se ha logrado la caracterización de dicha migración neuronal por medio de biomarcadores hasta su diferenciación en células neuronales adultas en diversas áreas a nivel cerebral, procesos que han sido involucrados y propuestos como parte de los mecanismos de acción del tratamiento farmacológico en la depresión y padecimientos relacionados (Defterali et al., 2021).

Existen múltiples mecanismos propuestos y evaluados relacionados a la neuromodulación sináptica por medio del BDNF y efecto del tratamiento antidepresivo, desde su expresión génica y ensamblaje molecular hasta su aumento como neurotrófica madura que induce procesos de potenciación a largo término en regiones hipocámpicas como CA1 promoviendo la diferenciación celular hacia subgrupos celulares especializados (Leal et al., 2017).

En la diferenciación hacia células neuronales maduras se ha relacionado la modulación del BDNF hacia la plasticidad neuronal por medio de las vías de segundos mensajeros como calcio intracelular por medio de señalización tras unirse a los receptores TrkB-BDNF, fosforilación de diversos grupos proteicos como adenilato metil ciclasa y la regulación sobre la actividad presentada en los receptores glutamatergicos (Leal et al., 2017).

Dichos cambios modifican la citoestructura neuronal y generando cambios a nivel de la morfología y maduración neuronal, aumento en la densidad, cambios en la cantidad y volumen de las espinas dendríticas (Leal et al., 2017).

Sin embargo, sobre la literatura, a pesar de los hallazgos que soportan el importante rol del BDNF sobre la respuesta a tratamiento antidepresivo y los cambios que ocurren en sus niveles séricos que soportan su relación con la depresión y respuesta (Emon et al., 2020) y el contar con múltiples modelos animales en donde se han estudiado los cambios a partir de la deleción o aumento selectivo en determinadas regiones cerebral de dicha neurotrofina poco tenemos sobre su determinación y cambios en sus niveles centrales en pacientes que reciben tratamiento farmacológico si ésta pudiera guardar relación con la respuesta al tratamiento, el tipo de tratamiento y la duración del mismo que pueda trasladarse al ejercicio clínico.

En este sentido, la anatomía del bulbo olfatorio ofrece múltiples ventajas para el entendimiento de la correlación entre la neurogénesis y los diferentes sistemas de funcionamiento a nivel de sistema nervioso central. Existe a este nivel la presencia de neurogénesis que producen interneuronas que tienen potencial para convertirse por medio de las diversas interacciones recíprocas con las células granulocíticas y células inhibitorias, lo que juega un papel importante en la generación de plasticidad neuronal y sinapsis con las células previamente existentes y que pueden contribuir a los diferentes niveles de circuitos de funcionamiento (Bath et al., 2011).

Las vías olfatorias primarias proveen un sistema simple de estudio sobre la neurogénesis y plasticidad neuronal tanto por su accesibilidad anatómica por estudios mínimamente invasivos y por su continua regeneración a lo largo de la vida adulta de los vertebrados, por lo que la evaluación de neurotrofinas y eventos del desarrollo pueden ser evaluados de una forma relativamente asequible por su expresión y reproducción constante y los cambios a través de la interacción con el medio ambiente (Carter & Roskam., 2002).

3. Justificación

Los trastornos depresivos son altamente prevalentes y discapacitantes, se encuentran dentro de las principales causas que contribuyen a los años de vida ajustados por discapacidad sobre todo en personas jóvenes (GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, 2020). Dichos trastornos tienen una amplia variedad de ofertas terapéuticas, siendo el tratamiento farmacológico el más utilizado. Desafortunadamente, un alto porcentaje de pacientes no presentan respuesta o remisión de los síntomas y las recaídas son frecuentes, lo que disminuye la calidad de vida (Cipriani, A., et al., 2018). Debido a esto, resulta trascendente evaluar los factores que contribuyen en la respuesta al tratamiento, dentro de los cuales se encuentran los mecanismos de neurogénesis.

Existe evidencia de que el BDNF interviene críticamente en la potenciación hipocampal a largo plazo y la eficacia sináptica que subyacen procesos como el aprendizaje y la memoria. Se sugiere que los déficits en la señalización de BDNF contribuyen en la patogénesis de múltiples enfermedades y trastornos como la depresión, por lo que su estudio representa un posible abordaje terapéutico viable (Lu et al., 2014), (Balu, D.T et al., 2008).

4. Pregunta de Investigación

¿Existe relación entre la expresión de BDNF en células madre del epitelio olfatorio del humano (CTPEOH) con la respuesta a tratamiento después 8 semanas de uso de antidepresivos?

5. Objetivos

El presente protocolo se deriva del proyecto titulado “Evaluación de factores relacionados a la respuesta al tratamiento antidepresivo” cuyo objetivo principal fue evaluar cuáles son los factores que determinan la respuesta al tratamiento antidepresivo.

El objetivo general de este proyecto es evaluar el papel de la neurogénesis en la respuesta al tratamiento antidepresivo.

El objetivo específico es evaluar si existe una relación entre la expresión de BDNF en células madre del epitelio olfatorio del humano (CTPEOH) con la respuesta a tratamiento después 8 semanas de uso de antidepresivos.

6. Hipótesis

Hipótesis alterna

Existirán mayores niveles de BDNF después de 8 semanas de tratamiento, en participantes que cursan con un episodio depresivo y responden a tratamiento farmacológico con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en comparación con los pacientes que no responden durante las primeras 8 semanas de tratamiento.

Hipótesis nula

No existirán diferencias en los niveles de BDNF después de 8 semanas de tratamiento, en participantes que cursan con un episodio depresivo y responden a tratamiento farmacológico con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en comparación con los pacientes que no responden durante las primeras 8 semanas de tratamiento

7. Metodología

El presente protocolo se deriva del proyecto titulado “Evaluación de factores relacionados a la respuesta al tratamiento antidepresivo” cuyo objetivo principal fue evaluar cuáles son los factores que determinan la respuesta al tratamiento antidepresivo. En este proyecto se realizará un análisis de los datos relacionados con las muestras obtenidas del epitelio olfatorio, para evaluar el papel de la neurogénesis en la respuesta a tratamiento antidepresivo.

- **Diseño del estudio**

Longitudinal, observacional, comparativo y homodémico. (Argimon Pallás JM, 2013) (Feinstein, 1985)

- **Tamaño de muestra**

El tamaño de muestra fue de 59 pacientes calculado con el programa de G-Power en base a un modelo de regresión lineal múltiple, con 12 predictores, con tamaño del efecto de 0.15, alfa de 0.05, y poder de .90.

- **Método de colección de la muestra**

A conveniencia de pacientes que acudieron a los servicios de preconsulta, atención psiquiátrica continua o servicio de hospital y que cumplieron los criterios de inclusión.

- **Población de estudio**

Pacientes que acudieron al servicio de Atención psiquiátrica continua, hospitalización o preconsulta del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz y fueron diagnosticados con Trastorno depresivo mayor de acuerdo con los criterios del DSM-5, quienes no habían iniciado tratamiento farmacológico previo.

- **Criterios de selección**

Los criterios de inclusión fueron:

Hombres y mujeres de 18 a 60 años

Con diagnóstico de Trastorno depresivo mayor.

Con puntuación de Hamilton de depresión mayor a 13.

Que aceptaran participar mediante consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron:

Pacientes con síntomas psicóticos al momento de la evaluación

Pacientes con antecedente de episodios maníacos e hipomaniacos.

Pacientes con uso de sustancias adictivas moderado-severo de acuerdo con criterios de DSM-5.

Pacientes con depresión secundaria a causa médica.

Tabaquismo

Pacientes que hubieran practicado natación en la última semana previa al inicio del protocolo

Pacientes con infección respiratoria al momento de la evaluación

Pacientes que utilizaran suplementos hormonales al momento de la evaluación

Los criterios de eliminación fueron:

Pacientes que no acudieran a su cita final

Pacientes que no llenaran adecuadamente los cuestionarios de evaluación

Pacientes que suspendan el fármaco antidepresivo por cualquier motivo

Pacientes que no desearan continuar en el estudio

▪ **Procedimiento**

El siguiente fue el procedimiento que se llevó a cabo en el proyecto principal titulado ***“Evaluación de factores relacionados a la respuesta al tratamiento antidepresivo”*** para la obtención de las muestras y la evaluación de los participantes. En este proyecto se realizará un análisis estadístico de las variables relacionadas con la neurogénesis.

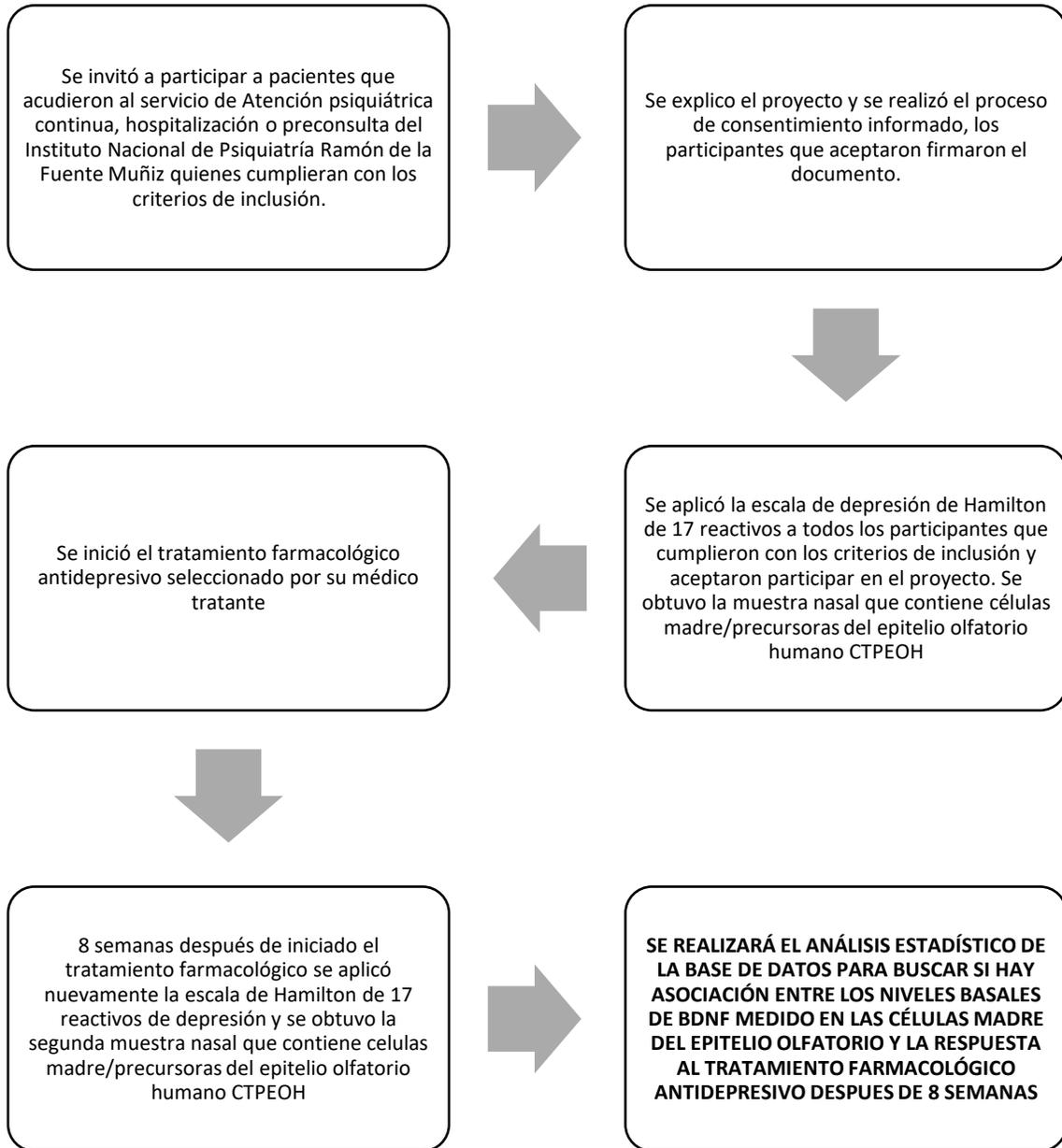
Se invitó a participar a pacientes que acudieron al servicio de Atención psiquiátrica continua, hospitalización o preconsulta del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, que fueron diagnosticados con Trastorno depresivo mayor de acuerdo con los criterios del DSM-5, y que aún no hubieran iniciado tratamiento antidepresivo. A todos los probables participantes se les explicó en qué consistía el proyecto y en caso de aceptar, se les solicitó la firma del consentimiento informado. Durante la primera entrevista se realizó la historia clínica completa y se aplicaron las escalas correspondientes; así mismo se tomó una muestra sanguínea para cuantificación de glucosa en sangre, perfil de lípidos, cortisol y perfil hormonal (en caso de mujeres incluyó FSH, LH, estradiol, progesterona, testosterona, BDNF, y DHEA; en el caso de hombres testosterona, BDNF y DHEA). Posteriormente, los participantes fueron acompañados al laboratorio de Neurogénesis de la Subdirección de Investigaciones Clínicas para que se obtuviera la muestra nasal que contiene las células madre/precursoras del epitelio olfatorio del humano (CTPEOH). El procedimiento consistió en lo siguiente:1) El personal que tomó la muestra recibió al participante en el laboratorio y se le solicitó que limpiara lo mejor posible su nariz (sonado) con un pañuelo de papel que se le proporcionó. Posteriormente, se le invitó que se sentara en un sillón cómodo para que se le aplicara un anestésico por vía tópica utilizando un hisopo y diez minutos después se tomó la muestra con un cepillo pequeño de cerdas finas estéril. El cepillo que contenía las células del epitelio olfatorio se colocó en un medio apropiado para promover el crecimiento celular. Al finalizar la toma de muestra, al participante se le pidió que permaneciera sentado o sentada por unos 5 minutos. Es importante mencionar que en algunas ocasiones se llega a presentar sangrado leve con dicho procedimiento por lo que, en caso de que esto ocurriera, se les aplicó presión con una gasa estéril hasta que este desapareciera (unos cuantos minutos). Una vez concluido el procedimiento, el participante fue acompañado al hospital. Posteriormente, los pacientes iniciaron el tratamiento antidepresivo que el médico tratante consideró adecuado, y después de 8 semanas de tratamiento se evaluaron

nuevamente con los mismos instrumentos clinimétricos realizados en la línea basal y se realizó el mismo procedimiento de toma de muestra de CTPEOH.

Se lisaron células precursoras con buffer RIPA. Se cuantificó el contenido total de proteína con ayuda del Bradford assay Pierce BCA Protein Assay Kit. Las proteínas fueron separadas y transferidas a papel de nitrocelulosa. Se identificaron a las proteínas con anticuerpos anti-BDNF de conejo. Las proteínas fueron visualizadas con el sistema de detección de quimioluminiscencia mejorado de Milipore con ayuda del ChemiDoc Touch MP System. El análisis densitométrico fue realizado con el programa Image Lab.

Los niveles en suero de BDNF fueron determinados con un kit ELISA de R&D (DBD00), siguiendo las instrucciones del fabricante. Las placas de 96 pozos fueron cuantificadas con un lector ELISA de Promega (Glomax Discover) a una longitud de onda de 450 nm.

- **Diagrama de Flujo**



- **Instrumentos de medición**

Escala de Hamilton de depresión de 17 reactivos (HAM-D 17)

Se aplicó la escala de Hamilton de Depresión de 17 reactivos en su versión validada en español para medir de forma cuantitativa la gravedad de los síntomas depresivos. Se obtuvo una medición basal previa al inicio del tratamiento farmacológico y una segunda medición 8 semanas después para valorar la respuesta al tratamiento.

La puntuación total es de 0 a 52, se utilizan los siguientes puntos de corte

- Sin depresión 0-7 puntos
- Depresión leve 8-13 puntos
- Depresión moderada 14-18 puntos
- Depresión grave 19-22 puntos
- Depresión muy grave más de 23 puntos

Muestra de epitelio olfatorio nasal para cuantificación de CTPEOH

. Se identificaron a las proteínas con anticuerpos anti-BDNF de conejo. Las proteínas fueron visualizadas con el sistema de detección de quimioluminiscencia mejorado de Milipore con ayuda del ChemiDoc Touch MP System. El análisis densitométrico fue realizado con el programa Image Lab. Los niveles en suero de BDNF fueron determinados con un kit ELISA de R&D (DBD00), siguiendo las instrucciones del fabricante.

- **Variables.**

Variable dependiente.

Respuesta/Remisión al tratamiento

Se considerará respuesta al tratamiento la disminución de al menos 50% en la escala de Hamilton de depresión.

La remisión se considerará como una puntuación menor a 7 en la escala HAM-D.

VARIABLES INDEPENDIENTES.

- a) Sexo. Hombre o mujer.
- b) Edad. Evaluado en años de vida.
- c) Factores sociodemográficos.

Escolaridad. Evaluada en años de estudio y codificada como:

Primaria: 0-6 años de estudio

Intermedia: 7 a 12 años de estudio.

Avanzada: Más de 12 años de estudio.

- d) Neurogénesis.

Cuantificación de CTPEOH.

Evaluación de la expresión de proteínas involucradas en el proceso de neurogénesis, incluyendo factores neurotróficos y de crecimiento tisular y factores inmunológicos

Variable	Clasificación	Tipo	Escala de medición
Edad	Independiente	Numérica discreta	Años desde la fecha de nacimiento
Sexo	Independiente	Nominal dicotómica	Fenotipo
Escolaridad	Independiente	Cualitativa ordinal	Primaria: 0-6 años de estudio Intermedia: 7 a 12 años de estudio. Avanzada: Más de 12 años de estudio.
Gravedad del episodio depresivo mayor	Independiente	Cualitativa ordinal	Puntaje de la escala de Hamilton de depresión: Leve 8-13 puntos Moderado 14-18 puntos Grave 19-22 puntos Muy grave más de 23 puntos
Respuesta al tratamiento farmacológico	Dependiente	Nominal dicotómica	Disminución de más del 50% de la puntuación en la escala de depresión de Hamilton inicial después de 8 semanas de tratamiento farmacológico
Remisión	Dependiente	Nominal dicotómica	Puntuación de HAM-D menor a 7

Neurogénesis -	Dependiente	Numérica discreta	Niveles basales de BDNF medidos en epitelio olfatorio y séricos.
----------------	-------------	-------------------	--

Análisis Estadístico

Para los estadísticos descriptivos se utilizarán frecuencias y porcentajes para la descripción de las variables categóricas, y medias y desviaciones estándar para la descripción de las variables continuas (de intervalo).

Para la comparación de los niveles de BDNF entre los pacientes que respondieron al tratamiento tras ocho semanas y aquellos que no respondieron, utilizaremos la ANOVA para medidas repetidas.

El valor alfa de los análisis se fijará con una $p < 0.05$ y todos los análisis Se llevarán a cabo mediante el programa estadístico SPSS V21.

8. Cronograma de actividades

Cronograma	Marzo 2022	Abril 2022
Entrega de título del proyecto	X	
Entrega de Proyecto	X	
Presentación oral del proyecto en comité de tesis	X	
Aprobación por comité de tesis y comité de ética	X	
Análisis estadístico		X
Entrega final		X

9. Consideraciones éticas

En el proyecto original se invitó a los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión para participar en el estudio y se realizó el proceso de consentimiento informado que se documentó y firmó. Se les explicaron los objetivos del estudio y la información obtenida se mantuvo en total confidencialidad. Se anexa la autorización de la enmienda, con extensión de tiempo, del proyecto principal con fecha del 26 de julio del 2021 y número de aprobación CEI/C/002/2018.

En este análisis secundario se mantuvo la completa confidencialidad de los datos derivados del proyecto original y se realizó un análisis estadístico de los datos relacionados con las muestras tomadas del epitelio olfatorio como se describió previamente. Se sometió el presente proyecto al Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, se anexa la autorización de la enmienda.

10. Resultados

Muestra

En el proyecto original inicialmente se incluyeron 52 participantes que cumplieron con los criterios de inclusión, de estos se excluyeron a 17 participantes por no continuar con el seguimiento establecido, por lo tanto, se tomaron muestras nasales de epitelio olfatorio y muestras séricas de BDNF de 35 participantes. En 4 de estas muestras no hubo crecimiento celular inicial y 11 participantes no asistieron al segundo exfoliado nasal, por lo tanto, la muestra final para este análisis se conformó por 20 participantes. Todos los participantes incluidos cumplieron con los criterios de inclusión estipulados en el inicio del protocolo, concluyeron con el seguimiento, acudieron al primer y segundo exfoliado nasal y hubo crecimiento celular en las muestras obtenidas del epitelio olfatorio.

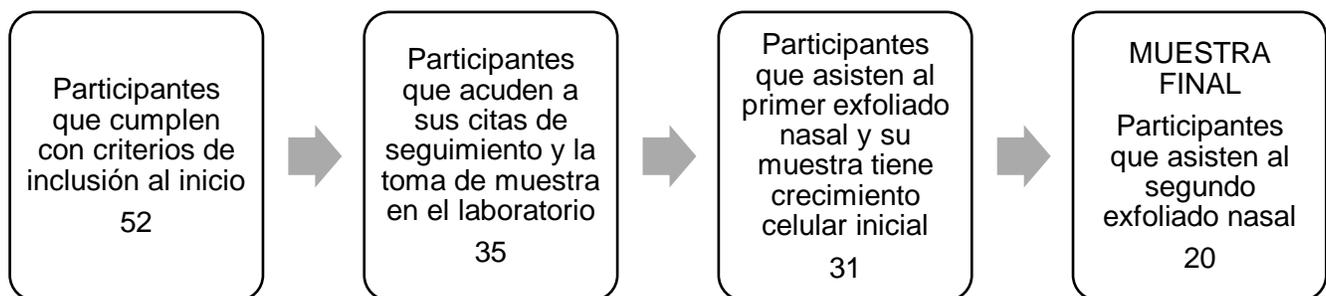


Figura 1. Numero de participantes incluidos en la muestra del análisis

Datos sociodemográficos

Como se mencionó previamente, la muestra final para el presente análisis se conformó por 20 participantes. En cuanto a las características sociodemográficas, la muestra se conformó mayoritariamente por mujeres (70%) y en menor proporción por hombres (30%), dicha distribución por sexo se mantuvo estable en ambos grupos (respuesta y no respuesta al tratamiento antidepresivo). En el grupo de los participantes que si tuvieron respuesta al tratamiento antidepresivo la distribución por grupo de edad fue similar para todos los rangos de edad incluidos, 30% de los participantes tuvieron entre 18-25 años, 30% de los participantes tuvieron entre 26 y 30 años y 40% de los participantes fueron mayores de 30 años, la mayoría estaban solteros (60%), con un nivel socioeconómico alto (52.5%) y nivel educativo de 10-12 años (50%). En el grupo de los participantes que no tuvieron respuesta al tratamiento antidepresivo, el 90% estaban solteros, el mayor porcentaje tenía un nivel socioeconómico medio (50%) y nivel educativo alto con más de 13 años de escolaridad (70%). En la tabla 1 se describen las características sociodemográficas de ambos grupos.

	Respuesta n=10	No-respuesta n=10	χ^2	fd	p
Sexo	n(%)	n(%)			
Mujer	7 (70)	7 (70)	0.00	1.00	1.00
Hombre	3 (30)	3 (30)			
Edad			3.22	2	.19
18-25 años	3 (30)	7 (70)			
26-30 años	3 (30)	1 (10)			
≥31 años	4 (40)	2 (20)			
Estado Civil			2.93	3	.40
Soltero	6 (60)	9 (90)			
Casado	2(20)	1 (10)			

Separado/Divorciado	1 (10)	0 (0)			
Viudo	1 (10)	0 (0)			
Nivel socio económico					
Bajo	1 (12.5)	2 (25)	2.28	2	.31
Medio	2 (25)	4 (50)			
Alto	5 (62.5)	2 (25)			
Nivel educativo					
0-9 años	1 (10)	0 (0)	2.31	2	.31
10-12 años	5 (50)	3 (30)			
≥13 años	4 (40)	7 (70)			

Tabla 1. Características sociodemográficas de los participantes

Niveles de BDNF

Se realizó medición de los niveles de Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) sérico y en células del epitelio olfatorio antes y después de 8 semanas de tratamiento farmacológico antidepresivo. En la tabla 2 se muestran los niveles de BDNF séricos (BDNF ANTES Y DESPUÉS), basales y después de 8 semanas de tratamiento farmacológico en ambos grupos: 1. sin respuesta a tratamiento farmacológico (0) y 2. con respuesta a tratamiento farmacológico (1). Se muestran los niveles de BDNF en células del epitelio olfatorio (BDNF1_RD y BDNF2_RD) basales y después de 8 semanas de tratamiento farmacológico en ambos grupos: 1. sin respuesta a tratamiento farmacológico (0) y 2. con respuesta a tratamiento farmacológico (1).

En esta tabla se incluyeron cinco resultados de BDNF en células de epitelio olfatorio que no se incluyeron en el resto del análisis debido a que no se obtuvieron las muestras de las otras variables respecto a estudios de laboratorio que se incluyeron en el proyecto original.

	RESPUESTA 8S	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
BDNF ANTES	0	10	30.451585 0	53.22491316	16.83119539
	1	10	19.106535 0	22.43573016	7.09480083
BDNF DESPUÉS	0	10	15.153350 0	16.84492288	5.32683233
	1	10	13.382135 0	13.65542472	4.31822445
BDNF1_RD	0	12	937.4667	328.04474	94.69836
	1	13	1006.8160	353.17710	97.95370
BDNF8_RD	0	12	1008.4276	309.33497	89.29731
	1	13	965.5765	360.36528	99.94734

Tabla 2. Niveles de BDNF séricos y en células del epitelio olfatorio basales y 8 semanas después de tratamiento farmacológico antidepresivo.

Se realizó la prueba de Levene para evaluar la igualdad de las varianzas entre los grupos y la prueba t para la igualdad de medias. La significancia en ninguno de los análisis es menor a 0.05 ($p < 0.05$) por lo que no se considera que los resultados obtenidos sean estadísticamente significativos. Se describen los resultados de la prueba de Levene en la tabla 3.

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas	
		F	Sig.
BDNF_ANTES	Se asumen varianzas iguales	2.873	.107
	No se asumen varianzas iguales		
BDNF_DESP	Se asumen varianzas iguales	.669	.424
	No se asumen varianzas iguales		

	No se asumen varianzas iguales		
BDNF1_RD	Se asumen varianzas iguales	.458	.505
	No se asumen varianzas iguales		
BDNF8_RD	Se asumen varianzas iguales	.254	.619
	No se asumen varianzas iguales		

Tabla 3. Resultados de la prueba de Levene de igualdad de varianzas.

	Pac. SIN respuesta Niveles(media)	Pac. CON respuesta Niveles(media)	T	gl	p
BDNF BASAL	30.4515850	19.1065350	.621	18	.542
BDNF 8 SEM	15.1533500	13.3821350	.258	18	.799
BDNF_RD BASAL	937.4667	1006.8160	-.507	23	.617
BDNF_RD 8 SEM	1008.4276	965.5765	.318	23	.754

Tabla 4. Resultados de niveles de BDNF basales y 8 semanas después del tratamiento para ambos grupos, se describe la prueba t para la igualdad de medidas. grado de libertad (gl).

Correlación entre niveles de BDNF en suero y en células del epitelio olfatorio

Se realizó la prueba de Pearson para analizar si hay correlación entre los niveles séricos de BDNF y los niveles en células del epitelio olfatorio. El valor de significancia de la correlación se definió en 0.01 (sig. bilateral). Los valores obtenidos únicamente tuvieron significancia estadística para la correlación entre BDNF sérico después del tratamiento farmacológico y BDNF basal en células de epitelio olfatorio, así como para BDNF basal en células de epitelio olfatorio y BDNF sérico después del tratamiento farmacológico.

La prueba de Pearson mostró que no hay correlación entre niveles de BDNF en suero y en células del epitelio olfatorio. Se muestran los resultados en la tabla 5.

		BDNF_ANTES	BDNF_DESP	BDNF1_RD	BDNF8_RD
BDNF_ANTES	Correlación de Pearson	1	-.157	-.144	.043
	Sig. (bilateral)		.510	.545	.857
	N	20	20	20	20
BDNF_DESP	Correlación de Pearson	-.157	1	.563**	.072
	Sig. (bilateral)	.510		.010	.762
	N	20	20	20	20
BDNF1_RD	Correlación de Pearson	-.144	.563**	1	-.342
	Sig. (bilateral)	.545	.010		.095
	N	20	20	25	25
BDNF8_RD	Correlación de Pearson	.043	.072	-.342	1
	Sig. (bilateral)	.857	.762	.095	
	N	20	20	25	25

Tabla 5. Prueba de correlación de Pearson entre niveles séricos de BDNF y niveles en células del epitelio olfatorio de BDNF. La correlación es significativa en el nivel 0.01 (bilateral).

11. Discusión de resultados

Los tres principales resultados del presente análisis son los siguientes: (1) la tasa de respuesta al tratamiento farmacológico antidepresivo fue similar a la reportada en la literatura y no se encontró relación estadísticamente significativa entre las características sociodemográficas y la respuesta al tratamiento. (2) no se encontró correlación entre los niveles séricos de BDNF y los niveles de BDNF en células del epitelio olfatorio y (3) no se observaron diferencias entre los niveles de BDNF basales y después de 8 semanas del tratamiento farmacológico en pacientes que respondieron y no respondieron al tratamiento.

Respuesta al tratamiento farmacológico y características sociodemográficas

De la muestra incluida en este análisis ($n = 20$), el 50% de los participantes presentaron respuesta después de 8 semanas de tratamiento farmacológico antidepresivo. Dicho hallazgo es consistente con el porcentaje de respuesta al tratamiento antidepresivo inicial (primer ensayo terapéutico con dosis promedio) descrito en el estudio STAR*D, el cual reportó tasa de respuesta del 47% y de remisión del 30% (Gaynes, B. N et al, 2008).

En cuanto a las características sociodemográficas de los participantes, en el estudio STAR*D se reportó que los pacientes con mayor probabilidad de tener remisión fueron mujeres, de ascendencia europea, con empleo, mayor nivel socioeconómico y mayor nivel educativo (Gaynes, B. N et al, 2008). En el análisis ninguna de las características sociodemográficas se relacionó con la respuesta al tratamiento farmacológico de forma significativa ya que el valor de la p en todos los rubros (sexo, edad, estado civil, nivel socioeconómico y nivel educativo) fue mayor a 0.05, por lo tanto, no se puede descartar que los resultados se deban al azar.

Correlación de los niveles séricos y en epitelio olfatorio de BDNF

Los resultados mostraron que no existe correlación entre los niveles séricos y los niveles en células del epitelio olfatorio de BDNF. Hasta nuestro conocimiento, no se había realizado ningún estudio que correlacione los niveles séricos de BDNF con niveles en alguna otra región cerebral, siendo está una de las principales fortalezas del presente estudio.

En el cerebro humano, el análisis postmortem de tejido cerebral es actualmente el único método para estimar directamente los niveles de BDNF en regiones cerebrales específicas, sin embargo, el epitelio olfatorio de los mamíferos tiene una característica inusual de neurogénesis continua a lo largo de la vida y el acceso de muestras en vivo a través del hisopado nasal, plantean una opción poco invasiva para estudiar estas células (Uranagase, A. et al, 2012) (Brigadski, T., & Leßmann, V, 2020). Las células basales globosas son una población de células madre precursoras e indiferenciadas que están ubicadas por encima de la membrana basal del epitelio olfatorio y la neurogénesis resulta de la proliferación y diferenciación de estas células madre. Se han estudiado varios factores de crecimiento que desempeñan un papel crítico en la proliferación de las células progenitoras, neurogénesis, determinación de la diferenciación y expresión de los neurotransmisores, dentro de los cuales uno de los más importantes es en BDNF, por lo tanto, el epitelio olfatorio ofrece una excelente oportunidad de estudiar la regeneración neuronal (Frontera, J. L, et al, 2015).

Por otro lado, la medición de BDNF en fluidos corporales (sangre total, plasma, suero) se ha intentado utilizar como un posible biomarcador en distintas enfermedades y trastornos para el diagnóstico, pronóstico y diana terapéutica. En la sangre, BDNF se almacena principalmente en las plaquetas, sin embargo, la fisiología del transporte y la regulación es compleja y parcialmente conocida (Brigadski, T., & Leßmann, V, 2020). La liberación de BDNF de las neuronas hipotalámicas probablemente contribuye a los niveles en sangre debido a que la

circulación sanguínea en esta región cerebral tiene mayor permeabilidad a nivel de la barrera hematoencefálica, sin embargo, las células endoteliales vasculares, así como algunas células de sistema inmune también constituyen otras fuentes naturales de BDNF y contribuyen a la regulación de los niveles en sangre (Brigadski, T., & Leßmann, V, 2020).

La compleja regulación de BDNF a nivel sanguíneo, en la que intervienen otras fuentes, además de las células cerebrales, explica porque no hayamos encontrado correlación en los niveles en epitelio olfatorio y periféricos. Sería interesante poder hacer una correlación entre niveles periféricos y de otras regiones cerebrales en muestras obtenidas postmortem.

Diferencias entre los niveles de BDNF basales y después de 8 semanas del tratamiento farmacológico

Como se abordó en el marco teórico, BDNF es una de las neurotrofinas más estudiadas en el cerebro, por lo que existe extensa evidencia que asocia niveles séricos y cerebrales disminuidos en pacientes con trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos (Lima Giacobbo, B., et al, 2019). Se sugiere que los niveles anormales de BDNF se pueden deber al estado crónico inflamatorio en dichos trastornos, por lo que comprender el papel de la neuroinflamación en estos trastornos es crucial para el desarrollo de distintas dianas terapéuticas. Se ha observado disminución de los niveles periféricos de BDNF en pacientes con trastornos afectivos durante los episodios agudos, en comparación con los niveles durante la remisión del episodio/eutimia (Fernandes, B. S. et al, 2014).

Modelos animales de depresión en ratones han reportado normalización de niveles de BDNF después de tratamiento efectivo y el mismo hallazgo ha sido replicado en algunos modelos clínicos. En 2016 Nuernberg y colaboradores reportaron incremento de niveles séricos de BDNF durante el tratamiento hospitalario de pacientes con trastornos mentales graves (definidos de acuerdo con el Instituto

Nacional de Salud Mental como trastornos prolongados con más de dos años de antecedente del trastorno mental y tratamiento, así como discapacidad que incluye múltiples conductas socialmente peligrosas o perturbadoras, discapacidad laboral moderada y discapacidad leve en necesidades básicas), así como asociación entre el incremento de los niveles periféricos de BDNF y la mejoría clínica (Nuernberg, G. L. et al, 2016). Sin embargo, en este estudio los participantes con trastornos afectivos de tipo depresivo que se incluyeron cumplían con los criterios establecidos para un trastorno mental grave y ameritaban tratamiento hospitalario con internamiento. Probablemente la severidad del episodio depresivo es uno de los factores que influye en el incremento de los niveles de BDNF durante el tratamiento farmacológico antidepresivo.

12. Conclusiones

La compleja regulación del transporte y secreción de BDNF tanto a nivel periférico y en distintas regiones cerebrales dificulta que los niveles en sangre se puedan utilizar como un biomarcador confiable que refleje con exactitud la neurogénesis. En este análisis no se encontró correlación entre los niveles séricos y los niveles de células de epitelio olfatorio, siendo esta la principal fortaleza del estudio ya que hasta nuestro conocimiento no se ha realizado ningún otro estudio clínico que haya intentado correlacionar estas distintas muestras.

Para comprender la relevancia de los niveles de BDNF en el cerebro y en la sangre, se requiere de mayor conocimiento de su regulación y transporte, así como de los distintos mecanismos fisiopatológicos que incrementan o disminuyen los niveles. Una propuesta para futuras investigaciones es estudiar la correlación entre los niveles in vivo y postmortem, así como los niveles obtenidos en líquido cefalorraquídeo y distintas muestras tisulares.

La disminución de los niveles de BDNF en pacientes con episodios depresivos agudos probablemente refleja la neuroinflamación, sin embargo, hasta la actualidad

no hay suficiente evidencia de que se pueda utilizar como un biomarcador para diagnóstico o predicción de respuesta al tratamiento farmacológico.

Referencias Bibliográficas

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition (DSM-5). Arlington, VA, USA: American Psychiatric Publishing, 2013.

Argimon Pallás JM, Jiménez Villa J. Métodos de Investigación clínica y epidemiológica 4ª ed. Barcelona España Elsevier; 2013.

Bath, K. G., Akins, M. R., & Lee, F. S. (2011). BDNF control of adult SVZ neurogenesis. *Developmental Psychobiology*, 54(6), 578–589.

Balu, D. T., Hoshaw, B. A., Malberg, J. E., Rosenzweig-Lipson, S., Schechter, L. E., & Lucki, I. (2008). Differential regulation of central BDNF protein levels by antidepressant and non-antidepressant drug treatments. *Brain Research*, 1211, 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.03.023B>

Björkholm, C., & Monteggia, L. M. (2016). BDNF – a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*, 102, 72–79.

Brigadski, T., & Leßmann, V. (2020). The physiology of regulated BDNF release. *Cell and tissue research*, 382(1), 15–45. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03253-2>

Carter, L. A., & Roskams, A. J. (2002). Neurotrophins and their receptors in the primary olfactory neuraxis. *Microscopy Research and Technique*, 58(3), 189.

Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J., & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 391(10128), 1357–1366. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)

Defterali, Ç., Moreno-Estellés, M., Crespo, C., Díaz-Guerra, E., Díaz-Moreno, M., Vergaño-Vera, E., ... Vicario, C. (2021). *Neural stem cells in the adult olfactory bulb coregenerate mature neurons in vivo. STEM CELLS.*

Duman, R. S., & Monteggia, L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological psychiatry*, 59(12), 1116–1127. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.biopsych.2006.02.013>

Emon, M. P. Z., Das, R., Nishuty, N. L., ShalahuddinQusar, M. M. A., Bhuiyan, M. A., & Islam, M. R. (2020). *Reducedserum BDNF levels are associatedwith the increasedrisk for developing MDD: a case–control studywith or withoutantidepressanttherapy. BMC Research Notes, 13(1).*

Fernandes, B. S., Berk, M., Turck, C. W., Steiner, J., & Gonçalves, C. A. (2014). Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels are a biomarker of disease activity in major psychiatric disorders: a comparative meta-analysis. *Molecular psychiatry, 19(7)*, 750–751. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.172>

Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron* 2014; 81: 484–503.

Frontera, J. L., Cervino, A. S., Jungblut, L. D., & Paz, D. A. (2015). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in normal and regenerating olfactory epithelium of *Xenopus laevis*. *Annals of anatomy = Anatomischer Anzeiger : official organ of the Anatomische Gesellschaft, 198*, 41–48. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.aanat.2014.10.010>

Gaynes, B. N., Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Spencer, D., & Fava, M. (2008). The STAR*D study: treating depression in the real world. *Cleveland Clinic journal of medicine, 75(1)*, 57–66. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3949/ccjm.75.1.57>

GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators (2020). Global burdenof 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematicanalysisforthe Global BurdenofDiseaseStudy 2019. *Lancet (London, England), 396(10258)*, 1204–1222. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)

Hamilton JP, Etkin A, Furman DJ, Lemus MG, Johnson RF, Gotlib IH. Functionalneuroimaging of major depressedisorder: ameta-analysis and new integration of baseline activation and neural response data. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 693–703

Keller J, Gomez R, Williams G, et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinicalsymptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry* 2017; 22: 527–36.

Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depressionacross cultures. *AnnuRev Public Health* 2013; 34: 119–38.

Klengel T, Binder EB. Epigenetics of stress-relatedpsychiatricdisorders and genenvironment interactions. *Neuron* 2015; 86: 1343–57.

Krishnan, V., Han, M.-H., Graham, D. L., Berton, O., Renthal, W., Russo, S. J., ... Nestler, E. J. (2007). Molecular adaptationsunderlyingsuscep-tibility and

resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell*, 131(2), 391–404. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.09.018>

Labermaier C, Masana M, Muller MB. Biomarkers predicting antidepressant treatment response: how can we advance the field? *Dis Markers*, 35(1), 23-31 (2013).

Leal, G., Bramham, C. R., & Duarte, C. B. (2017). BDNF and Hippocampal Synaptic Plasticity. *Neurotrophins*, 153–195.

Leonard BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatr* 2018; 30: 1–16.

Lima Giacobbo, B., Doorduyn, J., Klein, H. C., Dierckx, R., Bromberg, E., & de Vries, E. (2019). Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Molecular neurobiology*, 56(5), 3295–3312. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s12035-018-1283-6>

Lu, B., Nagappan, G., & Lu, Y. (2014). BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handbook of experimental pharmacology*, 220, 223–250. https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5_9

Malhi, Gin S; Mann, J John (2018). *Depression. The Lancet*.

Malhi GS, Coulston CM, Fritz K, et al. Unlocking the diagnosis of depression in primary care: which key symptoms are GPs using to determine diagnosis and severity. *Aust NZ J Psychiatry* 2014; 48: 542–47

Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BAA, Penninx BWJH, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry* 2014; 19: 791–800.

Mora C, Zonca V, Riva MA & Cattaneo A (2018): Blood biomarkers and treatment response in major depression, *Expert Review of Molecular Diagnostics*, DOI: 10.1080/14737159.2018.1470927

Nihalani N, Simionescu M, Dunlop BW. Depression: phenomenology, epidemiology, and pathophysiology. In: Schwartz TL, Petersen T, eds. *Depression: treatment strategies and management*. Boca Raton, Florida, FL: CRC Press, 2016: 1–22.

Nobis, A., Zalewski, D., & Waszkiewicz, N. (2020). *Peripheral Markers of Depression. Journal of Clinical Medicine*, 9(12), 3793.

Nuernberg, G. L., Aguiar, B., Bristot, G., Fleck, M. P., & Rocha, N. S. (2016). Brain-derived neurotrophic factor increase during treatment in severe mental illness

inpatients. *Translational psychiatry*, 6(12), e985. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/tp.2016.227>

Peng, G., Tian, J., Gao, X., Zhou, Y., & Qin, X. (2015). *Research on the Pathological Mechanism and Drug Treatment Mechanism of Depression*. *Current Neuropharmacology*, 13(4), 514–523

Schramm, Elisabeth; Klein, Daniel N; Elsaesser, Moritz; Furukawa, Toshi A; Domschke, Katharina (2020). *Review of dysthymia and persistent depressive disorder: history, correlates, and clinical implications*. *The Lancet Psychiatry*, 7(9), 801–812.

Sharp T. Molecular and cellular mechanisms of antidepressant action. *Curr Top Behav Neurosci* 2013; 14: 309–25.

Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., Koike, K., Komatsu, N., Kumakiri, C., ... Iyo, M. (2003). Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biological Psychiatry*, 54(1), 70–75. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00181-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00181-1)

Uranagase, A., Katsunuma, S., Doi, K., & Nibu, K. (2012). BDNF expression in olfactory bulb and epithelium during regeneration of olfactory epithelium. *Neuroscience letters*, 516(1), 45–49. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.neulet.2012.03.051>

Zhang, E., & Liao, P. (2020). Brain-derived neurotrophic factor and post-stroke depression. *Journal of neuroscience research*, 98(3), 537–548. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/jnr.24510>

ANEXO 1



Ciudad de México, a 26 de julio de 2021
Ref.: CEI/059/2021

Dra. Mónica Flores Ramos
Investigadora Principal
Presente

Por este medio, me permito hacer de su conocimiento que el comité revisó y autorizó, dentro de la XXVIII sesión, la enmienda realizada al proyecto titulado: *Evaluación de factores relacionados a la respuesta al tratamiento antidepresivo*, la cual contempla la extensión de tiempo del proyecto por dos años más, para concluirlo en junio de 2023, sin que esto represente modificaciones a los objetivos ni al método del estudio que el comité aprobó el 15 de enero de 2018, con número de aprobación CEI/C/002/2018.

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente,

Dra. Liliana Mondragón Barrios
Presidenta del Comité de Ética en Investigación



ANEXO 2



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Psiquiatría
Excelencia en la Atención Médica



COMITÉ DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN

Ciudad de México a 25 de abril de 2022

Ref.: CEM024/2022

Dra. Mónica Flores Ramos
Investigador principal
Presente

Por este medio me permito hacer de su conocimiento que el CEI revisó y autorizó, dentro de la sesión del XIV del 25 de abril del 2022, la enmienda al proyecto bajo su responsabilidad titulado: "Evaluación de factores relacionados a la respuesta al tratamiento antidepresivo". La enmienda al proyecto comprende la incorporación de la Doctora Mariana Gamiochipi Arjona, médico residente de cuarto año para realizar el análisis de la base de datos del proyecto mencionado como parte de su tesis titulada "Evaluación de los Niveles de Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro y Respuesta a Tratamiento Antidepresivo".

Estas modificaciones no representan cambios a los objetivos y al método del estudio que el comité aprobó el 26 de julio de 2021, con número CEI/C/002/2018.

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente,

Dr. Ilyamir Merlín García
Presidente del Comité de Ética en Investigación

