



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación

Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente
Muñiz”

**Diferencias en la estructura cerebral en mujeres con
trastorno depresivo mayor y controles sanos**

Proyecto de tesis para obtener el Título de Especialista en
Psiquiatría que presenta:

Dr. Daniel Sebastián Totxo Guerrero

Asesora teórica: Dra. Mónica Flores Ramos

Asesor metodológico: Dr. Sarael Alcauter Solorzano

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

Introducción	1
Antecedentes	2
Justificación	9
Planteamiento del problema	9
Hipótesis	10
Objetivos	10
Métodos	12
Resultados	18
Discusión	28
Conclusiones	30
Referencias	31
Anexos	37

INTRODUCCIÓN

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una condición común a nivel mundial, que afecta a aproximadamente 264 millones de personas (GBD, 2018); se estima que una de cada seis personas cursará con al menos un episodio depresivo a lo largo de su vida (Kessler et al., 2005). De esta forma, el TDM es una de las causas principales de años vividos con discapacidad además de que puede conducir al suicidio (GBD, 2018). Se estima que entre el 2 y el 8% de los adultos con TDM mueren por suicidio (Strakowski y Nelson, 2015).

La etiopatogenia del TDM responde a factores tanto biológicos como psicológicos y sociales. A la fecha, existen estudios en los que se ha evidenciado alteraciones en distintos factores biológicos como en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) (Dienes et al., 2013) y actividad en de neurotransmisores como la serotonina, norepinefrina, dopamina, glutamato y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés *Brain Derived Neurotrophic Factor*) (Dunlop y Nemeroff, 2007). Llama la atención la mayor prevalencia del TDM en mujeres que en hombres: 5.5% contra 3.2% (es decir, 1.7 mujeres por cada hombre), según estimaciones a nivel mundial (Albert, 2015). Lo anterior se atribuye, entre otros factores, a diferencias biológicas entre sexos, por lo cual resulta relevante estudiar su influencia en el TDM.

La imagen por resonancia magnética (IRM) permite estudiar de manera no invasiva diferentes propiedades —tanto estructurales, como funcionales— a nivel del cerebro completo. En este trabajo, se analizó la estructura cerebral en mujeres con TDM en comparación con un grupo control con una distribución de edad similar. Con fines de explorar la interacción entre diferentes aspectos biológicos de la depresión, se buscaron correlatos entre las variables morfométricas obtenidas de la corteza cerebral, niveles hormonales y puntajes clinimétricos.

ANTECEDENTES

Trastorno depresivo mayor

El trastorno depresivo mayor (TDM), de acuerdo con la 5ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5, del inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), es un padecimiento caracterizado por episodios de al menos 2 semanas de duración con cambios en el afecto, la cognición y funciones neurovegetativas con remisiones interepisódicas. Aunque el diagnóstico se puede hacer con la presencia de un solo episodio, lo más común es que la presentación sea recurrente (Asociación Psiquiátrica Americana [APA], 2013).

El TDM es una condición común a nivel mundial, que afecta a aproximadamente 264 millones de personas (*Global Burden of Disease [GBD] 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018*); se estima que una de cada seis personas cursará con al menos un episodio depresivo a lo largo de su vida (Kessler et al., 2005). A nivel mundial, la carga de morbilidad de los trastornos mentales (excluyendo a los trastornos por consumo de sustancias) corresponde a aproximadamente el 14% de todos los años de años vividos con discapacidad (AVD) (122 millones de un total 853 millones); los AVD por trastornos por consumo de sustancias corresponden aproximadamente al 3.6% del total (31 millones). Entre los trastornos mentales, los trastornos depresivos acumulan la mayor proporción de AVD: 35 % (43 millones, lo cual corresponde al 5% de AVD por todas las causas), seguidos por los trastornos de ansiedad, que engloban el 22% (27 millones, que es cercano al 3% del total) (*Global Burden of Disease [GBD] 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018*). La creciente magnitud del impacto de los trastornos depresivos en la población a nivel global se ve reflejada en el hecho de que en la última década se haya ascendido 6 lugares entre la causas de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), de manera que en el año 2019 ocuparon el décimo tercer lugar de dicha métrica en población general; Los trastornos depresivos ocuparon el cuarto lugar de las causas de AVAD en población entre 10 y 24 años y el (3.7% del total, superados sólo por accidentes viales [6.6%], cefalea [5.0%] y autolesiones [3.7%]) sexto en población entre 25 y 49

años (3.5 % del total de los AVAD en dicho grupo poblacional) (GBD Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018).

Es sabido que el TDM obedece a causas de diferente índole, como biológicas, psicológicas y sociales. Llama la atención la mayor prevalencia del TDM en mujeres que en hombres: 5.5% contra 3.2% (es decir, 1.7 mujeres por cada hombre), según estimaciones a nivel mundial (Albert, 2015). Lo anterior se ha atribuido, al menos en parte, a factores hormonales, según se ha visto en estudios sobre síntomas de depresión en periodos de fluctuación hormonal como la pubertad, el posparto y la perimenopausia (Dahl y Gunnar, 2009; Douma et al. 2005; Hallbreich, 2010; Flores-Ramos et al. 2014, Flores-Ramos et al. 2017).

Además, se ha encontrado disminución en los niveles de testosterona biodisponible en hombres con TDM en comparación con controles sanos (McIntyre et al., 2006). El que la disminución en los niveles de testosterona comparta múltiples características clínicas con la depresión como el estado de ánimo predominantemente triste, hipohedonia, hipoergia y disminución en la libido recalca la importancia de las hormonas gonadales como factor biológico en el desarrollo del TDM.

En la actualidad, existen reportes consistentes sobre la asociación entre síntomas de depresión y agentes antiandrogénicos cuando éstos se utilizan como parte del tratamiento del cáncer prostático, tanto de manera aislada, como en combinación con terapia hormonal tradicional (Nowakowska et al., 2021).

Imagen por resonancia magnética

La IRM, a diferencia de las imágenes obtenidas por rayos X o inyección de sustancias radioactivas como la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT, del inglés *single photon emission computed tomography*) o la tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés *Positron Emission Tomography*), es un método no invasivo al basarse en las propiedades magnéticas de los núcleos de los átomos de hidrógeno de las moléculas de agua, compuesto que constituye del 70 al 90% de la

mayoría de los tejidos en el cuerpo humano (McRobbie et al., 2006). Cada protón está en un constante movimiento en torno a su eje, llamado precesión; al estar en presencia de un campo magnético, el eje de precesión se alinea con éste y la frecuencia de precesión se modifica de acuerdo con la ecuación de Larmor:

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

En donde:

ω_0 es la frecuencia de precesión,

γ es la razón giromagnética, que para el hidrógeno es de 42.57 MHz/T,

B_0 la magnitud del campo magnético.

Así, en un campo magnético de 3T, como el de los resonadores clínicos ordinarios, la frecuencia de precesión sería de aproximadamente 127 MHz. Es conociendo este número que se puede ejercer torque en el momento de magnetización M_0 con pulsos electromagnéticos a la misma frecuencia que la de precesión, de ahí el término *resonancia magnética*. Una vez finalizado el pulso, los protones tienden a realinearse con el campo magnético B_0 , pero lo hacen a diferentes velocidades dependiendo del medio en el que se encuentran. De esta forma, se obtiene un contraste entre diferentes tejidos gracias a las propiedades magnéticas de los átomos de hidrógeno en ellos (Currie et al., 2013).

Medición del grosor cortical en MRI estructural

El grosor de la corteza cerebral es una propiedad que se ha visto implicada tanto en el envejecimiento normal, como en diferentes patologías neurodegenerativas y psiquiátricas, entre ellas la demencia en sus diferentes formas, la enfermedad de Huntington y la esquizofrenia, por nombrar algunas. Por ende, la medición del grosor cortical provee información potencialmente útil sobre la etiología y evolución, según su patrón de alteración, en los distintos padecimientos en los cuales se le encuentra. No obstante, su implementación se ha visto limitada debido a la compleja variabilidad del

grosor cortical entre distintas áreas cerebrales y la alta demanda de tiempo para llevarla a cabo manualmente (Fischl & Dale, 2000). Partiendo de lo anterior, Fischl y Dale desarrollaron hace ya dos décadas la suite de herramientas informáticas «FreeSurfer», destinada a la estimación automatizada del grosor cortical a lo largo de parcelaciones que abarcan todo el cerebro (Fischl et al., 2004; Desikan et al., 2006 y Destrieux et al., 2010).

La estimación del grosor cortical mediante este procedimiento ha sido previamente validada en cerebros humanos tanto con la medición en cortes histológicos obtenidos por autopsia (Rosas et al., 2002) como con la medición manual en IRM (Kuperbert et al., 2003).

Estudios previos por IRM estructural en personas con TDM

Por otra parte, existe a la fecha una amplia literatura sobre las alteraciones estructurales a nivel cerebral en sujetos con depresión, de manera que se ha publicado ya revisiones sistemáticas (Arnone et al., 2012; Kempton et al., 2011). Como hallazgos consistentes, se menciona disminución del volumen en áreas cerebrales involucradas en el procesamiento de emociones, como la corteza prefrontal, la corteza orbitofrontal, la corteza del cíngulo, el hipocampo y el cuerpo estriado (Arnone et al. 2012).

Considerando la existencia de alteraciones a nivel de la estructura cerebral y a nivel hormonal en personas con TDM, resulta relevante estudiar la relación que guardan dichos factores en esta población, de manera que se pueda ahondar en la caracterización neurobiológica de este padecimiento

Factores hormonales y volumen cerebral

Las hormonas sexuales se sintetizan en las gónadas: el estradiol y la progesterona se producen en los ovarios y la testosterona en las células de Leydig, localizadas en los testículos. Posterior a esto, entran a la circulación para ser distribuidos a los diferentes aparatos y sistemas del organismo, incluyendo el sistema nervioso central, gracias a que

pueden cruzar la barrera hematoencefálica (Heberden, 2017). Aunque anteriormente se consideraba que la producción de esteroides sexuales sucedía sólo en las gónadas, corteza adrenal y placenta, actualmente se sabe que existe también síntesis *de novo* en neuronas y células de la glía a nivel del hipotálamo, hipocampo y corteza cerebral; así, estas hormonas localmente producidas se han llamado *neuroesteroides* (Rosseti et al., 2016).

Se sabe que los esteroides sexuales influyen en una variedad de procesos celulares como la expresión génica (McCarthy et al., 2009), el crecimiento dendrítico y axonal (Compagnone y Mellon, 2000; Li et al., 2009), la muerte celular programada, la neurogénesis (Heberden, 2017) la conectividad estructural y la caracterización neuroquímica (Hines, 2006).

Se ha localizado receptores para testosterona (y otras hormonas producidas a partir de la testosterona) en regiones cerebrales como núcleos hipotalámicos, el núcleo amigdalino medial y corteza cerebral; su distribución resulta notablemente similar entre diferentes especies de mamíferos (de Vries et al., 2002).

En cuanto a la medición de esteroides sexuales, hay estudios que sugieren una correlación aceptable entre sus niveles séricos y en líquido cefalo-raquídeo. De hecho, las porciones libres de esteroides sexuales y la mayor parte de sus porciones débilmente asociadas a albúmina se difunden a través de la barrera hematoencefálica. Lo anterior permite, por ende, suponer que la medición periférica de los niveles de esteroides sexuales provee información valiosa sobre su concentración a nivel del sistema nervioso central (Nguyen et al., 2017).

Trabajos previos sugieren la existencia de interacciones entre las distintas hormonas sexuales y sistemas de neurotransmisores. En el caso de los estrógenos, estudios apuntan hacia efectos como incremento del tono serotoninérgico, aumento en la liberación de acetilcolina, aumento en el transporte de norepinefrina, potenciación en los receptores D1, antagonismo de los receptores D2, incremento de la actividad glutamatérgica y disminución de la actividad GABA-érgica. Respecto a la progesterona,

presentaciones bioidénticas han mostrado actividad como potentes agentes neurotróficos importantes en la prevención del deterioro asociado al envejecimiento (Stein, 2005). Respecto a los andrógenos, de cuya interacción con sistemas de neurotransmisores se conoce menos, es sabido que pueden —especialmente, la testosterona— incrementar el tono serotoninérgico (Rupprecht y Holsboer, 1999 y Ebinger et al., 2009) y potenciar el efecto de antidepresivos noradrenérgicos (Martínez-Mota y Fernández-Guasti, 2004). En el caso de la DHEA, se ha reportado que puede proteger contra la neurotoxicidad inducida por NMDA y su acción en receptores GABA-A, sigma-1 y sistemas de señalización por segundos mensajeros (Maninger et al, 2009). Por si fuera poco, la DHEA parece tener efectos neuroprotectores, antioxidantes y antigluocorticoides, así como disminuir la gravedad de síntomas depresivos, síntomas de ansiedad, síntomas psicóticos o déficits cognitivos (Maninger et al., 2009). En un estudio realizado en humanos, se reporta tanto correlaciones negativas (planum temporale, opérculo parietal y corteza orbitofrontal posterolateral) como positivas (unión temporo-parietal derecha y surco temporal superior) entre los niveles de testosterona durante la etapa fetal con el grosor cortical (en mediciones hechas como parte de un seguimiento entre los 8 y 12 años) de regiones cerebrales en las que previamente se había encontrado dimorfismo sexual en una muestra independiente. Así mismo, se encontró correlación positiva entre los niveles fetales de testosterona y en una subregión de la amígdala sin dimorfismo sexual (Lombardo et al., 2012).

Estudios por neuroimagen han encontrado variación en la trayectoria del neurodesarrollo en diferentes regiones cerebrales en relación con la edad y el sexo (Koolshijn y Crone, 2013). La pubertad está marcada por diversos cambios físicos y aumento del estradiol y la testosterona en niñas y niños, respectivamente (Herman-Giddens et al., 2012; McAnarney et al., 1992). En esta etapa de la vida, se da también el inicio de diferentes formas de psicopatología, lo cual sucede en forma desproporcionada respecto al sexo y se ve manifestado en la mayor prevalencia de trastornos depresivos y de ansiedad en mujeres y mayor prevalencia de trastornos por consumo de sustancias en hombres (American's Children: Key National Indicators of Well-Being, 2009). En consideración de lo anterior, se ha sugerido que el desarrollo puberal podría contribuir a

dimorfismos cerebrales asociados con diferente susceptibilidad entre sexos a diferentes trastornos psiquiátricos.

A la fecha, hay por lo menos 2 estudios en mujeres posmenopáusicas en los que se ha encontrado una asociación entre un polimorfismo del receptor de estrógenos y el volumen de sustancia gris en estructuras corticales y subcorticales (den Heijer et al., 2004 y Boccardi et al, 2008), mismo que, en otras publicaciones, se ha asociado con la enfermedad de Alzheimer y trastornos afectivos y de ansiedad (Nguyen et al., 2017)

JUSTIFICACIÓN

Como se menciona en apartados anteriores, el TDM contribuye de manera importante a la morbilidad global y se ha asociado con diferentes factores biológicos. Estudios previos en personas con TDM han mostrado diferencias tanto a nivel de la estructura cerebral como a nivel hormonal. La prevalencia de TDM es casi el doble en mujeres que en hombres a nivel mundial. La correlación de las alteraciones a nivel estructural y en las hormonas gonadales podría aportar información útil en la comprensión de la fisiopatología del trastorno, potencialmente útil para el posterior desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas como potencial beneficio a la población afectada.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existen diferencias entre mujeres con TDM y controles sanas en la estructura cerebral y valores séricos de hormonas sexuales?

¿Existe relación entre las mediciones de la estructura cerebral y los niveles séricos de hormonas sexuales en mujeres con depresión?

¿Existe relación entre las mediciones de la estructura cerebral y el puntaje de la Escala de Depresión de Hamilton (HDRS, del inglés Hamilton Depression Rating Scale) en mujeres con depresión?

¿Existe relación entre los niveles de hormonas sexuales y los puntajes de la HDRS?

HIPÓTESIS

Las mediciones de la estructura cerebral y valores séricos de hormonas sexuales mostrarán diferencias entre las mujeres con TDM y controles sanas.

Las mediciones de la estructura cerebral mostrarán relación con los niveles séricos de hormonas sexuales.

Las mediciones de la estructura cerebral mostrarán relación con los puntajes de la HDRS.

Los niveles séricos de hormonas sexuales de las participantes con TDM mostrarán relación con los puntajes en la HDRS.

OBJETIVOS

Objetivo General

Identificar diferencias en la estructura cerebral mediante IRM en mujeres con TDM y su potencial correlación tanto con niveles séricos de hormonas sexuales, como puntajes en clinimetrías de depresión.

Objetivos Específicos

Identificar diferencias entre mujeres con TDM y controles sanas el grosor y volumen corticales a nivel del cerebro completo, así como diferencias en los niveles séricos de hormonas sexuales.

Identificar correlaciones entre el grosor y volumen de las distintas áreas de la corteza cerebral con los valores séricos de progesterona, estradiol y testosterona.

Identificar correlaciones entre el grosor y volumen de las distintas áreas de la corteza cerebral con los puntajes de la HDRS.

Identificar correlaciones entre los niveles séricos de hormonas sexuales de mujeres con TDM con los puntajes de la HDRS.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Éste es un estudio observacional, transversal, comparativo, retrospectivo.

Sujetos

El reclutamiento de la muestra se llevó a cabo por medio de la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría «Ramón de la Fuente Muñiz». Para la comparación, se reclutó un grupo de mujeres del mismo rango de edad, sin diagnóstico de trastorno de depresión. El tamaño de la muestra a analizar será de 69 participantes (36 participantes con diagnóstico de depresión y 33 en el grupo control).

Criterios de inclusión de participantes con depresión:

- Mujeres entre 18 y 45 años
- Etapa reproductiva (-3 a -5) de acuerdo con el STRAW (por las siglas en inglés de Stages of Reproductive Age Workshop)
- Diagnóstico de TDM de acuerdo con el DSM-5
- Puntuación en la HDRS mayor a 18
- Regularidad de los ciclos menstruales

Criterios de inclusión de controles:

- Mujeres entre 18 y 45 años
- Etapa reproductiva (-3 a -5) de acuerdo con el STRAW
- Sin diagnóstico psiquiátrico de acuerdo con el DSM-5
- Puntuación en la HDRS menor a 7

Criterios de exclusión:

- Uso de anticonceptivos hormonales
- Tratamiento farmacológico antidepresivo en las últimas 8 semanas
- Terapia electroconvulsiva en las últimas 8 semanas
- Consumo de antiepilépticos o benzodiazepinas durante las últimas 8 semanas

- Trastorno por consumo de alcohol moderado/grave
- Consumo de drogas en los últimos 6 meses
- Historia de episodios psicóticos, maníacos o hipomaníacos
- Presencia de enfermedad médica grave o neurológica

Procedimiento

Evaluación

El diagnóstico de depresión se llevó a cabo por psiquiatras entrenados de acuerdo con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales cuarta edición (DSM-IV). Se aplicó la *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) (Sheehan et al., 1998) para la identificación de comorbilidades. La gravedad de los síntomas de depresión se evaluó con la HDRS (Hamilton, 1960).

Pruebas de laboratorio

Se obtuvo una muestra de sangre de cada participante en citas entre las 7:00 y 9:00 AM para la cuantificación de niveles de progesterona, estradiol, y testosterona libre y total.

Adquisición de imágenes por resonancia magnética

Para la evaluación de la estructura cerebral de las participantes, se adquirieron IRM en secuencia T1 tridimensionales en alta resolución (voxels de 1x1x1 mm³) en un equipo de Philips Medical Systems de 3.0 Teslas con una antena de 32 canales, con tiempo de repetición (TR) de 7.0 ms y tiempo de eco (TE) de 3.5 ms.

Procesamiento de imágenes

Para el análisis de las imágenes estructurales, se utilizó el software FreeSurfer versión 7 (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Dicho programa permite al usuario desempeñar de manera automatizada los distintos procesos y controles de calidad necesarios para la obtención y análisis del grosor cortical (Dale, Fischl y Sereno, 1999):

- Registro: Se realiza una transformación espacial para el registro de las imágenes T1 atlas de Talairach (Talairach y Tournoux, 1988); las coordenadas en dicho espacio se utilizan para los estadios subsecuentes del procesamiento.
- Normalización de intensidad: corrección de artefactos derivados de heterogeneidad en el campo magnético.
- Extracción del encéfalo: Se eliminan los voxeles correspondientes a tejido no perteneciente al encéfalo (por ejemplo, hueso, músculo, tejido adiposo, etc.).
- Segmentación: Se clasifica cada voxel de acuerdo con el tipo de tejido que representa (sustancia blanca, sustancia gris), partiendo del contraste dado por los valores de intensidad.
- Identificación de los hemisferios: Se realiza un corte sagital a nivel del cuerpo calloso para separar el hemisferio izquierdo del derecho y un corte axial a nivel del para la remoción de estructuras subcorticales; los planos de corte se trazan partiendo de el sistema de coordenadas del espacio de Talairach.
- Teselación de la superficie: Una vez identificados los volúmenes de sustancia blanca en cada hemisferio, este paso del procedimiento la recubre la superficie de la sustancia blanca de triángulos, de manera que se obtiene una representación de ésta en forma de una malla poligonal. Lo anterior, permite identificar la delimitación entre los voxeles que pertenecen a la sustancia blanca con el resto de los voxeles.
- Inflado de la superficie: devuelve una representación que facilita la visualización de las características obtenidas de la corteza cerebral.

El cálculo del grosor cortical se obtiene al medir la menor distancia entre el límite de la sustancia gris y el límite de la sustancia blanca para cada vértice de la superficie (Fischl y Dale, 2000).

Análisis estadístico

Una vez ejecutados dichos pasos en las imágenes, FreeSurfer puede medir el grosor y volumen de la corteza cerebral (voxeles de sustancia gris cortical) de las distintas áreas cerebrales de una determinada parcelación en cada sujeto. Posteriormente, se pueden comparar dichos valores entre grupos y, además, buscar

correlaciones con otras variables como niveles hormonales o puntajes en escalas.

Para dichos fines, Free Surfer incluye entre sus herramientas programas que permiten practicar pruebas estadísticas mediante el modelo lineal generalizado. De esta forma, es posible llevar a cabo la comparación entre grupos de las propiedades estructurales (grosor y volumen) de la corteza cerebral, así como la búsqueda de correlación entre éstas con otras variables de interés (en el caso de este estudio, niveles hormonales y puntajes de la HDRS). Además, es posible en dichos modelos introducir variables consideradas como potencialmente confusoras para la regresión de sus efectos en las pruebas estadísticas; para este estudio, incluimos en todos los modelos la edad (medida en número de años cumplidos) de las participantes para controlar sus efectos sobre los resultados obtenidos.

El algoritmo realiza las pruebas estadísticas en cada voxel de la corteza cerebral, por lo cual es necesaria la corrección de comparaciones múltiples; además de utilizar pruebas estadísticas no paramétricas, Free Surfer incorpora entre sus herramientas esta corrección, basándose en la probabilidad de obtener un determinado número de voxeles contiguos (llamados *clústers*) —mediante simulaciones de Montecarlo a 10,000 iteraciones— en los cuales el valor p obtenido supera el umbral de significancia fijado; en este caso, utilizamos un valor de formación de clúster $p < 0.05$. Además, el algoritmo realiza un ajuste adicional de los valores p por método de Bonferroni, ya que las pruebas, además de realizarse en cada voxel, se realizan en cada uno de los 2 hemisferios. Así, el valor de significancia corregido sería de 0.05 dividido entre el número de hemisferios, es decir, 0.025.

Con dichas herramientas informáticas, buscamos diferencias entre grupos para los valores del grosor y volumen corticales (prueba t con simulación de Montecarlo a 10,000 iteraciones).

En cuanto a la búsqueda de asociación entre el grosor y volumen corticales con los niveles séricos de hormonas sexuales, ésta se llevó a cabo por medio de análisis de correlación por estadística no paramétrica.

En el grupo de participantes con TDM, se buscó correlación de las medidas estructurales con los puntajes de la HDRS, con el fin de explorar la existencia de correlación con la gravedad del cuadro depresivo.

Realizamos también pruebas t de 2 colas en busca de diferencias entre grupos en la edad, en los niveles de hormonas sexuales y en los puntajes de la HDRS. Así mismo, buscamos correlación entre los puntajes de la HDRS con los valores de los niveles de cada una de las hormonas sexuales medidas en este estudio. Para estos fines, utilizamos el software R versión 3.6.3 (R Core Team, 2021).

Variables

A continuación, se exponen las variables medidas para este estudio y sus características:

Variable	Tipo	Medición
Grupo	categorica	Control / TDM
Edad	dimensional	Número de años
Grosor cortical	dimensional	mm
Volumen cortical	dimensional	mm ³
Niveles de estradiol	dimensional	pg/ml
Niveles de progesterona	dimensional	ng/ml
Niveles de testosterona total	dimensional	ng/ml
Niveles de testosterona libre	dimensional	pg/ml
Gravedad del episodio depresivo	dimensional	Puntaje de la HDRS

Tabla1. Variables

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El actual estudio se realizó con datos de una muestra de un proyecto de investigación previo (Flores-Ramos et al., 2019). Todos los procedimientos del proyecto original fueron realizados con previa aprobación del Comité de Ética en Investigación del INPRFM (CEI/C//057/2015, 7 de septiembre del 2015, ver sección «Anexos») y posterior a la firma del consentimiento informado de las participantes.

Beneficios del estudio: Como se mencionaba en apartados anteriores, un mejor conocimiento de los procesos fisiopatológicos subyacentes al TDM podría en un futuro redituarse en mejoras en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico, resultando así en un potencial beneficio para la población afectada. Al tratarse de un estudio observacional, no hubo beneficios directos para las participantes.

RESULTADOS

En este estudio, participó un total de 67 mujeres quienes cumplieron los criterios de inclusión antes descritos y en quienes se logró obtener tanto las IRM, como la medición de niveles séricos de hormonas sexuales y puntaje en la HDRS. El grupo con TDM quedó conformado por 32 participantes sin tratamiento y el grupo control, por 35. Los grupos no mostraron diferencias significativas en cuanto a la edad (tabla 2).

En cuanto a los niveles séricos de hormonas sexuales, encontramos diferencias significativas en los niveles de testosterona libre ($p = 0.047$).

	Total	TDM	Control	Estadístico	p
N	67	32	35		
Edad	29.27 ± 8.43	31.37 ± 8.83	27.54 ± 7.73	t = 1.88	0.064
Testosterona total (ng/ml)	0.35 0.14	0.35 0.15	0.36 0.13	t = -0.33	0.739
Testosterona libre (pg/ml)	1.58 1.42	1.23 0.87	1.9 1.78	t = -2.04	0.047
Estradiol (pg/ml)	94.37 74.77	92.70 56.00	95.91 89.37	t = -0.18	0.859
Progesterona (ng/ml)	4.70 5.51	4.54 4.84	4.85 6.12	t = -0.23	0.818
HDRS	11.34 ± 9.39	20.34 4.49	3.11 2.60	t = 18.99	2.2 *10 ⁻¹⁶

Tabla 2. Comparación entre grupos de la edad, niveles de hormonas sexuales y puntaje en la HDRS.

En cuanto a la búsqueda de correlación entre los puntajes de la HDRS de las participantes con TDM con los niveles séricos de las distintas hormonas sexuales, encontramos una correlación inversa estadísticamente significativa entre los niveles de testosterona libre con el puntaje de la HDRS (tabla 3):

Correlación HDRS/hormona	Coefficiente de correlación	p
Testosterona Total	-0.13	0.309
Testosterona Libre	-0.29	0.0174
Estradiol	-0.04	0.739
Progesterona	-0.02	0.884

Tabla 3. Correlación entre los puntajes de la HDRS con los valores séricos de hormonas sexuales.

Diferencias entre grupos en la estructura cerebral

Al realizar la comparación entre grupos de la estructura cerebral, el grupo de participantes con TDM mostró un menor volumen en 3 regiones del hemisferio izquierdo y una del hemisferio derecho. A continuación (tabla 4), se muestra el área cortical a la cual corresponde cada uno de estos clústers, así como la superficie que abarca cada uno, sus respectivas coordenadas del espacio Talairach y valor p para cada clúster corregido a comparaciones múltiples (CWP, del inglés Cluster-wise p):

Clúster	Tamaño (mm ³)	MNI X	MNI Y	MNI Z	CWP
Frontal superior (izq.)	1591	-9.3	31.5	39.1	0.01177
Temporal medio (izq.)	1502	-52.6	-4.2	-30.4	0.01574
Frontal rostromedial (izq.)	1339	-32.7	30.9	34.9	0.03391
Frontal superior (der.)	1463	7.0	8.1	63.7	0.02109

Tabla 4. Áreas con volumen cortical significativamente menor (corregido para comparaciones múltiples y controlando para el efecto de la edad) en el grupo de participantes con TDM. Abreviaturas: izq.: hemisferio izquierdo, der.: hemisferio derecho,

MNI: coordenadas en el espacio de Talairach del Instituto Neurológico de Montreal (por las siglas en inglés de *Montreal Neurological Institute*) y CWP: valor p del clúster.

A continuación, se muestran las imágenes de los hemisferios cerebrales con su superficie inflada; sobrepuesta a ésta, se muestran en colores cálidos los clústers en donde se encontró diferencia significativa entre grupos.

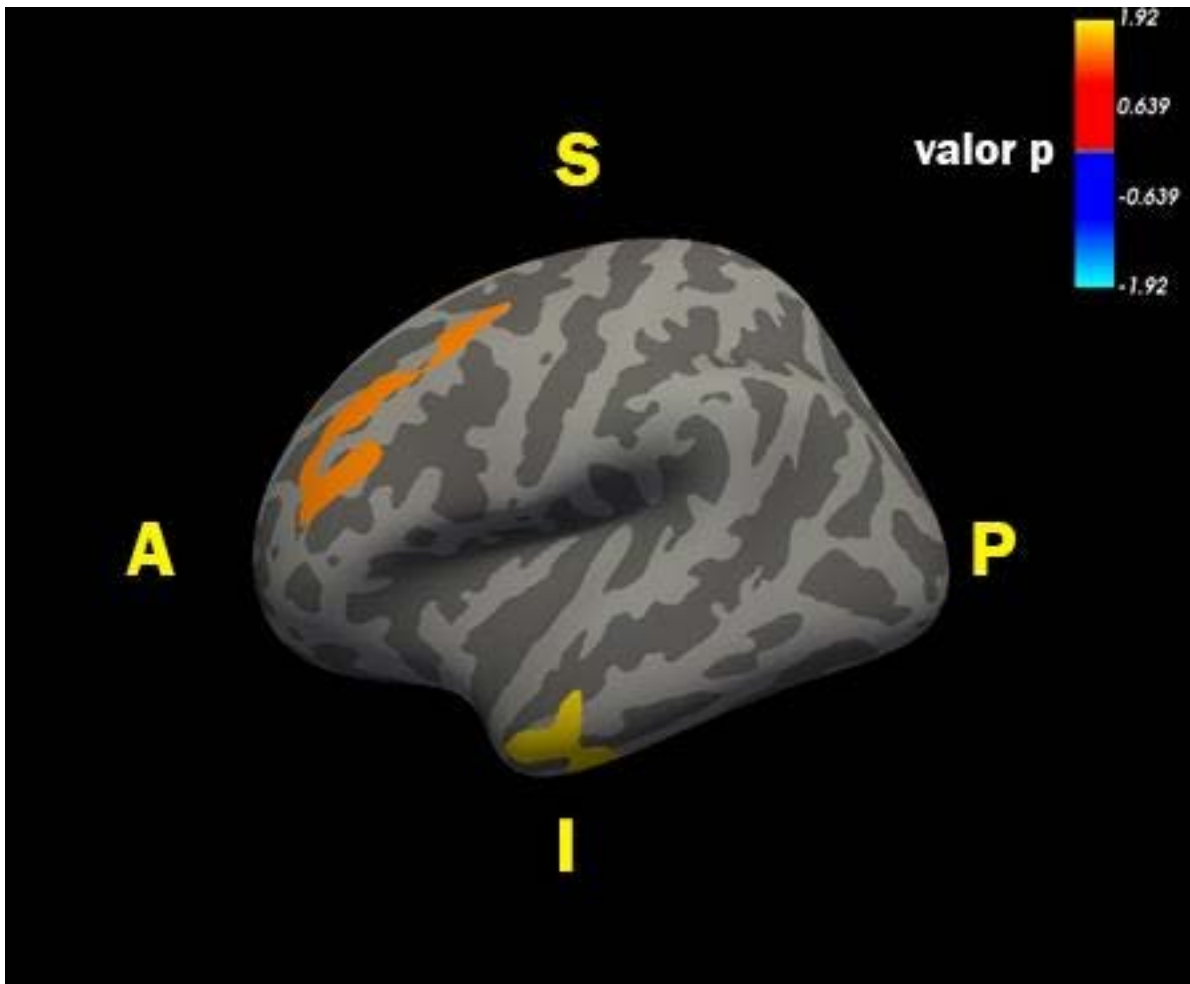


Figura 1. Vista lateral de la corteza inflada del hemisferio izquierdo mostrando áreas con volumen significativamente menor en el grupo de participantes con TDM; en esta imagen, se aprecian el clúster frontal rostromedial y parte del temporal medio. A: anterior, P: posterior, S: superior, I: inferior. En la parte superior derecha, se muestra la escala de colores correspondiente al valor p de cada clúster expresado como $-\log(p)$.

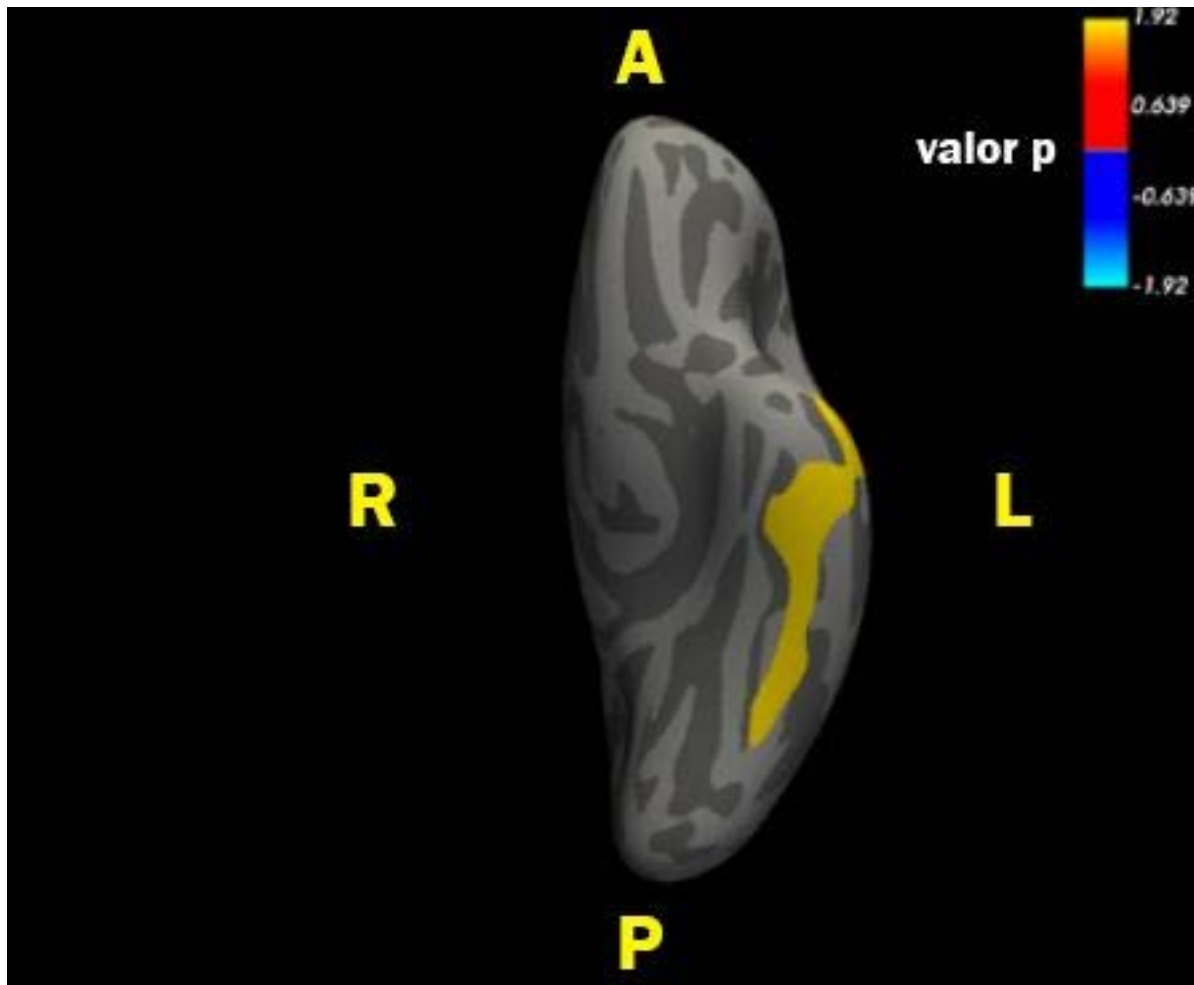


Figura 2. Vista inferior de la corteza inflada del hemisferio izquierdo mostrando el área restante del clúster temporal medio. A: anterior, P: posterior, R: derecha: L: izquierda. En la parte superior derecha, se muestra la escala de colores correspondiente al valor p de cada clúster expresado como $-\log(p)$.

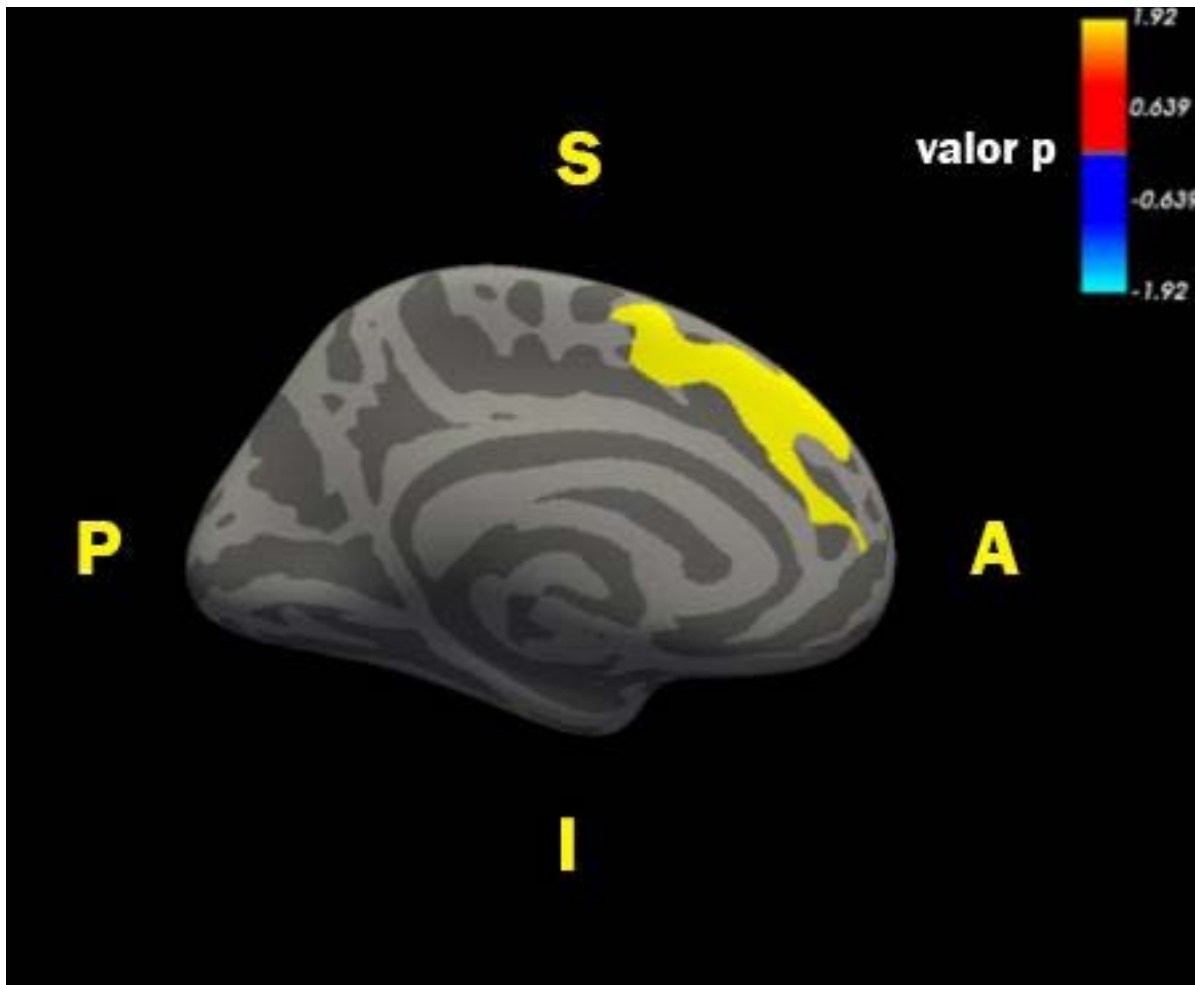


Figura 3. Vista medial de la corteza inflada del hemisferio izquierdo mostrando áreas con volumen significativamente menor en el grupo de participantes con TDM; en esta imagen, se aprecia el clúster frontal superior. A: anterior, P: posterior, S: superior, I: inferior. En la parte superior derecha, se muestra la escala de colores correspondiente al valor p de cada clúster expresado como $-\log(p)$.

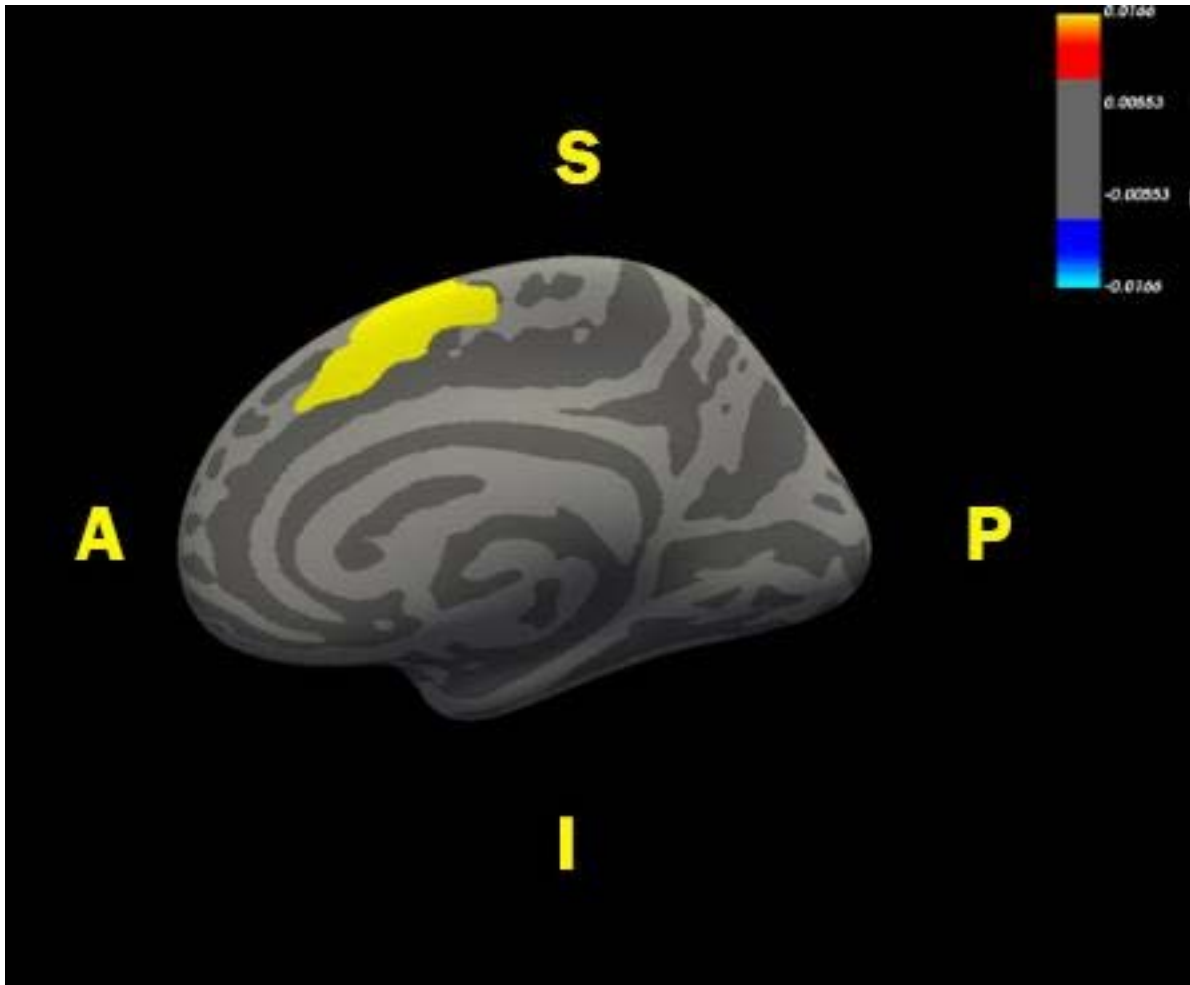


Figura 4. Vista medial de la corteza inflada del hemisferio derecho; en esta imagen, se aprecia parte del clúster frontal superior. A: anterior, P: posterior, S: superior, I: inferior. En la parte superior derecha, se muestra la escala de colores correspondiente al valor p de cada clúster expresado como $-\log(p)$.

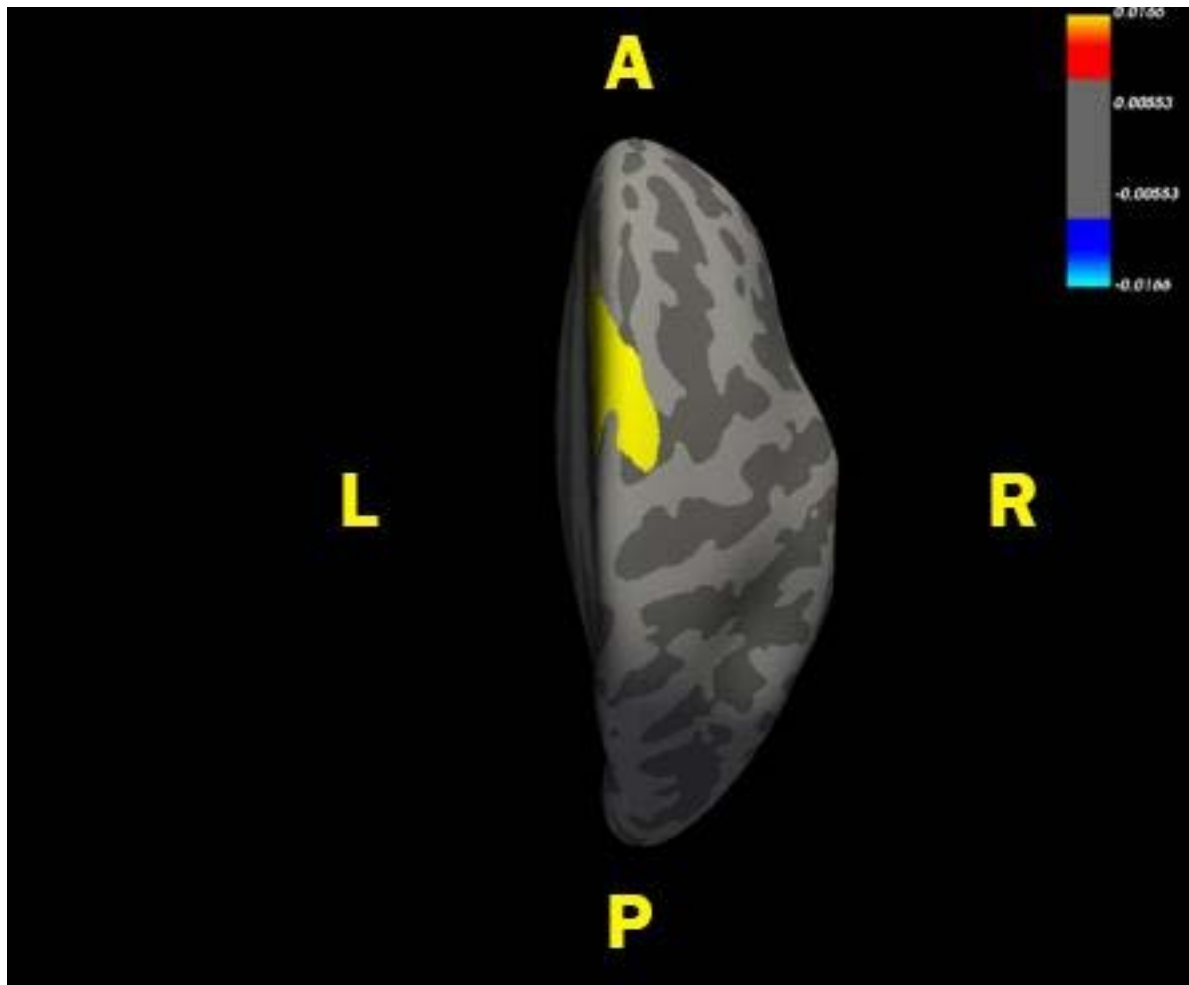


Figura 5. Vista superior de la corteza inflada del hemisferio derecho; en esta imagen, se aprecia el resto del clúster frontal superior. A: anterior, P: posterior, R: derecha, L: izquierda. En la parte superior derecha, se muestra la escala de colores correspondiente al valor p de cada clúster expresado como $-\log(p)$.

Todas las diferencias corresponden a valores significativamente menores del volumen cortical en el grupo de participantes de TDM; no encontramos diferencias significativas en el contraste opuesto, es decir, volumen cortical mayor en el grupo de participantes con TDM. Tampoco encontramos diferencias significativas en el grosor cortical.

Correlación entre la estructura cerebral y niveles de hormonas sexuales

Encontramos correlación significativa entre el volumen cortical de un clúster en el área frontal del hemisferio izquierdo con los niveles de testosterona total.

Clúster	Tamaño (mm ³)	MNI X	MNI Y	MNI Z	CWP
Frontal medio caudal	1692.17	-39.3	16.7	34.6	0.00619

Tabla 5. Clúster de correlación positiva significativa entre el volumen cortical y los niveles de testosterona total (corregido para comparaciones múltiples y controlando para el efecto de la edad) en el grupo de participantes con TDM.

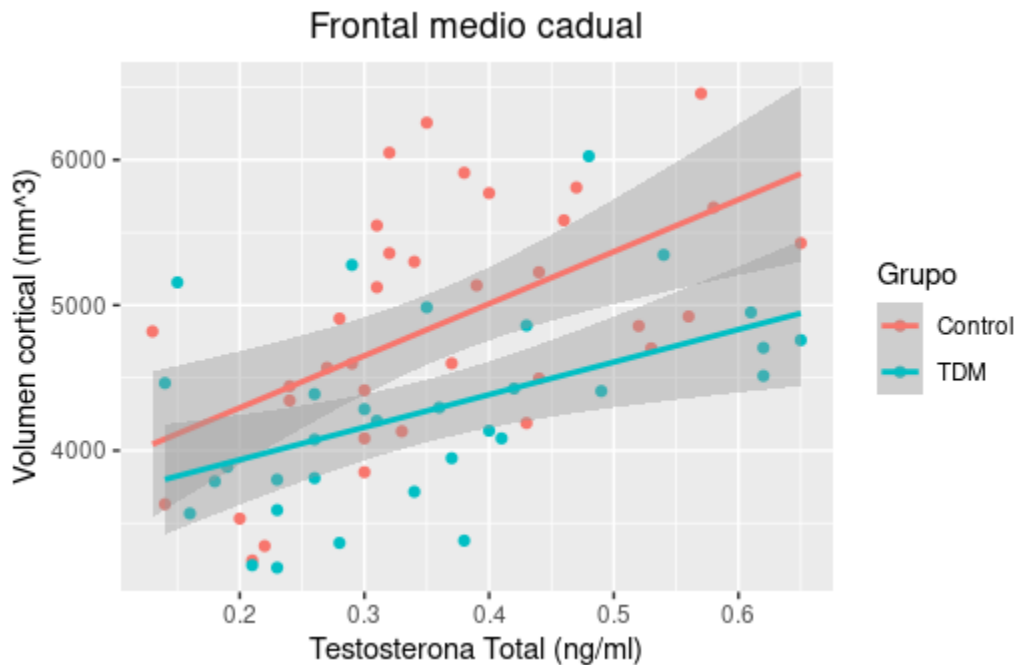


Figura 5. Gráfico de dispersión de puntos de la correlación entre los valores de testosterona total con el volumen cortical del clúster frontal medio caudal.

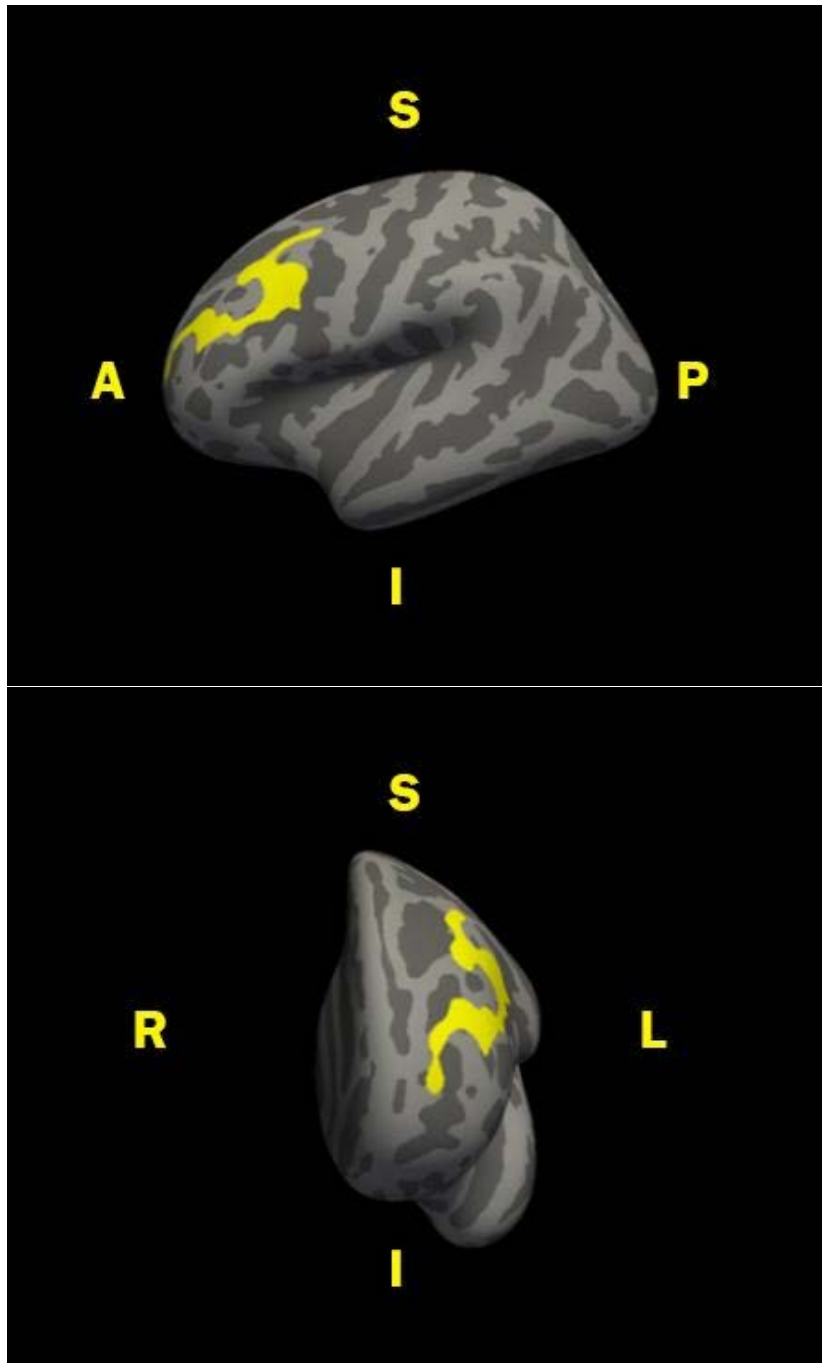


Figura 6. En la parte superior, vista superior de la corteza inflada del hemisferio izquierdo; en la parte inferior, vista anterior. Se aprecia el clúster frontal medio caudal, cuyos valores de volumen tuvieron correlación positiva significativa con los niveles séricos de testosterona total. A: anterior, P: posterior, S: superior, I: inferior. R: derecha, L: izquierda

Correlación entre la estructura cerebral y puntajes clinimétricos

No encontramos correlación entre los valores de las medidas estructurales estudiadas (grosor y volumen corticales) con los valores de la HDRS.

DISCUSIÓN

En este trabajo, encontramos diferencias significativas (corregidas para comparaciones múltiples) en los valores de volumen cortical en mujeres con TDM; dos de los clústers se encontraron en el lóbulo frontal del hemisferio izquierdo, uno en el lóbulo temporal del hemisferio y izquierdo y uno en el lóbulo frontal del hemisferio derecho. Como se mencionaba anteriormente, en todos los casos la diferencia entre grupos correspondió a un menor volumen.

Dichos resultados, reproducen los hallazgos reportados previamente y sobre los cuales existen revisiones sistemáticas (Arnone et al. 2012); de igual manera, al igual los niveles reducidos de testosterona en participantes con depresión reproducen los resultados de algunos trabajos previos (ver la sección “Antecedentes”). Lo novedoso de este estudio consistió en la exploración sobre la relación entre dichos factores, es decir, la búsqueda de correlaciones entre los cambios en la estructura cerebral y las alteraciones en los niveles de hormonas sexuales. De esta forma, encontramos correlación positiva entre el volumen de un clúster del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo con los valores de testosterona total. Lo anterior cobra sentido a la luz de estudios previos en los cuales se ha investigado los efectos de las hormonas sexuales a nivel de la estructura cerebral, sobre todo si se pone en contexto las reducciones del volumen cerebral previamente reportadas en asociación con el TDM.

La ausencia de correlación en este estudio entre las características estructurales y los puntajes de la HDRS podrían deberse, por un lado, a la existencia de un efecto cuya magnitud no permitió su detección con el tamaño de la muestra analizada, o bien, que la gravedad del cuadro, según la mide esta clinimetría—y probablemente otras también— no esté ligada a los procesos biológicos que participan en las modificaciones del volumen y grosor de la corteza cerebrales. No obstante, cabe destacar que encontramos asociación entre los niveles de testosterona libre —la cual, según se ha reportado, es el indicador que mejor refleja la actividad biológica de dicha hormona, en contraposición a los niveles totales de ésta— con los puntajes de la HDRS. Esto brinda evidencia, nuevamente, sobre la relación de factores biológicos (en este caso

hormonales) con características del padecimiento (en este caso su gravedad).

Finalmente, los hallazgos de este análisis se alinean a los reportados a los de un análisis previamente conducido en esta misma muestra, previamente publicado, el cual consistió en correlación positiva entre los niveles de testosterona libre y total con los niveles de GABA obtenidos mediante espectroscopia (Flores-Ramos et al., 2019).

Limitaciones

El presente trabajo consistió en un estudio transversal. Si bien la literatura previa ha apuntado hacia la existencia de cambios en la estructura cerebral como producto de la depresión, el diseño de este estudio no permite establecer dirección en la causalidad. Dicho de otra forma, con los resultados aquí obtenidos, no podríamos aseverar si el menor volumen en las regiones cerebrales mencionadas fue una causa o consecuencia de la presencia del TDM, o incluso, que ambos fenómenos se originen conjuntamente a partir de la influencia de algún otro factor o factores no considerados.

Las anteriores afirmaciones serían también válidas para el caso de las diferencias en los niveles de hormonas sexuales entre los grupos.

CONCLUSIONES

El presente trabajo reprodujo hallazgos previamente reportados en la literatura, relacionados con la reducción del volumen cerebral en áreas frontales de la corteza cerebral en asociación con la presencia de TDM, al igual que la existencia de niveles reducidos de testosterona en dicha condición. En este estudio, encontramos además resultados que sugieren la existencia de una relación entre niveles de testosterona reducidos y disminución en el volumen de la corteza cerebral en regiones frontales. Así mismo, hallamos también una correlación negativa entre los niveles de testosterona y la gravedad de los cuadros de TDM. Los resultados aquí obtenidos se suman a los de un análisis de los niveles de GABA a partir de espectroscopia por resonancia magnética, previamente conducidos —y ya publicados— en la misma muestra. Dicha información pone en evidencia las alteraciones biológicas de diferentes modalidades asociadas con el TDM, al igual que contribuye a una mejor comprensión del padecimiento y que, probablemente, en el futuro podría proveer marcadores biológicos útiles para el diagnóstico y caracterización de un trastorno que constituye una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial. Por supuesto, se requerirá de más estudios y con diferentes diseños, que permitan la reproducción de los resultados aquí mostrados si se piensa en llegar algún día a semejante escenario.

RECONOCIMIENTOS

Este trabajo recibió apoyo de la Fundación Carlos Slim mediante su inclusión en el programa de Becas de Impulso a la Investigación en Salud (folio N20200278).

REFERENCIAS

Albert PR, (2015). Why is depression more prevalent in women? *J. Psychiatry Neurosci* 40, 219–221.

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed). DSM-5

Bachmann, S (2018). Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 15 (7): 1425.

Boccardi M, Scassellati C, Ghidoni R, et al. Effect of the XbaI polymorphism of estrogen receptor alpha on postmenopausal gray matter. *Neurosci Lett*. 2008;434(3):304-309.

Compagnone, N. A., & Mellon, S. H. (2000). Neurosteroids: biosynthesis and function of these novel neuromodulators. *Frontiers in neuroendocrinology*, 21(1), 1–56.

Currie, S., Hoggard, N., Craven, I. J., Hadjivassiliou, M., Wilkinson, I. D. (2013). Understanding MRI: basic MR physics for physicians. *Postgraduate Medical Journal*, 89, 209–223.

Dahl RE, Gunnar MR, 2009 Heightened stress responsiveness and emotional reactivity during pubertal maturation: implications for psychopathology. *Dev. Psychopathol* 21 (1), 1–6. [PubMed: 19144219]

Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage*, 9(2), 179–194. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>

den Heijer, T., Schuit, S. C., Pols, H. A., van Meurs, J. B., Hofman, A., Koudstaal, P. J., van Duijn, C. M., Uitterlinden, A. G., & Breteler, M. M. (2004). Variations in estrogen

receptor alpha gene and risk of dementia, and brain volumes on MRI. *Molecular psychiatry*, 9(12), 1129–1135.

Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3), 968–980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>

Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A., & Halgren, E. (2010). Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage*, 53(1), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.010>

De Vries, G. J. & Simerly, R.B. (2002). Anatomy, development, and function of sexually dimorphic neural circuits in the mammalian brain. En Arnold, A. P. et al. *Hormones, Brain and Behavior* (pp 137–191). Academic Press, San Diego.

Dienes, K., Hazel, N., & Hammen, C. (2013). Cortisol Secretion in Depressed and At-Risk Adults. *Psychoneuroendocrinology*, 38(6), 927–940.

Douma SL, Husband C, O'Donnell ME, Barwin BN, Woodend AK, 2005 Estrogen-related mood disorders: reproductive life cycle factors. *ANS Adv. Nurs. Sci* 28 (4), 364–375. [PubMed: 16292022]

Dunlop BW, Nemeroff CB. (2007). The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. Mar. 64(3):327-37.

Ebinger, M., Sievers, C., Ivan, D., Schneider, H. J., & Stalla, G. K. (2009). Is there a neuroendocrinological rationale for testosterone as a therapeutic option in depression?. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 23(7), 841–853.

Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex

from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(20), 11050–11055. <https://doi.org/10.1073/pnas.200033797>

Fischl, B., Van Der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D. H., Busa, E., Seidman, L. J., Goldstein, J., Kennedy, D., Caviness, V., Makris, N., Rosen, B., & Dale, A. M. (2004). Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cerebral Cortex*, 14(1), 11–22. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg087>

Flores-Ramos, M., Alcauter, S., López-Titla, M., Bernal-Santamaría, N., Calva-Coraza, E., & Edden, R. (2019). Testosterone is related to GABA+ levels in the posterior-cingulate in unmedicated depressed women during reproductive life. *J Affect Disord*, 242, 143–149. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>

Flores-Ramos PhD M, Silvestri Tomassoni R, Guerrero-López JB, Salinas M, 2017 Evaluation of trait and state anxiety levels in a group of peri-and postmenopausal women. *Women Health* 1–15.

Flores-Ramos M, Moreno J, Heinze G, Aguilera-Pérez R, Pellicer Graham F, 2014 Gonadal hormone levels and platelet tryptophan and serotonin concentrations in perimenopausal women with or without depressive symptoms. *Gynecol. Endocrinol*

GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*.

GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet (London, England)*, 396(10258), 1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)

Hamilton M, 1960 A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*

23, 56–62.

Heberden C. (2017). Sex steroids and neurogenesis. *Biochemical pharmacology*, 141, 56–62. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.bcp.2017.05.019>

Hines, M. (2006). Prenatal testosterone and gender-related behaviour. *European Journal of Endocrinology, Supplement*, 155(1), 115–121.

Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR, Geddes JR, Simmons A, Frangou S, Williams SC (2011). "Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder". *Archives of General Psychiatry*. 68 (7): 675–690.

Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:593–602.

Kuperberg, G. R., Broome, M. R., McGuire, P. K., David, A. S., Eddy, M., Ozawa, F., Goff, D., West, W. C., Williams, S. C., van der Kouwe, A. J., Salat, D. H., Dale, A. M., & Fischl, B. (2003). Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 60(9), 878–888. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.9.878>

Li, Z., Cui, S., Zhang, Z., Zhou, R., Ge, Y., Sokabe, M., & Chen, L. (2009). DHEA-neuroprotection and -neurotoxicity after transient cerebral ischemia in rats. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 29(2), 287–296.

Lombardo, M. V., Ashwin, E., Auyeung, B., Chakrabarti, B., Taylor, K., Hackett, G., Bullmore, E. T., & Baron-Cohen, S. (2012). Fetal testosterone influences sexually dimorphic gray matter in the human brain. *Journal of Neuroscience*, 32(2), 674–680.

Maninger, N., Wolkowitz, O. M., Reus, V. I., Epel, E. S., & Mellon, S. H. (2009).

Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Frontiers in neuroendocrinology*, 30(1), 65–91. Martínez-Mota, L., & Fernández-Guasti, A. (2004). Testosterone-dependent antidepressant-like effect of noradrenergic but not of serotonergic drugs. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 78(4), 711–718.

Mccarthy, M. M., Auger, A. P., Bale, T. L., Vries, G. J. De, Dunn, G. A., Forger, N. G., Murray, E. K., Nugent, B. M., Schwarz, J. M., & Wilson, M. E. (2009). The Epigenetics of Sex Differences in the Brain. 29(41), 12815–12823.

McIntyre, R. S., Mancini, D., Eisfeld, B. S., Soczynska, J. K., Grupp, L., Konarski, J. Z., & Kennedy, S. H. (2006). Calculated bioavailable testosterone levels and depression in middle-aged men. *Psychoneuroendocrinology*, 31(9), 1029–1035. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.06.005>

McRobbie, D. W., Moore, E. A., Graves, M. J., Prince, M. R. (2006). *MRI from picture to proton* (2nd ed). Cambridge University Press.

Nguyen, T. V., Ducharme, S., & Karama, S. (2017). Effects of Sex Steroids in the Human Brain. *Molecular Neurobiology*, 54(9), 7507–7519.

Nowakowska, M. K., Lei, X., Wehner, M. R., Corn, P. G., Giordano, S. H., & Nead, K. T. (2021). Association of Second-generation Antiandrogens With Depression Among Patients With Prostate Cancer. *JAMA network open*, 4(12), e2140803. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.40803>

Rosas, H. D., Liu, A. K., Hersch, S., Glessner, M., Ferrante, R. J., Salat, D. H., van der Kouwe, A., Jenkins, B. G., Dale, A. M., & Fischl, B. (2002). Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*, 58(5), 695–701. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.5.695>

Rossetti, M. F., Cambiasso, M. J., Holschbach, M. A., & Cabrera, R. (2016). Oestrogens and Progestagens: Synthesis and Action in the Brain. *Journal of neuroendocrinology*, 28(7), 10.1111/jne.12402. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/jne.12402>

Rupprecht, R., & Holsboer, F. (1999). Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends in neurosciences*, 22(9), 410–416.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al., 1998 The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry* 20, 22–33 59 Supplquiz 34–57.

Stein D. G. (2005). The case for progesterone. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1052, 152–169.

Strakowski S, Nelson E (2015). *Major Depressive Disorder*. Oxford University Press. p. PT27.

Talairach, J. y Tournoux, P. (1988) *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-Dimensional proportional system: An approach to cerebral imaging*. Thieme Medical Publishers, Inc., New York.

Zarrouf FA, Artz S, Griffith J, Sirbu C, K. M. (2009). Testosterone and Depression : Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Psychiatric Practice*, 15(4), 289–305.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Procesamiento de los datos de neuroimagen y análisis estadístico		Correcciones y observaciones por tutores		Ajustes finales y presentación	
semestre 1	semestre 2	semestre 1	semestre 2	semestre 1	semestre 2
2020		2021		2022	

ANEXOS

Carta de aprobación del proyecto original por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría «Ramón de la Fuente Muñiz»

Comité de Ética en Investigación

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

Ref: CEI/C/057/2015.


Septiembre 7, 2015

Dra. Monica Flores Ramos
Investigador Principal
P r e s e n t e

Por este medio me permito informarle que el proyecto titulado: "Relación entre niveles séricos de hormonas gonadales y concentraciones cerebrales de GABA en mujeres con trastorno depresivo mayor y controles sanas", el cual se llevará a cabo en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, en Calzada México-Xochimilco No. 101, Col. San Lorenzo Huipulco, Delegación Tlalpan, 14370, México D. F., ha sido **APROBADO** por el Comité, ya que se considera que cumple con los requisitos éticos y metodológicos establecidos.

Documentos Revisados y Aprobados: Originales del Formato del Comité de Ética en Investigación, Carta de Consentimiento Informado para participantes con depresión mayor y participantes sanos.

Atentamente,

COMITE DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN
 **APROBADO**



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

C.c.p. Dr. Francisco de la Peña Olvera, Jefe del Departamento de Fomento a la Investigación.-Presente.
Dr. Jorge J. González Olvera, Secretario Técnico del Comité de Investigación.-Presente.