



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA**

Manuel Velasco Suarez

**FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR DEPRESIÓN
EN ENFERMEDAD DE PARKINSON**

**QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA**

**EN:
PSIQUIATRÍA**

**PRESENTA:
DR. LUIS SANTANA ARELLANO
RESIDENTE DE PSIQUIATRÍA**

**TUTOR DE TESIS:
DR. ÁNGEL ALBERTO RUIZ CHOW**

Cd. Mx. 2024



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.

Ciudad Universitaria, CD. MX., a 27 de junio del 2023



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIROGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DRA. FABIOLA EUNICE SERRANO ARIAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. ÁNGEL ALBERTO RUIZ CHOW
TUTOR DE TESIS O TRABAJO

DR. EDGAR DANIEL CRAIL MELENDEZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE PSIQUIATRIA

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
MARCO TEÓRICO.....	6
JUSTIFICACIÓN.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
PREGUNTAS DE INVESTIGACION E HIPOTESIS.....	10
a. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	
b. HIPÓTESIS DE TRABAJO	
c. HIPÓTESIS NULA	
d. HIPÓTESIS ALTERNA	
OBJETIVOS.....	10
a. OBJETIVO PRINCIPAL	
b. OBJETIVOS SECUNDARIOS	
DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO.....	11
METODOLOGÍA.....	18
1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	18
a. POBLACIÓN BLANCO	
b. POBLACIÓN ELEGIBLE	
c. POBLACIÓN DE ESTUDIO	
d. TAMAÑO DE MUESTRA	
e. NÚMERO TOTAL DE SUJETOS POR GRUPO O BRAZO	
2. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	19
a. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
b. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
c. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	
3. MÉTODOS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	21
4. MANEJO Y PROCESAMIENTO DE DATO.....	21
5. PLAN ESTADÍSTICO.....	21
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	22

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO.....	22
a. SEGURIDAD Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS	
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	30
REFERENCIAS.....	32
ANEXOS.....	38
1. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	38
2. CARTA DE COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN.....	47
3. CARTA DE COMITÉ DE INVESTIGACIÓN.....	49

RESUMEN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es la enfermedad más común entre los trastornos del movimiento y la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la Enfermedad de Alzheimer.

Además de los síntomas motores clásicos, como temblor en reposo, rigidez y bradicinesia, los pacientes con EP también experimentan síntomas no motores, que pueden preceder o empeorar los síntomas motores. Estos síntomas no motores abarcan alteraciones disautonómicas, sensoriales, del sueño y neuropsiquiátricas. Las manifestaciones neuropsiquiátricas, en particular la depresión, tienen un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y pueden afectar su funcionalidad, desempeño social y generar una carga adicional para los cuidadores.

La depresión es uno de los síntomas no motores más comunes en la EP y el más prevalente entre los síntomas afectivos. Puede presentarse en diversas etapas de la enfermedad y fluctuar junto con los estados motores del paciente, además de tener un impacto negativo en la funcionalidad del paciente y su calidad de vida,

En México, hay pocos informes sobre la prevalencia de la EP en la población y aún menos informes que abordan la prevalencia de la depresión en la EP.

MARCO TEÓRICO

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una patología crónica que afecta al 1% de la población mayor de 60 años de edad y al 4% de la población mayor a 80 años de edad a nivel mundial, además de ser la enfermedad más común entre los trastornos del movimiento, es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la Enfermedad de Alzheimer [1,2].

A pesar de que los síntomas motores, como temblor en reposo, rigidez o bradicinecia, siguen siendo fundamentales para el diagnóstico de EP, estos pacientes también son afectados por otros signos y síntomas denominados síntomas no motores, los cuales pueden preceder y/o empeorar a los síntomas motores [3]. Los síntomas no motores son amplios y difusos, y se pueden dividir en alteraciones disautonómicas, sensoriales, del sueño y neuropsiquiátricas. Entre las manifestaciones disautonómicas se encuentran alteraciones gastrointestinales, cardiovasculares, urológicas, sexuales y de la termorregulación. Las alteraciones sensoriales incluyen dolor e hiposmia. El síndrome de piernas inquietas, trastornos del comportamiento en el sueño MOR, somnolencia diurna excesiva y otros trastornos del sueño suelen ser frecuentes en pacientes con EP. Las alteraciones neuropsiquiátricas abarcan depresión, ansiedad, alucinaciones, apatía y deterioro cognitivo [4].

Debido al impacto que las manifestaciones neuropsiquiátricas tienen sobre la calidad de vida de los pacientes con EP y sus familiares, han ganado gran relevancia para este diagnóstico. Los signos y síntomas neuropsiquiátricos se pueden clasificar en distintas categorías, como afectivos (ansiedad y depresión), del pensamiento (psicosis) y de la motivación (apatía y trastorno del control de impulsos) [5].

La depresión es uno de los síntomas no motores más comunes en la EP y el más prevalente entre los síntomas afectivos presentes en esta enfermedad, puede aparecer desde la fase prodrómica, hasta sus etapas finales y, pueden ir fluctuando entre los estados motores del paciente [6]. La depresión influye de manera significativa sobre la funcionalidad del paciente, afecta negativamente su desempeño motor y social, lo que conlleva a una pobre calidad de vida y una sobrecarga para los cuidadores.

La prevalencia de los síntomas depresivos varían ampliamente entre los diversos estudios (2.7% - 90%), sin embargo, se reporta que aproximadamente 35%-42% de pacientes que

presentan estos síntomas, son clínicamente significativos y 17%-25% cumplen criterios para un trastorno depresivo mayor [7], a diferencia del 7% que tiene la población general según la última edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-5-TR).

En distintos estudios se han descrito múltiples factores de riesgo para desarrollar depresión en EP, como lo es la edad, sexo, genética, evolución de la enfermedad, historia familiar o personal de depresión o ansiedad, tratamiento médico empleado, otros síntomas no motores, entre otros (Tabla 1) [5, 7-12]. La depresión y ansiedad son reportadas en alrededor del 35% de pacientes que se encuentran durante el fenómeno de "Off", el cual forma parte de las fluctuaciones motoras y es secundario a tratamientos largos con Levodopa [5], sugiriendo que tratamientos largos con este medicamento, también podría ser un factor de riesgo para desarrollar depresión en EP.

En un estudio realizado por I.P. Mendonça, et al. (2020) [13], mencionan que hay una relación entre EP y depresión comórbida cuando hay un aumento en el microbiota intestinal de *Christensenella minuta*, *Clostridium disporicum*, *Oscillibacter valercigenes*, sugiriendo que la depresión en EP puede ser debida a una disbiosis.

Hay evidencia que sugiere que el estrés crónico y estrés psicológico temprano puede jugar un papel importante en la depresión y en la EP, ya que, se sobre activa el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, amígdala, estriado, hipocampo y corteza prefrontal, teniendo como consecuencia una disminución en la síntesis de dopamina, serotonina y noradrenalina en el cerebro; todos estos son neurotransmisores involucrados tanto en la fisiopatología de la EP como en la depresión [14].

En México hay pocos reportes sobre la prevalencia de EP en su población y son aún menores los reportes que hablan sobre la prevalencia de depresión en la EP. Se estima una prevalencia de EP de 2.3% para población mexicana que reside en zona urbana y de 1.6% para población mexicana que reside en zona rural [15], con una tendencia similar a la global en cuanto al aumento en la prevalencia conforme avanza la edad. Por otro lado, la prevalencia de depresión se ha estimado en un 33.3% en pacientes mexicanos con EP, sin embargo, no se toma en cuenta a pacientes con EP y depresión que están en tratamiento con algún antidepresivo o que han recaído, por lo que esta cifra puede estar infravalorada [16].

Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollar depresión en Enfermedad de Parkinson de acuerdo a literatura internacional	
No específicos de EP	
Sexo	<ul style="list-style-type: none"> • Mujer
Específicos del paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Historia de depresión o ansiedad previas al diagnóstico de EP • Nivel socioeconómico bajo • Nivel educativo bajo
Familiares	<ul style="list-style-type: none"> • Historia de depresión
Específicos de EP	
Evolución	<ul style="list-style-type: none"> • Edad de inicio temprano de EP • Mayor duración de EP • Etapas avanzadas de EP
Síntomas motores	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor gravedad de síntomas motores • Fluctuación de síntomas motores
Síntomas no motores	<ul style="list-style-type: none"> • Ansiedad • Alteraciones en el sueño • Alteraciones olfatorias • Constipación • Dolor • Fallas mnésicas • Psicosis
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis altas de Levodopa • Uso de Inhibidores de COMT y amantadina
Genética	<ul style="list-style-type: none"> • Portadores de la mutación Gly2019Ser en el gen LRRK2 • Mutación en el gen GBA • Variantes genéticas en SLC6A15, TPH2 y BDNF
EP = Enfermedad de Parkinson, COMT= Catecolo-o-metiltransferasa.	

JUSTIFICACIÓN

Como mencionamos previamente no existen muchos estudios que evalúen los factores sociodemográficos y clínicos, así como su posible interacción en la asociación a la predisposición de la depresión presente en la EP.

Nuestro grupo de trabajo tiene una amplia experiencia en el área de ciencia básica y clínica relacionada con la Neurología y Psiquiatría. Contamos con un equipo multidisciplinario incluyendo especialistas de diferentes disciplinas como la Psiquiatría, Neurología y Biología molecular en ciencia básica y aplicada. Con experiencia en estudios de susceptibilidad a enfermedades complejas; así como estudios de trastornos neuropsiquiátricos y neurológicos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente a nivel mundial y es el trastorno del movimiento más frecuente. En México se supera la prevalencia estimada globalmente para este trastorno.

La depresión es una de las enfermedades comórbidas más comunes en la EP y su prevalencia es mucho mayor comparada con la población general, esta influye de manera significativa sobre la funcionalidad del paciente, afecta negativamente su desempeño motor y social, convirtiéndose en el mayor determinante para una pobre calidad de vida de los pacientes y una sobrecarga para los cuidadores. Por lo que identificar los factores de riesgo para desarrollar depresión en pacientes con Enfermedad de Parkinson, puede tener un rol importante en la calidad de vida y desempeño global de estos pacientes. Además, esto permitiría hacer intervenciones dirigidas, con la finalidad de evitar el empeoramiento de los síntomas motores y no motores asociados a la depresión y así mantener una adecuada calidad de vida en los pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS

a. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características sociodemográficas, datos clínicos asociadas que podrían actuar como factores de riesgo en el desarrollo de depresión en pacientes mexicanos con Enfermedad de Parkinson atendidos en un tercer nivel sanitario?

b. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Las características sociodemográficas (consumo de café, tabaco o convivencia social, escolaridad, nivel socioeconómico), datos clínicos (cognición global, inicio de síntomas motores y no motores), están relacionadas como factores de riesgo para desarrollar depresión en Enfermedad de Parkinson en población mexicana.

c. HIPÓTESIS NULA

Las características sociodemográficas (consumo de café, tabaco o convivencia social, escolaridad, nivel socioeconómico), datos clínicos (cognición global, inicio de síntomas motores y no motores), no están relacionadas como factores de riesgo para desarrollar depresión en enfermedad de Parkinson.

d. HIPÓTESIS ALTERNA

Las características sociodemográficas (consumo de café, tabaco o convivencia social, escolaridad, nivel socioeconómico), datos clínicos (cognición global, inicio de síntomas motores y no motores), están relacionadas como factores de riesgo para desarrollar depresión en enfermedad de Parkinson.

OBJETIVOS

a. OBJETIVO PRINCIPAL

Identificar los factores de riesgo presentes en la población mexicana con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson que influyen al desarrollo de depresión.

b. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Recabar datos sociodemográficos que puedan relacionarse como factores de riesgo para desarrollar depresión en Enfermedad de Parkinson.

- Realizar pruebas clínicas del estado de ánimo y cognitivas que se asocian con síntomas no motores de la Enfermedad de Parkinson.

VARIABLES

Variables de investigación					
Nombre	Tipo	Escala	Definición	Medición	Operacionalización
Edad	Cuantitativa Discreta	Numérica	Edad en años cumplidos	Interrogatorio directo	Edad en años cumplidos
Sexo	Cualitativa dicotómica	Nominal	Género según sexo genital externo.	Interrogatorio directo	Masculino: 1 Femenino: 2
Cuenta con pareja	Cualitativa dicotómica	Nominal	El paciente cuenta con pareja (unión libre o casado).	Interrogatorio directo	1: Cuenta con pareja 0: No cuenta con pareja
Número de hijos	Cuantitativa Discreta	Numérica	Número de hijos que tuvo el paciente a lo largo de su vida.	Interrogatorio directo	Número de hijos que tuvo el paciente
Escolaridad mayor a secundaria	Cualitativa dicotómica	Nominal	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente.	Interrogatorio directo	1: Cuenta con estudios mayores a secundaria 0: No cuenta con estudios mayores a secundaria
Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2)	Cualitativa dicotómica	Nominal	El paciente cuenta con diagnóstico de depresión comórbida	Información obtenida de base de datos.	1: Cuenta con diagnóstico de DM2 0: No cuenta con diagnóstico de DM2

Diagnóstico de hipertensión arterial (HTA)	Cualitativa dicotómica	Nominal	El paciente cuenta con diagnóstico de hipertensión comórbido	Interrogatorio directo	1: Cuenta con diagnóstico de HTA 0: No cuenta con diagnóstico de HTA
Consumo de tabaco	Cualitativa dicotómica	Nominal	Paciente con antecedente de consumo de tabaco.	Interrogatorio directo	1: Consume tabaco 0: No consume tabaco
Consumo de cafeína	Cualitativa dicotómica	Nominal	Paciente con antecedente de consumo de cafeína.	Interrogatorio directo	1: Consume cafeína 0: No consume cafeína.
Antecedente de enfermedad psiquiátrica	Variable cualitativa dicotómica	Nominal	Paciente cuenta con antecedente de enfermedad psiquiátrica	Interrogatorio directo	1: Cuenta con antecedente de enfermedad psiquiátrica. 0: No cuenta con antecedente de enfermedad psiquiátrica.
Peso corporal	Variable cuantitativa continua	Numérica	Medida en gramos en un individuo con ropa ligera, temprano por la mañana en ayuno y vejiga vaciada	Información obtenida de los registros del paciente.	Peso corporal en kilogramos.
Talla	Variable cuantitativa continua	Numérica	Talla estimada usando la fórmula de Hernández considerando el largo de pierna en cm.	Información obtenida de los registros del paciente.	Talla medida en centímetros.

Índice de masa corporal (IMC)	Variable cuantitativa continua	Numérica	Es un indicador de la densidad corporal que se determina por la relación del peso corporal con la altura corporal. Este índice correlaciona con la grasa corporal (tejido adiposo). Un individuo con índice de masa corporal mayor a 30 se considera obeso.	Fórmula peso sobre talla al cuadrado.	Valor obtenido de IMC a través de la fórmula.
MDS-UPDRS Parte III	Variable cuantitativa discreta	Numérica	Esta escala se utiliza para la evaluación de la función en la EP. UPDRS parte III mide la función motora. Consta de 14 ítems con 27 preguntas, cada una con un rango de 0 a 4. La puntuación total de la parte III de la UPDRS varía de 0 a 108, y las puntuaciones más altas indican más síntomas/deterioro motor.	Aplicación de escala clínica e interrogatorio directo.	Puntaje obtenido en la escala de medición.

Minimental Examination Scale (MMES)	Variable cuantitativa discreta	Numérica	Es la herramienta más comúnmente usada para la valoración de varios trastornos cognitivos de manera breve. Comprende una batería corta de 20 pruebas individuales cubriendo 11 dominios y un total de 30 puntos.	Aplicación de escala clínica e interrogatorio directo.	Puntaje obtenido en la escala de medición.
MoCA	Variable cuantitativa discreta	Numérica	Es una herramienta de seguimiento con una alta capacidad para discriminar la función cognitiva normal, el deterioro cognitivo leve y la demencia de aparición temprana. El MoCA es un instrumento válido y confiable para el tamizaje de DCL y demencia en población mexicana, incluso después de ajustar por edad y educación.	Aplicación de escala clínica e interrogatorio directo.	Puntaje obtenido en la escala de medición.

Escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS)	Variable cuantitativa discreta	Numérica	Es una escala para la medición del estado depresivo que es especialmente sensible a los cambios y por lo tanto útil para la medición del efecto del tratamiento. Puntajes mayores indica una depresión más severa. Puntaje total de 54 puntos.	Aplicación de escala clínica e interrogatorio directo.	Puntaje total obtenido en la escala.
Edad de inicio de la EP	Variable cuantitativa discreta	Numérica	Edad en la cual el paciente presenta el primer síntoma de la EP.	Interrogatorio directo	Edad de inicio de la EP.
Años de evolución de la EP	Variable cuantitativa discreta	Numérica	Número de años que el paciente ha tenido la EP.	Interrogatorio directo	Número de años de la evolución de la EP.
Tipo de EP (Clasificación)	Variable cualitativa	Nominal	Tipo (clasificación) de la EP que padece el paciente.	Información obtenida de registros del paciente	1: EP > 50 Años 2: EP Joven 3: EP juvenil 4: EP Familiar
Antecedente familiar de EP	Variable cualitativa dicotómica	Nominal	El paciente cuenta con antecedente de EP en la familia	Interrogatorio directo	1: Cuenta con antecedente familiar de EP

					0: No cuenta con antecedente familiar de EP.
Antecedente de episodio depresivo antes de la EP	Variable cualitativa dicotómica	Nominal	El paciente cuenta con el antecedente de episodio depresivo previo a la EP.	Interrogatorio directo	1: Cuenta con antecedente de episodio depresivo antes de la EP. 0: No cuenta con antecedente de episodio depresivo antes de la EP.
Síntomas al inicio de la EP	Cualitativa	Nominal	Fenotipo de síntomas que el paciente presenta al inicio de la EP	Interrogatorio directo	1: temblor 2: rigidez 3: alteraciones de la marcha 4: alteraciones de la fuerza 5: bradicinesia 6: Temblor con rigidez 7: Rigidez con alteraciones de la marcha 8: Bradicinesia con rigidez 9: Rigidez con discinesias

					<p>10: Alteraciones de la marcha con alteraciones de la fuerza</p> <p>11: Alteraciones de la fuerza con temblor</p> <p>12: Bradicinesia con temblor</p>
Síntomas predominantes durante la evolución de la EP	Cualitativa	Nominal	Fenotipo de síntomas que son más predominantes durante la evolución de la EP	Interrogatorio directo	<p>1: Temblor</p> <p>2: Rigidez</p> <p>3: Alteraciones de la marcha</p> <p>4: Alteraciones de la fuerza</p> <p>5: Bradicinesia</p> <p>6: Temblor con rigidez</p> <p>7: Discinesias</p> <p>8: Alteraciones del lenguaje</p>
Lado de inicio de la EP	Cualitativa	Nominal	Lado del cuerpo en el cual inician los síntomas de la EP	Interrogatorio directo	<p>1: Lado de inicio derecho</p> <p>2: Lado de inicio izquierdo</p> <p>3: Inicio en ambos lados.</p>
Tratamiento con antiparkinsonícos	Variable cualitativa	Presencia o ausencia	El paciente se encuentre recibiendo tratamiento con	Interrogatorio directo.	0: sin tratamiento con antiparkinsonícos

			algún antiparkinsonico		1: En tratamiento con antiparkinsonicos
Tratamiento con antidepresivos	Variable cualitativa	Presencia o ausencia	El paciente se encuentre recibiendo tratamiento con algún antidepresivo	Interrogatorio directo.	0: sin tratamiento con antidepresivos 1: En tratamiento con antidepresivos

METODOLOGÍA

Este es un estudio observacional, longitudinal, casos y controles. Realizando un muestreo no probabilístico a conveniencia.

Los pacientes serán evaluados e invitados a participar previo consentimiento informado aplicando las siguientes escalas: MoCA test, Montgomery Asberg de Depresión (MADRS), Mini Mental State Examination (MMSE) y UPDRS-III.

1. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

a. POBLACIÓN BLANCO

Pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP) de la consulta externa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNN MVS), que acuden a consulta en el tiempo de reclutamiento.

b. POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes con EP Idiopática que acuden a la consulta externa del INNN MVS que reciben atención por consulta externa en psiquiatría y neuropsiquiatría.

Pacientes sin EP que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

c. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con enfermedad de Parkinson Idiopática con trastorno depresivo mayor asociado a enfermedad de Parkinson según los criterios del DSM-5-TR

Pacientes sin EP con y sin trastorno depresivo mayor asociado y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

d. TAMAÑO DE MUESTRA

381 participantes, divididos en cuatro grupos:

- Enfermedad de Parkinson con depresión (EPCD)
- Enfermedad de Parkinson sin depresión (EPSD)
- Pacientes controles sin Enfermedad de Parkinson con depresión (CCD)
- Pacientes controles sin Enfermedad de Parkinson sin depresión (CSD)

e. NÚMERO TOTAL DE SUJETOS POR GRUPO O BRAZO

381 sujetos, divididos en cuatro grupos:

- EPCD: 145 Sujetos
- EPSD: 55 sujetos
- CCD: 56 Sujetos
- CSD:125 Sujetos

2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

a. INCLUSIÓN

- **Grupo E. Parkinson con depresión:**
 - Sujetos mayores de 18 años
 - Contar con los diagnósticos de Enfermedad de Parkinson de acuerdo con los criterios de UK PD Brain Bank
 - Contar con el diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor de acuerdo con la escala de depresión Montgomery–Asberg (MADRS)

- **Grupo E. Parkinson sin depresión:**
 - Sujetos mayores de 18 años
 - Contar con los diagnósticos de Enfermedad de Parkinson de acuerdo con los criterios de UK PD Brain Bank
- **Grupo control sin E. Parkinson y sin depresión:**
 - Sujetos mayores de 18 años
 - No contar con el diagnóstico de enfermedad de Parkinson o de trastorno depresivo mayor
- **Grupo Control sin Parkinson con depresión:**
 - Sujetos mayores de 18 años
 - Contar con el diagnóstico de trastorno depresivo mayor de acuerdo con la escala de depresión Montgomery-Asberg (MADRS)
- **No contar con el diagnóstico de enfermedad de Parkinson**

b. EXCLUSIÓN

- **Grupo de Enfermedad de Parkinson con depresión y grupo de Enfermedad de Parkinson sin depresión:**
 - Contar con otro diagnóstico neurológico diferente a Enfermedad de Parkinson
 - Tener un seguimiento por la clínica de movimientos anormales del INNN menor a 1 año
 - Contar con un diagnóstico de alguna enfermedad psiquiátrica,
 - Estar en tratamiento anti parkinsoniano que tenga efectos antidepresivos,
 - Modificación al tratamiento anti parkinsoniano en las últimas 4 semanas
- **Grupo control sin Enfermedad de Parkinson sin depresión y grupo control sin enfermedad de Parkinson con depresión:**
 - Contar con otro diagnóstico neurológico diferente a Enfermedad de Parkinson
 - Contar con un diagnóstico de alguna enfermedad psiquiátrica

c. ELIMINACIÓN

- Para los cuatro grupos, que los pacientes no cuenten con los datos completos requeridos para el estudio.

3. MÉTODOS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- **MoCA test.** Montreal Cognitive Assessment. Herramienta de cribado para identificar la presencia de deterioro cognitivo, con una duración aproximada de aplicación de 10 minutos.
- **Entrevista neuropsiquiátrica MINI 5.** International Neuropsychiatric Interview. Entrevista diagnóstica estructurada de breve duración que explora los principales trastornos psiquiátricos del DSM y CIE.
- **MADRS.** Montgomery Asberg Depression Rating Scale. Escala hetero aplicada con la finalidad de medir la gravedad de la depresión.
- **MMSE.** Mini Mental State Examination. Prueba utilizada para detectar deterioro cognitivo y cuantificar el rendimiento global en estos padecimientos. Evalúa orientación, actitud, percepción, juicio, abstracción y cognición.
- **UPDRS-III.** Esta escala se utiliza para la evaluación de la función en la EP. UPDRS parte III mide la función motora. Consta de 14 ítems con 27 preguntas, cada una con un rango de 0 a 4. La puntuación total de la parte III de la UPDRS varía de 0 a 108, y las puntuaciones más altas indican más síntomas/deterioro.

4. MANEJO Y PROCESAMIENTO DE DATOS

Los datos serán manejados de manera confidencial en la base de datos y muestras los pacientes se identificarán con el número de expediente del INNN MVS y con la inicial del primer nombre y las iniciales de los apellidos paternos y maternos; en caso de usar la letra N en cualquiera de los apellidos esta la que se utilice en la posición correspondiente, además a las muestras se les pondrá fecha de nacimiento (DD/MM/AA).

5. PLAN ESTADÍSTICO

a. DESCRIPTIVO

Se realizará la descripción de los pacientes, tomándose el total de pacientes, clasificados por grupos con y sin depresión y con y sin párkinson. Posteriormente se estimarán las medias de edad y proporción por sexo de cada grupo, contrastándose entre sí mediante pruebas de dos colas al tiempo basal.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se obtuvieron datos de estadística descriptiva incluyendo los totales, proporciones, frecuencias de las variables categóricas y razón, así como las medidas de tendencia central y de dispersión de las variables numéricas. Para el contraste de hipótesis, así como para el análisis de asociación entre los 4 grupos, se utilizó la prueba de X^2 de Pearson para las variables categóricas. Las variables numéricas se convirtieron a variables categóricas para ser incluidas en este análisis. Para establecer que grupo contribuyó más al valor de X^2 de manera significativa se calcularon los residuales estandarizados (ER) mediante la fórmula: $((\text{valores observados}-\text{valores esperados})/\sqrt{\text{valores esperados}})$. Se tomaron como valores significativos aquellos que presentaran un ER mayor o igual a 2.00. En cuanto al valor de p, se tomaron los resultados como estadísticamente significativos cuando el valor de p fuera menor a 0.05. Se utilizó el software STATA 14 ® para el análisis estadístico.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto se apega a las normas de ética elaboradas en Helsinki en 1964, modificados en Fortaleza, Brasil en el 2013 y las guías de buenas prácticas clínicas en su más reciente actualización 2022. Se someterá a evaluación por el comité de investigación y ética del INNN en conjunto con el Departamento de Investigación Clínica. En este estudio se respetarán en todo momento los principios de autonomía, justicia y beneficencia.

a. SEGURIDAD Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS

No esperamos eventos adversos relacionados con el estudio por no ser un estudio de intervención, sin embargo, cualquier eventualidad con el sitio de punción para la obtención de la muestra sanguínea de manera inmediata o mediata será manejado en el servicio de urgencias para lo cual solicitaremos que el INNN MVS cubra la atención médica proporcionada, en caso de eventos adversos relacionados con el estudio deberán comunicarse al comité de ética en investigación y al comité de investigación del INNN MVS. en un plazo no mayor de 24 horas en caso de eventos adversos graves y hasta 72 horas en casos de eventos adversos no graves.

RESULTADOS

Tabla 2. Comparación de variables con los 4 grupos de estudio.

Variable/Grupo	CSD	ER	CCD	ER	EPSD	ER	EPCD	ER	χ^2	$P < 0.05$
Deterioro cognitivo MoCA	49.00	-3.23	35.00	0.05	40.00	1.01	112.00	2.34	44.54	<0.001
<i>DC Leve</i>	20.00	0.00	10.00	0.33	12.00	1.08	19.00	-0.87	2.43	0.488
<i>DC Moderado</i>	29.00	-3.75	25.00	-0.14	28.00	0.54	93.00	3.23	45.95	<0.001
Sexo										
<i>Masculino</i>	66.00	0.12	12.00	-3.17	38.00	1.76	82.00	0.76	28.64	<0.001
<i>Femenino</i>	59.00	-0.13	44.00	3.30	14.00	-1.83	63.00	-0.79	28.64	<0.001
Edad										
<i>Mayor a 60 años</i>	95.00	2.30	45.00	1.95	19.00	-2.45	70.00	-1.84	46.19	<0.001
<i>Menor a 60 años</i>	30.00	-2.82	11.00	-2.39	36.00	3.01	75.00	2.26	46.19	<0.001
DM2	26.00	1.24	11.00	0.66	6.00	-1.10	17.00	-1.41	5.78	0.123
HTA	32.00	0.52	24.00	3.01	11.00	-0.50	33.90	-2.04	18.02	<0.001
Antecedente enfermedad psiquiátrica	11.00	-3.46	24.00	2.90	7.00	-1.69	49.00	2.45	38.33	<0.001
IMC										
<i>Desnutrición</i>	0.00	-1.00	0.00	-1.00	3.00	0.88	5.00	0.16	3.74	0.290
<i>Normopeso</i>	14.00	-0.45	13.00	0.08	24.00	0.75	54.00	-0.25	1.18	0.759
<i>Sobrepeso</i>	15.00	0.19	8.00	-1.03	17.00	-0.37	55.00	0.63	3.20	0.362
<i>Obesidad</i>	11.00	0.82	11.00	1.56	8.00	-0.96	27.00	-0.60	4.90	0.180
Trabaja actualmente	21.00	-0.40	23.00	0.89	31.00	0.18	76.00	-0.34	2.45	0.484
Con pareja	31.00	0.63	24.00	0.19	34.00	-0.38	94.00	-0.18	1.76	0.623
Consumo café	34.00	0.85	25.00	-0.02	34.00	-0.88	105.00	0.10	5.24	0.155
Consumo tabaco	7.00	-0.35	3.00	-1.43	19.00	2.62	24.00	-0.70	11.76	0.008
Escolaridad										
<i>Mayor a secundaria</i>	24.00	0.99	22.00	1.41	26.00	0.08	57.00	-1.28	4.60	0.034
<i>Menor a secundaria</i>	18.00	-0.93	13.00	-1.32	29.00	-0.07	88.00	1.19	4.10	0.034

Sexo

La mayor proporción de sexo masculino se encontró en el grupo EPCD (n=82) en comparación a los demás grupos. De igual forma, la mayor proporción de sexo femenino se encontró en el grupo de EPCD (n=63). Tanto para el sexo masculino ($X^2=28.64$, $p < 0.001$), como para el sexo femenino ($X^2=28.64$, $p < 0.001$) se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los 4 grupos, sin embargo, para el sexo masculino, ninguno de los grupos contribuyó de manera significativa a la X^2 . Por el contrario, en el caso del sexo femenino, el grupo que contribuyó más a la X^2 de manera significativa fue el CCD (ER=3.30).

Edad

Los pacientes que presentaron mayor número de casos con depresión, se encontró en el grupo de pacientes con Enfermedad de Parkinson (77.24%). Sin embargo, al hacer el análisis estadístico, la proporción de pacientes mayor o igual a 60 años fue superior en el

grupo control sin depresión (n=95), por el contrario, los pacientes menores a 60 años la frecuencia fue superior en el EPCD (n=75). Al comparar los 4 grupos, hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos, tanto para la edad mayor o igual a 60 años, como para la edad menor a 60 años ($X^2= 46.19$, $p<0.001$). Los grupos que contribuyeron de manera significativa a la X^2 fueron, en el caso de la edad mayor o igual a 60 años, fue el grupo CSD (ER=2.30) y el grupo CCD (ER=1.95). En el caso de la edad menor a 60 años, se trató de los grupos EPSD (ER=3.01) y EPCD (ER=2.26).

Escolaridad

La proporción de pacientes que contaba con una escolaridad mayor o igual a secundaria fue mayor en el grupo EPCD (n=57) a comparación de los demás grupos, de igual forma, la proporción de pacientes con escolaridad menor a secundaria fue mayor en el grupo EPCD (n=88). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los 4 grupos por la prueba X^2 de Pearson, tanto en el caso de la escolaridad mayor o igual a secundaria ($X^2=4.60$, $p=0.034$) como menor a secundaria ($X^2=4.10$, $p=0.034$). Sin embargo, ninguno de los grupos contribuyó de manera significativa en términos de ER.

Estado civil (Unión libre y casado)

El número de pacientes que contaba con pareja al momento del estudio fue superior en el grupo EPCD (n=94) con respecto a los demás. Al comparar los 4 grupos entre ellos, no se observó una diferencia estadísticamente significativa ($X^2=1.76$, $p=0.623$).

Trabaja actualmente (Económicamente activo)

Los pacientes económicamente activos al momento del estudio fueron superiores en número en el grupo EPCD (n=76) en comparación con el resto. En la comparación entre los grupos, no se encontró diferencias estadísticamente significativas ($X^2=2.45$, $p=0.484$).

Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión arterial

El grupo que contó con la mayor proporción de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) fue CSD. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 4 grupos ($X^2=5.78M$, $p=0.123$),

Por el contrario, el grupo que contó con el mayor número de pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) fue el EPCD (n=33). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 4 grupos ($X^2=18.02$, $p<0.001$) y el grupo que contribuyó más de manera significativa al valor de X^2 fue CCD (ER=3.01).

Índice de masa corporal

Los pacientes con desnutrición fueron más frecuentes en el grupo EPCD (n=5), así mismo, este grupo tuvo la mayor frecuencia de pacientes con normo peso (n=54), sobrepeso (n=55) y obesidad (n=27). Al contrastar los grupos (por grado de IMC) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas como se puede apreciar en la tabla 2. Ningún grupo por grado de IMC contribuyó al valor de X^2 de manera significativa.

Antecedente de enfermedad psiquiátrica

El grupo CCD presentó la mayor frecuencia de pacientes con antecedente de enfermedad psiquiátrica (n=49). En el contraste de grupos, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($X^2=38.33$, $p<0.001$). Los grupos que contribuyeron a la X^2 fueron el grupo CCD (ER=2.90) así como el grupo EPCD (ER=2.45).

Consumo de café

La mayor cantidad de consumidores de café se encontró en el grupo EPCD (n=105). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 4 grupos ($X^2=5.24$, $p=0.155$) así como ningún grupo contribuyó de manera significativa al valor de X^2 .

Consumo de tabaco

Se observó una mayor frecuencia de consumo de tabaco en los pacientes del grupo EPSD (n=19), de igual forma, este grupo contribuyó de manera significativa al valor X^2 (ER=2.62). En el contraste de grupos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($X^2=11.76$, $p=0.008$).

Deterioro cognitivo MoCA

En cuanto a deterioro cognitivo general (MoCA menor a 26 puntos), el grupo que presentó la mayor frecuencia de casos fue el de EPCD (n=112) en comparación con los otros grupos: CSD (n=49), CCD (n=35), EPSD (n=40). Al comparar los 4 grupos, se encontró que hay

una diferencia estadísticamente significativa entre ellos con una $X^2=44.54$ y una $p<0.001$. El grupo que contribuyó más de manera significativa a la X^2 fue el grupo EPCD (ER=2.34).

En el contraste de grupos por nivel de severidad, se observó una mayor proporción de deterioro cognitivo leve en el grupo CSD (n=20), mientras que en el caso del deterioro cognitivo moderado se encontró una mayor frecuencia en el grupo de EPCD (n=93) en comparación a los demás grupos. El deterioro cognitivo moderado no mostró diferencias estadísticamente significativas al comparar los 4 grupos ($X^2=2.43$, $p=0.488$). En el caso del deterioro cognitivo moderado, si se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos ($X^2=45.95$, $p<0.001$) siendo el grupo de EPCD que contribuyó más de manera significativa al valor de X^2 (ER=3.23).

En la tabla 3 podemos observar el promedio de los resultados en las escalas MoCA, MADRS y edad en el grupo control con depresión (CCD) y el grupo de Enfermedad de Parkinson Con Depresión (EPCD).

Tabla 3. Comparación de escalas en los grupos CCD y EPCD.

Variable	CCD		EPCD		P<0.05
	Media	DE	Media	DE	
MADRS score	18.59	7.36	17.26	8.04	0.284
MoCA score	22.59	5.35	21.50	4.69	0.159
Age	58.49	11.11	68.21	9.73	<0.001

DISCUSIÓN

Edad y sexo

En nuestro estudio observamos que, de la población con diagnóstico de EP, los hombres fueron quienes en su mayoría padecen depresión (56.55%), esto a diferencia de lo reportado en otros estudios donde la prevalencia de depresión en EP es más frecuente en mujeres [17-19], sin embargo, cuando comparamos el número de mujeres en los 4 grupos, la mayoría de ellas se encontró en el grupo de EPCD. Por otro lado, en el grupo control con

depresión encontramos que la mayoría de los sujetos deprimidos, fueron mujeres, concordante con las estadísticas globales [20]. Aunque no fue motivo de nuestro estudio, desde el punto de vista cultural en nuestro país las mujeres a pesar de tener una enfermedad crónica y discapacitante no pierden su labor social, y los hombres característicamente desde el punto de vista cultural en México asumen un rol de proveedores que pierden al momento de tener una enfermedad discapacitante y crónica [44], lo cual puede explicar la mayor prevalencia de depresión en hombres con EP en México.

Asimismo, encontramos que el 77.24% de los pacientes con EPCD, se encontró en el grupo de 50 años o más de edad; análogo a lo reportado en otros estudios [17, 19]. Además, en estos mismos estudios se encontró una relación entre la edad de inicio de los síntomas y riesgo de desarrollar depresión, lo cual también fue concordante con nuestro estudio, sin embargo, nuestros resultados no fueron estadísticamente significativos.

Riesgo metabólico

Interesantemente, hallamos que el grupo que contó con la mayor proporción de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) fue el grupo CSD, ya que, en algunos estudios se ha reportado que la DM2 puede disminuir la incidencia de EP [21-23]. El posible mecanismo que subyace a la asociación entre DM2 y un riesgo disminuido de desarrollar EP, puede ser las interacciones fisiopatológicas compartidas. Primero, la coexistencia de neuronas dopaminérgicas y los receptores de insulina en la sustancia nigra, sugieren una asociación entre ambas enfermedades. Segundo, una familia de proteínas, las sirtuinas (SIRT 1-7), que están involucradas en la regulación metabólica [24], por sus efectos antiinflamatorios, ejercen un efecto neuro protector en varios modelos de EP y de igual manera resulta beneficioso en la DM2 [45, 46]. La activación de SIRT 1 se ha asociado como un factor protector de DM2, por otro lado, SIRT 2, se ha asociado como protector de muerte celular de células dopaminérgicas en modelos in vitro y en modelos de EP en moscas del género *Drosophila* [38]. Por otro lado, en la población general se ha descrito una asociación entre DM2 y depresión secundaria al proceso inflamatorio mantenido que está involucrado en la fisiopatología de la DM2, la inflamación en los últimos años se ha descrito tiene un rol importante en la génesis de la depresión. Algunas de las enzimas inflamatorias compartidas son IL-6, IL-12 y TNF [47], por lo que más investigación es necesaria para identificar el

posible efecto protector que sugiere padecer DM y EP en población mexicana, incluyendo el efecto que podrían ejercer los fármacos hipoglucemiantes.

Riesgos cardiovasculares

El grupo que contó con el mayor número de pacientes con diagnóstico de HTA, fue el de EPCD, lo que podría sugerir una fisiopatología compartida, por ejemplo, en la EP se ha descrito la alteración de otros neurotransmisores, como noradrenalina y serotonina, involucrados tanto en depresión como en síntomas disautonómicos que podrían explicar las cifras elevadas de tensión arterial [17, 25]. Además, en estudios de imagen, se ha descrito que el hipotálamo, la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal medial y la ínsula, juegan un papel importante al modular al sistema nervioso autónomo, así como en el sistema límbico, que regula las emociones; estas estructuras también suelen estar afectadas en la EP, a diferencia del TDM, donde otras estructuras como la corteza prefrontal dorsolateral está afectada, en la EP esta estructura no está involucrada, indicando distintos mecanismos implicados en el desarrollo de depresión en EP [26].

Cafeína y Tabaco

En los pacientes de nuestro estudio, observamos que la mayor cantidad de consumidores de café, se encontró en el grupo de EPCD. Se han encontrado resultados controversiales, por ejemplo, en un estudio realizado por Pogoda y colaboradores, en el que cuantificaron metabolitos de cafeína en pacientes que consumen diariamente café, encontraron un incremento del metabolito 5-acetilamino-6-amino-3-metiluracilo (AAMU por sus siglas en inglés) en los pacientes que reportaron depresión (27). Hay estudios en los que se reporta que la cafeína puede cambiar los niveles de estrógenos, los cuales a su vez están implicados en la regulación de dopamina en el cuerpo estriado, lo que podría sugerir que existe una interacción entre cafeína, estrógenos y ganglios basales (28-30); por ende, podríamos suponer que la cafeína podría alterar de manera indirecta la regulación dopaminérgica y contribuir en el desarrollo de depresión en pacientes con EP, a diferencia de los pacientes sin EP, en quienes el cuerpo estriado no suele tener un papel importante en la depresión [26]. Sin embargo, existen más estudios en los que este mismo mecanismo, puede regular de manera positiva el sistema de monoaminas, confiriendo a la cafeína un

factor protector para depresión y para EP [30-33], por lo que nuevamente se evidencia la necesidad de más investigación en población mexicana.

Por lo que se refiere al consumo de tabaco, observamos que la mayoría de los pacientes con EP que lo consumen, no presentaron depresión. Como se ha mencionado previamente, se ha descrito que la depresión en EP se caracteriza por una disfunción monoaminérgica múltiple y progresiva, de igual manera por una disfunción catecolaminérgica múltiple y progresiva, que se extiende en gran medida más allá de la degeneración dopaminérgica nigroestriatal central [17, 19]; debido a la amplia disponibilidad de receptores nicotínicos colinérgicos en el cerebro, podría explicar como el tabaco y su principal componente psicoactivo, la nicotina, confiere un factor protector en el desarrollo de depresión en la EP (34-36), ya que se ha demostrado que la nicotina y los agonistas de receptores nicotínicos colinérgicos reducen el efecto de los insultos tóxicos, incluyendo el efecto de las neurotoxinas que selectivamente dañan las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas, e incluso normalizando la comunicación cortico-estriatal, que se ha visto alterada en pacientes con trastorno depresivo [37, 38].

Deterioro cognitivo

En cuanto a deterioro cognitivo general, el grupo que presentó la mayor frecuencia de casos fue el de EPCD en comparación con los otros grupos, de hecho, hay evidencia de que el deterioro cognitivo puede ser un factor de riesgo para desarrollar depresión, además de que los pacientes con deterioro cognitivo en EP, presentan síntomas depresivos más graves en comparación con pacientes con EP sin deterioro cognitivo [39, 40]. Algunos estudios proponen la hipótesis de que los síntomas depresivos son una reacción o una respuesta psicológica al diagnóstico o conocimiento del deterioro cognitivo. Ya que los individuos que experimentan los primeros signos de demencia pueden presentar conciencia del deterioro progresivo y así desarrollar síntomas depresivos [42].

Por otro lado, también se ha descrito que los pacientes que son diagnosticados con depresión después de haber sido diagnosticados con EP tienen mayor probabilidad de desarrollar demencia posteriormente [40-43]. Esto puede ser explicado por los efectos proinflamatorios de la depresión, los cuales resultan en estrés oxidativo y neurodegeneración, lo que favorece el acúmulo de hierro libre dentro de neuronas que contienen melanina, placas amiloides y marañas neurofibrilares, las cuales se han asociado a demencias [43, 44].

Por lo que podemos inferir que tanto la depresión como el deterioro cognitivo funcionan como un factor de riesgo de manera bidireccional.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Como fortalezas de nuestro estudio, podemos destacar el diseño del estudio longitudinal, que nos permite realizar un seguimiento a lo largo del tiempo, que brinda la oportunidad de examinar la relación temporal entre los factores de riesgo y la aparición de la depresión. Esto proporciona una mayor validez interna y fortalece la evidencia de una posible asociación causal. El diseño de casos y controles nos permite identificar los factores de riesgo específicos que podrían estar relacionados con la depresión en esta población.

Además, por ser un centro de referencia, pudimos reclutar una muestra diversa y representativa de pacientes mexicanos con Enfermedad de Parkinson, lo que aumenta la validez externa de los resultados y su generalización a la población objetivo. El estudio recopiló datos clínicos exhaustivos, como la evaluación de la cognición global, el inicio de síntomas motores y no motores, esto proporcionaría información precisa y confiable para identificar los factores de riesgo asociados con la depresión en esta población.

Por otro lado, por el mismo hecho de ser un centro de referencia, pudimos tener un sesgo de selección y los resultados podrían no ser generalizables a toda la población de pacientes con enfermedad de Parkinson en México.

Es importante tener en cuenta tanto las fortalezas como las limitaciones del estudio al interpretar y generalizar los resultados, y reconocer que se requiere de una investigación adicional para confirmar y expandir los hallazgos en el campo de los factores de riesgo para desarrollar depresión en la enfermedad de Parkinson en la población mexicana.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio se identificaron diversos factores de riesgo como contribuyentes significativos para el desarrollo de depresión en personas mexicanas con enfermedad de Parkinson.

Entre los factores de riesgo más destacados encontramos la presencia de comorbilidades disautonómicas, la disfunción cognitiva y hábitos saludables como el tipo de alimentación o consumo de sustancias que también se han asociado con un mayor riesgo de depresión en esta población.

Estudios han demostrado que a medida que la enfermedad progresa y los síntomas motores se vuelven más discapacitantes, aumenta la probabilidad de desarrollar síntomas depresivos que, a pesar de no tener resultados estadísticamente significativos en ese sentido, sin embargo, nuestro estudio mostro que los pacientes con EP y Depresión si había mayor una relación similar a estos estudios, pero no tuvieron significancia estadística, lo anterior probablemente a los sesgos ya comentados. Pudimos describir la existencia de una relación compleja probablemente bidireccional entre la depresión y síntomas cognitivos, lo que subraya la importancia de comprender y abordar los factores de riesgo de manera integral.

Sin embargo, a comparación de literatura internacional obtuvimos resultados controversiales, como identificar a la diabetes mellitus como un posible factor protector, o a la cafeína como un posible factor de riesgo. Concluyendo que se requiere de una mayor investigación en este campo para continuar ampliando nuestro conocimiento sobre los factores de riesgo específicos para población mexicana.

REFERENCIAS

1. Balestrino R, Martinez-Martin P. Neuropsychiatric symptoms, behavioural disorders, and quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2017 Feb 15;373:173-178. doi: 10.1016/j.jns.2016.12.060. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28131182.
2. Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurol Clin.* 2016 Nov;34(4):955-965. doi: 10.1016/j.ncl.2016.06.012. Epub 2016 Aug 18. PMID: 27720003.
3. Chang YP, Lee MS, Wu DW, Tsai JH, Ho PS, Lin CR, Chuang HY. Risk factors for depression in patients with Parkinson's disease: A nationwide nested case-control study. *PLoS One.* 2020 Jul 27;15(7):e0236443. doi: 10.1371/journal.pone.0236443. PMID: 32716954; PMCID: PMC7384643.
4. Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Villar-Velarde A, Corona T. Prevalence of non-motor dysfunction among Parkinson's disease patients from a tertiary referral center in Mexico City. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010 Dec;112(10):883-5. doi: 10.1016/j.clineuro.2010.07.021. Epub 2010 Aug 25. PMID: 20800345.
5. Weintraub D, Aarsland D, Chaudhuri KR, Dobkin RD, Leentjens AF, Rodriguez-Violante M, Schrag A. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. *Lancet Neurol.* 2022 Jan;21(1):89-102. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00330-6. PMID: 34942142; PMCID: PMC8800169.
6. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017 Jul;18(7):435-450. doi: 10.1038/nrn.2017.62. Epub 2017 Jun 8. Erratum in: *Nat Rev Neurosci.* 2017 Aug;18(8):509. PMID: 28592904.
7. Lubomski M, Davis RL, Sue CM. Depression in Parkinson's disease: Perspectives from an Australian cohort. *J Affect Disord.* 2020 Dec 1;277:1038-1044. doi: 10.1016/j.jad.2020.09.032. Epub 2020 Sep 11. PMID: 33065812.
8. Chang TY, Chen YH, Chang MH, Lin CH. Is there a close association of depression with either constipation or dysosmia in Parkinson's disease? *Sci Rep.* 2020 Sep

23;10(1):15476. doi: 10.1038/s41598-020-72381-0. PMID: 32968130; PMCID: PMC7511293.

9. Ilkiw JL, Lima MMS. Perspectives for the association between olfactory disturbances and depression in Parkinson's disease. *Neural Regen Res*. 2019 Apr;14(4):591-592. doi: 10.4103/1673-5374.247461. PMID: 30632496; PMCID: PMC6352594.

10. Antar T, Morris HR, Faghri F, Leonard HL, Nalls MA, Singleton AB, Iwaki H. Longitudinal risk factors for developing depressive symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2021 Oct 15;429:117615. doi: 10.1016/j.jns.2021.117615. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34492572; PMCID: PMC8653575.

11. Ray S, Agarwal P. Depression and Anxiety in Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med*. 2020 Feb;36(1):93-104. doi: 10.1016/j.cger.2019.09.012. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31733705.

12. Marinus J, Zhu K, Marras C, Aarsland D, van Hilten JJ. Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2018 Jun;17(6):559-568. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30127-3. Epub 2018 Apr 23. PMID: 29699914.

13. Mendonça IP, Duarte-Silva E, Chaves-Filho AJM, Andrade da Costa BLDS, Peixoto CA. Neurobiological findings underlying depressive behavior in Parkinson's disease: A review. *Int Immunopharmacol*. 2020 Jun;83:106434. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106434. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32224442.

14. Dallé E, Mabandla MV. Early Life Stress, Depression And Parkinson's Disease: A New Approach. *Mol Brain*. 2018 Mar 19;11(1):18. doi: 10.1186/s13041-018-0356-9. PMID: 29551090; PMCID: PMC5858138.

15. Llibre-Guerra JJ, Prina M, Sosa AL, Acosta D, Jimenez-Velazquez IZ, Guerra M, Salas A, Llibre-Guerra JC, Valvuerdi A, Peeters G, Ziegemeier E, Acosta I, Tanner C, Juncos J, Llibre Rodriguez JJ. Prevalence of parkinsonism and Parkinson disease in urban and rural populations from Latin America: A community based study. *Lancet Reg Health Am*. 2022 Mar;7:None. doi: 10.1016/j.lana.2021.100136. PMID: 35300390; PMCID: PMC8920908.

16. Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Berlanga-Flores C, Ruiz-Chow A. Prevalence and determinants of depression in Mexican patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Dec;114(10):1293-6. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.03.035. Epub 2012 Apr 11. PMID: 22502780.

17. Prange S, Klinger H, Laurencin C, Danaila T, Thobois S. Depression in Patients with Parkinson's Disease: Current Understanding of its Neurobiology and Implications for

Treatment. *Drugs Aging*. 2022 Jun;39(6):417-439. doi: 10.1007/s40266-022-00942-1. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35705848; PMCID: PMC9200562.

18. Leentjens AF, Moonen AJ, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE, Köhler S. Modeling depression in Parkinson disease: disease-specific and nonspecific risk factors. *Neurology*. 2013 Sep 17;81(12):1036-43. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a503. Epub 2013 Aug 14. PMID: 23946309; PMCID: PMC3795592.

19. Weintraub D, Aarsland D, Chaudhuri KR, Dobkin RD, Leentjens AF, Rodriguez-Violante M, Schrag A. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. *Lancet Neurol*. 2022 Jan;21(1):89-102. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00330-6. PMID: 34942142; PMCID: PMC8800169.

20. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018 Nov 24;392(10161):2299-2312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30396512.

21. Chen Y, Sun X, Lin Y, Zhang Z, Gao Y, Wu IXY. Non-Genetic Risk Factors for Parkinson's Disease: An Overview of 46 Systematic Reviews. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(3):919-935. doi: 10.3233/JPD-202521. PMID: 33814465; PMCID: PMC8461677.

22. Lu L, Fu DL, Li HQ, Liu AJ, Li JH, Zheng GQ. Diabetes and risk of Parkinson's disease: an updated meta-analysis of case-control studies. *PLoS One*. 2014 Jan 21;9(1):e85781. doi: 10.1371/journal.pone.0085781. PMID: 24465703; PMCID: PMC3897520.

23. Ou R, Wei Q, Hou Y, Yuan X, Song W, Cao B, Liu H, Zhang L, Chen Y, Shang H. Vascular risk factors and depression in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2018 Apr;25(4):637-643. doi: 10.1111/ene.13551. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29271534.

24. Ye X, Li M, Hou T, Gao T, Zhu WG, Yang Y. Sirtuins in glucose and lipid metabolism. *Oncotarget*. 2017 Jan 3;8(1):1845-1859. doi: 10.18632/oncotarget.12157. PMID: 27659520; PMCID: PMC5352102.

25. Espay AJ, LeWitt PA, Kaufmann H. Norepinephrine deficiency in Parkinson's disease: the case for noradrenergic enhancement. *Mov Disord*. 2014 Dec;29(14):1710-9. doi: 10.1002/mds.26048. Epub 2014 Oct 9. PMID: 25297066.

26. Sklerov M, Browner N, Dayan E, Rubinow D, Frohlich F. Autonomic and Depression Symptoms in Parkinson's Disease: Clinical Evidence for Overlapping Physiology. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(3):1059-1067. doi: 10.3233/JPD-213075. PMID: 35124662.

27. Pogoda JM, Patricio G, McEligot AJ. Association between Caffeine Consumption and Depression in NHANES 2009-2010. *Calif J Health Promot.* 2018;16(1):16-23. PMID: 30853870; PMCID: PMC6407621.
28. Sisti JS, Hankinson SE, Caporaso NE, Gu F, Tamimi RM, Rosner B, Xu X, Ziegler R, Eliassen AH. Caffeine, coffee, and tea intake and urinary estrogens and estrogen metabolites in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015 Aug;24(8):1174-83. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0246. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26063478; PMCID: PMC4526325.
29. Shulman LM. Is there a connection between estrogen and Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord.* 2002 Jun;8(5):289-95. doi: 10.1016/s1353-8020(02)00014-7. PMID: 15177058.
30. Cappelletti S, Piacentino D, Sani G, Aromatario M. Caffeine: cognitive and physical performance enhancer or psychoactive drug? *Curr Neuropharmacol.* 2015 Jan;13(1):71-88. doi: 10.2174/1570159X13666141210215655. Erratum in: *Curr Neuropharmacol.* 2015;13(4):554. Daria, Piacentino [corrected to Piacentino, Daria]. PMID: 26074744; PMCID: PMC4462044.
31. de Melo Pereira GV, de Carvalho Neto DP, Magalhães Júnior AI, do Prado FG, Pagnoncelli MGB, Karp SG, Soccol CR. Chemical composition and health properties of coffee and coffee by-products. *Adv Food Nutr Res.* 2020;91:65-96. doi: 10.1016/bs.afnr.2019.10.002. Epub 2020 Jan 11. PMID: 32035601.
32. Gu X, Zhang S, Ma W, Wang Q, Li Y, Xia C, Xu Y, Zhang T, Yang L, Zhou M. The Impact of Instant Coffee and Decaffeinated Coffee on the Gut Microbiota and Depression-Like Behaviors of Sleep-Deprived Rats. *Front Microbiol.* 2022 Feb 25;13:778512. doi: 10.3389/fmicb.2022.778512. PMID: 35283829; PMCID: PMC8914519.
33. Jee HJ, Lee SG, Bormate KJ, Jung YS. Effect of Caffeine Consumption on the Risk for Neurological and Psychiatric Disorders: Sex Differences in Human. *Nutrients.* 2020 Oct 9;12(10):3080. doi: 10.3390/nu12103080. PMID: 33050315; PMCID: PMC7601837.
34. Wang Q, Du W, Wang H, Geng P, Sun Y, Zhang J, Wang W, Jin X. Nicotine's effect on cognition, a friend or foe? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2023 Jun 8;124:110723. doi: 10.1016/j.pnpbp.2023.110723. Epub 2023 Feb 1. PMID: 36736944.
35. Semenova S, Jin X, McClure-Begley TD, Tadman MP, Marks MJ, Markou A. Differential effects of withdrawal from intermittent and continuous nicotine exposure on reward deficit and somatic aspects of nicotine withdrawal and expression of $\alpha 4\beta 2^*$ nAChRs

- in Wistar male rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2018 Aug;171:54-65. doi: 10.1016/j.pbb.2018.06.002. Epub 2018 Jun 14. PMID: 29908200; PMCID: PMC6170027.
36. Khalifeh M, Hobeika R, El Hayek L, Saad J, Eid F, El-Khoury R, Ghayad LM, Jabre V, Nasrallah P, Barmo N, Stephan JS, Khnayzer R, Khalil C, Sleiman SF. Nicotine induces resilience to chronic social defeat stress in a mouse model of water pipe tobacco exposure by activating BDNF signaling. *Behav Brain Res.* 2020 Mar 16;382:112499. doi: 10.1016/j.bbr.2020.112499. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31978493.
37. Quik M, Bordia T, Zhang D, Perez XA. Nicotine and Nicotinic Receptor Drugs: Potential for Parkinson's Disease and Drug-Induced Movement Disorders. *Int Rev Neurobiol.* 2015;124:247-71. doi: 10.1016/bs.irn.2015.07.005. Epub 2015 Aug 18. PMID: 26472532.
38. Janes AC, Zegel M, Ohashi K, Betts J, Molokotos E, Olson D, Moran L, Pizzagalli DA. Nicotine normalizes cortico-striatal connectivity in non-smoking individuals with major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2018 Nov;43(12):2445-2451. doi: 10.1038/s41386-018-0069-x. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29795403; PMCID: PMC6180119.
39. Baiano C, Barone P, Trojano L, Santangelo G. Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Mov Disord.* 2020 Jan;35(1):45-54. doi: 10.1002/mds.27902. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31743500.
40. Rubin R. Exploring the Relationship Between Depression and Dementia. *JAMA.* 2018 Sep 11;320(10):961-962. doi: 10.1001/jama.2018.11154. PMID: 30140930.
41. Wu YH, Chen YH, Chang MH, Lin CH. Depression in Parkinson's disease: A case-control study. *PLoS One.* 2018 Feb 1;13(2):e0192050. doi: 10.1371/journal.pone.0192050. PMID: 29390032; PMCID: PMC5794149.
26. Bennett S, Thomas AJ. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? *Maturitas.* 2014 Oct;79(2):184-90. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.05.009. Epub 2014 May 29. PMID: 24931304.
42. Chikatimalla R, Dasaradhan T, Koneti J, Cherukuri SP, Kalluru R, Gadde S. Depression in Parkinson's Disease: A Narrative Review. *Cureus.* 2022 Aug 7;14(8):e27750. doi: 10.7759/cureus.27750. PMID: 36106206; PMCID: PMC9447473.
43. Zecca L, Youdim MB, Riederer P, Connor JR, Crichton RR. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2004 Nov;5(11):863-73. doi: 10.1038/nrn1537. PMID: 15496864.
44. González, C. A., & Ham-Chande, R. (2007). Funcionalidad y salud: una tipología del envejecimiento en México. *Salud pública de México*, 49, s448-s458.

45. He L, Wang J, Yang Y, Li J, Tu H. Mitochondrial Sirtuins in Parkinson's Disease. *Neurochem Res.* 2022 Jun;47(6):1491-1502. doi: 10.1007/s11064-022-03560-w. Epub 2022 Feb 26. PMID: 35220492.
46. Taurone S, De Ponte C, Rotili D, De Santis E, Mai A, Fiorentino F, Scarpa S, Artico M, Micera A. Biochemical Functions and Clinical Characterizations of the Sirtuins in Diabetes-Induced Retinal Pathologies. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 6;23(7):4048. doi: 10.3390/ijms23074048. PMID: 35409409; PMCID: PMC8999941.
47. Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia.* 2006 May;49(5):837-45. doi: 10.1007/s00125-006-0159-x. Epub 2006 Mar 7. PMID: 16520921.

ANEXOS

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

F01-CEI-01

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Le invitamos a participar en este proyecto de investigación desarrollado por investigadores del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía y aprobado por los Comités en Materia de Investigación para la Salud incluyendo el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación.

Registro

Título: FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR DEPRESIÓN EN ENFERMEDAD DE PARKINSON

Por favor, lea esta forma informativa con cuidado. Tómese el tiempo para hacer todas las preguntas que desee. El personal del estudio le explicará cualquier término o información que no comprenda con claridad.

El propósito de esta investigación es IDENTIFICAR LOS FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS, GENÉTICOS Y MOLECULARES RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE LA DEPRESIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

INTRODUCCIÓN

Un Comité de Ética en Investigación (CEI) y un Comité de Investigación (CI) con revisión independiente responsable por la conducta ética y los principios científicos en este centro de investigación han aprobado este estudio.

Usted está siendo invitado a participar en este estudio de investigación clínica donde se realizará un procedimiento de EVALUACIÓN CLÍNICA con la finalidad de IDENTIFICAR LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA DEPRESIÓN EN ENFERMEDAD DE PARKINSON.

Antes de decidir si usted deseara participar en este estudio, por favor, lea esta información cuidadosamente y discútala con su médico y a cualquier persona que usted prefiera antes de aceptar participar. Esto explica el estudio y lo que se espera que usted haga durante el mismo.

La participación en este estudio es completamente voluntaria; usted no está obligado a formar parte de este. Su tratamiento y actitud de su doctor hacia usted no se verán afectados en el caso de decidir que no desea formar parte de este estudio. La negativa a participar no afectará cualquier beneficio para el cual usted de otra forma tenga derecho. Usted también podrá retirarse una vez enrolado durante el estudio si es que así lo desea, con las mismas implicaciones mencionadas previamente.

Se le está solicitando considerar su participación en este estudio por que ha sido diagnosticado con ENFERMEDAD DE PARKINSON, que se caracteriza por tener temblor en reposo, rigidez o bradicinecia.

PARTICIPANTES

En este estudio sólo podrán participar los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión:

- Grupo Parkinson + depresión:
 - o Sujetos mayores de 18 años.
 - o Contar con los diagnósticos de Enfermedad de Parkinson de acuerdo con los criterios de UK PD Brain Bank.

- Contar con el diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor de acuerdo con la escala de depresión Montgomery–Asberg (MADRS)
- Grupo Parkinson sin depresión:
 - Sujetos mayores de 18 años.
 - Contar con los diagnósticos de Enfermedad de Parkinson de acuerdo a los criterios de UK PD Brain Bank.
- Grupo población sin Parkinson y sin depresión:
 - Sujetos mayores de 18 años.
 - No contar con el diagnósticos de enfermedad de Parkinson o de trastorno depresivo mayor.
- Grupo población sin Parkinson + depresión:
 - Sujetos mayores de 18 años.
 - Contar con el diagnóstico de trastorno depresivo mayor de acuerdo a la escala de depresión Montgomery-Asberg (MADRS).
 - No contar con el diagnóstico de enfermedad de Parkinson

En este estudio no podrán participar los pacientes que cumplan con los criterios de exclusión:

- Grupo de enfermedad de Parkinson + depresión y grupo de enfermedad de Parkinson sin depresión:
 - Contar con otro diagnóstico neurológico diferente a Enfermedad de Parkinson.
 - Tener un seguimiento por la clínica de movimientos anormales del INNN menor a 1 año.
 - Contar con un diagnóstico previo de alguna enfermedad psiquiátrica.
 - Estar en tratamiento anti parkinsoniano que tenga efectos antidepresivos.
 - Modificación al tratamiento anti parkinsoniano en las últimas 4 semanas.
- Grupo sin enfermedad de Parkinson sin depresión y grupo sin enfermedad de Parkinson con depresión:
 - Contar con otro diagnóstico neurológico diferente a Enfermedad de Parkinson.
 - Contar con un diagnóstico previo de alguna enfermedad psiquiátrica

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Con el protocolo de investigación se pretende evaluar un modelo de estudio que aporte información que nos permita identificar factores de riesgo o susceptibilidad en personas con Enfermedad de Parkinson y depresión.

Las enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas son el resultado de una interacción entre genes (unidades de la herencia) y medio ambiente. Por lo que resulta importante el estudio de variaciones en genes, así como de datos generales y ambientales en personas de la población mexicana.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Aproximadamente 830 personas formaran parte de este estudio en el transcurso de 3 años. Las personas seleccionadas deberán tener el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson]. Todos serán invitados a participar, se les realizaran los estudios de toma de muestras sanguíneas, con la finalidad de establecer factores de riesgo genéticos que influyen para desarrollar Enfermedad de Parkinson y Trastorno depresivo mayor.

DESCRIPCIÓN DE LOS PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Durante la primera visita se registrarán los datos clínicos, incluyendo la edad, género, condiciones médicas actuales, uso de medicamentos, confirmar el diagnóstico de EP. El médico del estudio o su asistente revisarán sus signos vitales y realizarán un examen físico completo.

Se le realizará una historia clínica completa para identificar casos familiares, así como diferentes cuestionarios para valorar su condición.

Se tomará de la vena de su brazo 12 ml de sangre, de esta se extraerá el ADN (material genético) para su estudio. El material genético servirá para identificar posibles biomarcadores que contribuyan en un futuro en la detección temprana de enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

COSTOS RELACIONADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio no cuenta con financiamiento externo; sin embargo, los sujetos considerados a participar NO deberán de pagar el costo. Solo aquellos estudios que se consideren parte del abordaje o manejo rutinario de su enfermedad podrán ser pagados por usted.

RIESGOS O INCONVENIENCIAS RAZONABLES Y PREVISIBLES

Las posibles complicaciones asociadas al procedimiento pudieran ser: La punción para obtener la sangre puede causar dolor leve o hematoma. Raras veces ocurren infecciones o inflamaciones local. Los riesgos se reducen al realizarlo personal calificado para la toma de muestra.

POSIBLES BENEFICIOS ESPERADOS

No obtendrá ningún beneficio directo. No se le proporcionará un resultado. Los resultados no influirán en el tratamiento de su enfermedad. Pero si podrán ayudar a conocer mejor y tratar esta enfermedad en un futuro.

EMBARAZO Y LACTANCIA, ANTICONCEPCIÓN.

No se incluirán a personas con embarazo o en lactancia. Las mujeres con potencial de embarazo deberán tener una prueba de embarazo negativa al ingresar al estudio. Si usted está o sospecha estar embarazada durante su participación en el estudio, contacte a su doctor del estudio inmediatamente.

ALTERNATIVAS A LA PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO

Continuar con manejo con su médico tratante.

PARTICIPACIÓN – RETIRO DEL ESTUDIO

Usted puede voluntariamente detener su participación en este estudio en cualquier momento. Si usted elige retirar su consentimiento, necesitará informar a su doctor del estudio inmediatamente.

Su tratamiento y la actitud del neurólogo hacia usted no se verán afectadas de ninguna manera en caso de que usted decida no formar parte del estudio. La negativa a participar no afectará cualquier beneficio para el cual usted de otra forma tenga derecho.

Puede solicitar la corrección de sus datos o que sus datos se eliminen de nuestras bases o retirar su consentimiento para su uso. En cualquiera de estos casos le pedimos dirigirse a la siguiente dirección de correo aaruizchow@gmail.com

RESPONSABILIDADES DEL PACIENTE

Mientras está involucrado en este estudio, usted deberá acudir a las consultas de seguimiento y a realizarse las valoraciones planeadas para el mismo. Para cualquier enfermedad o lesión, usted deberá contactar al investigador inmediatamente o en cualquier situación de emergencia buscar el cuidado apropiado.

COMPENSACIONES POR LESIÓN

En caso de presentar alguna reacción adversa a la toma de muestra, puede acudir al servicio de urgencias.

CONFIDENCIALIDAD

Los datos de su participación permanecerán con carácter estrictamente confidencial en el centro de investigación. Sin embargo, serán examinados por todas las personas relacionadas con el protocolo de investigación y/o quienes sean nombradas para su análisis, incluyendo a los representantes de las autoridades de salud de México y otras agencias reguladoras con propósitos de inspección.

Toda la información obtenida será estrictamente confidencial y no se revelará ninguna información que pueda identificarlo. Su nombre o alguna identificación de su persona no serán usados en ninguno de los estudios. Por ningún motivo identificaremos tu nombre en ningún material.

En este estudio se han adoptado todas las medidas necesarias para proteger la privacidad e intimidad del paciente. También se utilizará una plataforma en línea segura y confidencial, que permitirá coleccionar de forma desidentificada.

Si se publica la información obtenida de este estudio, el reporte será redactado de modo tal que nadie pueda identificar sus datos personales e identidad, salvo que dicha información sea requerida oficialmente por alguna autoridad mexicana o del extranjero.

INFORMACIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Si usted tiene alguna pregunta acerca de esta información u otra relacionada con el proyecto de investigación favor de contactar al investigador principal: Dr. Ángel Alberto Ruiz Chow o a la Dra. Patricia Rojas Castañeda en los teléfonos: 55 5606 3822 Ext: 1037 y 2036. Email: aaruizchow@gmail.com.

Si desea más información respecto a sus derechos como participante de este estudio, o discutir posibles lesiones como consecuencia de este estudio, puede comunicarse con o si tiene preguntas sobre sus derechos como participante contacte al Presidente del Comité de Ética del INNN el Dr. Pablo León Ortiz (comite.etica@innn.edu.mx) o al teléfono 56063822 Ext. 5027 o 1080.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído y comprendido la información proporcionada para el paciente sobre el presente estudio, en particular las secciones que describen el propósito, descripción y procedimientos del estudio, los riesgos y beneficios previstos que van a utilizarse sobre las cuales he tenido de hacer preguntas y he comprendido todas las respuestas. Otorgo mi consentimiento de manera libre y voluntaria para participar en el estudio de FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR DEPRESIÓN EN ENFERMEDAD DE PARKINSON.

Estoy enterado de que puedo retirarme del estudio en cualquier momento sin que se me someta a ningún tipo de penalización. Los datos de mi participación permanecerán con carácter estrictamente confidencial en el centro de investigación. Sin embargo, estoy de acuerdo en que sean examinados y utilizados por todas las personas relacionadas con el proyecto de investigación, incluyendo las agencias reguladoras, incluso si abandono o me retiro anticipadamente del estudio. Si se publica la información obtenida de este estudio, el reporte será redactado de modo tal que nadie pueda identificar mis datos personales e identidad.

He leído este formulario y se me ha explicado el estudio de investigación.

Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas, y mis preguntas fueron respondidas.

Se me ha informado a quién debo llamar si tengo más preguntas.

Acepto participar en el estudio de investigación descrito arriba.

Recibiré una copia de este formulario después de firmarlo.

No firme este formato a menos que usted haya tenido la oportunidad de hacer preguntas y de que haya obtenido respuestas satisfactorias a todas sus preguntas.

¿Acepta los términos anteriores?

Estoy de acuerdo _____ No estoy de acuerdo _____

¿Acepta que tus datos personales sean tratados como se describió anteriormente?

Estoy de acuerdo _____ No estoy de acuerdo _____

Nombre del sujeto

Firma

Fecha y Hora

Nombre del Representante Legal

Firma

Fecha y Hora

Nombre del quien obtuvo el
Consentimiento Informado

Firma

Fecha y Hora

Nombre del testigo 1

Firma

Fecha y Hora

Relación con el participante: _____

Dirección:

Nombre del testigo 2

Firma

Fecha y Hora

Relación con el participante: _____

Dirección:

OFICIO N° CEI/ 164/2022
ASUNTO: Protocolo 164/2022

Ciudad de México, a 27 de enero de 2023

Comité de Ética en Investigación

Dr. Pablo León Ortiz
Presidente
Dra. Adriana Ochoa Morales
Secretaria

DR. ÁNGEL ALBERTO RUÍZ CHOW
INVESTIGADOR PRINCIPAL

ESTIMADO DR. RUÍZ
PRESENTE.

Vocales:

Dra. Claudia Vanessa Cano Nigenda
Dr. Francisco Paz Rodríguez
Dr. Nicasio Arriada Mendicoa
Dra. Karina Carrillo Loza
Dr. Luis M. Pesci Eguía
Dra. Marie-Catherine Boll.
Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante
Dr. Iván Pérez Neri
Dr. Rodolfo Solís Vivanco
Dra. Antonieta Sea Loranca

En relación a su protocolo de investigación No.164/22 titulado: "**FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR DEPRESIÓN EN ENFERMEDAD DE PARKINSON**".

En opinión de nuestros evaluadores, desde la perspectiva del Comité de Ética en Investigación cumple con los criterios de tener valor social, científico y métodos adecuados para llevarlo a cabo.

La capacidad del equipo de investigación, así como los medios disponibles son idóneos y la selección de los sujetos participantes es justa y equitativa, responde a las interrogantes científicas incluidas en la investigación, intenta reducir al mínimo los riesgos y maximizar los beneficios sociales y científicos de los resultados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado es el adecuado, cumple con el requisito de confidencialidad de los datos y derecho a la privacidad, ya que no aparecerán datos personales de los pacientes.

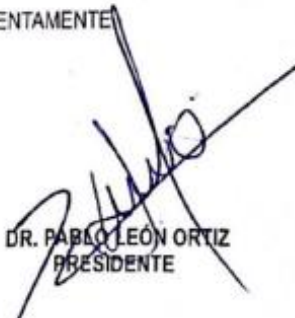
En consecuencia, este Comité **APRUEBA** que el proyecto se ejecute en los términos mencionados. Se recuerda al investigador que al llevar a cabo este proyecto contrae una serie de compromisos con

respecto al Comité (Anexo)

Saludos Cordiales



ATENTAMENTE


DR. PABLO LEÓN ORTIZ
PRESIDENTE


DRA. ADRIANA OCHOA MORALES
SECRETARIA

ANEXO

Compromisos contraídos por el investigador con respecto al Comité de Ética en Investigación

Se recuerda al investigador que la ejecución del proyecto de investigación le supone los siguientes compromisos con el comité:

1. Ejecutar el proyecto de acuerdo a lo especificado en el protocolo, tanto en los aspectos científicos como en los aspectos éticos.
2. Notificar al comité todas las modificaciones, avances, enmiendas y término del proyecto y solicitar una nueva evaluación de las enmiendas relevantes.
3. Enviar al comité un informe final al término de la ejecución del proyecto. Este informe deberá incluir los siguientes apartados:
 - a. Memoria final del proyecto.
 - b. Relación de las publicaciones científicas generadas por el proyecto.
 - c. El tipo y el modo de información transmitida a los sujetos participantes del proyecto sobre los resultados generados del proyecto, si procede.



Comité de Investigación

INN-DI-CI-592-2022
ASUNTO: APROBACIÓN PROTOCOLO

**Dra. Iris Enriqueta Martínez
Juárez**
Presidente

Ciudad de México, 14 de noviembre de 2022

**Dra. Dinora Fabiola González
Esquivel**
Secretario

DR. ÁNGEL ALBERTO RUIZ CHOW
INVESTIGADOR PRINCIPAL
PRESENTE

VOCALES

Titular
Dr. Pablo León Ortiz
Suplente
Dr. Daniel Crail Meléndez

La presente es para informarle que su protocolo de investigación No. 164/22 titulado: **"Factores de riesgo para desarrollar depresión en enfermedad de Parkinson"**, ha sido evaluado por el Comité de Investigación y dictaminado el día 11 noviembre 2022 como:

APROBADO

Titular
Dra. Verónica Pérez de la Cruz
Suplente
Dr. Aurelio Jara Prado

No obstante, y en caso de que el protocolo de investigación involucre seres humanos, el desarrollo del protocolo queda sujeto a la aprobación por el Comité de Ética en Investigación, así como del Comité de Bioseguridad en caso de así requerirse.


Titular
Dra. Sonia Iliana Mejía Pérez
Suplente
Dra. Karina Carrillo Loza

Cabe recordar que, al realizar este protocolo de investigación, adquiere el compromiso ineludible de informar a los Comités y a la Dirección de Investigación semestralmente, los avances de su protocolo, eventos adversos, publicaciones y presentaciones en congresos que este genere, así como la terminación del mismo.

Titular
Dr. Edgar Rangel López
Suplente
**Dra. Fabiola Eunice Serrano
Arias**

Esta aprobación, tiene vigencia hasta febrero 2025 según manifiesta el cronograma del protocolo. En caso de requerir una prórroga, deberá enviar su solicitud al menos 30 días naturales antes de la fecha de termino de vigencia para evitar la suspensión del protocolo.

ATENTAMENTE


DRA. IRIS ENRIQUETA MARTÍNEZ JUÁREZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE
INVESTIGACIÓN


DRA. DINORA FABIOLA GONZÁLEZ ESQUIVEL
SECRETARIO