



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y  
DE LA SALUD**

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

*Cambios en la neurogénesis en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor después de 8  
semanas de tratamiento antidepresivo y su relación con funcionamiento hipocampal*

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
DOCTOR EN CIENCIAS**

**PRESENTA:**

Amado Lerma Javier

**TUTORA PRINCIPAL**

Dra. Mónica Flores Ramos

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

**MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:**

Dra. Ingrid Vargas Huicochea. Facultad de Medicina UNAM

Dr. Francisco Camilo De la Fuente Sandoval. INNN

**RESPONSABLE DE LA ENTIDAD ACADÉMICA:**

Dr. Héctor Senties Castellá



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.

## CONTENIDO

### 1. Marco teórico

- I. Generalidades de Trastorno Depresivo Mayor
- II. La respuesta al estrés
- III. Concepto de neurogénesis
- IV. La relación de neurogénesis con Trastorno Depresivo Mayor

### 2. Metodología

- I. Planteamiento
- II. Justificación
- III. Hipótesis
- IV. Objetivos
  - General
  - Específico
- V. Material y Método
  - Tipo de estudio
  - Población en estudio
  - Tamaño de muestra
  - Criterios de inclusión y exclusión
  - Variables
  - Herramientas de evaluación
  - Método de recolección
  - Procedimiento de la investigación
  - Análisis Estadístico
  - Consideraciones éticas
- VI. Resultados
- VII. Discusión
- VIII. Conclusiones
- IX. Referencias bibliográficas
- X. Anexos
  - Aprobación del comité de ética
  - Carta de consentimiento informado

## 1. Marco Teórico

### *I. Generalidades de Trastorno Depresivo Mayor*

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad predominante, usualmente conocida como depresión. En 2010 en Estados Unidos, la tasa de prevalencia fue de 8.3% y a lo largo de la vida es de 19.2% (1). Se caracteriza por la presencia de sentimientos de tristeza, anhedonia, cambios en la cognición y alteraciones en funciones vegetativas durante al menos dos semanas de evolución.(2) La Organización Mundial de Salud ha reconocido al TDM como una de las principales causas de discapacidad, ocasionando un deterioro funcional significativo y frecuentemente crónico. (3) Las causas del TDM siguen siendo inciertas, pero diferentes investigaciones han identificado diversos factores predisponentes que impactan en el riesgo de padecer el trastorno, como una inadecuada respuesta al estrés impactando en la neurogénesis.

### *II. La respuesta al estrés*

El término estrés es un concepto que ha ido evolucionando a través del tiempo. (4) Cada momento en el cual un desafío de origen ambiental o biológico se identifica como amenazante o peligroso, se estimulan un conjunto de procesos que responden de forma coordinada a ese desafío. (5) En ocasiones, el estrés es un factor determinante en la manifestación de diferentes psicopatologías, en este caso, en la manifestación de síntomas depresivos y ansiosos. En una gran proporción de pacientes con TDM, se ha descrito de un 35 a 65%, muestran una notable heterogeneidad en la función neuroendocrina como consecuencia de una inadecuada respuesta al estrés.(6)

La respuesta de mal adaptación al estrés puede inducir estados de deficiente regulación emocional y alteraciones en la cognición en pacientes con TDM. De hecho, la disfunción en la cognición en el TDM, es considerada uno de los factores principales que condiciona discapacidad, tanto en episodios agudos (7) o aparentemente remitidos. (8) Diversas investigaciones neuropsicológicas plantean que los pacientes con TDM cursan con diferentes alteraciones en funciones ejecutivas, memoria de trabajo, atención y otros dominios cognitivos.(9) Además, se han observado alteraciones en los circuitos neuronales en los cuales intervienen los neurotransmisores mencionados y que codifican dichas funciones cognitivas y la regulación emocional, es decir, existen áreas involucradas en estos circuitos que cuentan con alteraciones estructurales y funcionales. (10)

### *III. Concepto de neurogénesis*

La capacidad del giro dentado para generar nuevas neuronas ha estimulado la investigación sobre cómo estas neuronas nacidas en adultos influyen en el procesamiento de la información del

hipocampo. En un ratón adulto de 12 semanas de edad, el número de neuronas adultas es aproximadamente el 10% del número total de células granulares maduras desarrolladas en su crecimiento. (16)

Esto condiciona que la neurogénesis, definida como la formación de nuevas células (neuronas, oligodendrocitos, astrocitos) a partir de las células precursoras del sistema nervioso se vea afectada. En el cerebro, se han identificado dos zonas neurogénicas: 1) zona ventricular-subventricular, la cual está relacionada con células del bulbo olfatorio y 2) el giro dentado del hipocampo.

En estas zonas al momento de la diferenciación celular, se expresan marcadores que comprometen dicho proceso, determinando las características celulares específicas. Ejemplos de estos marcadores son proteínas o genes relacionados (TUB-III, Mash1, STAT3, PAX6), factores de transcripción (CREB, Ngn1), neurotrofinas (BDNF, NT-3) y vías de señalización (MAPK, ERK). Las células van creciendo, diferenciando y migrando hasta alcanzar dos áreas: el giro dentado en el hipocampo y el bulbo olfatorio/epitelio olfatorio en el sistema zona subventricular (Kempermann 2006, Imayoshi, Sakamoto et al. 2009, Zhang and Jiao 2015, Schwob, Jang et al. 2017, An, Chen et al. 2021). La interacción del giro dentado con el epitelio olfatorio puede realizar la separación de patrones, es decir, la capacidad de distinguir entre contextos o ubicaciones espaciales similares. (Clelland, Choi et al. 2009, Sahay, Wilson et al. 2011). En el bulbo olfatorio, esta interacción genera recuerdos inducidos por el olor, un estímulo potente para generar “memorias emocionales y episódicas”. (Saive, Royet et al. 2014, Tatu and Vuillier 2014). En consecuencia, ambas regiones participan con su plasticidad funcional adecuada para detectar, en este órgano, “olores nuevos” adaptando ó generando redes neurales al procesamiento de una nueva gama de estímulos olfatorios para generar “memorias emocionales y episódicas” y si existe daño en alguna de estas zonas, habría fallas en la facultad de discriminar los estímulos olfatorios. (Sahay, Wilson et al. 2011).

#### *IV. La relación de neurogénesis con Trastorno Depresivo Mayor*

Por lo tanto, aquella condición que afecte este proceso podría ser factor predisponente de disfunción en la neurogenesis y en consecuencia, ocasionar deterioro cognitivo. El TDM se ha identificado como un factor predisponente (Kang, Wen et al. 2016, Apple, Fonseca et al. 2017, Jesulola, Micalos et al. 2018).

Estudios en modelos animales han brindado conocimiento sobre la relación de los mecanismos neurobiológicos de la neurogenesis, el TDM y su tratamiento. Estas investigaciones inducen “modelos de depresión” para observar el comportamiento del roedor en el estado agudo del modelo (Schoenfeld, McCausland et al. 2017, Du Preez, Onorato et al. 2021, Eliwa, Brizard et al. 2021), los efectos en las zonas-marcadores neurogénicos así como en las alteraciones cognitivas (Song, Che et al. 2006, Jiang, Zhu et al. 2015, Wang, Shao et al. 2018) y el cambio de estas variables al retirar la exposición del estresor y/o el efecto del tratamiento antidepresivo (generalmente con mayor empleo de Fluoxetina) (Czeh, Muller-Keuker et al. 2007, Qi, Lin et al. 2008, ElBeltagy, Mustafa et al. 2010, First, Gil-Ad et al. 2011, Freitas, Machado et al. 2013, Alboni, van Dijk et al. 2017, Jayakumar, Raghunath et al. 2017, Marwari and Dawe 2018, Gan, Zhang et al. 2019, Sadegzadeh, Sakhaie et al. 2020) ó de algún otro fármaco ó intervención no farmacológica con un efecto similar. (Li, Luo et al. 2015, Lu, Ho et al. 2018, Takahashi, Kurokawa et al. 2020).

Hay diversidad en los resultados. En modelos animales muestran que a pesar de estar expuestos de forma crónica al tratamiento, (6 a 21 días) se observó efecto hacia la baja en la neurogénesis (Malberg and Duman 2003), sin embargo, en algunos otros resultados, se observó que dicha exposición al ISRS condiciona liberación de factores inductores como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Quesseveur, David et al. 2013) el cual presenta un papel determinante en el aprendizaje, memoria visual, verbal y de trabajo (Ferrer, Labad et al. 2019), funciones relacionadas con las zonas neurogénicas y afectadas en el TDM.(Lu, Nagappan et al. 2014, Duman, Aghajanian et al. 2016)

En estudios en humanos, a nivel hipocampal, se observa una disfunción en la organización y discriminación de la memoria lo que se traduciría en alteraciones en adaptabilidad en las necesidades psicosociales. (Deng, Aimone et al. 2010, Perera, Thirumangalakudi et al. 2013, Christian, Song et al. 2014, Anacker and Hen 2017). A nivel olfatorio, los pacientes con TDM presentan disminución del volumen del epitelio olfatorio y dificultad en la percepción de olores, hallazgos que se han considerado como predictores de la severidad del TDM.(Kohli, Soler et al. 2016, Negoias, Hummel et al. 2016)

El tratamiento farmacológico se ha identificado como factor precursor de neurogenesis, sin embargo, requiere de “estabilidad” en los receptores. Santarelli, realizó estudios comparativos en los que observó que, mediante métodos genéticos y radiológicos, se alteraba

la respuesta conductual y neurogénica esperada con la administración de antidepresivos (Santarelli, Saxe et al. 2003)

Un hallazgo replicable en diferentes investigaciones es la relación de recurrencia de episodios depresivos y su duración con déficit cognitivo, a pesar de la remisión de síntomas. McIntyre RS et al. realizaron una revisión sistemática en la cual detectan que pacientes con TDM cursan con alteraciones en memoria declarativa, un marcador sustituto de la función hipocampal, describen disminución de 2-3% de desempeño en aquellos pacientes con más de 4 episodios a lo largo de la vida. (8)

El objetivo de este estudio es observar las relaciones entre el crecimiento y expresión de marcadores de las células progenitoras del epitelio olfatorio como una lectura biológica del proceso neurogénico, así como con pruebas de funcionamiento cognitivo después de 8 semanas de tratamiento antidepresivo.

## **2. Metodología**

### **I. Pregunta de Investigación**

¿Cómo es la relación entre la neurogénesis (células precursoras del epitelio olfatorio y marcadores de neurogénesis) con el funcionamiento hipocampal (pruebas neuropsicológicas) en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor después de 8 semanas de tratamiento antidepresivo?

### **II. Justificación de la investigación.**

El proceso de neurogénesis ha sido identificado como un suceso que podría explicar y comprender mejor la evolución del TDM con su tratamiento antidepresivo con inhibidores selectivos de recaptura de serotonina. En modelos animales, se ha observado que el uso de ISRS puede ocasionar cambios en funciones cognitivas debido al restablecimiento de las funciones en el hipocampo y en la zona ventricular subventricular. Sin embargo, hasta la fecha, los estudios realizados en seres humanos que relacionan el aumento de la proliferación celular con mejoría cognitiva en el TDM han tenido resultados contradictorios y se han concentrado en la evaluación estructural más que en el funcionamiento. Por lo tanto, emplear una técnica innovadora de evaluación del epitelio olfatorio, zona de expresión de marcadores de neurogénesis y células precursoras con pruebas neuropsicológicas, permitiría identificar la relación de la neurogénesis con el funcionamiento hipocampal en pacientes con TDM que reciben tratamiento farmacológico con un ISRS durante 8 semanas de tratamiento,

### **IV. Hipótesis**

#### **- General**

A. Se observará una relación directa entre la neurogénesis (número de CPEO y expresión de marcadores) con funcionamiento hipocampal (pruebas neuropsicológicas) en pacientes con TDM antes y después de 8 semanas de tratamiento antidepresivo.

#### **- Específicas**

B. Se observará un incremento en el número de CPEO después de 8 semanas de tratamiento farmacológico antidepresivo con ISRS con respecto a la medición de base.

C. Se observará una relación directa entre el número de CPEO y funcionamiento hipocampal (mejoría)

D. Se observará una relación directa entre la expresión de marcadores de neurogénesis y funcionamiento hipocampal (mejoría)

E. Se observará una relación inversa entre la gravedad del TDM con el número de CPEO en pacientes con TDM después de 8 semanas de tratamiento antidepresivo

F. Se observará una relación inversa entre la gravedad del TDM con la expresión de marcadores de neurogénesis en pacientes con TDM después de 8 semanas de tratamiento antidepresivo.

#### IV. Objetivos

- **General**

- Determinar la relación de la neurogénesis (número de CPEO y expresión de marcadores) con funcionamiento hipocampal (pruebas neuropsicológicas) en pacientes con TDM antes y después de 8 semanas de tratamiento antidepresivo.

- **Específicos**

- Describir el número de las CPEO en pacientes con TDM sin tratamiento antidepresivo.
- Describir la expresión de biomarcadores de neurogénesis en pacientes con TDM sin tratamiento antidepresivo.
- Describir la relación en el número de las CPEO con la expresión de marcadores de neurogénesis en pacientes con TDM antes y después de tratamiento antidepresivo.
- Describir la relación en la neurogénesis (número de CPEO y expresión de marcadores) con funcionamiento hipocampal (pruebas neuropsicológicas) antes y después del tratamiento antidepresivo.

#### V. Material y métodos

- **Tipo de estudio.**

De acuerdo a la Clasificación de Feinstein(86)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Propósito general: Comparativo</li><li>• Tipo de agentes: Impacto</li><li>• Asignación de agentes: Escrutinio</li><li>• Dirección en el tiempo: Longitudinal</li><li>• Componentes de los grupos: Homodémicos</li></ul>

- **Población en estudio:** Pacientes con el diagnóstico de Trastorno depresivo mayor que acuden por primera vez al servicio de preconsulta del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Múñiz, sin tratamiento farmacológico antidepresivo en los últimos 6 meses y que cuenten con un puntaje mayor o igual a 18 en Escala de Depresión de Hamilton.

**- Criterios de inclusión/exclusión**

<b>Criterios de Inclusión</b>	<b>Criterios de Exclusión</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad 22 a 45 años.</li> <li>- Mujeres y hombres.</li> <li>- Diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor de acuerdo con el DSM-IV</li> <li>- Escala de Depresión de Hamilton = &gt;18</li> <li>- Con comorbilidades del espectro ansioso.</li> <li>- Aceptación a la participación al protocolo y firma del consentimiento informado.</li> </ul>	Pacientes con diagnóstico de: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Episodio depresivo grave por síntomas psicóticos.</li> <li>- Depresión bipolar.</li> <li>- Enfermedades del espectro psicótico.</li> <li>- Trastornos relacionados al estrés.</li> <li>- Trastornos del espectro obsesivo</li> <li>- Hipertensión Arterial</li> <li>- Enfermedades neurológicas y endocrinológicas</li> </ul>
	Empleo de otro grupo farmacológico como: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estimulantes.</li> <li>- Suplementos hormonales.</li> </ul>
	Pacientes practicantes de natación: No haber nadado una semana antes
	Enfermedades de vías respiratorias altas
	Usuario de tabaco, cocaína, crack, inhalables.

**Variables**

<b>Variable</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Medición</b>
<i>Neurogénesis</i>	Conteo de células progenitoras del epitelio olfatorio detectadas en el cultivo	Cuantitativa Continua
	Conteo de marcadores de neurogénesis (BDNF, Nestina, Asc1, Y-box, Sox2)	
Funcionamiento hipocampal	Puntajes de las pruebas neuropsicológicas	Cuantitativa Continua
<i>Gravedad del episodio</i>	Puntaje obtenido de acuerdo con la Escala de Depresión de Hamilton	Cuantitativa Discreta
<i>Edad</i>	Número de años vivos desde el nacimiento	Cuantitativa Discreta

<i>Tratamiento farmacológico</i>	Medicamento indicado para el tratamiento del TDM. Se eligió Fluoxetina por ser el antidepresivo más utilizado en la práctica clínica y en investigaciones previas.	Cualitativa
----------------------------------	--	-------------

<b>INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN</b>	
<i>Nombre</i>	<b>Características</b>
<i>Datos sociodemográficos</i>	Información sobre datos biológicos (edad y sexo) y sociodemográficos
<i>Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional</i>	Entrevista diagnóstica estructurada, de duración breve. Determina la presencia de 16 trastornos mentales, de acuerdo al DSM-IVTR con una especificidad y sensibilidad de 85% y valor predictivo positivo de 75%; Puede evaluar episodios actuales, de por vida o ambos Cuenta con una confiabilidad interevaluador de 0.7
<i>Escala de Depresión de Hamilton (HDRS)</i>	Escala heteroaplicada que consta de 17 ítems que evalúan el perfil sintomatológico y la gravedad del cuadro depresivo. Publicada en 1960. Validada en su versión castellana en 1986, con una alfa de Cronbach entre 0.76 y 0.92, coeficiente de correlación de 0.92 y confiabilidad inter-evaluador de 0.65-0.9. Se obtiene una puntuación global, con puntos de corte: 0-7: sin depresión 8-14: distimia > ó = 14: depresión moderada ó grave
<i>Pruebas Neuropsicológicas</i>	<b>Escala de Inteligencia para adultos de Wechsler:</b> Publicada por primera vez en 1955. Permite medir funciones cognitivas: comprensión verbal, razonamiento perceptivo (visual y espacial), memoria de trabajo y velocidad de procesamiento La consistencia interna de la adaptación española varía entre 0.72-0.93.

	<p>Las funciones por evaluar y las pruebas por emplear en esta investigación son:</p> <p><b>Memoria Verbal Inmediata</b> Retención de dígitos hacia adelante WAIS-III</p> <p><b>Memoria de Trabajo</b> Retención de Dígitos hacia atrás WAIS- III</p> <p><b>Velocidad de Procesamiento</b> Claves WAIS-III</p> <p><b>Prueba de memoria/copia de la figura compleja de Rey-Ostereich:</b> Creada por André Rey en 1941 y estandarizada por Alejandro Osterrieth en 1944. Consiste en copiar un dibujo geométrico a mano en tiempo variable, posteriormente se debe reproducir la figura copiada sin la ayuda del dibujo modelo.</p> <p>Utiliza cuatro intentos (copia, repetición inmediata de memoria, repetición de memoria con demora y reconocimiento) para medir memoria visual espacial y memoria de reconocimiento, sesgo de respuesta, velocidad de procesamiento y capacidad visual constructiva.</p> <p>En una investigación en población mexicana, se obtuvo una confiabilidad inter-evaluador de 0.87 a 0.95</p> <p>Se obtienen dos resultados: Fase de copia: -30 a +35 y Fase de memoria: -17 a +27</p> <p><b>Prueba de recuerdo total y retardado de aprendizaje verbal de Hopkins:</b> Es una tarea de aprendizaje de palabras para adultos de 16 hasta 80 años y mayores que permite mediciones de aprendizaje verbal y memoria. Proporciona información acerca de adquisición, repetición de memoria, retención y reconocimientos de información verbal. Seis conjuntos equivalentes de listas de palabras permiten repetir la administración de las pruebas para medir cambios a lo largo del tiempo. (42)</p> <p>Consiste en que el evaluador lee y el participante debe recordar y devolver al examinador. El evaluador apunta las</p>
--	--

	<p>palabras recordadas en cada ensayo y otorga un punto por cada una de las recordadas correctamente (0-12 puntos), independientemente del orden de recuerdo. Existen tres ensayos de aprendizaje, que conforman el recuerdo total (0-36 puntos). El cuarto ensayo se administra tras 20-25 minutos de la terminación del tercero, implica el recuerdo libre de todas las palabras posibles y se puntúa igualmente de 0 a 12 puntos. La parte de reconocimiento consiste en leer al evaluado una lista de 24 palabras; las 12 aprendidas y 12 nuevas (seis de ellas relacionadas semánticamente con las anteriores), y debe identificar cuáles aparecían en los ensayos previos y cuáles no. Esto otorga un índice de discriminación que se calcula restando los falsos positivos al total de acierto. En el aprendizaje total se da <math>r=0.36</math> y en recuerdo demorado (<math>r=0.62</math>). Existe evidencia de que el test correlaciona fuertemente con memoria verbal.</p>
<p><b><i>Técnica de exfoliación nasal</i></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obtención de células de la pared lateral de la cavidad y del tabique nasal utilizando un cepillo especial de 2.4cm de longitud y 3mm de diámetro.</li> <li>- Dicho procedimiento será realizado por personal entrenado en esta técnica dentro de las instalaciones del laboratorio de Neurogénesis.</li> <li>- La dinámica de la toma de muestra se describe en el apartado de <i>Aislamiento de las Células Precursoras de Epitelio Olfatorio</i></li> </ul>

<b>Tamaño de Muestra</b>	
<b>Características</b>	<b>Puntaje</b>
<i>Tamaño del efecto</i>	<b>0.5</b>
<i>Error <math>\alpha</math></i>	<b>0.05</b>
<i>Poder</i>	<b>0.95</b>

<i>Tamaño de Muestra</i>	<b>70</b>
--------------------------	-----------

### **Propuesta de Análisis Estadístico**

- Estadística descriptiva: Medidas de tendencia central y dispersión.
  - T Student de muestras independientes
  - Pearson/Spearman: Correlaciones entre variables de neurogénesis (células precursoras de epitelio olfatorio y marcadores) con pruebas neuropsicológicas.

### **Procedimiento**

**Captación de muestra y evaluación clínica:** Los participantes acudieron al servicio de preconsulta de la institución (INPRF) y aquellos que fueron citados para la entrevista de historia clínica, con criterios de inclusión fueron candidatos para participar. Al finalizar esta entrevista, se les invitó a participar en la investigación con la autorización pertinente en el consentimiento informado. Aquel participante que firmó el consentimiento informado fue acompañado al laboratorio de Neurogénesis de la Subdirección de Investigaciones Clínicas para la realización de la toma de muestra. De acuerdo con la organización del laboratorio, la toma de muestra se realizó los días lunes, martes y miércoles. El personal que realizó la toma de muestra contaba con amplia experiencia en el aislamiento de células troncales/precursoras. Se efectuaron evaluaciones clínicas al inicio y después de 8 semanas de tratamiento mediante el uso de los instrumentos: Escala de Severidad de Depresión de Hamilton y Pruebas Neuropsicológicas. Como parte del desarrollo de este estudio, a los participantes se les entregó el medicamento Fluoxetina durante 8 semanas de tratamiento, correspondiente al tiempo de evaluación dentro de la investigación. Se recibió donación del medicamento de parte de un laboratorio farmacéutico y por lo tanto, el medicamento se otorgó de forma gratuita. Se decidió el empleo de la Fluoxetina debido a que es el medicamento antidepresivo más empleado y para homogeneización del tratamiento. Dicho medicamento se encontró resguardado en el aula de cátedras CONACYT ubicada en el tercer piso de la torre de especialidades en el área de consulta externa del INPRFM y sólo el investigador principal y la tutora del proyecto de investigación, tuvieron acceso al mismo para la entrega al paciente. La vía de administración del medicamento es vía oral y la dosis fue decisión del médico tratante del paciente.

### ***Aislamiento de Células Progenitoras de Epitelio Olfatorio***

Las OPC se aislaron antes y después del tratamiento farmacológico según lo descrito inicialmente (33) con modificaciones (33, 87) Los participantes dieron su consentimiento para la exfoliación nasal del cornete medial lateral y la región inicial del cornete superior mediante cepillado con movimientos

circulares en la pared lateral de la cavidad nasal y tabique. Las fosas nasales se lavaron dos veces con Agua de Mar (Afrin Schering-Plough S.A. de C.V.). Luego, se limpiaron las fosas nasales con papel suave para continuar con la exfoliación. Después de la exfoliación, las células que estaban en el cepillo se separaron con DMEM/F12 (Gibco, Life Technologies) suplementado con suero fetal bovino al 10% (FBS; Gibco) con 100 UI/ml de estreptomicina y 100 UI/ml de penicilina (Sigma). Se observaron células olfatorias en diferentes puntos de tiempo después del aislamiento y en el día in vitro 8, el medio se cambió a DMEM/F12 suplementado con factor de crecimiento de fibroblastos básico (20 mg/ml) y factor de crecimiento epidérmico (20 mg/ml). mililitros). Luego, en el día 10 in vitro, las células se separaron usando tripsina al 0,25% (Gibco) en solución salina tamponada con fosfato (PBS, pH 7,2). El número de células por mililitro se cuantificó con un equipo automatizado Bio-Rad TC20. Además, las OPC se lisaron con una solución y las proteínas intracelulares se usaron para identificar proteínas mediante Western Blot. Al final del cultivo de OPC, los medios acondicionados se recogieron para la cuantificación de BDNF por ELISA.

#### ***Concentraciones de BDNF en el medio acondicionado de OPC***

Las concentraciones de BDNF se determinaron a partir del medio acondicionado de OPC de participantes mediante duplicación con un kit BDNF-ELISA (R&D Systems) de acuerdo con los protocolos de los fabricantes. Las placas de 96 pocillos se leyeron en el lector GloMax Discover (Promega) a una longitud de onda de 450 nm.

#### ***Inmunocitoquímica***

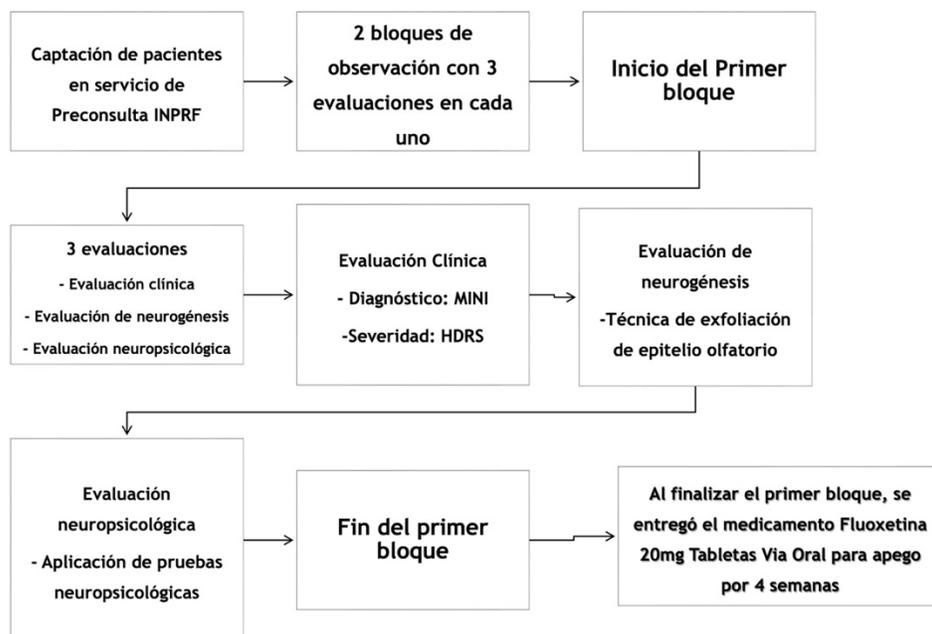
Las OPC se fijaron con paraformaldehído al 4 % (Sigma) en PBS 1x durante 20 min y se permeabilizaron con Triton X-100 al 0,05 % (Sigma) en PBS durante 30 min. Los grupos libres de aldehído se redujeron con glicina 1 M (Sigma) en PBS, y la unión no específica se bloqueó con una solución de bloqueo (albúmina sérica bovina al 5 %, Triton X-100 al 0,05 % en PBS 1x) durante 30 min. Luego, las células se incubaron con anticuerpos primarios durante la noche, seguido de la adición de anticuerpos secundarios durante 2 horas a temperatura ambiente. Los anticuerpos utilizados incluyeron anti-nestina humana (1:500; Millipore), anti-Ascl1 de conejo (1:1000; Abcam), anti-tubulina beta III de ratón (1:500; Promega) y anti-Sox2 de conejo (1:500; Millipore). Los núcleos celulares se tiñeron con DAPI (1:2000; Sigma). Todos los anticuerpos secundarios se generaron en por Jackson ImmunoResearch (1:250). Los cubreobjetos se montaron con PVA-DABCO. Finalmente, los marcadores se observaron utilizando un microscopio de epifluorescencia Nikon Eclipse Ti (Nikon). Las imágenes fueron capturadas con el software NIS-Elements (Nikon).

### **Identificación por Western Blot**

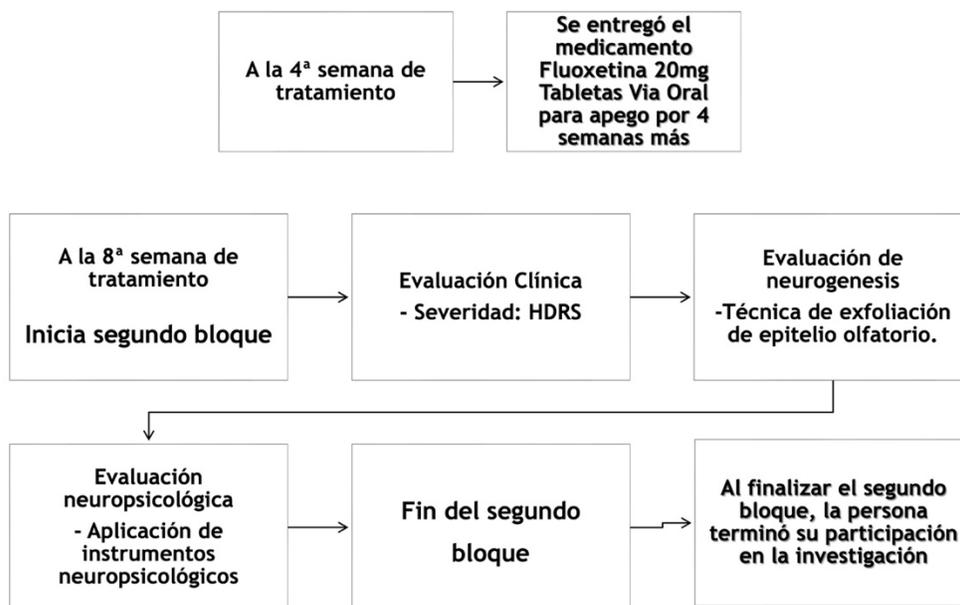
Las OPC se lisaron con tampón RIPA (NaCl 150 mM, glicerol al 10 %, EDTA 0,5 mM, Triton X-100 al 0,5 %, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 1 mM, leupeptina 25 µg/ml, aprotinina 25 µg/ml, SDS al 0,1 %, desoxicolato de sodio y ortovanadato de sodio 1 mM en Tris-HCl 50 mM, pH 7,6) con posterior empleo de un homogeneizador ultrasónico. El contenido de proteína total se cuantificó mediante el reactivo de Bradford (Bio-Rad). A continuación, las proteínas separadas se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa. Las transferencias se probaron con antinestina de ratón (1:200, BD), anti-Sox2 de conejo (1:1000, Millipore), antitubulina beta III de conejo (1:1000, Promega), anticaspasa 3 de conejo (1:500, Millipore) y anti-GAPDH de ratón (1:5000, Invitrogen) o anti-beta actina de conejo (1:2000; Abcam). Después de identificar las proteínas, las membranas se despojaron antes de la identificación de la siguiente proteína. Las proteínas se visualizaron con el sistema de detección de quimioluminiscencia mejorado (ECL) Millipore usando un fotodocumentador ChemiDoc Touch (Bio-Rad). Después de cada decapado, las membranas se incubaron con sustrato ECL para asegurar que se eliminó la reacción anterior. El análisis densitométrico se realizó con el software Image Lab (Bio-Rad). La densidad óptica de las proteínas se dividió por la densidad óptica de la beta-actina o GAPDH.

### **Diagramas del procedimiento de la Investigación.**

#### **Diagrama 1. Procedimiento Basal**



## Diagrama 2 Procedimiento de Seguimiento



### Resultados.

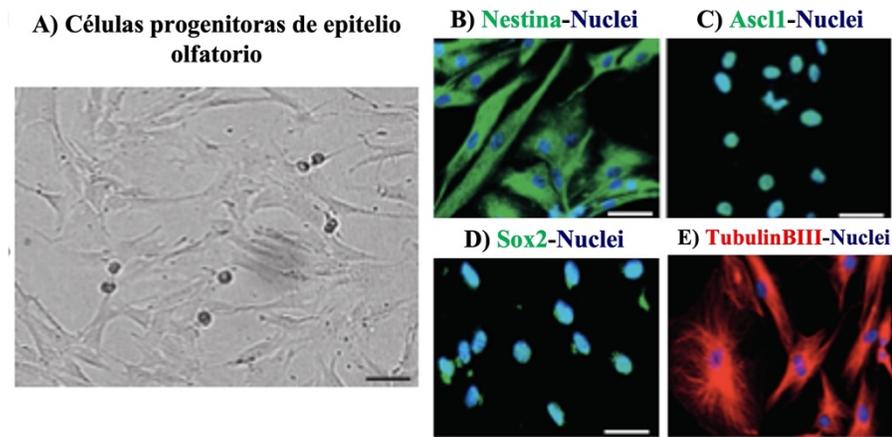
Se invitaron a 33 participantes quienes leyeron y firmaron el consentimiento informado. Posteriormente 11 personas no asistieron a las primeras evaluaciones. Se inició con 22 participantes y 8 semanas después, solo 10 participantes completaron las dos evaluaciones. Finalmente 2 personas no se incluyeron en el análisis de datos debido a que recibieron la indicación de su médico tratante de cambiar de medicamento antidepresivo entre la 3 y 6 semana de tratamiento.

Ocho pacientes concluyeron las evaluaciones tras 8 semanas con fluoxetina. En general, el 63% (5) de los pacientes eran mujeres, el 37% (3) eran hombres, el 25% tenían entre 18 y 20 años, el 50% entre 21 y 30 años y el 12,5% entre 41 y 50 años y 51 y 60 años, respectivamente; y el 87.5% recibieron dosis de 20 mg al día.

Las células progenitoras olfatorias (Fig. 1A) expresaban nestina, una proteína citoesquelética de filamentos intermedios (Fig. 1B). Además, las células aisladas mostraban la expresión de *Ascl1* sugiriendo su fenotipo progenitor (Fig. 1C) y expresaban el factor de transcripción Y-box 2 de las regiones determinantes del sexo (*Sox2*) implicado en la multipotencia (Fig. 1D). Tal y como se informó previamente (33, 87) las células aisladas expresaron la proteína tubulina beta III (Fig. 1E). Sin embargo, la cuantificación de las OPC no mostró un aumento en el número medio total de OPC

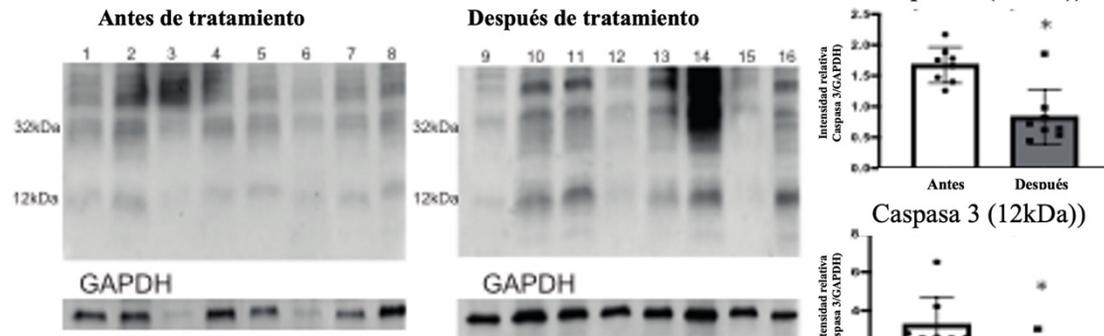
(50583.250-50810.500,  $p = .962$ ) tras el tratamiento antidepresivo (Tabla 1). Además, cuantificamos los niveles proteicos de caspasa 3 en lisados proteicos de OPC obtenidos antes y después del tratamiento farmacológico (Fig. 1F). Encontramos varias bandas de proteína que según el peso molecular (aproximadamente 32 y 12 kDa), dos de ellas corresponden a la forma no depurada y a la forma activa de la caspasa 3 relacionada con la apoptosis. La cuantificación de los niveles proteicos indica una disminución del nivel de ambas proteínas tras el tratamiento farmacológico (12 kDa,  $p = .023$ ; 32 kDa,  $p = .015$ ; respectivamente). Además, los niveles proteicos de Sox2 ( $p = .93$ ; Fig. 1G) y tubulina beta III ( $p = .84$ ; Fig 1H) no mostraron diferencias después de las 8 semanas de tratamiento farmacológico.

**Figura 1. Características de las Células Progenitoras**

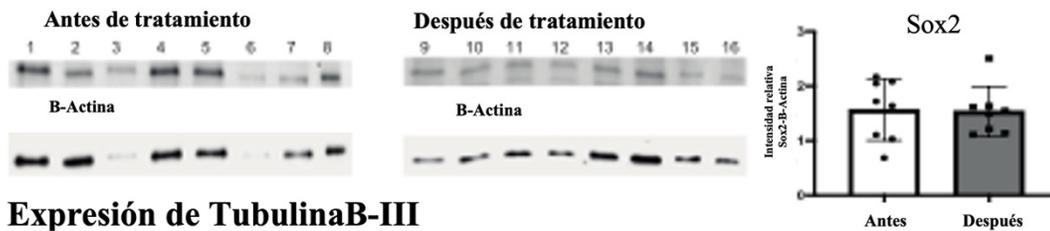


A) Imagen de campo claro de las células olfativas. B) Inmunotinción de células olfatorias que muestra la expresión de marcador característico de células progenitoras (nestina). C) Además, las células olfativas expresaron el Ascl1 y D) el marcador asociado multipotencial Sox2. E) Las células olfativas también mostraron la expresión de tubulina beta III.

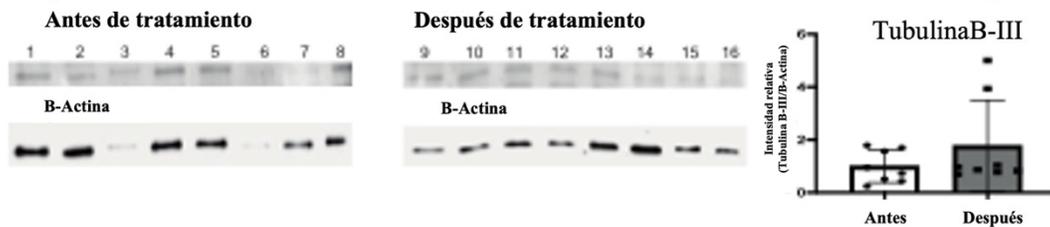
## F) Expresión de caspasa 3



## G) Expresión de Sox2



## H) Expresión de TubulinaB-III



F) Se muestran inmunotransferencias representativas de caspasa 3 y las cuantificaciones de densitometría. Los resultados se analizaron con una prueba t de Student pareada, revelando diferencias significativas entre los grupos. Pero para los casos de Sox2 (G) o tubulina beta III (H) no hubo diferencias significativas tras el tratamiento farmacológico con fluoxetina. La figura también muestra la inmunodetección de GAPDH y beta-actina como control de carga.

### 3.2. Evaluación de la gravedad de la depresión y pruebas de funcionamiento hipocampal antes y después de ocho semanas de tratamiento antidepresivo

Se realizó una prueba t para observar los cambios en variables de neurogenesis (CPEO y marcadores) y el funcionamiento cognitivo al inicio del estudio y tras 8 semanas de tratamiento antidepresivo. Se observaron diferencias en la gravedad de la depresión ( $p = .000$ ). Sólo el Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins fue la evaluación que mostró diferencias en el rendimiento en sus dos subpruebas: recuerdo total ( $p = .000$ ) y recuerdo diferido ( $p = .004$ ) (Tabla 1).

<b>Tabla 1. Severidad de depresión, biomarcadores de neurogénesis y funcionamiento cognitivo antes y después de 8 semanas de tratamiento antidepressivo</b>					
Variables	Medición inicial	Medición final	<i>t</i>	D.E	<i>p</i>
Severidad de depresión					
HDRS	23.8	9.63	7.66	5.28	.000 <sup>2</sup>
Biomarcadores de neurogénesis					
CPEO	50583.25	50810.50	-.049	13131.2	.962
BDNF	849.3	816.8	504.40	.182	.861
Pruebas de funcionamiento hipocampal					
CFR	1.38	1.13	1.00	.707	.351
MFR	5.25	5.75	-.468	3.02	.654
Claves	13.13	12.75	.893	1.18	.402
HOPT	9.13	11.50	-9.02	.744	.000 <sup>2</sup>
HOPD	9.38	11.63	-4.27	1.48	.004 <sup>2</sup>
DOD	9.50	8.75	1.00	2.12	.351
DOI	11.75	10.63	2.55	1.24	.038 <sup>1</sup>
<p>HDRS: Escala de severidad de depresión de Hamilton, CPEO: Células progenitoras del epitelio olfatorio, BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro, CFR: Copia de la figura compleja de Rey-Osterrieth, MRF: Prueba de memoria de la figura compleja de Rey-Osterrieth, HOPT: Recuerdo total del Test de aprendizaje verbal de Hopkins, HOPD: Recuerdo retardado del Test de aprendizaje verbal de Hopkins, DOD: Dígitos de orden directo, DOI: Dígitos de orden indirecto</p>					

### 3.3. Correlaciones de las células progenitoras olfatorias y el BDNF con las pruebas de funcionamiento hipocampal

Al realizar un análisis de correlación de las CPEO con prueba de Spearman por una muestra no paramétrica, los marcadores de neurogénesis y las pruebas de funcionamiento cognitivo, se observó

una relación lineal directa entre las CPEO y la evaluación de la copia de la figura compleja de Rey-Osterrieth, tanto en la medición inicial ( $p = .004$ ) como en la medición final ( $p = .047$ ). Sólo se observó una relación en las mediciones iniciales con la evaluación de la copia de la figura de Rey-Osterrieth ( $p = .000$ ). Se observó una relación lineal directa entre los niveles de BDNF en el epitelio olfativo con la prueba de ordenación de dígitos de la escala de inteligencia de Wechsler ( $p = .002$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2. Correlaciones de células progenitoras de epitelio olfatorio, BDNF del epitelio olfatorio y funcionamiento cognitivo (n=8)**

VARIABLES	CRF inicial	CRF final	MRF inicial	MRF final	Claves inicial	Claves Final	HOPT Inicial	HOPT Final	HOPD Inicial	HOPD Final	DOD Inicial	DOD Final	DOI Inicial	DOI Final
CPEO inicial	r= -.498 p=.000 <sup>2</sup>		r= -.880 p=.004 <sup>1</sup>		r= -.580 p=.131		r= -.043 p=.920		r= -.079 p=.852		r= -.491 p=.217		r= -.621 p=.100	
CPEO final		r= -.082 p=.846		r= -.714 p=.047 <sup>1</sup>		r= -.000 p=1.00		r= .284 p=.495		r= .270 p=.518		r= -.100 p=.814		r= .094 p=.826
Medición inicial de BDNF en epitelio olfatorio	r= .577 p=.134		r= .275 p=.509		r= .344 p=.404		r= -.376 p=.359		r= -.412 p=.310		r= .701 p=.053		r= .617 p=.103	
Medición final de BDNF en epitelio olfatorio		r= -.247 p=.555		r= -.214 p=.610		r= -.103 p=.808		r= -.642 p=.086		r= -.454 p=.258		r= .901 p=.002 <sup>2</sup>		r= .062 p=.883

CPEO: Células progenitoras del epitelio olfatorio, BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro, CFR: Copia de la figura compleja de Rey–Osterrieth, MRF: Prueba de memoria de la figura compleja de Rey–Osterrieth, HOPT: Recuerdo total del Test de aprendizaje verbal de Hopkins, HOPD: Recuerdo retardado del Test de aprendizaje verbal de Hopkins, DOD: Dígitos de orden directo, DOI: Dígitos de orden indirecto

<sup>1</sup>p≤0.05, <sup>2</sup>p≤0.01

## Discusión

Esta investigación examinó la relación entre las células progenitoras del epitelio olfativo y el funcionamiento cognitivo en pacientes con depresión antes y después de 8 semanas de tratamiento con fluoxetina.

Las investigaciones describen que en el curso de la depresión se presentan cambios en el funcionamiento del hipocampo, que generan alteraciones en procesos como el aprendizaje, la regulación emocional, la memoria, la capacidad visuoespacial y la respuesta al estrés. (28, 88, 89) En estudios con humanos, a nivel del hipocampo, se observa disfunción en la organización y discriminación de la memoria, lo que se traduce en alteraciones en la adaptabilidad a las necesidades psicosociales (80-83). En modelos animales, algunas de las alteraciones mencionadas se replican y revierten tras el tratamiento antidepresivo (57-59, 90). Asimismo, uno de los procesos que se ha identificado en relación con la administración de fluoxetina es la generación de neuronas en el giro dentado del hipocampo tanto en estudios en humanos (50) como en animales (19, 53, 91). En este último grupo de investigaciones, las funciones cognitivas relacionadas con el rendimiento del hipocampo que se evalúan con mayor frecuencia son la capacidad visuoespacial, la memoria, el aprendizaje y la separación de patrones (92). Sin embargo, en nuestra investigación, realizamos una propuesta de estudio traslacional, entonces la muestra fue examinada en un contexto similar de evaluación: los instrumentos neuropsicológicos que representarían estas pruebas conductuales y que podrían ser considerados indicadores de los efectos del tratamiento antidepresivo. En este caso, se observaron cambios en los resultados de dos pruebas tras ocho semanas de tratamiento antidepresivo: La prueba de la figura compleja de Rey-Osterrieth y la prueba de Dígitos de Orden Directo. La prueba de la figura compleja de Rey-Osterrieth facilita la evaluación de las habilidades visuoespaciales; es decir, examina el aprendizaje de la localización y construcción de objetos a través de la visión de su posición (43). Pero, la prueba de Dígitos de Orden Directo permite medir la atención, la memoria de trabajo y la recuperación inmediata, acciones que representan elementos de la separación de patrones. Curiosamente, las personas con depresión tienen dificultades para separar patrones, lo que se considera una función específica de la neurogénesis hipocampal en modelos animales (93). Además, los resultados del Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins, tanto en lo que se refiere al recuerdo total como al recuerdo diferido, indican que la relación más evidente de esta variable se observa en la memoria verbal inmediata y en la memoria de trabajo verbal; ambos procesos de memoria declarativa sugieren una mejora en el funcionamiento de la zona temporal medial izquierda, prefrontal ventromedial, respectivamente, áreas relacionadas con los nichos neurogénicos (94). Aunque estos resultados pueden estar asociados a los procesos neuroplásticos, incluyendo en ellos la generación de

nuevas neuronas en el hipocampo, que es difícil de estudiar en humanos vivos, estudios recientes han apuntado en la dirección de la presencia de alteraciones en el sistema olfativo, que incluye el epitelio olfativo, el bulbo olfativo y la zona subventricular de los ventrículos laterales, en pacientes diagnosticados de depresión (32, 95). El sistema olfativo participa en la generación de recuerdos inducidos por el olfato, lo cual es relevante para los recuerdos emocionales y episódicos (32, 95). En este sentido, en modelos animales con daño en el bulbo olfatorio o bulbectomía se detecta retraso en la adquisición de la capacidad visoespacial, hiperlocalización, falta de adaptación a nuevos entornos y disminución del consumo de sacarosa, es decir, comportamientos relacionados con la depresión (90). Además de estos hallazgos, se ha observado que al administrar una sustancia que promueve la expresión de marcadores de neurogénesis olfativa, las conductas depresivas remiten (72). Por ejemplo, la administración de fluoxetina produjo neurogénesis hipocampal y mejoró la agudeza olfativa y la memoria al menos en un modelo animal de depresión (96), sugiriendo así efectos de la fluoxetina a nivel del epitelio olfativo. En este sentido, los pacientes con depresión presentan alteraciones en el epitelio olfativo y dificultad en la percepción de olores, hallazgos que se han considerado predictores de la gravedad de la depresión (84, 85). El epitelio olfativo contiene células progenitoras neurales que pueden ser aisladas y cultivadas *in vitro* para explorar la generación de nuevas neuronas (33, 87, 97), un proceso documentado en humanos (98). Como aproximación inicial de los efectos de la fluoxetina sobre la neurogénesis que aquí ocurre en el epitelio olfativo, aislamos células de los participantes del estudio antes y después del tratamiento farmacológico. Sin embargo, en este grupo de pacientes no se observó un aumento significativo del número de CPEO tras 8 semanas de tratamiento antidepresivo. No obstante, se observó una disminución significativa de los niveles de caspasa-3 no hendida y hendida tras el tratamiento con fluoxetina. Un estudio reciente apoya los efectos neuroprotectores de la fluoxetina, al menos en un modelo animal de depresión, disminuyendo la apoptosis. (99). En este sentido, reconocimos que el análisis del número de células antes y después del tratamiento farmacológico no es suficiente para hablar de la regulación del proceso neurogénico olfativo por fluoxetina porque como se sabe en el giro dentado y en los ventrículos bulbo olfatorio-laterales, el proceso neurogénico involucra varios eventos como proliferación, diferenciación, supervivencia y maduración (98, 100), eventos que merecen ser explorados en futuros estudios utilizando el OPC. No obstante, se encontraron relaciones del OPC y la Prueba de Figura Compleja de Rey-Osterrieth en las mediciones iniciales y finales. Esta relación representa cambios en el rendimiento en la recuperación de datos visoespaciales, memoria de trabajo, atención y organización de la información. Del mismo modo, se observó una variación significativa en la relación de OPC y DOT. Por otra parte, se observó una ligera variabilidad en el BDNF tras el tratamiento farmacológico con fluoxetina. Estudios previos de nuestro grupo confirmaron que las

OPC secretan BDNF, responden a esta neurotrofina (97) y tienen un perfil de proteínas secretadas (101) que puede ser modificado en trastornos neuropsiquiátricos. Desafortunadamente, en este estudio, no exploramos los cambios en el perfil de proteínas secretadas por las OPC antes y después del tratamiento con fluoxetina o su potencial neurogénico. Asimismo, estos parámetros merecen ser explorados en futuros estudios con un mayor número de sujetos. Por otra parte, estudios en humanos informan de una disminución de la sensibilidad olfativa en pacientes con depresión (102, 103). Así pues, la prueba de sensibilidad olfativa es otro aspecto a tener en cuenta en futuros estudios.

### Conclusiones

Finalmente, los resultados de nuestro estudio sugieren la relación de las células progenitoras epiteliales olfativas con el rendimiento en funciones cognitivas: capacidad visoespacial, memoria de trabajo y separación de patrones tras 8 semanas de tratamiento farmacológico con fluoxetina. Sin embargo, es necesario ampliar la exploración de esta relación entre la cognición y la variación en el número de OPC en futuros estudios con un mayor tamaño muestral y con un mayor número de evaluaciones, como pruebas de función olfativa especialmente porque el proceso neurogénico en el epitelio olfativo implica varios eventos biológicos como la proliferación celular, la supervivencia y la maduración de las OPC.

### Limitaciones

Dentro de las limitaciones de nuestra investigación, se debe considerar la falta de pruebas de función olfatoria y un tamaño de muestra pequeño que no permitió la observación y análisis de otros resultados.

## **Referencias**

1. Hirschfeld RM. The epidemiology of depression and the evolution of treatment. *J Clin Psychiatry*. 2012;73 Suppl 1:5-9.
2. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16065.
3. Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;19(2).
4. Koolhaas JM, Bartolomucci A, Buwalda B, de Boer SF, Flugge G, Korte SM, et al. Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(5):1291-301.
5. Lucassen PJ, Pruessner J, Sousa N, Almeida OF, Van Dam AM, Rajkowska G, et al. Neuropathology of stress. *Acta Neuropathol*. 2014;127(1):109-35.
6. Mahar I, Bambico FR, Mechawar N, Nobrega JN. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;38:173-92.
7. Ahern E, Semkowska M. Cognitive functioning in the first-episode of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology*. 2017;31(1):52-72.
8. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallagher LA, Kudlow P, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety*. 2013;30(6):515-27.
9. Roca M, Vives M, Lopez-Navarro E, Garcia-Campayo J, Gili M. Cognitive impairments and depression: a critical review. *Actas Esp Psiquiatr*. 2015;43(5):187-93.
10. Dusi N, Barlati S, Vita A, Brambilla P. Brain Structural Effects of Antidepressant Treatment in Major Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(4):458-65.
11. Lagali PS, Corcoran CP, Picketts DJ. Hippocampus development and function: role of epigenetic factors and implications for cognitive disease. *Clin Genet*. 2010;78(4):321-33.
12. Radonjic V, Malobabic S, Radonjic V, Puskas L, Stijak L, Aksic M, et al. Hippocampus--why is it studied so frequently? *Vojnosanit Pregl*. 2014;71(2):195-201.
13. Lupien SJ, Lepage M. Stress, memory, and the hippocampus: can't live with it, can't live without it. *Behav Brain Res*. 2001;127(1-2):137-58.
14. Wingenfeld K, Wolf OT. HPA axis alterations in mental disorders: impact on memory and its relevance for therapeutic interventions. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17(6):714-22.
15. Wingenfeld K, Wolf OT. Stress, memory, and the hippocampus. *Front Neurol Neurosci*. 2014;34:109-20.
16. Bergmann O, Spalding KL, Frisen J. Adult Neurogenesis in Humans. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7(7):a018994.
17. Alenina N, Klempin F. The role of serotonin in adult hippocampal neurogenesis. *Behav Brain Res*. 2015;277:49-57.
18. Jesulola E, Micalos P, Baguley IJ. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? *Behav Brain Res*. 2018;341:79-90.
19. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*. 2003;301(5634):805-9.

20. Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72(1):3-12.
21. Malykhin NV, Coupland NJ. Hippocampal neuroplasticity in major depressive disorder. *Neuroscience*. 2015;309:200-13.
22. Cao B, Passos IC, Mwangi B, Amaral-Silva H, Tannous J, Wu MJ, et al. Hippocampal subfield volumes in mood disorders. *Mol Psychiatry*. 2017;22(9):1352-8.
23. Han KM, Kim A, Kang W, Kang Y, Kang J, Won E, et al. Hippocampal subfield volumes in major depressive disorder and bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 2019;57:70-7.
24. Moylan S, Maes M, Wray NR, Berk M. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry*. 2013;18(5):595-606.
25. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry*. 2000;157(1):115-8.
26. Sheline YI, Liston C, McEwen BS. Parsing the Hippocampus in Depression: Chronic Stress, Hippocampal Volume, and Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*. 2019;85(6):436-8.
27. Sass KJ, Sass A, Westerveld M, Lencz T, Novelly RA, Kim JH, et al. Specificity in the correlation of verbal memory and hippocampal neuron loss: dissociation of memory, language, and verbal intellectual ability. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1992;14(5):662-72.
28. Vythilingam M, Vermetten E, Anderson GM, Luckenbaugh D, Anderson ER, Snow J, et al. Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. *Biol Psychiatry*. 2004;56(2):101-12.
29. Rosenberg SJ, Ryan JJ, Prifitera A. Rey Auditory-Verbal Learning Test performance of patients with and without memory impairment. *J Clin Psychol*. 1984;40(3):785-7.
30. Graziadei GA, Graziadei PP. Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. II. Degeneration and reconstitution of the olfactory sensory neurons after axotomy. *J Neurocytol*. 1979;8(2):197-213.
31. Atanasova B, Graux J, El Hage W, Hommet C, Camus V, Belzung C. Olfaction: a potential cognitive marker of psychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(7):1315-25.
32. Saive AL, Royet JP, Plailly J. A review on the neural bases of episodic odor memory: from laboratory-based to autobiographical approaches. *Front Behav Neurosci*. 2014;8:240.
33. Benitez-King G, Riquelme A, Ortiz-Lopez L, Berlanga C, Rodriguez-Verdugo MS, Romo F, et al. A non-invasive method to isolate the neuronal lineage from the nasal epithelium from schizophrenic and bipolar diseases. *J Neurosci Methods*. 2011;201(1):35-45.
34. Wood SJ, Allen NB, Pantelis C. *The neuropsychology of mental illness*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. xx, 443 p., 4 p. of plates p.
35. Schacter DL, Addis DR. The cognitive neuroscience of constructive memory: remembering the past and imagining the future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2007;362(1481):773-86.
36. Kolb B, Whishaw IQ. *Fundamentals of human neuropsychology*. 6th ed. New York, NY: Worth Publishers; 2009.
37. Matthews BR. Memory dysfunction. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2015;21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry):613-26.
38. Kassel MT, Rao JA, Walker SJ, Briceno EM, Gabriel LB, Weldon AL, et al. Decreased Fronto-Limbic Activation and Disrupted Semantic-Cued List Learning in Major Depressive Disorder. *J Int Neuropsychol Soc*. 2016;22(4):412-25.

39. Hebben N, Milberg W. Essentials of neuropsychological assessment. 2nd ed. Hoboken, N.J.: Wiley; 2009. x, 278 p. p.
40. Tam JW, Schmitter-Edgecombe M. The role of processing speed in the Brief Visuospatial Memory Test - revised. *Clin Neuropsychol.* 2013;27(6):962-72.
41. Elwood RW. The California Verbal Learning Test: psychometric characteristics and clinical application. *Neuropsychol Rev.* 1995;5(3):173-201.
42. Shapiro AM, Benedict RH, Schretlen D, Brandt J. Construct and concurrent validity of the Hopkins Verbal Learning Test-revised. *Clin Neuropsychol.* 1999;13(3):348-58.
43. Shin MS, Park SY, Park SR, Seol SH, Kwon JS. Clinical and empirical applications of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. *Nat Protoc.* 2006;1(2):892-9.
44. Kent PL. Evolution of Wechsler's Memory Scales: Content and structural analysis. *Appl Neuropsychol Adult.* 2017;24(3):232-51.
45. Hartman DE. Test review: Wide Range Assessment of Memory and Learning-2 (WRAML-2): WR redesigned and WReally improved. *Appl Neuropsychol.* 2007;14(2):138-40.
46. Papakostas GI. Cognitive symptoms in patients with major depressive disorder and their implications for clinical practice. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(1):8-14.
47. Breslow R, Kocsis J, Belkin B. Memory deficits in depression: evidence utilizing the Wechsler Memory Scale. *Percept Mot Skills.* 1980;51(2):541-2.
48. Stromgren LS. The influence of depression on memory. *Acta Psychiatr Scand.* 1977;56(2):109-28.
49. Elderkin-Thompson V, Kumar A, Bilker WB, Dunkin JJ, Mintz J, Moberg PJ, et al. Neuropsychological deficits among patients with late-onset minor and major depression. *Arch Clin Neuropsychol.* 2003;18(5):529-49.
50. Boldrini M, Underwood MD, Hen R, Rosoklija GB, Dwork AJ, John Mann J, et al. Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34(11):2376-89.
51. Malberg JE. Implications of adult hippocampal neurogenesis in antidepressant action. *J Psychiatry Neurosci.* 2004;29(3):196-205.
52. Yan HC, Cao X, Gao TM, Zhu XH. Promoting adult hippocampal neurogenesis: a novel strategy for antidepressant drug screening. *Curr Med Chem.* 2011;18(28):4359-67.
53. Jayakumar S, Raghunath G, Ilango S, Vijayakumar J, Vijayaraghavan R. Effect of Fluoxetine on the Hippocampus of Wistar Albino Rats in Cold Restraint Stress Model. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(6):AF01-AF6.
54. Sun X, Sun X, Liu T, Zhao M, Zhao S, Xiao T, et al. Fluoxetine enhanced neurogenesis is not translated to functional outcome in stroke rats. *Neurosci Lett.* 2015;603:31-6.
55. Encinas JM, Vaahtokari A, Enikolopov G. Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(21):8233-8.
56. Welbat JU, Sangrich P, Sirichoat A, Chaisawang P, Chaijaroonkhanarak W, Prachaney P, et al. Fluoxetine prevents the memory deficits and reduction in hippocampal cell proliferation caused by valproic acid. *J Chem Neuroanat.* 2016;78:112-8.
57. Du Preez A, Onorato D, Eiben I, Musaelyan K, Egeland M, Zunszain PA, et al. Chronic stress followed by social isolation promotes depressive-like behaviour, alters microglial and astrocyte biology and reduces hippocampal neurogenesis in male mice. *Brain Behav Immun.* 2021;91:24-47.

58. Eliwa H, Brizard B, Le Guisquet AM, Hen R, Belzung C, Surget A. Adult neurogenesis augmentation attenuates anhedonia and HPA axis dysregulation in a mouse model of chronic stress and depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;124:105097.
59. Schoenfeld TJ, McCausland HC, Morris HD, Padmanaban V, Cameron HA. Stress and Loss of Adult Neurogenesis Differentially Reduce Hippocampal Volume. *Biol Psychiatry*. 2017;82(12):914-23.
60. Wang Q, Shao F, Wang W. Region-Dependent Alterations in Cognitive Function and ERK1/2 Signaling in the PFC in Rats after Social Defeat Stress. *Neural Plast*. 2018;2018:9870985.
61. Song L, Che W, Min-Wei W, Murakami Y, Matsumoto K. Impairment of the spatial learning and memory induced by learned helplessness and chronic mild stress. *Pharmacol Biochem Behav*. 2006;83(2):186-93.
62. Jiang P, Zhu T, Xia Z, Gao F, Gu W, Chen X, et al. Inhibition of MAPK/ERK signaling blocks hippocampal neurogenesis and impairs cognitive performance in prenatally infected neonatal rats. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(6):497-509.
63. First M, Gil-Ad I, Taler M, Tarasenko I, Novak N, Weizman A. The effects of fluoxetine treatment in a chronic mild stress rat model on depression-related behavior, brain neurotrophins and ERK expression. *J Mol Neurosci*. 2011;45(2):246-55.
64. Qi X, Lin W, Li J, Li H, Wang W, Wang D, et al. Fluoxetine increases the activity of the ERK-CREB signal system and alleviates the depressive-like behavior in rats exposed to chronic forced swim stress. *Neurobiol Dis*. 2008;31(2):278-85.
65. Alboni S, van Dijk RM, Poggini S, Milior G, Perrotta M, Drenth T, et al. Fluoxetine effects on molecular, cellular and behavioral endophenotypes of depression are driven by the living environment. *Mol Psychiatry*. 2017;22(4):552-61.
66. Sadegzadeh F, Sakhaie N, Dehghany R, Adak O, Saadati H. Effects of adolescent administration of fluoxetine on novel object recognition memory, anxiety-like behaviors, and hippocampal brain-derived neurotrophic factor level. *Life Sci*. 2020;260:118338.
67. Czeh B, Muller-Keuker JI, Rygula R, Abumaria N, Hiemke C, Domenici E, et al. Chronic social stress inhibits cell proliferation in the adult medial prefrontal cortex: hemispheric asymmetry and reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(7):1490-503.
68. ElBeltagy M, Mustafa S, Umka J, Lyons L, Salman A, Chur-yoe GT, et al. Fluoxetine improves the memory deficits caused by the chemotherapy agent 5-fluorouracil. *Behav Brain Res*. 2010;208(1):112-7.
69. Freitas AE, Machado DG, Budni J, Neis VB, Balen GO, Lopes MW, et al. Fluoxetine modulates hippocampal cell signaling pathways implicated in neuroplasticity in olfactory bulbectomized mice. *Behav Brain Res*. 2013;237:176-84.
70. Gan H, Zhang Q, Zhu B, Wu S, Chai D. Fluoxetine reverses brain radiation and temozolomide-induced anxiety and spatial learning and memory defect in mice. *J Neurophysiol*. 2019;121(1):298-305.
71. Marwari S, Dawe GS. (R)-fluoxetine enhances cognitive flexibility and hippocampal cell proliferation in mice. *J Psychopharmacol*. 2018;32(4):441-57.
72. Li J, Luo Y, Zhang R, Shi H, Zhu W, Shi J. Neuropeptide Trefoil Factor 3 Reverses Depressive-Like Behaviors by Activation of BDNF-ERK-CREB Signaling in Olfactory Bulbectomized Rats. *Int J Mol Sci*. 2015;16(12):28386-400.

73. Takahashi K, Kurokawa K, Miyagawa K, Mochida-Saito A, Nemoto Y, Iwasa H, et al. Antidementia effects of *Enterococcus faecalis* 2001 are associated with enhancement of hippocampal neurogenesis via the ERK-CREB-BDNF pathway in olfactory bulbectomized mice. *Physiol Behav.* 2020;223:112997.
74. Lu Y, Ho CS, McIntyre RS, Wang W, Ho RC. Effects of vortioxetine and fluoxetine on the level of Brain Derived Neurotrophic Factors (BDNF) in the hippocampus of chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats. *Brain Res Bull.* 2018;142:1-7.
75. Malberg JE, Duman RS. Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28(9):1562-71.
76. Quesseveur G, David DJ, Gaillard MC, Pla P, Wu MV, Nguyen HT, et al. BDNF overexpression in mouse hippocampal astrocytes promotes local neurogenesis and elicits anxiolytic-like activities. *Transl Psychiatry.* 2013;3:e253.
77. Ferrer A, Labad J, Salvat-Pujol N, Barrachina M, Costas J, Urretavizcaya M, et al. BDNF genetic variants and methylation: effects on cognition in major depressive disorder. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):265.
78. Lu B, Nagappan G, Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;220:223-50.
79. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med.* 2016;22(3):238-49.
80. Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(5):339-50.
81. Perera TD, Thirumangalakudi L, Glennon E, Park S, Insanally M, Persky M, et al. Role of hippocampal neurogenesis in mnemonic segregation: implications for human mood disorders. *World J Biol Psychiatry.* 2013;14(8):602-10.
82. Christian KM, Song H, Ming GL. Functions and dysfunctions of adult hippocampal neurogenesis. *Annu Rev Neurosci.* 2014;37:243-62.
83. Anacker C, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility - linking memory and mood. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18(6):335-46.
84. Kohli P, Soler ZM, Nguyen SA, Muus JS, Schlosser RJ. The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review. *Chem Senses.* 2016;41(6):479-86.
85. Negoias S, Hummel T, Symmank A, Schellong J, Joraschky P, Croy I. Olfactory bulb volume predicts therapeutic outcome in major depression disorder. *Brain Imaging Behav.* 2016;10(2):367-72.
86. Feinstein AR. *Clinical biostatistics.* Saint Louis: C.V. Mosby; 1977. xii, 468 pages p.
87. Franco I, Ortiz-Lopez L, Roque-Ramirez B, Ramirez-Rodriguez GB, Lamas M. Pharmacological inhibition of DNA methyltransferase 1 promotes neuronal differentiation from rodent and human nasal olfactory stem/progenitor cell cultures. *Int J Dev Neurosci.* 2017;58:65-73.
88. Toki S, Okamoto Y, Onoda K, Matsumoto T, Yoshimura S, Kunisato Y, et al. Hippocampal activation during associative encoding of word pairs and its relation to symptomatic improvement in depression: a functional and volumetric MRI study. *J Affect Disord.* 2014;152-154:462-7.
89. Roddy DW, Farrell C, Doolin K, Roman E, Tozzi L, Frodl T, et al. The Hippocampus in Depression: More Than the Sum of Its Parts? Advanced Hippocampal Substructure Segmentation in Depression. *Biol Psychiatry.* 2019;85(6):487-97.

90. Morales-Medina JC, Juarez I, Venancio-Garcia E, Cabrera SN, Menard C, Yu W, et al. Impaired structural hippocampal plasticity is associated with emotional and memory deficits in the olfactory bulbectomized rat. *Neuroscience*. 2013;236:233-43.
91. Grote HE, Bull ND, Howard ML, van Dellen A, Blakemore C, Bartlett PF, et al. Cognitive disorders and neurogenesis deficits in Huntington's disease mice are rescued by fluoxetine. *Eur J Neurosci*. 2005;22(8):2081-8.
92. Snyder JS, Drew MR. Functional neurogenesis over the years. *Behav Brain Res*. 2020;382:112470.
93. Bakker A, Kirwan CB, Miller M, Stark CE. Pattern separation in the human hippocampal CA3 and dentate gyrus. *Science*. 2008;319(5870):1640-2.
94. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2012. xxv, 1161 p. p.
95. Tatu L, Vuillier F. Structure and vascularization of the human hippocampus. *Front Neurol Neurosci*. 2014;34:18-25.
96. Siopi E, Denizet M, Gabellec MM, de Chaumont F, Olivo-Marin JC, Guilloux JP, et al. Anxiety- and Depression-Like States Lead to Pronounced Olfactory Deficits and Impaired Adult Neurogenesis in Mice. *J Neurosci*. 2016;36(2):518-31.
97. Ortiz-Lopez L, Gonzalez-Olvera JJ, Vega-Rivera NM, Garcia-Anaya M, Carapia-Hernandez AK, Velazquez-Escobar JC, et al. Human neural stem/progenitor cells derived from the olfactory epithelium express the TrkB receptor and migrate in response to BDNF. *Neuroscience*. 2017;355:84-100.
98. Schwob JE, Jang W, Holbrook EH, Lin B, Herrick DB, Peterson JN, et al. Stem and progenitor cells of the mammalian olfactory epithelium: Taking poietic license. *J Comp Neurol*. 2017;525(4):1034-54.
99. Zhao Y, Shang P, Wang M, Xie M, Liu J. Neuroprotective Effects of Fluoxetine Against Chronic Stress-Induced Neural Inflammation and Apoptosis: Involvement of the p38 Activity. *Front Physiol*. 2020;11:351.
100. Durante MA, Kurtenbach S, Sargi ZB, Harbour JW, Choi R, Kurtenbach S, et al. Single-cell analysis of olfactory neurogenesis and differentiation in adult humans. *Nat Neurosci*. 2020;23(3):323-6.
101. Gomez-Virgilio L, Ramirez-Rodriguez GB, Sanchez-Torres C, Ortiz-Lopez L, Meraz-Rios MA. Soluble Factors from Human Olfactory Neural Stem/Progenitor Cells Influence the Fate Decisions of Hippocampal Neural Precursor Cells. *Mol Neurobiol*. 2018;55(10):8014-37.
102. Pause BM, Miranda A, Goder R, Aldenhoff JB, Ferstl R. Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J Psychiatr Res*. 2001;35(5):271-7.
103. Negoias S, Croy I, Gerber J, Puschmann S, Petrowski K, Joraschky P, et al. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience*. 2010;169(1):415-21.

## Anexos

- Aprobación del comité de Ética



*Fecha y Número de Aprobación:*

*Agosto 27, 2018*

*CEI/C/055/2018*

Dr. Javier Amado Lerma  
Investigador Principal  
Presente

Por este medio, me permito informarle que el proyecto de Addendum titulado, "Cambios en la neurogénesis en pacientes con trastorno depresivo mayor después de 8 semanas de tratamiento antidepressivo y su relación con funcionamiento hipocampal", 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, de la Ciudad de México, ha sido **APROBADO** por el Comité, ya que se considera que cumple con los

## **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:**

### **“Cambios en la neurogénesis en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor después de 8 semanas de tratamiento antidepresivo y su relación con funcionamiento hipocampal”.**

Por este medio, le estamos invitando a participar en una investigación que a continuación le vamos a explicar, su decisión debe ser voluntaria y en caso de no estar de acuerdo puede manifestarlo sin problema. Además, le pedimos que lea detenidamente la siguiente información antes de decidir si desea participar.

#### **Justificación y Objetivos del estudio.**

La depresión mayor es una enfermedad que nos ocasiona síntomas como falta de ánimo y energía, alteraciones del sueño y del apetito y diversos síntomas físicos. A pesar de que en la actualidad contamos con muchos medicamentos para tratar la depresión, no siempre se observan los efectos esperados y en ocasiones los síntomas de depresión persisten a pesar del medicamento. Una de las funciones cerebrales que la depresión puede afectar es aquella llamada “neurogenesis”. La neurogenesis es la capacidad de crear nuevas neuronas para el mantenimiento del funcionamiento del cerebro, principalmente en funciones como memoria, atención y toma de decisiones, las cuales se ven afectadas durante la depresión. Se piensa que la formación de nuevas neuronas (neurogénesis) podrían estar relacionados con la adecuada respuesta al tratamiento antidepresivo.

Por lo anterior, nosotros estamos realizando un estudio con el objetivo de evaluar el efecto del tratamiento antidepresivo sobre la formación de nuevas neuronas y sobre la memoria.

#### **Procedimientos.**

Lo invitamos a participar en este estudio que consistirá en lo siguiente:

- 1) **Entrevista:** le haremos una serie de preguntas relacionadas a su persona como son los años que estudió, a qué se dedica actualmente, si tiene o no pareja, entre otras. Esta entrevista durará aproximadamente 45 minutos, usted puede decirnos en qué momento prefiere que le hagamos la entrevista, y en caso de que le resulte prolongada también la podemos continuar en otro momento.
- 2) **Le pediremos que nos llene una serie de cuestionarios:** a) Escala de Hamilton e Inventario de Beck que evalúan los síntomas depresivos; b) Un cuestionario sobre percepción del estrés; c) Escala de evaluación de memoria. Estos cuestionarios tendrán una duración de aproximadamente 40 minutos.
- 3) **Toma de muestra de la nariz.** Le pediremos que nos acompañe, si así está de acuerdo, al laboratorio de Neurogénesis en donde personal capacitado tomará una muestra celular de su nariz; primeramente le aplicará anestesia local y después de 10 minutos con un cepillo se extraerán células de su nariz (el procedimiento consiste en realizar un raspado suave dentro de sus narinas) y si usted está de acuerdo guardaremos algunas de sus células para estudios posteriores relacionados al proyecto (ver carta anexa 1). El procedimiento puede ser un poco molesto pero no será doloroso. En caso de que usted presente sangrado, le pondremos gasas estériles hasta que el sangrado pare.
- 4) **Al finalizar su primer evaluación,** le daremos una nueva cita para que acuda después de **4 semanas** (trataremos de acoplarnos a sus horarios y días preferentes para cita) y realizaremos los mismos cuestionarios de la primera cita más 2 cuestionarios que tienen por objetivo

- 5) evaluar si se tomó sus medicamentos y si sintió algún efecto adverso de estos. También realizaremos el mismo procedimiento para toma de muestra celular de su nariz.
- 6) Al finalizar esta segunda evaluación, le daremos una nueva cita para que acuda después de **8 semanas** (trataremos de acoplarnos a sus horarios y días preferentes para cita) y realizaremos los mismos cuestionarios de la primera cita más 2 cuestionarios que tienen por objetivo evaluar si se tomó sus medicamentos y si sintió algún efecto adverso de estos. También realizaremos el mismo procedimiento para toma de muestra celular de su nariz.

En resumen, su participación incluirá lo siguiente:

Primera cita.

1. Entrevista general.
2. Aplicación de cuestionarios.
3. Toma de muestra nasal.

Segunda cita. (4 semanas después)

1. Entrevista general
2. Aplicación de cuestionarios
3. Toma de muestra nasal

Tercera cita. (8 semanas después)

1. Entrevista general
2. Aplicación de cuestionarios
3. Toma de muestra nasal

Molestias y riesgos esperados.

1. Como se mencionó previamente la toma de muestra de células de su nariz pueden ser molestas, pero no dolorosas. En caso de sangrado, usaremos gasas estériles para detenerlo.
2. En relación a la muestra de sangre que le tomaremos puede ocasionar dolor mínimo y en ocasiones un pequeño moretón, el personal de laboratorio está capacitado y toma las medidas necesarias para que usted no corra riesgos por esta toma de sangre.
3. Las entrevistas y los cuestionarios que se le realicen pueden llegar a ser cansadas, en caso de que usted se sienta agotado, podremos posponerlas a un día que le sea conveniente. De igual manera si desea tomar un descanso y después continuarlas podremos hacerlo así.
4. Existe la posibilidad de presentar efectos adversos como parte de la toma del medicamento antidepressivo, ejemplos de estos efectos son boca seca, mareo, náuseas, estreñimiento ó diarrea; en caso de que algún efecto se manifieste, se realizará la evaluación clínica y dependiendo de dicha acción, se realizarán ajustes en el tratamiento farmacológico. Los efectos adversos son colaterales y transitorios.

### **Beneficios.**

El beneficio que puede tener de este estudio es que tendremos un registro más preciso de su estado de salud, particularmente en lo que corresponde a su estado emocional y el funcionamiento de la memoria. De igual manera, usted recibirá orientación acerca de hábitos que debe mejorar en caso de que observemos algún problema. Le daremos además un folleto para que pueda recibir información acerca de la depresión y participar en un programa de apoyo por el internet. Lo anterior, es independiente de toda la información que le proporcione su médico tratante. Así mismo, a usted se le realizará la entrevista comentada previamente y los estudios de neurogenesis sin costo alguno. De igual forma, como parte del desarrollo de la investigación, se le otorgará el medicamento “Fluoxetina” 20mg Tabletas Via Oral que no tendrán algún costo para Usted. En caso de que usted necesite otros

estudios ó ser hospitalizado, de acuerdo a la indicación de su médico tratante, los gastos deberán ser cubiertos por usted.

**Respuesta a dudas y aclaraciones.**

Siéntase libre de preguntar cualquier cosa que no haya entendido y puede tomarse el tiempo que considere para reflexionar su respuesta. Así mismo cualquier duda que le surja durante el estudio será contestada. Su médico y los investigadores le informarán detalladamente todo lo concerniente a su salud, sus derechos, así como los riesgos y beneficios relacionados con su participación. En caso necesario, y para aclarar cualquier duda, podrá ponerse en contacto con:

Dr. Javier Amado Lerma/Dra. Mónica Flores Ramos Tel: 41605326

En el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, ubicado en la calzada México-Xochimilco No. 101, colonia San Lorenzo Huipulco, en la delegación Tlalpan. Tercer piso de la torre de Especialidades. En la Clínica de Trastornos Afectivos, de 08:00 a 14:00 horas

**Libertad para participar y para retirar su consentimiento en cualquier momento.**

Su participación en este estudio es completamente voluntaria y no debe sentirse presionado por nadie para aceptar, además no se le puede presionar a terminar todas las evaluaciones. En el caso de que cambie de opinión y no desee concluir sus evaluaciones puede comunicarlo en cualquier momento y no habrá problema. El hecho de que usted se niegue a participar o decida abandonar el presente estudio sin concluirlo, NO tendrá ninguna repercusión en su atención médica. En caso de que ya se le hayan realizado algunos estudios, de todas maneras le explicaremos los resultados obtenidos, aún cuando usted no quiera continuar con el estudio. Usted continuará siendo atendido en el instituto como cualquier persona que requiera atención médica psiquiátrica siguiendo los lineamientos del hospital. Puede sentirse en confianza debido a que toda la información que nos proporcione no podrá ser consultada por nadie más que los investigadores que trabajamos en este proyecto y al momento en que publiquemos los resultados jamás utilizaremos su nombre ni ningún otro dato que pueda revelar su identidad.

**Información actualizada.**

El investigador principal, Dr. Javier Amado Lerma/Dra. Mónica Flores Ramos, se encargará de proporcionarle los resultados de sus estudios de laboratorio y si usted lo desea también le explicará que significan los datos obtenidos. En relación a las células nasales y el proceso de generación de nuevas células, es muy importante que usted sepa que actualmente no podremos dar una interpretación a lo que obtengamos pues esto es precisamente lo que estamos investigando.

**Confidencialidad.**

Puede sentirse en confianza debido a que toda la información que nos proporcione no podrá ser consultada por nadie más que los investigadores que trabajamos en este proyecto y al momento en que publiquemos los resultados jamás utilizaremos su nombre ni ningún otro dato que pueda revelar su identidad.

Número de identificación

Firma

Fecha

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
DD/MM/AAAA

**Por favor conteste lo siguiente:**

¿Estaría usted de acuerdo en que durante el estudio consultemos su expediente para recabar información sobre la evolución de su padecimiento?

Sí

No

¿Estaría usted de acuerdo en que la información obtenida en este estudio sea compartida con su médico tratante, con el fin de que su médico esté enterado de los estudios y utilice esta información en su tratamiento y seguimiento?

Sí

No

¿Estaría usted de acuerdo con qué guardemos el remanente de sus muestras de sangre y las células madre (troncales) para realizar estudios posteriores relacionados con neurogénesis?

Sí

No

Su participación es completamente voluntaria. En el caso de que no desee participar no se tendrá ningún a consecuencia, su atención seguirá siendo de la misma calidad. Además, si en algún momento usted decide que ya no desea continuar participando, podrá abandonar el estudio sin que eso tenga consecuencias en su atención. Usted continuará siendo atendido en este instituto como cualquier persona que requiera atención médica psiquiátrica siguiendo los lineamientos del hospital.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:  
“Evaluación de factores relacionados a la respuesta al tratamiento antidepressivo”.**

Yo

El (la) abajo firmante, estoy de acuerdo en participar voluntariamente en este estudio de investigación. Confirmando de esta manera que he leído y entendido toda la información relacionada con este estudio y que el médico ha contestado apropiadamente todas mis preguntas.

**Cumplo los requisitos y Sí / No deseo participar en el estudio.**

---

FOLIO	FIRMA	FECHA Y LUGAR
-------	-------	---------------

---

NOMBRE DEL INVESTIGADOR	FIRMA	FECHA Y LUGAR
-------------------------	-------	---------------

---

TESTIGO	FIRMA	FECHA Y LUGAR
---------	-------	---------------

---

TESTIGO	FIRMA	FECHA Y LUGAR
---------	-------	---------------