

UACM

Universidad Autónoma
de la Ciudad de México

Nada humano me es ajeno

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE LA CIUDAD DE MÉXICO

COLEGIO DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA

POSGRADO EN CIENCIAS GENÓMICAS

TÍTULO DE LA TESIS

Estudio de seguimiento mediante la expresión génica del
transportador de serotonina (SERT), 5-HT1A, p11, INF- γ e IL-2
en pacientes con trastorno depresivo mayor.

T E S I S

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS GENÓMICAS**

P R E S E N T A

LUIS ENRIQUE BECERRIL VILLANUEVA

DIRECTOR

Dr. Mauricio Castañón Arreola

CODIRECTOR

Dr. Lenin Pavón Romero

**POSGRADO
EN CIENCIAS
GENÓMICAS**

Ciudad de México, mayo 30 del 2022

SISTEMA BIBLIOTECARIO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE LA CIUDAD DE MÉXICO COORDINACIÓN ACADÉMICA

RESTRICCIONES DE USO PARA LAS TESIS DIGITALES

DERECHOS RESERVADOS[©]

La presente obra y cada uno de sus elementos está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor; por la Ley de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México, así como lo dispuesto por el Estatuto General Orgánico de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México; del mismo modo por lo establecido en el Acuerdo por el cual se aprueba la Norma mediante la que se Modifican, Adicionan y Derogan Diversas Disposiciones del Estatuto Orgánico de la Universidad de la Ciudad de México, aprobado por el Consejo de Gobierno el 29 de enero de 2002, con el objeto de definir las atribuciones de las diferentes unidades que forman la estructura de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México como organismo público autónomo y lo establecido en el Reglamento de Titulación de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México.

Por lo que el uso de su contenido, así como cada una de las partes que lo integran y que están bajo la tutela de la Ley Federal de Derecho de Autor, obliga a quien haga uso de la presente obra a considerar que solo lo realizará si es para fines educativos, académicos, de investigación o informativos y se compromete a citar esta fuente, así como a su autor ó autores. Por lo tanto, queda prohibida su reproducción total o parcial y cualquier uso diferente a los ya mencionados, los cuales serán reclamados por el titular de los derechos y sancionados conforme a la legislación aplicable.

INTEGRACIÓN DEL JURADO:

Presidente:

Dra. Elizabeth Álvarez Sánchez
Universidad Autónoma de la Ciudad de México.

Secretario:

Dr. Mauricio Castañón Arreola
Universidad Autónoma de la Ciudad de México.

Vocal:

Dr. Lenin Pavón Romero
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

1^{er}. Suplente:

Dra. Martha Yocopicio Monrroy
Universidad Autónoma de la Ciudad de México.

2^{do}. Suplente:

Dra. Lilia López Cánovas
Universidad Autónoma de la Ciudad de México

Plantel de adscripción:

PLANTEL DEL VALLE, UACM

DIRECTOR

Dr. Mauricio Castañón Arreola
Universidad Autónoma de la Ciudad de México.

CODIRECTOR

Dr. Lenin Pavón Romero
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

Esta investigación fue financiada parcialmente por el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente; La Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Ciudad de México SECITI: NC150048, SECITI (SECITI 0048/2014), el CONACyT, FOSISS: SALUD-2017-1-289800 (NC16044.0), y CONACyT # INFRA-2015-01- 252013.

Dedicatoria.

**Quodcumque facitis, ex animo operamini sicut Domino,
et non hominibus.
ad altiora et meliora semper**

ÍNDICE GENERAL

Abreviaturas.....	1
Resumen.....	3
Abstract.....	5

1. Introducción

1.1 Trastornos mentales.....	7
1.2 Trastorno depresivo mayor.....	8
1.3 Tratamiento farmacológico del TDM.....	10
1.3.1 Inhibidores de la MAO.....	11
1.3.2 Antidepresivos tricíclicos.....	11
1.3.3 Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS).....	12
1.4 Escalas de evaluación psiquiátrica.....	15
1.5 Etiología.....	17
1.5.1 Factores genéticos.....	17
1.5.2 Factores neuroquímicos.....	22
1.5.2.1 Noradrenalina (NA).....	22
1.5.2.2 Dopamina (DA).....	23
1.5.2.3 Serotonina (5-HT).....	24
1.5.3 Factores neuroendocrinos.....	26
1.5.4 Factores inmunológicos.....	29
1.6 Interacciones Neuro-Inmuno-Endocrinológicas y TDM.....	31

2. Antecedentes particulares

2.1 Las células mononucleares como modelo neuronal.....	32
---	----

3. Hipótesis	34
4. Justificación	35
5. Objetivo general	36
6. Objetivos particulares	36
7. Diagrama experimental	37
8. Materiales y métodos	38
8.1 Población de estudio	38
8.1.2 Consideraciones éticas	38
8.1.3 Criterios de inclusión	38
8.1.4 Evaluación clínica	40
8.1.5 Tratamiento farmacológico	40
8.1.6 Voluntarios sanos	40
8.1.7 Seguimiento de pacientes	41
8.2 Obtención de la muestra	41
8.3 Separación de PBMC sangre periférica	41
8.4 Aislamiento del RNA	42
8.5 Cuantificación e integridad del RNA	42
8.6 Obtención de cDNA mediante Retrotranscriptasa	42
8.7 Amplificación mediante PCR y análisis densitométrico	43
8.8 Determinación de la expresión génica por qRT-PCR	44
8.9 Análisis estadístico	45
9. Resultados	45
9.1 Características de la población de estudio	45
9.2 Ruta crítica del tratamiento farmacológico	46

9.3 Evaluaciones clinimétricas.....	48
9.4 Amplificación del SERT e INF- γ por PCR punto final.....	50
9.5 Determinación de la expresión génica por qRT-PCR.....	51
9.6 Amplificación del SERT.....	52
9.7 Amplificación de 5-HT _{1A}	53
9.8 Amplificación de p11.....	54
9.9 Amplificación de IFN- γ	56
9.10 Amplificación de IL-2.....	57
9.11 Correlación de Pearson.....	58
10. Discusión.....	59
11. Conclusión.....	65
12. Bibliografía.....	66
13. Apéndice I.....	83
14. Apéndice II.....	86

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Genes asociados al trastorno depresivo mayor y su respuesta al tratamiento	20
Tabla 2. Diseño de primers para el análisis de SERT e IFN- γ por PCR.....	44
Tabla 3. Número de registro de acuerdo con el catálogo de sondas de expresión (TaqMan® Gene Expression Assays) Applied Biosystems.....	45
Tabla 4. Datos demográficos de la población de estudio.....	46
Tabla 5. Correlación entre valores de Hamilton y niveles de expresión.....	58
Tabla 6. Correlación entre valores de Beck y niveles de expresión.....	58

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fases del tratamiento de la depresión.....	15
Figura 2. Variantes alélicas para el SERT.....	19
Figura 3. Vías noradrenérgica, dopaminérgica y serotoninérgica en cerebro.....	26
Figura 4. Sistema de respuesta al estrés.....	28
Figura 5. Ruta crítica de administración de fármacos.....	48
Figura 6. Evaluaciones de la escala de Hamilton.....	49
Figura 7. Evaluaciones de la escala de Beck.....	50
Figura 8. Niveles de expresión del mensaje genético de SERT e IFN- γ	51
Figura 9. Plot representativo de curvas de calibración.....	52
Figura 10. Niveles relativos de expresión del SERT.....	53
Figura 11. Niveles relativos de expresión del 5-HT _{1A}	54
Figura 12. Niveles relativos de expresión de la p11	55
Figura 13. Niveles relativos de expresión del IFN- γ	56
Figura 14. Niveles relativos de expresión de la IL-2.....	57

ABREVIATURAS:

ACTH	Hormona adenocorticotropina
ARN	Ácido Ribonucleico
AVP	Arginina vasopresina
BDI	Beck para Depresión
CD	Cluster of differentiation
cDNA	Cadena complementaria de Ácido desoxirribonucleico
CIE-10	Clasificación internacional de enfermedades
CRH	Corticotropina
DA	Dopamina
D.O.	Densidad óptica
dNTP	Desoxirribonucleótido trifosfato
DMS-V	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales
Dx	Diagnóstico
ENEP	Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica
FDA	Food and Drug Administration
GAPDH	Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa
GTPasa	Trifosfatasas de guanosina
GWAS-MDD	Genome-wide association in major depression disorder
GR	Glucocorticoides
HDRS	Hamilton depression rating scale
HHA	Hipotálamo-Hipófisis-Adrenales
5-HIAA	5-Hidroxindolacético
5-HT	Serotonina
5-HT _{1A}	Receptor a serotonina 1A
HTP	5-Hidroxitriptófano
5-HTTLPR	Polimorfismo del transportador de serotonina
5-HTTVNTR	Polimorfismo del transportador de serotonina
IDO	Indolamina 2,3-dioxigenasa
IFN- γ	Interferón gamma
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-2	Interleucina 2
IMC	Índice de masa corporal
INIE	Interacciones Neuro-Imuno-Endocrinas
INPRFM	Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina
K	Potasio
MAO	Monoamino oxidasas
mL	Mililitro
MINI	Mini Internacional Neuropsychiatric Interview
μ L	Microlitros
Mm	Milimolar
M-MLV	Moloney Murine Leukemia Virus
MR	Mineralocorticoides
NA	Noradrenalina

NK	Natural killer cells
nm	Nanómetros
OR	Odds ratio
OMS	Organización Mundial de la Salud
P-11	Proteína p11
PBMC	Células mononucleares de sangre periférica
PCR	Reacción en cadena de la Polimerasa
qRT-PCR	Quantitative polymerase chain reaction
RPM	Revoluciones por minuto
S	Semanas
SCLC6A4	Gen para el transportador de serotonina
SE	Sistema endocrino
SERT	Transportador de serotonina
SI	Sistema inmunológico
SNC	Sistema Nervioso Central
SSI	Solución salina isotónica
TDM	Trastorno depresivo mayor
TEC	Terapia electroconvulsiva
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
Try	Triptófano
VS	Voluntarios sanos
YLDs	Years lived with disability
WMH	Mundial de salud mental (encuesta de salud mental)

Resumen

La depresión mayor es un trastorno del estado del ánimo y de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud en el año 2030 será la primera causa de discapacidad a nivel mundial. El tratamiento farmacológico de primera elección en estos pacientes es la administración de inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (ISRS), estos fármacos actúan bloqueando el transportador de serotonina (SERT), lo que favorece un aumento en los niveles sistémicos de serotonina (5-HT), y la subsecuente mejoría clínica. El uso de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se ha vuelto un excelente modelo para explorar los parámetros moleculares que subyacen en el tratamiento -2 en PBMC de pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) durante 52 semanas de tratamiento farmacológico con ISRS. En este trabajo se evaluaron 20 voluntarios sanos y 31 pacientes con diagnóstico de depresión mayor que recibieron tratamiento farmacológico durante las semanas (S) 0, 20, 36 y 52 posteriores al diagnóstico. Los pacientes mostraron hacia la S0 un incremento significativo en los niveles de expresión del SERT vs voluntarios sanos ($P < 0.001$), con respecto a las semanas 20 y 36 se observó una disminución significativa en los niveles de expresión del SERT ($P < 0.001$ y $P < 0.05$), en relación a la semana 0, en la semana 52 los valores de SERT fueron similares a la semana 0. En el caso de los niveles de expresión del receptor $5HT_{1A}$ de voluntarios sanos y la semana 0 no se observó una diferencia significativa, sin embargo, hacia las semanas 36 y 52 los niveles del $5HT_{1A}$ incrementaron con respecto al grupo de voluntarios sanos y la semana 0, mostrando una diferencia significativa ($P < 0.001$ y $P < 0.05$). La proteína p11 mostró una diferencia significativa asociada a un incremento en los niveles de expresión en las semanas 0, 36 y 52 con respecto al grupo de voluntarios sanos ($P < 0.001$ y $P < 0.05$, respectivamente). Los niveles de expresión del IFN- γ mostraron un incremento hacia las semanas 0, 20 y 52 en comparación con el grupo de voluntarios sanos ($P < 0.001$ y $P < 0.01$). Con respecto a los niveles de expresión de IL-2, mostraron un incremento en pacientes hacia las semanas 0, 20, 36 y 52 con respecto al grupo de voluntarios sanos ($P < 0.001$, $P < 0.05$ y $P < 0.01$, respectivamente). Nuestros resultados muestran que el tratamiento farmacológico

con ISRS en pacientes con trastorno depresivo induce una mejoría clínica la cual correlaciona con los niveles de expresión del SERT y p11 hacia la semana 20, sin embargo, hacia las semanas 36 y 52 los niveles de expresión vuelven a valores similares a los de la S0. Estudios adicionales son necesarios para explorar la aplicación clínica-terapéutica de estos hallazgos.

Abstract

Major depression is a mood disorder and, according to the World Health Organization, in 2030 it will be the leading cause of disability worldwide. The first choice of pharmacological treatment for depression patients is the administration of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). These drugs block the serotonin transporter (SERT), promoting an increase in the systemic serotonin levels (5-HT) and the subsequent clinical improvement. The use of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) has proven to be an excellent model to explore the molecular parameters underlying the chronic treatment with SSRIs given that these cells constitutively express components of the serotonergic system. The aim of this work was to quantitatively evaluate the expression levels of SERT, 5-HT_{1A}, p11, IFN- γ , and IL-2 in PBMC of major depressive disorder (MDD) patients during a 52-week pharmacological treatment with SSRIs. We evaluated 20 healthy volunteers and 31 patients diagnosed with MDD who received treatment during weeks (W) 0, 20, 36, and 52 after diagnosis. By W0, patients exhibited a significant increase in expression levels of SERT vs healthy volunteers ($P < 0.001$). Contrastingly, at W20 and 36, we observed a significant decrease in expression levels of SERT ($P < 0.001$ and $P < 0.05$, respectively) when compared against W0; still, the values at W52 were similar to those of W0. The expression levels of 5-HT_{1A} in patients showed no significant difference at W0 as compared against healthy volunteers; however, they increased significantly by W36 and 52 ($P < 0.001$ and $P < 0.05$, respectively). Protein p11 exhibited a significant difference associated to an increase in expression levels at W0, 36, and 52 with respect to healthy volunteers ($P < 0.001$ and $P < 0.05$, respectively). We observed an increase in expression levels of IFN- γ by W0, 20, and

52 as compared against healthy volunteers ($P < 0.001$ and $P < 0.01$). Finally, expression levels of IL-2 were higher in patients at W0, 20, 36, and 52 when compared against healthy volunteers ($P < 0.001$, $P < 0.05$, and $P < 0.01$, respectively). Our results show that the pharmacological treatment with SSRIs in MDD patients promotes clinical improvement correlated to SERT and p11 expression levels at W20. However, by W36 and 52, those levels return to values shown at W0. Additional studies are necessary to further explore the clinical-therapeutic application of these findings.

1. Introducción

1.1 Trastornos mentales

El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría (DSM-V) describe al “trastorno mental” como un síndrome, el cual se caracteriza por presentar alteraciones clínicamente significativas en los estados emocionales, cognitivos y del comportamiento; estas alteraciones en su conjunto afectan los procesos biológicos, psicológicos y del desarrollo, repercutiendo así en la salud mental del individuo (American Psychiatric Association, 2013).

Los trastornos mentales establecidos por el DSM-V son 18, dentro de ellos, encontramos a los trastornos del estado del ánimo, en donde se incluye el trastorno depresivo mayor (TDM) (American Psychiatric Association, 2013). Con respecto a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) el TDM se encuentra dentro de los trastornos mentales y del comportamiento (Organización Mundial de la Salud, 1992a; Organización Panamericana de la Salud, 2010).

En su conjunto, los trastornos mentales representan una carga significativa para los sistemas de salud alrededor del mundo. La iniciativa de la encuesta mundial de salud mental (WMH) por sus siglas en inglés, ha evidenciado que los trastornos mentales ocurren en la población general y muestran una edad de inicio temprana, lo que se relaciona con un elevado costo social y económico. Se estima que en países de ingresos bajos entre el 76 y el 85% de los pacientes con trastornos mentales graves no reciben tratamiento. Se estima que el gasto mundial asignado a la salud mental es inferior a los 2 dólares por persona y en países de ingresos bajos, es de 0.25 USD. Los trastornos mentales representan una elevada carga de

discapacidad global y mortalidad, por ejemplo, los pacientes con TDM o esquizofrenia tienen una probabilidad mayor de muerte prematura (de 40 y 60%, respectivamente) que la población general (Kessler et al., 2011, 2009; Walker et al., 2015). Con respecto a esto, y con la finalidad de atender la problemática de los trastornos mentales, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2012 formuló “El plan de acción sobre la salud mental 2013-2020” en donde se estableció como finalidad el fomentar bienestar mental, prevenir los trastornos mentales, proporcionar atención médica, mejorar su recuperación, promover los derechos humanos y reducir la mortalidad, morbilidad y discapacidad de las personas con trastornos mentales (Salud, 2013).

1.2 Trastorno Depresivo Mayor

El TDM es considerado como un trastorno psiquiátrico recurrente e incapacitante crónico, se estima que su prevalencia es del 15 al 20% de la población mundial afectando a 350 millones de individuos (Smith K, 2014), por ello, es una de las principales causas de morbilidad en todo el mundo. Debido a esto, se ha estimado que el TDM se ubicará como la primera causa de discapacidad en el 2030 (Saxena et al., 2019). Adicionalmente, el TDM representa una elevada carga económica para los sistemas de salud, con un costo estimado anual de \$210.5 millones de dólares como resultado del tratamiento farmacológico, la ausencia laboral y la alta tasa de suicidios (Greenberg et al., 2015).

La sintomatología del TDM se acompaña de alteraciones a nivel emocional y físico, éstos pacientes presentan cambios en su estado el ánimo, prevaleciendo una sensación profunda y continua de tristeza (anhedonia), una disminución importante del interés y/o del placer en las actividades cotidianas, una pérdida significativa de

peso sin hacer dieta y/o un incremento en su talla, insomnio o hipersomnia, agitación o retraso psicomotor, fatiga y pérdida de energía, sentimiento de inutilidad, una culpabilidad excesiva o inapropiada, disminución de la capacidad para pensar, concentrarse o para tomar decisiones, pensamientos de muerte e ideas suicidas sin un plan determinado o intento de suicidio estructurado (Organización Mundial de la Salud, 1992b). La frecuencia de estos síntomas se utiliza para el diagnóstico del paciente con TDM ya que, el DSM-V y el CIE-10 consideran que se deben de presentar por lo menos cuatro de ellos por un mínimo de dos semanas de manera persistente. Los criterios de severidad o gravedad del TDM son: episodio depresivo leve, moderado y grave. En el caso del episodio leve se considera que el paciente puede continuar con la mayoría de sus actividades. El episodio moderado muestra a un paciente que probablemente tendrá dificultades para continuar con sus actividades ordinarias. El episodio grave se encuentra caracterizado por la presencia de episodios de angustia marcados, sentimientos de culpa e inutilidad y acciones suicidas, así como síntomas somáticos importantes (American Psychiatric Association, 2013; Organización Mundial de la Salud, 1992b).

En cuanto a México y el TDM, la encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica (ENEP) reporta que por lo menos un 9.2% de los mexicanos han experimentado un trastorno emocional en su vida, de los cuales el 3.3% corresponde a un episodio depresivo, siendo el 1.5% durante el último año y un 0.6% durante el último mes (Benjet et al., 2009; Slone et al., 2006).

En la Ciudad de México, se estima que la población afectada por este trastorno es de un 9% y se encuentra preferencialmente en adultos de entre 18 y 65 años, en donde el 7.8% corresponde a episodios de depresión mayor (Medina-Mora et al.,

2003; Sánchez-García et al., 2012). En este sentido, se considera que los trastornos afectivos ocupan el quinto lugar como carga de enfermedad debido a que son considerados como indicadores de muerte prematura y días vividos con discapacidad. Al considerar los años vividos con discapacidad (YLLDs: years lived with disability) y la carga global de la enfermedad, la OMS ha estimado que el TDM tiene un impacto mayor sobre otras enfermedades psiquiátricas y el cáncer, todo esto en términos epidemiológicos y económicos (Arredondo et al., 2018; Lara-Muñoz et al., 2010; Murray and Lopez, 1996; World Health Organization, 2011). Un análisis descriptivo de los costos directos de tratamiento del TDM en pacientes de consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” indica que el costo aproximado del tratamiento de un paciente con TDM es de \$1,606 dólares anuales, incluyendo medicamentos, consultas y estudios. Lo anterior resulta alarmante puesto que el ingreso promedio de la población no es suficiente para cubrir este gasto. En caso de requerir hospitalización el costo promedio es mayor de \$3,500 dólares (Lara-Muñoz et al., 2010).

1.3 Tratamiento farmacológico del TDM

Ha pasado más de medio siglo desde la publicación de la teoría de las monoaminas en la depresión, en ella se centra el papel de la Serotonina (5-HT), Dopamina (DA) y Norepinefrina (NA) como los neurotransmisores que se encuentran alterados en el TDM (Bunney and Davis, 1965; Schildkraut, 1965). En este sentido es que los fármacos antidepresivos están dirigidos principalmente a restablecer los niveles de 5-HT, DA y NA (Delgado, 2000).

1.3.1 Inhibidores de la MAO

El primer fármaco antidepresivo fue un inhibidor de la MAO llamado iproniazida. Su desarrollo se basó en las observaciones realizadas en paciente con el tratamiento antituberculoso con isoniazida, en los cuales se observaron cambios favorables en su estado de ánimo. En busca del diseño de nuevos fármacos antituberculosos se llegó al desarrollo de la iproniazida, fue Cole y colaboradores quien en 1957 utilizó por primera vez en un estudio clínico controlado en pacientes con depresión. Los resultados observados fueron alentadores ya que mostraron una mejoría en el 70% de los pacientes (CE et al., 1959). Sin embargo, debido a su actividad como inhibidor irreversible no selectivo de la MAO se generaron problemas de seguridad farmacológica como crisis hipertensivas, incremento en la frecuencia cardiaca, hipertensión y sudoración (Fangmann et al., 2008; Hillhouse and Porter, 2015). Posteriormente, buscando mejorar la farmacología de los inhibidores de la MAO se desarrollaron nuevos fármacos que fueron selectivos y reversibles, esta nueva línea de fármacos redujo los malestares secundarios, siendo los más comunes el insomnio y las náuseas. De estos fármacos ya solo se produce la moclobemida (Lotufo-Neto et al., 1999).

1.3.2 Antidepresivos tricíclicos

Continuando con la tradición de observaciones secundarias es que se dio con la imipramina. Durante la búsqueda y diseño de fármacos con mayor actividad para la esquizofrenia se utilizó la prometazina, a la cual se le adicionó un puente etileno, esta modificación estructural derivó en la imipramina. Aunque sus propiedades antipsicóticas no fueron las esperadas, su uso en pacientes psiquiátricos continuó. Al administrar la imipramina en pacientes con depresión severa los resultados

fueron alentadores, ya que se observó una mejoría en el estado del ánimo, por ejemplo, los pacientes retomaron actividades por su cuenta e iniciaron contacto con otras personas, adicionalmente, refirieron que la fatiga desapareció así como la sensación de pesadez en las extremidades (Domino, 1999; Fangmann et al., 2008). El uso de la imipramina fue aprobado a finales de la década de los 50's, su clasificación de tricíclicos se basó en los tres anillos centrales de benceno que lo conforman, y su actividad farmacológica se centra en el bloqueo del transportador de 5-HT (SERT), norepinefrina, de receptores adrenérgicos, muscarínico y de histamina. Los efectos secundarios causados por la imipramina se deben a la actividad antagonista de estos últimos tres receptores lo que lleva a cuadros de mareos, alteraciones de la memoria y la somnolencia (Domino, 1999; Fangmann et al., 2008; Hillhouse and Porter, 2015).

1.3.3 Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS)

Con los antecedentes previos en el diseño de fármacos para el TDM y su efecto sobre los niveles de 5-HT, la farmacéutica Eli Lilly inició con el desarrollo de ligandos específicos que fueran selectivos para el SERT. El objetivo de la farmacéutica era aumentar las concentraciones de 5-HT en las hendiduras sinápticas y así lograr una adecuada estimulación de los receptores postsinápticos (Wong et al., 1995; Wong DT, Horng JS, Bymaster FP, Hauser KL, 1974). En 1974 se publicó el primer trabajo sobre un ISRS, el nombre del fármaco fue LY110140 (fluoxetina), sin embargo, fue hasta diciembre de 1987 que la Food and Drug Administration (FDA) aprobó su uso. Fue en enero de 1988 y bajo el nombre de Prozac® que inició la comercialización del primer ISRS (Wong et al., 2005). A partir de este nuevo fármaco se inició una rápida carrera para el desarrollo de nuevos antidepresivos; en los años

subsiguientes se sumaron a la lista la Sertralina en 1991, Paroxetina en 1993, Citalopram en 1998 y el Escitalopran en 2002. Esta familia de antidepresivos superó a sus antecesores gracias a un menor número de efectos secundarios (Domino, 1999; Hillhouse and Porter, 2015). La tolerabilidad de esta familia de fármacos se debe a su baja afinidad por otros receptores tales como los α adrenérgicos, muscarínicos, histamínicos y de DA, tampoco estimulan la liberación de la 5-HT o Norepinefrina, y su actividad sobre receptores de 5-HT es nula, por lo que el aumento en la activación de los receptores provocan un incremento del tono serotoninérgico en la hendidura sináptica (Hillhouse and Porter, 2015; Owens et al., 1997; Sánchez and Hyttel, 1999). Los efectos secundarios son náuseas, insomnio y disfunción sexual (Papakostas, 2008).

Para un tratamiento eficiente y exitoso del paciente con TDM se debe de considerar un apego estricto y continuo al tratamiento, es por esto que la OMS y numerosos autores recomiendan no suspender el tratamiento antes de transcurrir un periodo mínimo de entre 9 y 12 meses, se emplea un esquema de tratamiento farmacológico, dividido en tres fases, basado en síntomas y antecedentes clínicos del paciente (Figura 1) (Deshauer et al., 2008; Geddes et al., 2003; Kupfer DJ, 1991; Organización Mundial de la Salud, 2008).

1. Fase aguda

En esta fase se establecen los lineamientos del manejo, tomándose en cuenta las características particulares del paciente y sus antecedentes personales y familiares. Esta fase dura de 6 a 8 semanas en las que se pretende lograr la remisión. La mayor

parte de los antidepresivos comienzan a actuar entre las primeras 2 a 4 semanas, logrando su máximo efecto entre la semana 4 a 6.

2. Fase de continuación

Esta fase suele durar de 4 a 9 meses e involucra el manejo psicoterapéutico y sobre todo el farmacológico. El objetivo es evitar la recaída, que se define como la reaparición de síntomas depresivos o de disfunción psicosocial tras la remisión.

3. Fase de mantenimiento

Esta fase tiene una duración igual o mayor a un año, se aplica cuando el riesgo de recaídas es alto, lo cual se determina por el número elevado de episodios previos. Habitualmente deben mantenerse las dosis de antidepresivos usadas en la fase de continuación y el manejo psicoterapéutico, aunque las visitas de control pueden espaciarse. Para evaluar la severidad del TDM así como la eficiencia y la mejoría durante el tratamiento farmacológico, se requiere de instrumentos de medida, quienes en su conjunto evalúan en un marco temporal y definido la sintomatología del paciente. A continuación, se describe su importancia en el TDM.

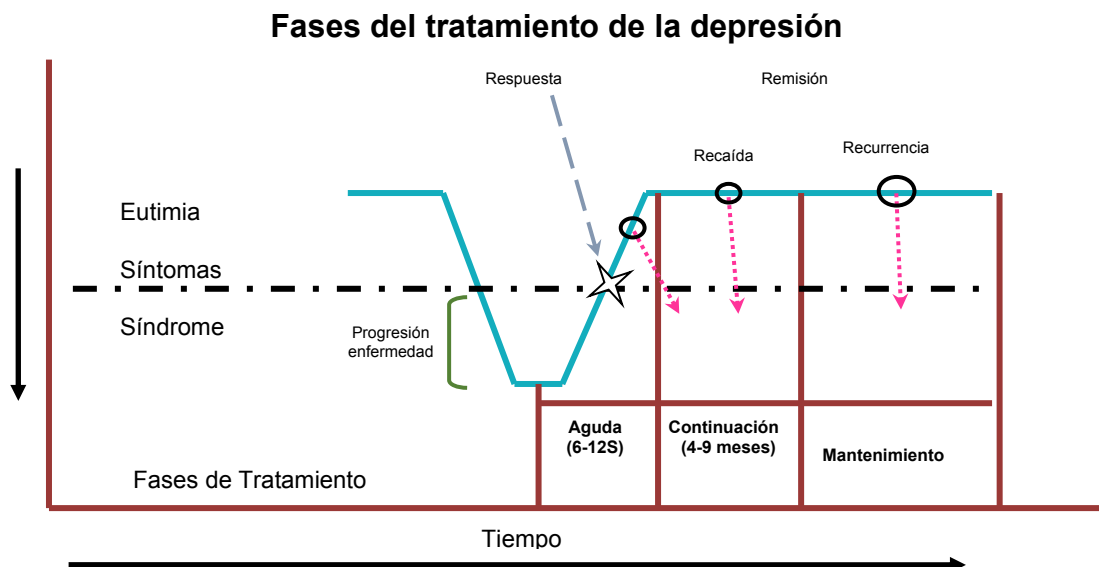


Figura 1. Fases del tratamiento farmacológico en pacientes con TDM. En la figura se observan las tres fases del tratamiento: Fase Aguda, Continuación y Mantenimiento. Modificado de Kupfer DJ 1991.

1.4 Escalas de evaluación psiquiátrica

De la misma forma que los antidepresivos se volvieron fundamentales para el tratamiento contra el TDM las escalas de evaluación o clinimétricas también tomaron un papel fundamental para el tratamiento de la depresión. El uso de escalas clinimétricas atiende a la necesidad de que el médico psiquiatra posea una herramienta cuantitativa y homogénea para el diagnóstico y la clasificación del trastorno. A su vez, estas escalas se dividen en dos grupos, 1) aplicadas por un observador y 2) las autoaplicables.

Con respecto a las escalas aplicadas por un observador, la de Hamilton es considerada como el estándar de oro dentro de las escalas clinimétricas, fue diseñada y publicada por Max Hamilton en 1960. Su finalidad es detectar la gravedad con respecto a los síntomas del TDM de una manera cuantitativa, su uso ha sido adecuado para poder dar seguimiento a la mejoría clínica después de un

tratamiento terapéutico. Los puntos de corte en la escala de Hamilton son: sin depresión de 0-7 puntos, depresión ligera/menor 8-13 puntos, depresión moderada 14-18 puntos, depresión grave 19-22 puntos y depresión muy grave > 23 puntos (ver Apéndice I).

En este sentido se considera como una adecuada respuesta al tratamiento una disminución mayor o igual al 50% del puntaje inicial, en el caso de una disminución del 25-49% se considera una respuesta parcial, y una no respuesta cuando es menor al 25%. (Corruble and Hardy, 2005; Depression and Scale, 1960; HAMILTON, 1967). La escala de Hamilton de 1960 se conforma por 21 ítems, en el caso de la versión al español se compone por 17 ítems entre los que se encuentran; sentimientos de culpa, suicidio, síntomas hipocondriacos y alteraciones conductuales (Ramos Brieva, 1986).

Por otro lado, la escala de depresión de Beck (Apéndice II) es una escala de autoevaluación, se publicó en 1961 por el psiquiatra Aarón T Beck (Beck et al., 1961). Esta escala evalúa fundamentalmente síntomas clínicos, al ser una escala de autoevaluación el paciente reconoce en ella y califica diferentes ítems con respecto a su estado, por ejemplo, estado de ánimo, sensación de fracaso, culpa, ideas suicidas, pesimismo, insatisfacción, irritabilidad y aislamiento social. Esta escala sirve para evaluar en los pacientes con TDM tres factores altamente correlacionados: actitudes negativas hacia sí mismo, alteración somática y deterioro del rendimiento. Esta escala ha sido validada en población mexicana, incluye 21 ítems y refleja la severidad del malestar producidos por los síntomas depresivos por lo que una puntuación de 0 a 9 refleja la ausencia o presencia mínima de síntomas

depresivos; de 10 a 16 indica una depresión media; de 17 a 29 indica una depresión moderada y puntuaciones de 30 a 63 indican una depresión severa (Jurado et al., 1998).

En su conjunto, e independientemente de ser escalas autoaplicables o aplicadas por un observador, son las herramientas clinimétricas que utiliza el psiquiatra para evaluar la mejoría clínica en pacientes psiquiátricos. Su uso es ampliamente avalado y reconocido en la clínica y en la investigación (Beck et al., 1988; Corruble and Hardy, 2005).

1.5 Etiología

En la etiología del TDM intervienen múltiples factores, entre los que se encuentran factores genéticos, neuroquímicos, neuroendocrinos, inmunológicos y psicosociales, los que en conjunto contribuyen y favorecen el desarrollo de los síntomas característicos de esta patología. Es por esta razón que se debe buscar un abordaje multidisciplinario e integrativo del TDM y plantear nuevas estrategias para su investigación, diagnóstico y tratamiento.

1.5.1 Factores genéticos

En los trastornos de conducta como el TDM el determinismo genético se considera como un factor de vulnerabilidad. Los factores genéticos incrementan el riesgo de la expresión fenotípica modificando la expresión clínica del trastorno. Los meta-análisis de estudios epidemiológicos con gemelos han demostrado que el TDM presenta un factor de heredabilidad de 0.33 (Flint and Kendler, 2014; Wray et al., 2012). El riesgo de padecer TDM incrementa cuando la enfermedad se presenta en familiares de primer grado (Lohoff, 2010; Otte et al., 2016). Existe evidencia de que esta susceptibilidad genética puede manifestarse en el establecimiento de un

cuadro de TDM bajo situaciones de estrés crónico (Monroe et al., 2001; Sullivan et al., 2000). Uno de los polimorfismos ligados a las enfermedades psiquiátricas se encuentra en la región promotora del SERT (Caspi et al., 2003). El SERT es codificado por un gen de 31 kilobases (acarreador de solutos de la familia 6, miembro 4 [SLC6A4]) localizado en el cromosoma 17q11.1-17q12, y que está conformado por 14 exones (Anguelova et al., 2003). En el TDM destacan tres tipos de polimorfismos: uno en la región 5-HTTLPR que se caracteriza por variaciones en la longitud de una secuencia repetida de entre 20 y 30 pares de bases en el extremo 5', el segundo lo constituye el 5-HTTVNTR que consiste en un número variable de repeticiones contiguas (9, 10 y 12 copias repetidas) de 17 pares de bases en el segundo intrón, y por último, el correspondiente a las variaciones en un sólo nucleótido en la región promotora (rs25531 A/G) y (rs25532 C/T) (Battersby et al., 1996; Heils et al., 1996, 1996; Manoharan et al., 2016; Sibille and Lewis, 2006; Yu et al., 2002) (Figura 2). En este mismo sentido se han descrito dos variantes alélicas, alelo corto (S) y un alelo largo (L), en donde el alelo corto se asocia a una menor expresión del gen, y en consecuencia a un menor número de SERT sobre las membranas neuronales, es por esto que la presencia de este alelo se ha relacionado con una mayor vulnerabilidad para desarrollar TDM, en el caso del alelo largo incrementa hasta en un 60% la expresión del SERT (Flint and Kendler, 2014; Heils et al., 1996; Lohoff, 2010; Ramasubbu et al., 2006).

La organización y control de las regiones de transcripción e iniciación de síntesis de RNAm están modulados por los factores transcripción TFs, que interactúan con elementos específicos del gen promotor y los puntos de control. La iniciación de la transcripción involucra múltiples factores incluyendo las proteínas de unión a la caja

TATA, coactivadores y factores asociados a los complejos basales que se unen a TATA y los motivos enhancer específicos, en el caso opuesto los represores se unen a elementos silenciadores (Sil) que inhiben la función activadora y ralentizar la transcripción por lo que estos coactivadores son moléculas adaptadoras que integran señales de acuerdo con sus sitios de unión (Panigrahi and O'Malley, 2021).

Variantes alélicas para el SERT

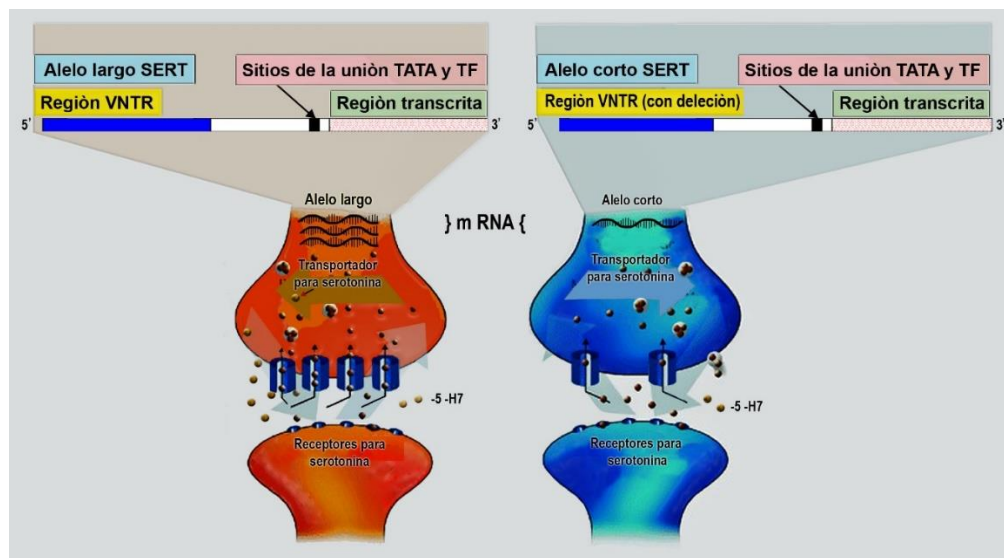


Figura 2. Variantes alélicas para el SERT relacionadas con una mayor vulnerabilidad a un cuadro depresivo. En la figura se muestra un esquema del alelo (5-HTTLPR) correspondiente a la versión corta del gen para el SERT. Las variaciones alélicas en la región no codificante (VNTR) generan un menor número de copias del transcrito, así como la disminución del SERT sobre la superficie neuronal. (modificado de (Daniele et al., 2011).

Sin embargo, el SERT no es el único gen asociado al TDM, por ejemplo, se han descrito más de 26 genes que muestran una asociación directa con el TDM, sin embargo, solo siete mostraron una diferencia significativa ($P < 0.05$) demostrando así su relación en el TDM (Flint and Kendler, 2014). Aunque estos hallazgos parecieran

ambiguos hoy en día se han consolidado los consorcios como Genome-wide association in major depression disorder (GWAS-MDD) para recabar el mayor número de datos génicos y con ello identificar variantes de riesgo para el TDM así como las alteraciones en expresión de genes asociadas a la neuroinflamación, neuroplasticidad, neurotransmisión y asociados al stress (Tabla 1) (Mariani et al., 2021).

Tabla 1 Genes asociados al trastorno depresivo mayor y su respuesta al tratamiento.

Genes asociados con inflamación			
Autor	Genes	Pacientes	Controles
(Cattaneo et al., 2020)	IL- β , IL-6, MIF, TNF- α , P2RX7, CCL2, CXC12, AQP4, ISG15, STAT1, USP18	130	40
(Spindola et al., 2017)	TNF, TNFR1, IL- β	49	61
(Iacob et al., 2013)	IL-10, IL-6, TNF	23	19
(Talarowska et al., 2014)	MnSOD, SOD2	131	105
(Yang et al., 2017)	CD84	16	8
(Amidfar et al., 2017)	5-HT2A, 5HT3A	50	25
(Bobínsa et al., 2016)	MMP-2, MMP-9	139	95
(Cattaneo et al., 2013)	IL-1 α , IL- β , IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, TNF- α , MIF	811	34
(Hajebrahimi et al., 2014)	TRIF, MYD88	38	43
(Hung et al., 2014)	TLRs	30	29
(Momeni et al., 2016)	AIM2, ASC	38	43
(Lukic et al., 2014)	Nrf2, NF- κ B, MnSOD, CuZnSOD, CAT	30	35
(Pantazatos et al., 2016)	IL-8, CCL4	30	29
(Powell et al., 2014)	IL-8, NRC31, CCL24, CCR6	45	40
(Rizavi et al., 2016)	IL-1 β , IL-6, TNF- α , TNFR1, TNFR2, IL-1R1, IL-1RA, IL-1R2, IL-6R, Gp130	30	31
(Morrison et al., 2019)	IL-1, IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, IL13, IL-15	37	13
(Carvalho et al., 2014)	47 genes relacionados con inflamación	47	42
Genes relacionados con neuroplasticidad			
(Fuchsova et al., 2015)	GPM6A, GPM6B, CORO1A, GIT1, CAMK2A, PLP1	25	25
(Mossakowska-Wójcik et al., 2017)	TCF4	170	90
(Iacob et al., 2013)	APP, NR3G1	13	19
(Bobińska et al., 2017)	Neuropsin (NP)	186	105
(Berent et al., 2017)	VEGFA	38	38
(Cattaneo et al., 2013)	BDNF, p11, VGF	811	34

(Bhande et al., 2017)	GluA1, GluA3, GluA4, GluK2, GluK4, GluK5, GluN2D, GluN1, GluN2C, GluD1, GluD2, GluN3A	40	15
(Bobińska et al., 2016)	MMP-2, MMP-9, TIMP-2	139	95
(Guo et al., 2015)	PRCKB1	70	50
(Hong et al., 2015)	BDNF, MEK1	50	48
(Shibata et al., 2013)	HIF-1, VEGF, GLUT1, PGK1, PFKFB3, LDHA	59	28
Genes relacionados con la neurotransmisión			
(Kunii et al., 2015)	CHRFAM7A, CHRNA7	138	326
(Gray et al., 2015)	GluR genes	34	32
(Chandley et al., 2013)	SLC1A3, SLC1A2, GLUL, GFAP	19	20
(Chandley et al., 2014)	GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRIN2C, GRIN2D, GRIN3A, GRIN3B, GRIA1, GRIA2, GRIA4, GRIK1, GRIK3, GRIK5, GRM4, GRM5, GRM8	18	18
(Oh et al., 2014)	GAD1, SLC1A1, SLC1A2, SLC1A3	15	15
Genes relacionados con el stress			
(Cattaneo et al., 2020)	FKBP5, GR, SGK1	130	40
(Spindola et al., 2017)	NR3C1	69	60
(Anacker et al., 2013)	SGK1	25	14
(Roy et al., 2017)	BDNF, FKBP5, CRHBP, NR3C1	14	20
(Iacob et al., 2013)	OXTR, NFKB1, NR3C1	23	19
(Teyssier et al., 2012)	FOS, OGG1, STMN1, TERT, p16INK4a	17	16
Genes alterados en respuesta al tratamiento antidepressivo			
(Cattaneo et al., 2020)	IL-1 β , IL-6, MIF, TNF- α , P2RX7, CCL2, CXCL12, AQP4, ISG15, STAT1, USP18, FKBP5, GR, SGK1	130	40
(Breitfeld et al., 2017)	WNT2B, FZD7, ABCB1	25	25
(Shibata et al., 2013)	HIF-1, VEGF, GLUT1, PGK1, PFKFB3, LDHA	59	28
(Belzeaux et al., 2014)	SLC6A4	13	13
(Cattaneo et al., 2013)	FKBP-4, FKBP5, GR, IL-1a, IL1b, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, TNF-a, MIF, BDNF, p11, VGF	811	34
(Eyre et al., 2017)	NF- κ B, AP-1, cAMP	56	25
(Alcocer-Gomez et al., 2013)	NLRP3, Caspase-1, IL-1b, IL-18, ROS, LPO	40	20
(Hong et al., 2014)	BDNF, MEK1	50	48

En la tabla se muestran los datos de los genes candidatos con variantes asociadas a la depresión mayor. La tabla muestra los genes asociados a inflamación, neuroplasticidad, neurotransmisión, respuesta al estrés y al tratamiento farmacológico tomado de (Mariani et al., 2021).

1.5.2 Factores neuroquímicos

Las alteraciones a nivel de la síntesis y señalización de neurotransmisores han sido el abordaje bioquímico en el TDM y en otros trastornos de la conducta, debido al papel que juegan en los estados de ánimo (Figura 3). Específicamente, la hipótesis de las catecolaminas se centra en las alteraciones de la serotonina (5-HT), noradrenalina (NA), y dopamina (DA) en los trastornos afectivos, esto desencadenó un auge en la búsqueda de tratamientos farmacológicos con el fin de restablecer los niveles de catecolaminas (Potter and Manji, 1994; Schildkraut, 1965). De hecho, durante los últimos 50 años las teorías acerca de los mecanismos de acción de las drogas para tratar los trastornos psiquiátricos han estado enfocadas principalmente al efecto sobre la neurotransmisión sináptica, por ejemplo, la inhibición de la recaptura de los neurotransmisores (inhibidores de la recaptura de 5-HT y NA), el bloqueo de receptores para neurotransmisores (ej. antipsicóticos), o la inhibición en el catabolismo de los neurotransmisores (ej. inhibidores de la monoamina oxidasa MAO) (Coyle and Duman, 2003; Nutt, 2008; Otte et al., 2016).

1.5.2.1 Noradrenalina (NA)

La NA es un neurotransmisor que se asocia con la motivación, el estado de alerta y vigilia, el nivel de conciencia, la percepción de los impulsos sensitivos, la regulación del sueño, el apetito y la neuromodulación de los mecanismos de recompensa, aprendizaje y memoria, funciones que con frecuencia se encuentran alteradas en el paciente deprimido (Nutt, 2008).

Su síntesis se lleva a cabo principalmente en el locus coeruleus y en el área tegmental lateral, sus proyecciones van hacia el tálamo, la amígdala, el hipocampo, el hipotálamo y la corteza cerebral (Figura 3). Estas regiones anatómicas

constituyen la base neuroanatómica y neurofisiológica de los trastornos psiquiátricos como el estrés, la depresión mayor o el trastorno post-traumático. La desregulación del sistema noradrenérgico se relaciona con síntomas fundamentales como: el déficit de atención, dificultad para la concentración, la memoria, el aislamiento social y estados de excitación, todos ellos alterados en el paciente con TDM (Moret and Briley, 2011; Nutt, 2008). Dada la importancia de la NA en la regulación del estado de ánimo, se planteó el uso de inhibidores de la recaptura de NA como antidepresivos (Dale et al., 2015; Hamon and Blier, 2013).

1.5.2.2 Dopamina (DA)

La dopamina es un neurotransmisor de catecolaminas predominante en el cerebro de mamíferos y está asociada con múltiples funciones fisiológicas como la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la depresión, el déficit de atención con hiperactividad (Belkacemi and Darmani, 2020). La síntesis de dopamina ocurre en el área tegmental ventral (VTA) de la sustancia negra, en particular en el núcleo hipotalámico y el mesencéfalo. La dopamina se distribuye ampliamente en el bulbo olfatorio, la sustancia negra del mesencéfalo, el hipotálamo, el VTA, la retina y el área gris periacueductal (Arreola et al., 2016; Dunlop and Nemeroff, 2007; Latif et al., 2021).

Las vías mesocorticolímbicas asociadas a la DA, en particular las relacionadas con el núcleo accumbens, el cual es un regulador fundamental del placer, en el caso del estriado ventral y el córtex prefrontal son consideradas como regiones dopaminérgicas importantes que se asocian con conductas de motivación y afecto (Berridge and Kringelbach, 2015). La alteración en los niveles de DA en el sistema mesocorticolímbico ha demostrado agravar los síntomas de anhedonia, apatía, y

pérdida de interés, los cuales están presentes en pacientes con depresión (El Mansari et al., 2010; Nestler and Carlezon, 2006; Skolnick, 2005). Así también, los bajos niveles de DA se han reportado en fluido cerebro-espinal, asociado a diferentes tipos de depresión, por ejemplo; melancólica o no melancólica (Fletcher et al., 2015). El hecho de que fármacos que actúan a nivel dopaminérgico, como el pramipexol (un agonista dopaminérgico) tengan efectos antidepresivos sugiere que la función de la DA puede contribuir, en parte, a mejorar la respuesta terapéutica en el TDM (Hori and Kunugi, 2012) (Figura 3).

1.5.2.3 Serotonina (5-HT)

Un 90% de la síntesis de la 5-HT es producida por la células enterocromafines del intestino y el resto por el sistema nervioso central (SNC) y periférico, la médula suprarrenal, plaquetas y en los linfocitos (Arreola et al., 2015a; Badawy, 2013; Gershon et al., 1965).

La 5-HT presenta una gran diversidad de funciones en los sistemas nerviosos central y periférico entre los que se encuentran los relacionados con la conducta (Frazer and Hensler, 1999). Este neurotransmisor se sintetiza a partir del L-Triptófano (Trp) un aminoácido esencial que se adquiere fundamentalmente en la dieta, por acción de la enzima (Trp)-hidroxilasa, se transforma en 5-hidroxitriptófano y posteriormente por acción de la 5-hidroxitriptófano (5-HTP) descarboxilasa se transforma en 5-HT, la cual es almacenada en vesículas presinápticas o es metabolizada a ácido 5-Hidroxitriptofánico (5-HIAA) por acción de la MAO mitocondrial. (Arreola et al., 2015a). En el SNC, las neuronas que contienen 5-HT se localizan a nivel del tallo encefálico, principalmente en los núcleos del rafe, proyectando sus axones hacia la corteza cerebral (Charnay and Léger, 2010).

Con respecto al papel que juega la 5-HT en el TDM se ha reportado una disminución de sus metabolitos a nivel periférico (suero) y central (líquido cefalorraquídeo) en pacientes deprimidos (Gjerris et al., 1987; Saldanha et al., 2009). El sistema serotoninérgico está conformado por 13 subtipos de receptores, mismos que se agrupan en 7 familias y un SERT (Brodde, 1990). La activación de estos receptores desencadena una cascada de señalización particular, preferencialmente por proteínas G (Lucki et al., 1984). Sin embargo y aún con lo descrito en relación con el sistema serotoninérgico a nivel central y periférico, no hay datos que permitan una descripción en la patofisiología del TDM. En el caso del SERT en el TDM se ha establecido una participación clara, ya que como se mencionó anteriormente, existe una evidencia genética que favorece una disminución cuantitativa en los niveles de expresión de SERT sobre la superficie presináptica. Adicionalmente a esto, se ha demostrado esta misma disminución de SERT en un amplio número de células entre las que se encuentran las de la respuesta inmunológica (Daniele et al., 2011; Rivera-Baltanas et al., 2015, 2012; Romay-Tallon et al., 2017) (Figura 3).

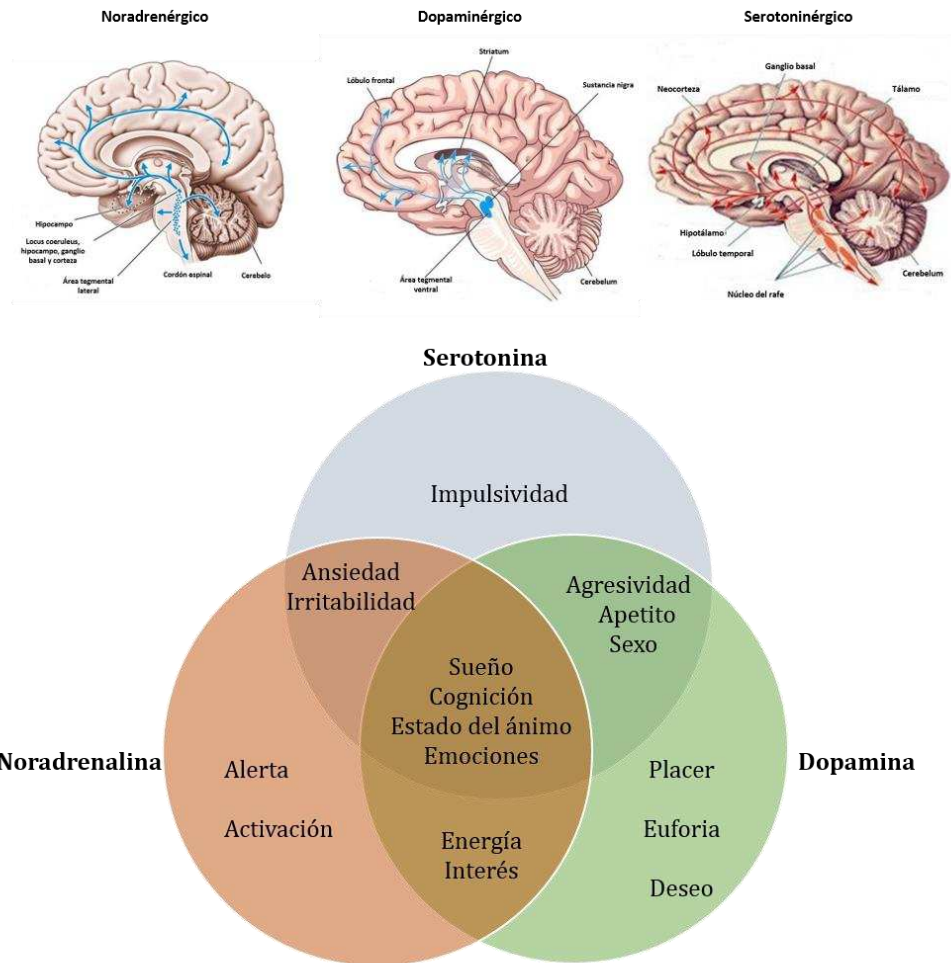


Figura 3. Vías noradrenérgica, dopaminérgica y serotoninérgica en cerebro. Alteraciones conductuales y cognitivas asociados en los sistemas de neurotransmisión, principalmente en trastornos psiquiátricos como el TDM.

1.5.3 Factores neuroendocrinos

A lo largo de las últimas 4 décadas se han logrado evidenciar las anomalías que se presentan sobre el eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenales (HHA) en el TDM (Herbert, 2013; Pearson Murphy, 1991). Este eje es considerado como el brazo efector ante el estrés (figura 4). La activación del eje HHA ante un evento estresante se inicia con la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la arginina vasopresina (AVP), las cuales interactúan sobre la hipófisis para favorecer la

liberación de la hormona adenocorticotropina (ACTH). Esta hormona es transportada vía sanguínea hacia las glándulas adrenales especialmente en la corteza adrenal en donde interactúa con los receptores adenocorticales y estimula la producción y liberación de cortisol (Holsboer, 2000; Pearson Murphy, 1991).

Se ha reportado que entre un 40 y 60% de los pacientes con TDM experimentan hipercortisolemia u otras alteraciones del eje HHA, por ejemplo, un incremento en la secreción de CRH. Esta hiperactivación del eje HHA en pacientes con TDM se relaciona con múltiples factores entre los que se encuentran las variaciones génicas asociadas a los receptores de glucocorticoides (GR) y de mineralocorticoides (MR), lo que favorece una respuesta de supresión a la retroalimentación negativa (Herbert, 2013; Holsboer, 2000; Pearson Murphy, 1991; Pfohl et al., 1985; Young et al., 2003). En este mismo sentido, se ha postulado que el estrés en etapas tempranas de la vida y en la etapa adulta involucra una remodelación de la cromatina que favorece una hiperactivación del eje HHA (Franklin et al., 2010; Hunter et al., 2009; Vialou et al., 2013).

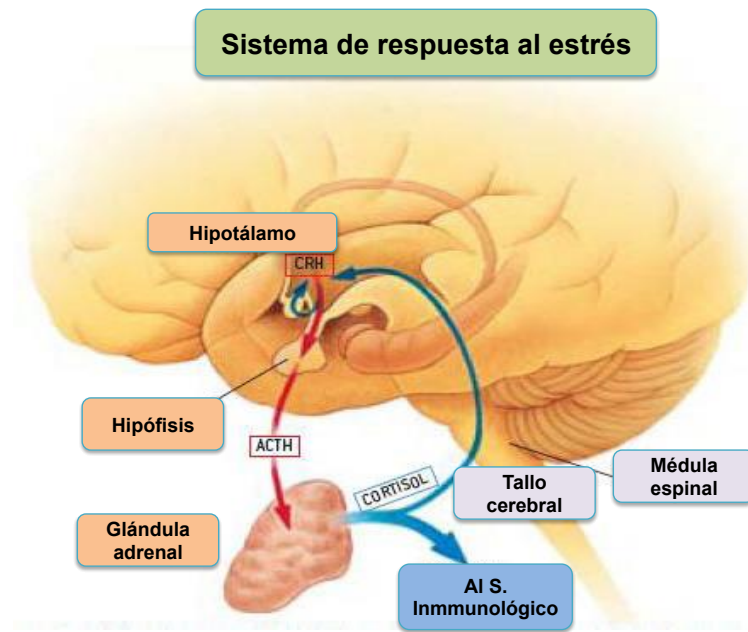


Figura 4. El eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal. El HHA se encarga de regular la homeostasis bajo los estímulos de estrés. Durante un estímulo estresante el hipocampo incrementa la síntesis y liberación de CRH (hormona liberadora de corticotropina). Esta hormona estimula en la hipófisis la síntesis y liberación de ACTH (hormona adenocorticotropina) que a su vez provoca la liberación de cortisol por las glándulas adrenales. Durante el estrés crónico el cortisol desensibiliza los receptores de glucocorticoides lo cual mantiene al sujeto en un estado inflamatorio.

El cortisol es una hormona con múltiples funciones biológicas, su actividad dependerá de si es secretado de manera aguda o crónica, por ejemplo, en el caso de episodios agudos los niveles de cortisol favorecen e incrementan la concentración de glucosa en sangre, favoreciendo así su disponibilidad para órganos efectores, también favorece el catabolismo de proteínas y lípidos, interviene en la homeostasis de iones y mantiene un tono vascular adecuado. De manera opuesta, cuando el estímulo estresante es constante y se vuelve crónico, el cortisol puede producir alteraciones fisiológicas, la repercusión más importante es la disminución en el volumen hipocampal secundario a la hipercortisolemia, la cual es una alteración frecuente en pacientes con TDM (Keller et al., 2017; Schatzberg et al., 2014). Otra alteración que se observa en la fisiopatología del TDM y que se

asocia con modificaciones del HHA es el incremento de AVP a nivel plasmático y en los núcleos paraventriculares de pacientes con TDM (Purba et al., 1996; van Londen et al., 1997).

1.5.4 Factores inmunológicos

Las evidencias que respaldan la participación del sistema inmunológico en la etiología del TDM son amplias y se centran especialmente en la presencia de un estado inflamatorio agudo crónico de bajo grado, el cual favorece la producción de citocinas pro-inflamatorias, tales como IL-1 β , IL-6, IFN- γ y TNF- α y el incremento en la abundancia de estas citocinas correlaciona positivamente con la severidad de los síntomas (Dowlati et al., 2010a; Haapakoski et al., 2015; Miller et al., 2009; Schiepers et al., 2005). El papel de la IL-1 β en el TDM ha sido ampliamente reportado en pacientes adultos, su asociación se centra en procesos de neurogénesis, ya que al parecer, la IL-1 β inhibe este proceso en las células del giro dentado en el hipocampo correlacionando así con la reducción del hipocampo que muestran estos pacientes (Farooq RK, Asghar K, Kanwal S, 2017; Thomas et al., 2005). La IL-6 es una de las citocinas que mayor atención ha recibido. Dos meta-análisis han mostrado que es la citocina que se encuentra más elevada en pacientes con TDM, así también, su incremento correlaciona positivamente con la gravedad de los síntomas (Dowlati et al., 2010b; Haapakoski et al., 2015). Dentro del sistema nervioso central y periférico la IL-6 puede actuar como un factor de crecimiento neuronal, favoreciendo la regeneración nerviosa mediante el desarrollo de neuritas o bien, como un factor perjudicial debido a efectos sobre la integridad de la barrera-hematoencefálica asociados a astrogliosis y microgliosis (Erta et al., 2012; Hodes

et al., 2016; Spooren et al., 2011). En el caso del TNF- α , se ha descrito su participación en la fisiopatología del TDM, ya que los niveles altos de esta citocina a nivel periférico favorece la activación de la microglía, lo que se relaciona con una falta de respuesta al tratamiento farmacológico (Bortolato et al., 2015; Clark et al., 2010; Strawbridge et al., 2017 Eller et al., 2008). El papel del IFN- γ en los trastornos de la conducta se ha relacionado primordialmente con el catabolismo del triptófano (Arreola et al., 2015b). La relación entre el IFN- γ y el TDM se debe a que el IFN- γ incrementa la actividad de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), la cual lleva al triptófano a la vía del ácido quinurénico, inhibiendo así la síntesis de 5-HT y favoreciendo un estado depresivo. Esta vía metabólica es tóxica para múltiples regiones anatómicas del SNC debido a los metabolitos secundarios del catabolismo del triptófano (Arreola et al., 2015b; Hocaoglu et al., 2012; Myint et al., 2013).

Otras alteraciones que acompañan a los pacientes con TDM y que tienen una relación directa con el sistema inmunológico son las alteraciones que se presentan en los niveles de quimiocinas y factores de crecimiento a nivel periférico (Galvez-Contreras et al., 2016; Schmidt et al., 2016; Smith, 1991) y aquellas que se asocian con las alteraciones a nivel de linfocitos T, B y NK (CD8⁺, CD56⁺ y CD19⁺) (Martinez-Fong et al., 2010; Pavón et al., 2006). En este sentido y considerando las aportaciones que se tienen hasta el momento con respecto a las alteraciones en el sistema inmunológico en pacientes con TDM, se ha logrado identificar algunos posibles marcadores de estado en pacientes psiquiátricos. Uno de los modelos más utilizados para estos hallazgos es el uso de células mononucleares de sangre periférica (PBMC, por sus siglas en inglés), su uso como una herramienta eficiente

radica en el hecho de que estas células, especialmente los linfocitos cuentan con un sistema serotoninérgico completo el cual comprende los diferentes tipos de receptores a 5-HT y el SERT (Arreola et al., 2015a). Su uso ha permitido identificar cambios a nivel de expresión y abundancia de proteínas a lo largo del tratamiento farmacológico en pacientes con TDM.

Ahora bien, y teniendo en cuenta que el TDM es una patología que involucra múltiples sistemas, es importante señalar el papel que juega la Neuroinmunoendocrinología dentro de su etiología.

1.6 Interacciones Neuro-Inmuno-Endocrinológicas y TDM

Una manera de integrar las alteraciones mencionadas anteriormente con respecto al SNC, el SE y el SI es hablando de las Interacciones Neuro-Imuno-Endocrinológicas (INIE). La comunicación de estos sistemas es permanente y multidireccional y una de sus funciones más importantes es reaccionar contra los estímulos que pongan en riesgo la integridad del individuo ya sean físicos o de percepción (Herman and Cullinan, 1997; Smith and Vale, 2006). En una primera respuesta las INIE alertan al sistema mediante la activación del eje HHA, el cual responde con una amplia liberación de hormonas entre las que destaca el cortisol y la adrenalina. Esta primera oleada de hormonas tiene como función poner en alerta al individuo para luchar o huir, (*fight or flight*). Posteriormente, para regular esta activación del HHA se establece un proceso de retroalimentación negativa para retornar a un estado de homeostasis (Cannon, 1929a, 1929b). En cuanto al sistema inmunológico y pacientes con TDM se ha descrito un papel relevante de las citocinas durante su establecimiento (Dowlati et al., 2010b; Schiepers et al., 2005). En su

conjunto, las alteraciones en parámetros hormonales, neuroquímicos e inmunológicos reflejan una desregulación en la red NIE en el TDM.

2. Antecedentes particulares

2.1 Las células mononucleares como modelo neuronal

En la actualidad es difícil evaluar los procesos metabolismo y bioquímicos que se llevan a cabo de manera *in vivo* en sujetos con desórdenes del SNC debido a limitaciones metodológicas y éticas, es por ello que algunos avances metodológicos en las última década tales como el uso de neuroimágenes de alta resolución han permitido estudiar algunas funciones neuronales, sin embargo, esta técnica no puede proveer información en lo que respecta a la bioquímica celular, debido a que estas investigaciones moleculares requerirían biopsias de cerebro (Gladkevich et al., 2004). Para este inconveniente metodológico se han abordado alternativas metodológicas que puedan subsanar y favorecer un estudio más integrativo, por ejemplo, el uso de algunos tejidos tales como, plaquetas, placenta y en PBMC han sido ampliamente usados para explorar las alteraciones a diferentes niveles celulares, bioquímicos, genéticos y de expresión de diferentes componentes que mantienen relación con los trastornos de la conducta. El uso de estos tejidos periféricos se sustenta en el hecho de que expresan los componentes de múltiples sistemas tales como el serotoninérgico y dopaminérgico, ofreciendo una herramienta de estudio de mayor acceso y disponibilidad. (Faraj et al., 1994; John R. Fozard., 1989). Ahora bien, considerando que la expresión de los componentes del sistema serotoninérgico se regula de una manera diferencial, en el caso de las células de la respuesta inmunológica se ha descrito un conjunto de proteínas que coordinan la síntesis, degradación, transporte y almacenamiento de la 5-HT y la

relación con mediadores de la respuesta inmune tales como citocinas (Arreola et al., 2015b; León-Ponte et al., 2007; Nichols and Nichols, 2008; O'Connell et al., 2006). Es por ello que la influencia de la 5-HT sobre las células del sistema inmunológico depende de múltiples factores, los cuales van desde la concentración intra y extracelular de 5-HT, del tipo celular, de su desarrollo y de su estado de activación. (Ahern, 2011; Arreola et al., 2015b; Herr et al., 2017). A este respecto y considerando las evidencias anteriores, es que el estudio de SERT y sus receptores en las PBMC han sido considerados como una eficiente herramienta en aquellas patologías donde se dificulta un muestreo directo en el SNC, como es el caso del TDM. En este sentido, el uso de leucocitos como marcadores de estado en desórdenes psiquiátricos tales como TDM, esquizofrenia, ansiedad y Alzheimer, ha permitido conocer alteraciones a nivel genético, molecular y proteico durante su establecimiento, desarrollo y el tratamiento farmacológico (Arreola et al., 2016; Barbanti et al., 1999; Buttarelli et al., 2011; Gordon and Barnes, 2003; Herr et al., 2017; Liu et al., 2013).

3. Hipótesis

El tratamiento farmacológico con inhibidores selectivos de recaptura de serotonina en pacientes con trastorno depresivo mayor modifica los niveles de expresión tanto de componentes del sistema serotoninérgico como del sistema inmunológico.

4. Justificación

De acuerdo a las evidencias descritas que refieren alteraciones a nivel del sistema serotoninérgico, así como del inmunológico en pacientes con TDM y en la búsqueda de marcadores biológicos es que las muestras de PBMC y los linfocitos han servido como herramientas de investigación en estos trastornos. Gracias a su uso se ha logrado conocer algunas de las alteraciones que subyacen dentro de los componentes del sistema serotoninérgico, y a nivel de citocinas en múltiples trastornos mentales. Sin embargo, hasta la fecha no existe un trabajo que explore de manera conjunta los cambios en la expresión génica de receptores para 5-HT y del SERT así como de citocinas durante su tratamiento, es por ello que el presente trabajo pretende explorar el comportamiento de tres componentes del sistema serotoninérgico (el SERT, el receptor 5-HT_{1A} y la proteína p11) y dos del sistema inmunológico (INF- γ e IL-2), todos ellos a las semanas 20, 36 y 52 de tratamiento farmacológico con Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS).

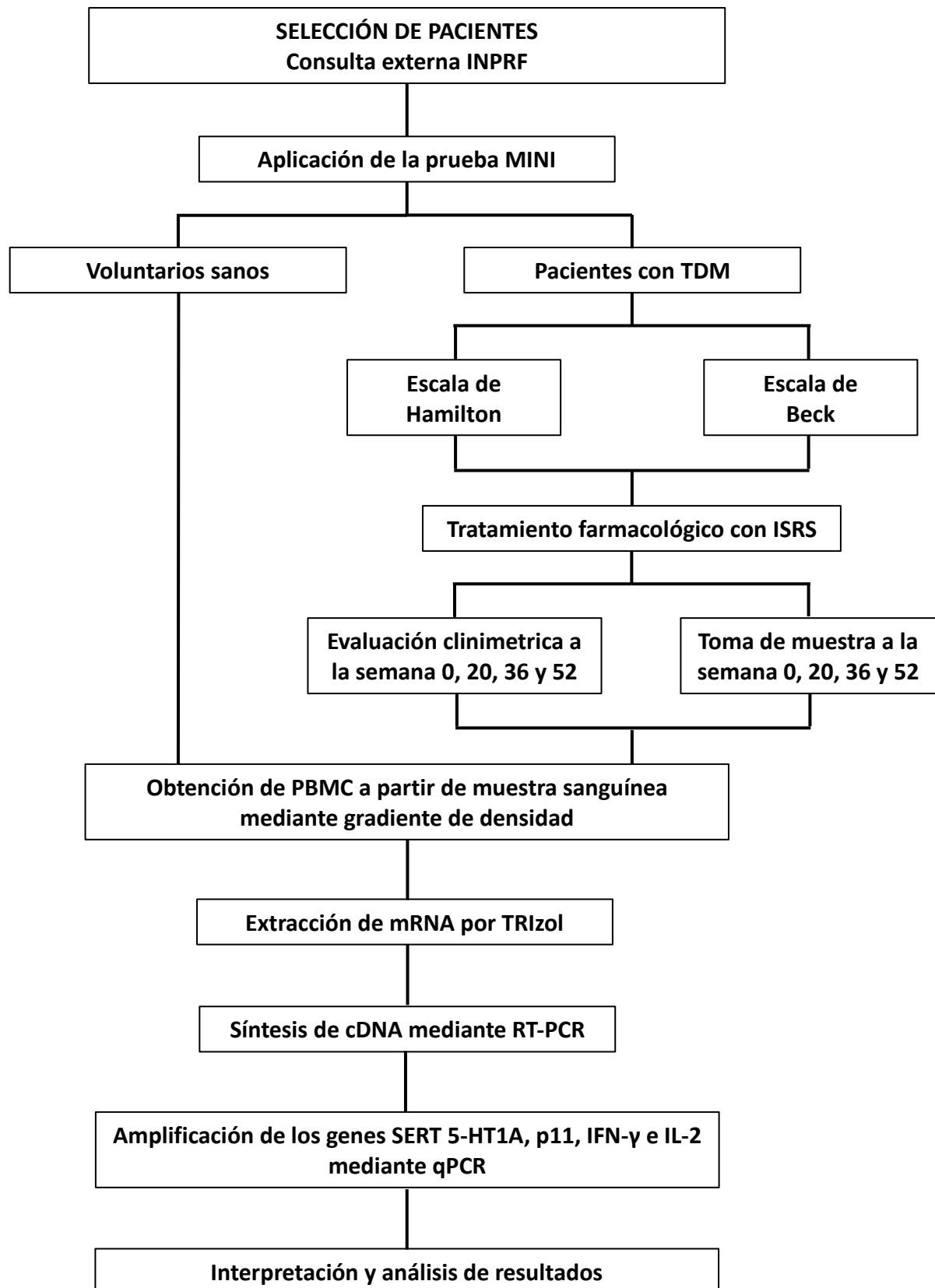
5. Objetivo general

- Evaluar si hay correlación entre los niveles de expresión génica de SERT, 5-HT_{1A}, p11, IFN- γ e IL-2 y la clinimetría de pacientes con TDM a lo largo del tratamiento farmacológico.

6. Objetivos particulares

- Determinar los niveles de expresión génica de SERT, 5-HT_{1A}, p11, IFN- γ e IL-2 en pacientes con TDM tratados con ISRS durante 52 semanas, y en un grupo de sujetos sanos.
- Determinar si los niveles de expresión génica de SERT, 5-HT_{1A}, p11, IFN- γ e IL-2 están asociados con los valores de clinimetría durante el tratamiento farmacológico.

7. Diagrama experimental



8. Materiales y métodos

8.1 Población de estudio

Se reclutó un total de 216 pacientes atendidos en consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” (INPRFM) a los cuales se les realizó la entrevista MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview). La captación de los pacientes se realizó de acuerdo con el procedimiento establecido en el protocolo de investigación 2318 aprobado por el comité de ética del “INPRFM” con número de registro NC092318.1.

8.1.2 Consideraciones éticas

Todos los participantes del estudio recibieron una explicación detallada de los objetivos y metas del estudio, los participantes firmaron una carta de consentimiento informado que cumplía con los criterios de ética y de confidencialidad de acuerdo con los lineamientos del comité de ética del INPRFM y al protocolo NC092318.1.

8.1.3 Criterios de inclusión

- Sujetos masculinos y femenino entre 18 y 45 años
- Los candidatos que cursen un periodo de por lo menos tres semanas sin tomar ningún tipo de medicamentos
- Que tengan un bajo consumo de tabaco (menor o igual a 7 cigarrillos / día); alcohol (menor o igual a 5 copas / semana) y de café o té (menor o igual a 3 tazas / diarias)

- Sujetos que reúnan criterios diagnósticos de Depresión Unipolar (como se describe en el DSM-IV). El diagnóstico se confirmará empleando la breve entrevista estructurada MINI
- Pacientes que obtengan una puntuación mínima de 22 en HDRS
- Firmar el consentimiento informado
- Sujetos que no hayan presentado un cuadro infeccioso durante las últimas dos semanas, así como que no presenten un cuadro de cualquiera de las siguientes enfermedades: alergia severa, hipertensión, dermatitis significativa recurrente, así como cualquier enfermedad maligna de tipo hematológico, endocrino, pulmonar, cardiovascular, renal, hepático, gastrointestinal o neurológico que requiera de tratamiento farmacéutico que afecte la actividad inmunológica (glucocorticoides).
- Sujetos que no tengan riesgo importante de suicidio.
- Sujetos que no tengan una depresión resistente.
- Sujetos que no hayan recibido un tratamiento con terapia electroconvulsiva (TEC) dentro de los 3 meses previos a la inclusión.
- Sujetos que no tengan abuso de sustancias en los últimos doce meses o dependencia a estas sustancias (excepto nicotina y cafeína), según se define en el DSM-IV.
- Sujetos que no hayan recibido tratamiento con fototerapia en las dos últimas semanas previas a la inclusión.
- Sujetos que no presenten trastornos neurológicos: demencia, crisis convulsivas, accidente cardiovascular o antecedentes de daño del SNC

- Sujetos que no presenten enfermedades orgánicas graves que interfieran con la realización del estudio.

8.1.4 Evaluación clínica

Todos los pacientes que participaron en el protocolo fueron evaluados por médicos psiquiatras adscritos al “INPRFM”. A cada participante se le aplicó la entrevista (MINI) en su versión al español. Posteriormente se evaluó la severidad del cuadro clínico con la Escala de Evaluación para Depresión de Hamilton (HDRS) y el Inventario de Beck para Depresión (BDI). Para descartar procesos inflamatorios y enfermedades concomitantes se realizaron estudios de generales de laboratorio que consistían en: biometría hemática, química sanguínea, perfil tiroideo, examen general de orina y depuración de creatinina.

8.1.5 Tratamiento farmacológico

La prescripción farmacológica de los participantes se realizó bajo la supervisión de su médico psiquiatra tratante. Los fármacos utilizados a lo largo del estudio corresponden a miembros de la familia de ISRS. Con respecto a los cambios en la prescripción de fármacos y dosis terapéutica esta se dio por indicación y supervisión del médico tratante en beneficio al paciente.

8.1.6 Voluntarios sanos

Como grupo control se incluyeron en el estudio 20 voluntarios sanos (VS) seleccionados de la población abierta. La muestra fue pareada en relación a edad y características demográficas con la población de estudio. La selección de los voluntarios sanos fue evaluada con respecto a su salud mental con la aplicación de la entrevista MINI y una valoración médica.

8.1.7 Seguimiento de pacientes

Todos los pacientes incluidos en este estudio fueron evaluados mensualmente durante las 52 semanas del protocolo. La evaluación mensual consistió en la aplicación de las escalas HDRS y BDI, así como su seguimiento farmacológico y clínico.

8.2 Obtención de la muestra

La obtención de la muestra se obtuvo previo al inicio del tratamiento farmacológico en el día 0 (S0) y hacia la semana 20, 36 y 52 del tratamiento farmacológico de acuerdo a reportes previos que muestran cambios a nivel clínicométrico e inmunológico (Hernandez et al., 2013; Hernández et al., 2008; Martinez-Fong et al., 2010). En el caso de los voluntarios sanos se obtuvo una sola muestra. La obtención de las muestras se realizó en el laboratorio clínico del “INPRFM” mediante una punción venosa en el antebrazo. Se colectaron 10 mL de sangre total en tubos vacutainer con heparina de sodio como anticoagulante (Vacutainer-Becton & Dickinson; NJ, USA).

8.3 Separación de PBMC de sangre periférica

La sangre total (10mL), se diluyó con solución salina isotónica (SSI) (1:1, v/v) y se depositó en un tubo con una solución de Ficoll-Histopaque (1:3 v/v) (Sigma-Aldrich; St Luis, USA) para formar un gradiente de densidad. La muestra se centrifugó a 1600 rpm durante 30 minutos a 4°C, posteriormente se procedió a separar a las PBMC de la interfase. Una vez que se obtuvieron las PBMC se lavaron con SSI y se les adicionó TRIzol® (Invitrogen Life Technologies). Las muestras se almacenaron a -70°C hasta su procesamiento.

8.4 Aislamiento del RNA

A partir de la muestra que se resuspendió en TRIzol, se aisló el ácido ribonucleico (ARN) mediante la separación de la muestra en dos fases (acuosa y orgánica) por la adición de 200 μ L de cloroformo. Se centrifugó a 10000 rpm por 10 min/4°C para separar la fase acuosa. La precipitación del ARN se realizó mediante la adición de isopropanol, posteriormente se procedió a lavar el pellet con alcohol al 75%. La muestra se dejó secar durante 10 minutos a temperatura ambiente y se resuspendió en agua libre de RNasas y DNasas (Gibco). La cantidad y calidad del ARN obtenido se determinó mediante la lectura en un espectrofotómetro NanoDrop (Fissher U.S.A.) y finalmente las muestras se almacenaron a -80°C.

8.5 Cuantificación e integridad del RNA

La cuantificación se realizó en un NanoDrop (Fisher) a partir de 1 μ g de ARN resuspendido en agua libre de RNAsas. Los valores de pureza se consideraron a partir de lecturas entre 2.0 y 2.1 en una longitud de onda de 260/280 nanómetros. La integridad del RNA se evaluó mediante geles de agarosa al 1% teñidos con un agente intercalador de ácidos nucleicos, tomando como referencia de integridad a las subunidades ribosomales 28s y 18s.

8.6 Obtención de cDNA mediante Retrotranscriptasa

Las muestras de ARN fueron tratadas con DNasa I (Invitrogen Life Technologies; CA, USA) para eliminar la contaminación con ADN. La síntesis de cDNA en todos los casos se realizó a partir de 1 μ g de ARN total en un volumen de reacción de 25 μ L, el cual contuvo: 5 μ L de Buffer 5x para Retrotranscriptasa (Promega; WI, USA), 15 mM de MgCl₂, 1.25 μ l 10 mM de la mezcla dNTP (Promega; WI, USA),

200 U M-MLV transcriptasa reversa (Promega; WI, USA) y 1µL de 10 mM OligodT (GE, UK). La mezcla de reacción se incubó durante 60 min/42°C en un termociclador (Gradient Thermocycler; Eppendorf, Germany) con un ciclo final de 90°C/5 minutos.

8.7 Amplificación mediante PCR y análisis densitométrico

Para la amplificación mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), se realizó en un volumen final de 25 µl, en todos los casos se utilizaron 2µL de cDNA, 1 mM dNTP Mix (Promega), 1.25 unidades de GoTaq DNA Polimerasa (Promega) y 1.0µg de iniciadores para SERT, IFN-γ y GAPDH (Tabla 2). La PCR fue realizada en un termociclador (Master Cycler Gradient, Eppendorf). Las temperaturas fueron: desnaturalización 94°C por 5 min, seguidos de 35 ciclos con una temperatura de 94°C para la desnaturalización por 30 seg, alineamiento a 54°C por 30s y una temperatura de polimerización de 72°C por 50 seg por último, se dejó una extensión de 72°C por 10 min. Los productos de amplificación fueron separados en geles de agarosa al 2%, se tiñeron con bromuro de etidio, para su posterior visualización en un transiluminador. Para cada uno de los amplicones se realizó un análisis semicuantitativo por densitometría computarizada, utilizando el programa Quantity One 1-D Análisis 2008, que permitió obtener valores en densidades ópticas para cada uno de los genes estudiados. La normalización de los resultados se obtuvo aplicando la siguiente fórmula;

$$D.O.=\frac{\text{densidad óptica SERT}}{\text{densidad óptica GAPDH}} \text{ y } D.O.=\frac{\text{densidad óptica IFN-}\gamma}{\text{densidad óptica GAPDH}}$$

Tabla 2 Diseño de primers utilizados para el análisis de SERT e IFN- γ por PCR

Gen	Secuencias	Tamaño amplicón
<i>SERT</i>	Forward 5'-GAACTCCTGGAACACTGGCAAC-3'	234pb
	Reverse 5'-ATGACAAATCCCGAAACGAAGC-3'	
<i>IFN-γ</i>	Forward 5'-GCATCCAAAAGAGTGTGGAG-3'	480pb
	Reverse 5'-GACAGTTCAGCCATCACTTGG-3'	
<i>GAPDH</i>	Forward 5'-TGGGGAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3'	874pb
	Reverse 5'-GACTTCAACAGCGACACCCACTC-3'	

8.8 Determinación de la expresión génica por qRT-PCR

La determinación de la expresión absoluta de SERT, 5-HT_{1A}, p11, IFN- γ e IL-2 se realizó por medio de qRT-PCR utilizando sondas TaqMan (Tabla 3). Las reacciones de amplificación se realizaron mediante un sistema de PCR en tiempo real. Previo a la determinación de los niveles de expresión génica de los genes se procedió a la calibración de cada uno de éstos para obtener una curva con valor de $r=0.99$ en diluciones descendientes (10^8 , 10^7 , 10^6 , 10^5 , 10^4 , 10^3 , 10^2). Cada mezcla de reacción consistió en un volumen final de 20 μ L, el cual estuvo constituido por 12.5 μ L de Buffer TaqMan Universal PCR Master Mix, 1 μ L de Sonda TaqMan®, 5.5 μ L de agua Gibbco y 2 μ L de cDNA como templado. El programa de amplificación utilizado para todos los genes fue de: 1 ciclo de 95°C por 10 minutos, posteriormente 40 ciclos a 95°C durante 15 segundos y por último un ciclo de 60°C durante 1 minuto. El gen de referencia de empleado ACTB (β -actina), la determinación de cada una de las muestras se realizó por duplicado.

Tabla 3. Número de registro de acuerdo con el catálogo de sondas de expresión (TaqMan® Gene Expression Assays) Applied Biosystems.

Gene Symbol	Amplicon Length	Gene name	Assay ID
SLC6A4	99	Solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin), member 4	Hs00169010_m1
HTR1A	75	"5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1a"	Hs00265014_s1
IFNG	79	Interferon, gamma	Hs00174143_m1
S100A10	113	S100 calcium binding protein A10	Hs00751478_s1
IL2	94	Interleukin 2	Hs00174114_m1
ACTB	171	Actin Beta	Hs99999903_m1

8.9 Análisis estadístico

Para evaluar si existían diferencias significativas en la expresión del SERT, 5-HT_{1A}, p11, IFN- γ e IL-2 entre el grupo de pacientes y los voluntarios sanos se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis, y la prueba de comparación múltiple de Dunn's. Para el análisis estadístico, así como para su representación gráfica se utilizó el programa estadístico GraphPad Prism versión 5 (La Jolla California). Las diferencias estadísticas fueron consideradas significativas cuando el valor fue de $p < 0.05$. En el caso del análisis de correlación se utilizó el análisis de coeficiente de correlación de Pearson, donde se consideró una correlación positiva entre las variables se fijó un valor > 0.80 para todos los casos.

9. Resultados

9.1 Características de la población de estudio

Con respecto a los datos demográficos (Tabla 4) se observó que la edad promedio de los pacientes y de los voluntarios sanos fue de 32 ± 9.4 años vs 30.7 ± 6.2 años, respectivamente. Entre los dos grupos no se observaron diferencias significativas. Con respecto al género en el caso del grupo de pacientes este se conformó preferencialmente por mujeres con un 64.5% (n=20), y para el grupo de voluntarios

sanos solo fue del 45% (n=9). El promedio del índice de masa corporal (IMC) entre los grupos de voluntarios sanos fue (23.6 ± 0.8) y pacientes (4.2 ± 0.9) Kg/m² no observándose diferencia entre los grupos. Los años de escolaridad fueron de 13.9 ± 3.7 para el grupo de pacientes y 11.6 ± 3.4 en voluntarios sanos. Con respecto al grupo de pacientes, se obtuvo un 32.2% de antecedentes heredofamiliares de TDM por parte de alguno de los padres. El 48.3% de los pacientes correspondían a su primer episodio de TDM y un 51.7% a un episodio recurrente.

Tabla 4. Datos demográficos de la población de estudio.

	Voluntarios sanos n=20	Pacientes con TDM n=31
Edad (años)	30.7 ± 6.2	32 ± 9.4
Sexo (Fem/Mas)	9/11	20/11
IMC (Kg/m ²)	23.6 ± 0.8	24.2 ± 0.9
Educación (años)	13.9 ± 3.7	11.6 ± 3.4
Antecedentes Familiares (si/no)	NA	10/21
Primer episodio	NA	15
Episodio recurrente	NA	16

TDM= Trastorno Depresivo Mayor, IMC= Índice de Masa Corporal y NA= No aplica. Los datos se expresan como media $\pm$ desviación estándar.

9.2 Ruta crítica del tratamiento farmacológico

Durante un periodo de 60 meses que abarcó de febrero del 2002 a enero del 2007 se evaluaron un total de 216 pacientes con TDM de los cuales se excluyeron 185 por tres razones principales. La primera razón fue que los pacientes, no cumplieran con los criterios de inclusión (n=163), en segundo lugar, se encuentran los que se rehusaron a participar en el proyecto (n=12) y por último aquellos pacientes que no aceptaron la prescripción farmacológica, o que contaban con seguridad social o eran foráneos (n=10). A partir de la captación de 31 pacientes, el médico psiquiatra

responsable indicó el tratamiento farmacológico con ISRS, los fármacos prescritos fueron: en la (S0), Fluoxetina (n=19), Paroxetina (n=7) y Sertralina (n=5), para la semana 20, Fluoxetina (n=18), Paroxetina (n=2) y Sertralina (n=4); en la semana 36, Fluoxetina (n=12), Paroxetina (n=3); Sertralina (n=2) y Escitalopram (n=3); y en la semana 52, Fluoxetina (n=8); Paroxetina (n=1) y Sertralina (n=1). Los cambios en la prescripción y pérdidas de pacientes se muestran en la ruta crítica (figura 5).

Ruta crítica de administración de fármacos

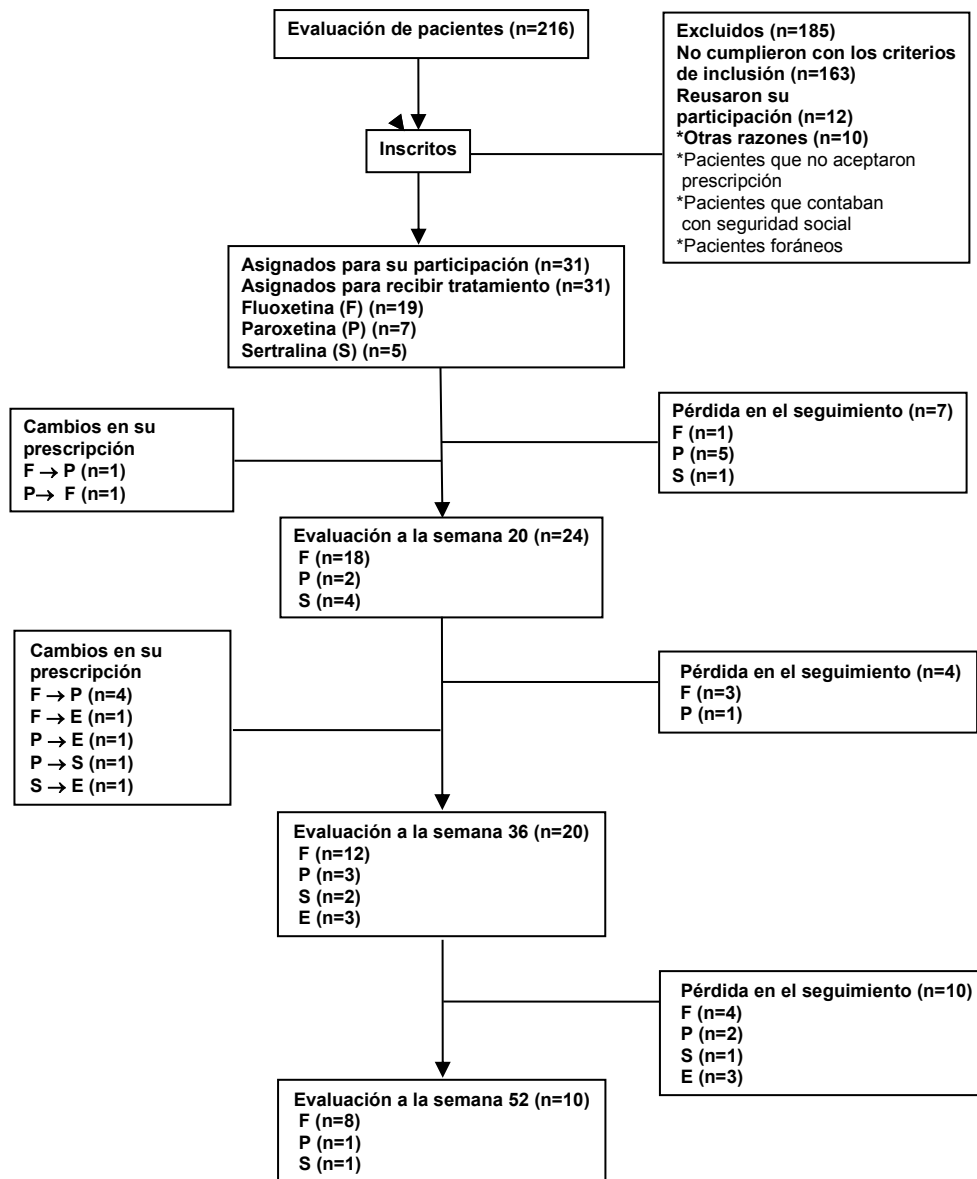


Figura 5. La ruta crítica muestra el desarrollo del tratamiento farmacológico de los pacientes con TDM a lo largo de las 52 semanas con ISRS. En la izquierda se muestran los cambios en la prescripción del fármaco a lo largo del estudio y hacia la derecha se muestra la pérdida de pacientes a lo largo del estudio entre la S0→S20 (n=7), entre la S20→S36 (n=4) y entre la S36→S52 (n=10).

9.3 Evaluaciones clinimétricas

En relación con los parámetros clínicos los valores correspondientes a la escala de HDRS fueron de 20.28 ± 2.07 en la S0 y 2.57 ± 3.8 durante la S20; en este punto se observó la remisión del cuadro depresivo. Con respecto a las S36 y S52 los

valores fueron de 2.84 ± 3.6 y 2.63 ± 3.7 respectivamente, lo que indica una remisión del TDM (figura 6).

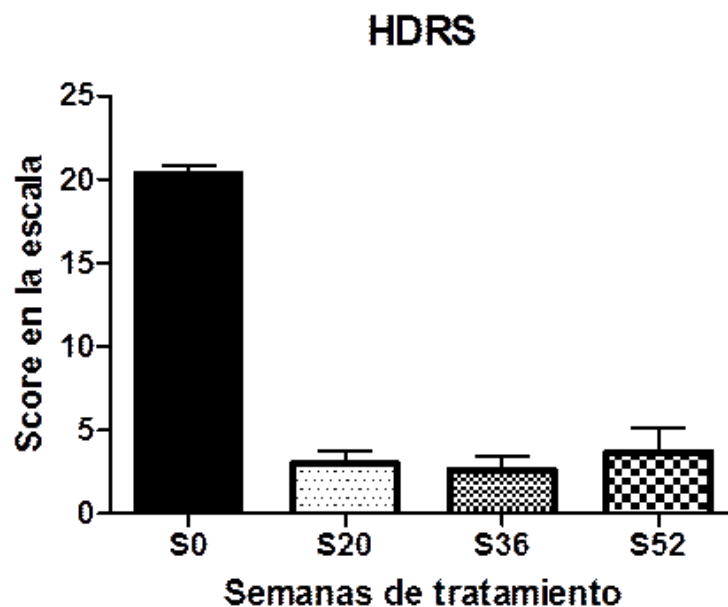


Figura 6. Evaluaciones de la escala de Hamilton (HDRS) aplicadas a lo largo de 52 semanas de tratamiento farmacológico con ISRS en pacientes con TDM, durante la S20 se observa la remisión del cuadro clínico la cual se mantiene hasta la S52.

En el caso de la escala de BDI los valores obtenidos mostraron un comportamiento similar a los obtenidos con la escala de HDRS, por lo tanto, la mejoría clínica se observó en la semana 20 y se mantuvieron durante la semana 36 y la 52 (figura 6). Con respecto a las dos evaluaciones clinimétricas utilizadas, se observó una correlación en la remisión del cuadro depresivo (figura 7).

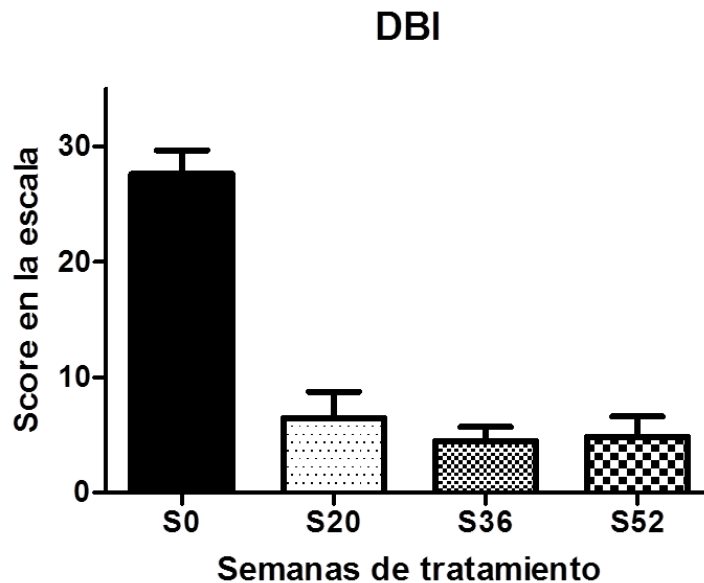


Figura 7. Evaluaciones de la escala de Beck (DBI) aplicada a la población de estudio. El gráfico muestra el promedio de la puntuación obtenida a lo largo de 52 semanas de tratamiento farmacológico con ISRS en pacientes con TDM. Hacia la S20 se observó la remisión del cuadro clínico la cual se mantuvo hasta la semana 52.

9.4 Amplificación del SERT e INF- γ por PCR punto final

Como parte de un primer análisis exploratorio, se amplificaron por RT-PCR punto final los genes SERT e INF- γ de pacientes con TDM a las semanas 0, 20 y 36 de tratamiento farmacológico con ISRS. Los resultados mostraron un incremento en expresión relativa mediante la densidad óptica (D.O) de los amplificados del SERT hacia la semana 20 de tratamiento con ISRS (0.97 ± 0.1) con respecto a la semana 0 (0.167 ± 0.09). Sin embargo, en la semana 36 los valores fueron similares a los observados en la S0 (0.341 ± 0.13). Estos resultados mostraron una diferencia significativa entre la semana 0 vs 20 ($p < 0.01$). Con respecto al INF- γ , no se observó una diferencia significativa entre los grupos analizados (figura 8).

Niveles de expresión del RNAm de SERT e INF- γ

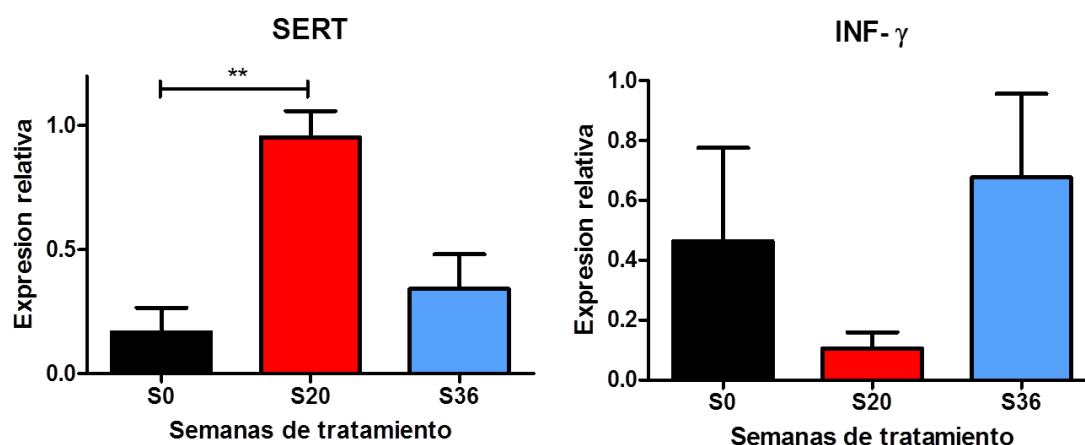


Figura 8. Determinación de la expresión génica por RT-PCR punto final del SERT e INF- γ a lo largo de 36 semanas de tratamiento farmacológico con ISRS, muestra representativa de 5 pacientes. Los productos amplificados corresponden a GAPDH (874 pb), SERT (234 PB) e INF- γ (480 pb). Las muestras se corrieron en geles de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio

9.5 Determinación de la expresión génica por qRT-PCR

Para la determinación de la expresión génica de manera cuantitativa de los genes SERT, 5-HT_{1A}, IFN- γ e IL-2, se corroboró el buen funcionamiento de las sondas TaqMan® mediante geles de agarosa al 2%. Al momento de tener amplificados que correspondieron al peso molecular indicado por el fabricante, se procedió a estandarizar las curvas de calibración para cada uno de los genes. Las curvas de calibración se realizaron de manera descendente, ($10^8, 10^7, 10^6, 10^5, 10^4, 10^3, 10^2$), se consideró como valor adecuado una $r = 0.98$ como valor máximo y para el valor mínimo $r = 0.94$ (Figura 9).

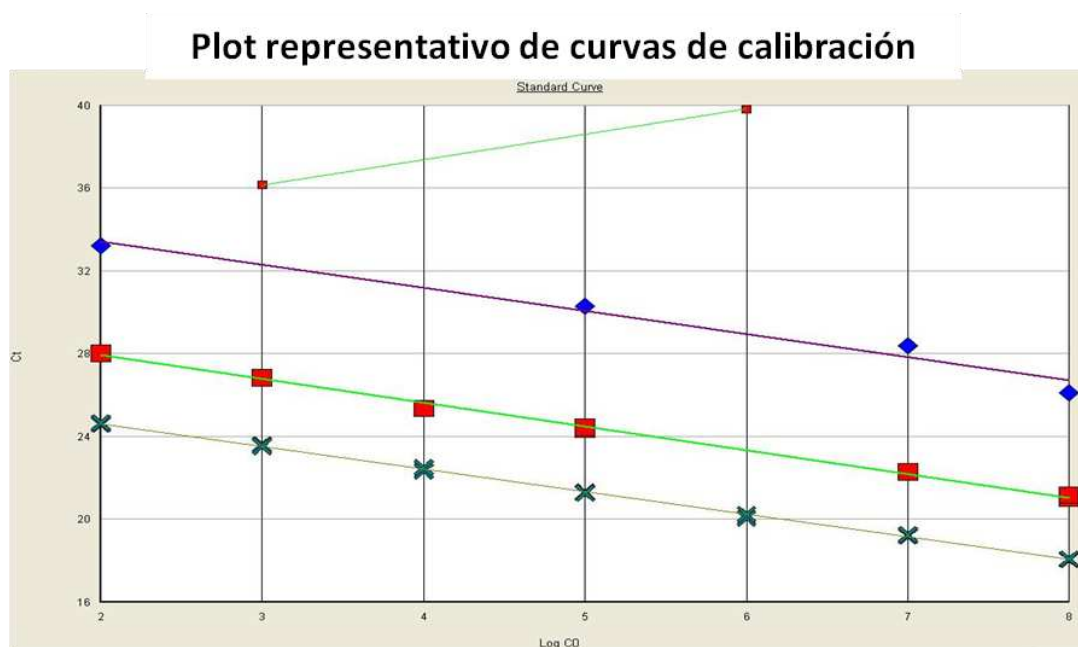


Figura 9. Gráfica representativa de los valores de r para 3 de las curvas utilizadas, correspondientes a los genes SERT, IFN- γ e IL-2. Nótese que la línea recta cruza los valores de las diluciones descendentes.

9.6 Amplificación del SERT

Los niveles de expresión de ARNm de SERT, proveniente de pacientes con TDM tratados con ISRS (figura 10) indicaron que hay un aumento en los niveles de ARNm de los pacientes con TDM a lo largo de las 52 semanas de tratamiento farmacológico (S0: 16.78 ± 4.73 , S20: 9.18 ± 3.15 , S36: 13.17 ± 3.96 y S52: 18.6 ± 1.59), en todos los casos en el grupo de voluntarios sanos la expresión fue menor (4.15 ± 2.37) ($F_{(33,53)}=70,4$ *** $p<0.001$). En relación con las variaciones asociadas al tratamiento farmacológico se observó una disminución en los valores de ARNm hacia la S20 del tratamiento con ISRS (9.18 ± 3.15) con respecto a los pacientes de la S0 (16.78 ± 4.73), en donde el valor de p fué <0.001 (***). Con respecto a la S36 los valores mostraron un incremento (13.17 ± 3.96) lo que condujo a la diferencia de (* $p<0.01$). Por último, los valores de la S52 (18.6 ± 1.59) mostraron una similitud

con los observado en la S0 (16.78 ± 4.73) y no se muestra una diferencia significativa. Con base en los resultados, inferimos que durante la S20 de tratamiento farmacológico se obtuvo una mejoría clínica, sin embargo, los resultados no arrojan lo mismo para las S36 y S52, esto es debido a que la clinimetría se mantiene por debajo de un score de 7 para el caso de HDRS, y de 9 en el caso de DBI.

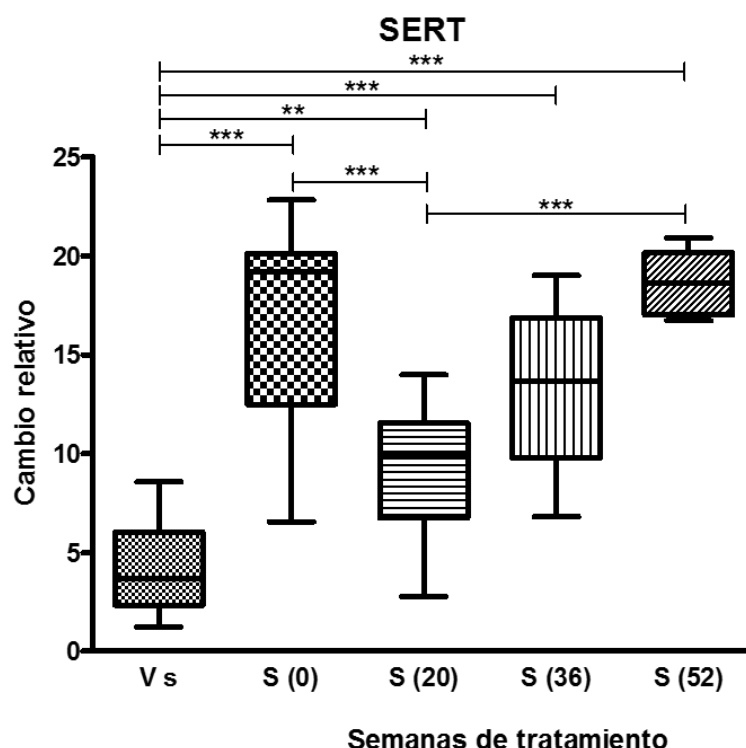


Figura 10. Niveles relativos de expresión de ARNm de SERT en pacientes con TDM a lo largo de 52 semanas de tratamiento farmacológico con ISRS. Los datos se muestran como cambios en la $2^{-\Delta\Delta C_T}$ del ARNm del SERT. Los valores fueron de ($p < 0.001^{***}$) y ($p < 0.01^{**}$) Las determinaciones se realizaron por triplicado.

9.7 Amplificación de 5-HT_{1A}

En el caso del receptor 5-HT_{1A} los valores correspondientes a los voluntarios sanos fueron de 3.2 ± 2.38 y de pacientes de la S0 (2.32 ± 2.77) no mostrando diferencias entre ellos. Sin embargo, hacia la S36 y S52 (12.64 ± 5.82) y (8.98 ± 4.75)

respectivamente se observó una diferencia con respecto al grupo de voluntarios sanos ($F_{(13.1)}=78,4$ *** $p<0.001$). El grupo de pacientes no mostró diferencias entre la S0 y S20. Sin embargo, la S36 y S52 se observó un incremento en los niveles de expresión con respecto a la S0 con una diferencia significativa de (** $p<0.001$) (figura 11). Los valores del ARNm del receptor 5-HT_{1A} no tuvieron una correlación con los valores cronométricos de las escalas HDRS y DBI.

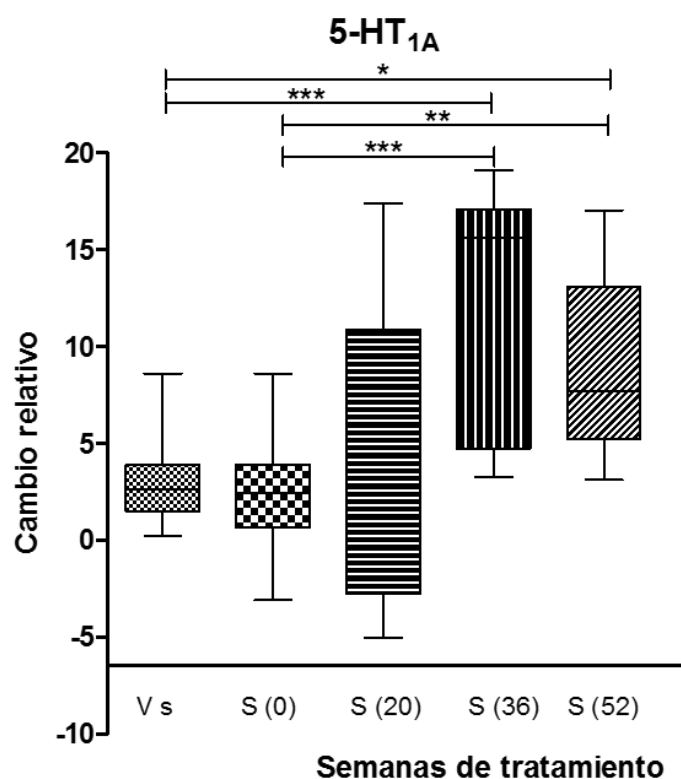


Figura 11. Niveles relativos de expresión de ARNm de 5-HT_{1A} pacientes con TDM a lo largo de 52 semanas de tratamiento farmacológico con ISRS. Los datos se muestran como cambios en la $2^{-\Delta\Delta C_T}$ del ARNm del receptor 5-HT_{1A}. Los valores fueron de ($p < 0.001^{***}$), ($p < 0.01^{**}$) y ($p < 0.05^*$). Las determinaciones se realizaron por triplicado.

9.8 Amplificación de p11

Los valores del ARNm de la proteína p11 en los voluntarios sanos fueron de (7.38 ± 1.97) menores que los correspondientes a pacientes en la S0 (10.59 ± 1.57), esta

diferencia entre el grupo de voluntarios sanos y pacientes de la S36 y S52 se mantuvo ($F_{(11.5)}=83,4^{***}p0.001$). En el caso de los pacientes tratados farmacológicamente se identificó una posible relación por el consumo de ISRS, esto es debido a que los valores de expresión del ARNm de p11 disminuyeron después de la S20 de tratamiento farmacológico (7.99 ± 2.77) mostrando una diferencia significativa de ($^{***}p<0.001$) con respecto a la S0 (10.59 ± 1.57). Aunque este comportamiento no se mantuvo debido a que la S36 (10.14 ± 1.51) y S52 (10.47 ± 1.33) del tratamiento mostraron valores similares a los de la S0 (10.59 ± 1.57). Estos resultados se correlacionaron con la S20 del tratamiento farmacológico y los valores de la clinimetría (figura 12).

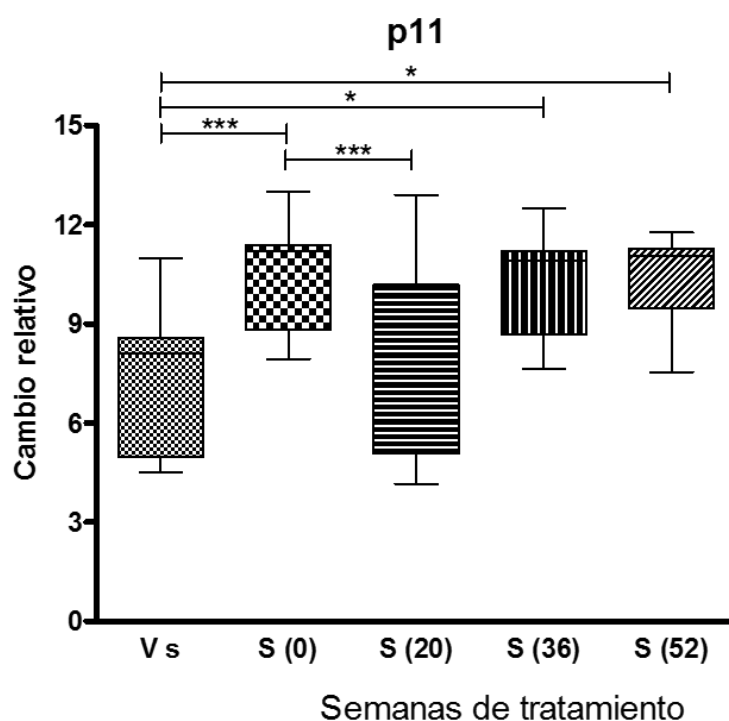


Figura 12. Niveles relativos de expresión de ARNm de p11 en pacientes con TDM a lo largo de 52 semanas de tratamiento farmacológico con ISRS. Los datos se muestran como cambios en la $2^{-\Delta\Delta C_T}$ del ARNm de la proteína p11. Los valores fueron de ($p < 0.001^{***}$) y ($p < 0.05^*$). Las determinaciones se realizaron por triplicado.

9.9 Amplificación de IFN- γ

Con respecto a los niveles de expresión del IFN- γ se observó que los voluntarios sanos mostraron valores (9.01 ± 2.35) por debajo del grupo de pacientes S0 (13.9 ± 2.11), en relación con el tratamiento farmacológico. Esta diferencia con respecto al grupo de voluntarios sanos continuó hacia la S20, (13.15 ± 2.64), S36 (12.01 ± 2.1) y S52 (14.43 ± 3.39) ($F_{(11.85)}=75,4$ *** $p<0.001$). Para el caso de los pacientes no se produjo una diferencia estadísticamente significativa en la expresión del IFN- γ a lo largo del tratamiento farmacológico (figura13).

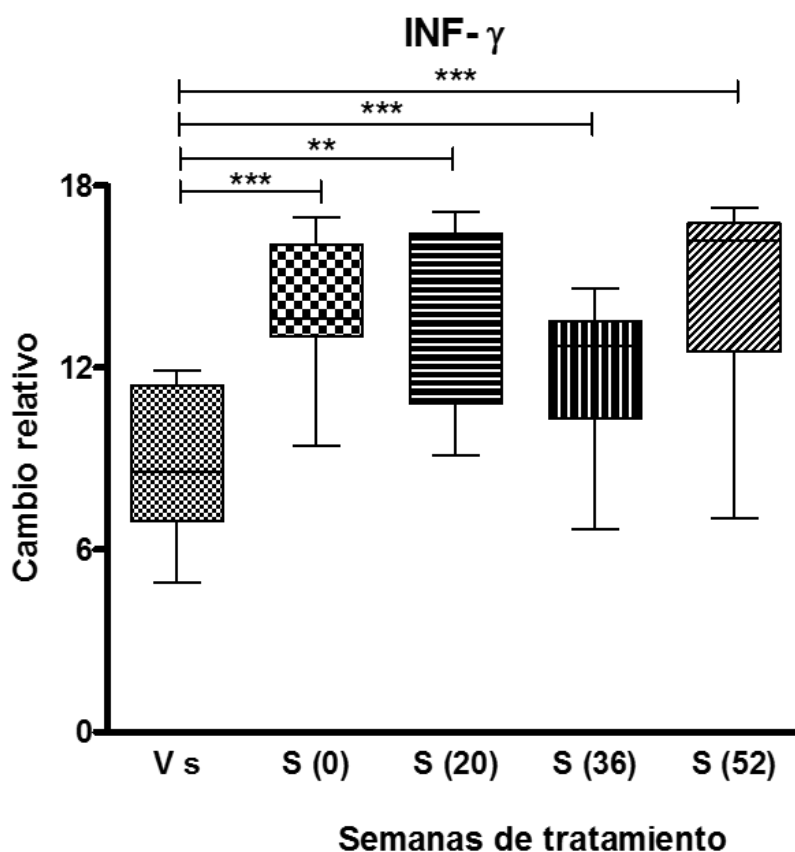


Figura 13. Niveles relativos de expresión de ARNm de IFN- γ en pacientes con TDM a lo largo de 52 semanas de tratamiento farmacológico con ISRS. Los datos se muestran como cambios en la $2^{-\Delta\Delta C_T}$ del ARNm del IFN- γ . Los valores fueron de ($p < 0.001$ ***) y ($p < 0.01$ **). Las determinaciones se realizaron por triplicado.

9.10 Amplificación de IL-2

Por último, los valores correspondientes a la IL-2 mostraron una diferencia significativa entre el grupo de voluntarios sanos (8.25 ± 2.09) y el grupo de pacientes S0 (13.47 ± 2.18) ($p < 0.001^{***}$). En el caso del tratamiento farmacológico los valores correspondientes a la S20, (12.62 ± 2.17), S36 (11.62 ± 1.67) y S52 (15.54 ± 1.9) en comparación con los voluntarios sanos se conservó una diferencia significativa ($F_{(26.72)}=78,4$ $^{***}p0.001$). Sin embargo, para el tratamiento farmacológico no se observaron diferencias entre los grupos (figura14).

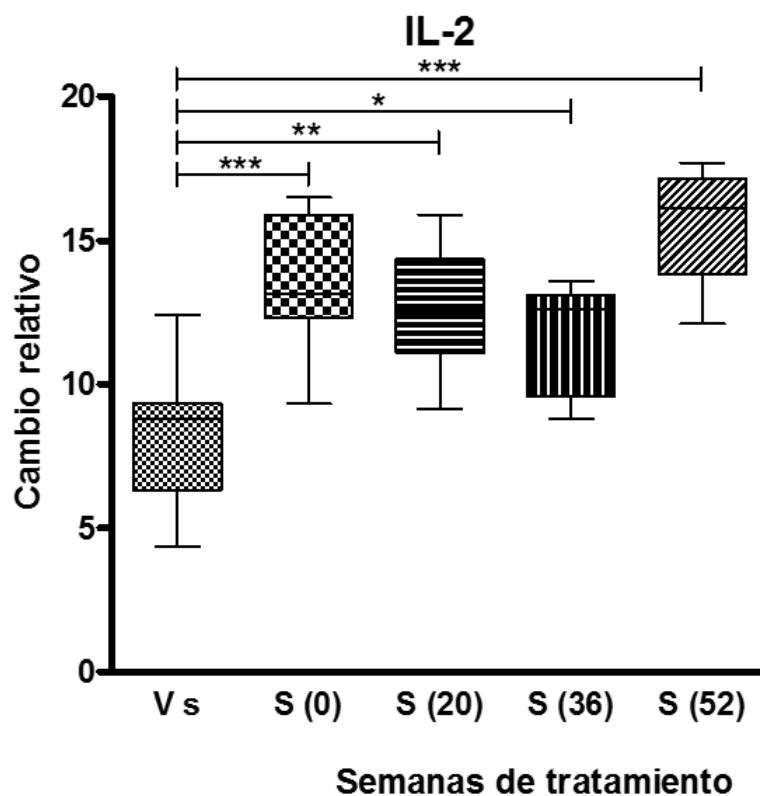


Figura 14. Niveles relativos de expresión de ARNm de IL-2 en pacientes con TDM a lo largo de 52 semanas de tratamiento farmacológico con ISRS. Los datos se muestran como cambios en la $2^{-\Delta\Delta C_T}$ del ARNm de la IL-2. Los valores fueron de ($p < 0.001^{***}$) y ($p < 0.01^{**}$). Las determinaciones se realizaron por triplicado.

9.11 Correlación de Pearson

Para establecer si existía una correlación entre los valores de expresión del SERT, 5-HT_{1A}, p11, IFN- γ e IL-2 y los valores clinimétricos de la escala de Hamilton y Beck, a lo largo del tratamiento farmacológico se realizó un análisis de coeficiente de correlación de Pearson. Posteriormente se realizó un análisis de correlación utilizando los valores de la escala de Hamilton de las semanas 0, 20, 36 y 52 y con tratamiento farmacológico (Tabla 5). Los valores que mostraron correlación positiva fueron los valores de Hamilton de las S0, 20, 30 y 52 con el SERT. Para el caso del IFN- γ los valores que mostraron una correlación fueron la S0 y S20. Con respecto a la escala de Beck los resultados fueron hacia la S0,20,36 y 52, para el SERT y para la S0, 20 y 36 en el caso del IFN- γ (Tabla 6). Por otra parte, la expresión de 5-HT_{1A}, la p11 y la IL-2 no correlacionaron una correlación a lo largo del tratamiento farmacológico.

Tabla 5. Correlación entre valores de Hamilton y niveles de expresión.

Semanas	Genes				
	SERT	5-HT _{1A}	p11	IFN- γ	IL-2
Hamilton S0	0.88 *	0.01	0.01	0.92 *	0.44
Hamilton S20	0.85 *	0.08	0.58	0.92 *	0.14
Hamilton S36	0.92 *	0.39	0.01	0.77	0.26
Hamilton S52	0.93 *	0.5	0.2	0.74	0.11

En la tabla se muestran los valores correspondientes al coeficiente de correlación entre las semanas del tratamiento y los niveles de expresión. Los resultados que mostraron una correlación positiva se marcan con (*).

Tabla 6. Correlación entre valores de Beck y niveles de expresión.

Semanas	Genes				
	SERT	5-HT _{1A}	p11	IFN- γ	IL-2
Beck S0	0.9 *	0.01	0.21	0.89 *	0.43
Beck S20	0.92 *	0.2	0.46	0.87 *	0.07
Beck S36	0.95 *	0.42	0.01	0.88 *	0.12
Beck S52	0.85 *	0.35	0.27	0.79	0.11

En la tabla se muestran los valores correspondientes al coeficiente de correlación entre las semanas del tratamiento y los niveles de expresión. Los resultados que mostraron una correlación positiva se marcan con (*).

10. Discusión

Durante las últimas décadas, diversos estudios han demostrado la participación e importancia de las INIE en padecimientos psiquiátricos tales como el trastorno bipolar, la esquizofrenia y TDM. En el caso de las alteraciones de las INIE en el TDM se ven reflejadas primordialmente en los niveles de cortisol, citocinas y de poblaciones celulares (Arreola et al., 2015a; Dowlati et al., 2010b; Herbert, 2013; Keller et al., 2017; Pavón et al., 2006; Ratnayake et al., 2013). Estos pacientes se caracterizan por presentar cambios en su estado de ánimo, prevaleciendo una sensación profunda y continua de tristeza. El uso de escalas clinimétricas como el Hamilton y Escala de Depresión de Beck son herramientas fundamentales para el diagnóstico, clasificación de la enfermedad y como evaluaciones directas de la mejoría clínica asociada al tratamiento. Numerosos estudios clínicos han demostrado que el tratamiento farmacológico con ISRS en estos pacientes induce una mejoría clínica durante las primeras 4 a 8 semanas de su inicio (Maes, 1993; Schmidt et al., 2016; Varigonda et al., 2015). Nosotros evaluamos a 31 pacientes tratados farmacológicamente por 52 semanas con ISRS. En estos pacientes la expresión de los genes para el SERT, 5-HT_{1A}, p11, IFN- γ e IL-2 fue evaluada previo al inicio del tratamiento farmacológico (S0) y en las semanas 20, 30 y 52. Hacia la S0 los valores en las escalas de HDRS y BDI mostraron el puntaje más alto, lo que muestra que se encontraban en un episodio depresivo moderado. Con respecto al inicio del tratamiento farmacológico y la mejoría clínica, se observó que en la S20 los valores de ambas escalas reflejan una presencia mínima o ausencia de síntomas depresivos, la cual se mantuvo constante hasta la S52 (Jurado et al., 1998; Ramos

Brieva, 1986). Estos resultados concuerdan con la eficiencia de los ISRS y la remisión de los parámetros clínicos durante la etapa de continuación, y confirman su uso hasta la fase de mantenimiento con la finalidad de evitar episodios de recaída o recurrencia (Hirschfeld, 2001; Kupfer DJ, 1991; Serretti et al., 2004). Los ajustes en la prescripción de medicamentos y su dosis fueron supervisados e indicados por el médico tratante en beneficio del paciente y atendiendo a efectos secundarios tales como; mareos, vómito, dolor de cabeza, insomnio y disfunción sexual (Cartwright et al., 2016).

Los componentes del sistema serotoninérgico se encuentran ampliamente distribuidos en el SNC y han sido relacionados con trastornos de la conducta. Desde la década de los 70s, hasta el momento se han descrito 7 tipos de receptores y un transportador. La descripción del sistema serotoninérgico en tejidos periféricos ha sido fundamental para explorar y entender su papel en múltiples padecimientos psiquiátricos como el TDM (Arreola et al., 2015b; Herr et al., 2017). Las células del sistema inmunológico cuentan con toda la maquinaria necesaria para responder a estímulos mediados por diferentes neurotransmisores, y estas se reflejan en cambios a nivel de expresión y secreción de moléculas como citocinas (Arreola et al., 2016, 2015b).

En relación con los niveles de expresión de SERT y el TDM, nuestros resultados muestran una diferencia significativa entre el grupo de voluntarios sanos y los observados antes del tratamiento ($p < 0.001$), en este sentido, nuestros resultados son concordantes con los reportados por Iga *et al.* y Tsao *et al.* En ambos trabajos, los autores demostraron un incremento en los niveles de ARNm de SERT en

pacientes con TDM no tratados (Iga et al., 2005; Tsao et al., 2006). Esta diferencia en la expresión génica se pueden relacionar con la presencia del polimorfismo en el gen de SERT (5-HTTLPR), así también, como con un remodelamiento epigenético en sitios CpG de la región promotora del gen SERT (Alexander et al., 2014; Battersby et al., 1996; Heils et al., 1996, 1996; Kang et al., 2013; Kim et al., 2013; Ogilvie et al., 1996). En este sentido y con respecto al tratamiento farmacológico se observó que la S20 fue la única en donde se presentó una disminución significativa en los valores del ARNm de SERT que se puede relacionar con la mejoría clínica que presentaron los pacientes en esa semana del tratamiento, en concordancia con el efecto de los ISRS sobre los niveles de expresión de SERT que reportaron otros grupos, este resultado se puede asociar con mantener niveles basales de 5-HT en el espacio presináptico (Iga et al., 2005; Jia et al., 2016; Tsao et al., 2006). A la S36 y 52 del tratamiento los niveles de expresión de SERT mostraron una tendencia a incrementarse, llegándose a presentar valores similares a los observados en la S0, lo cual pueden deberse a una hipometilación en alguna de las regiones promotoras o de regulación génica que se asocian al SERT. Este evento ha sido propuesto como un mecanismo que pueda explicar las variaciones entre los niveles de expresión y las posibles recaídas o recidivas que se presentan en pacientes con TDM (Domschke et al., 2014; Klengel et al., 2014; Menke, 2013; Menke and Binder, 2014).

El receptor 5-HT_{1A} es ampliamente relacionado con el mecanismo de acción de los antidepresivos, ya que incrementa la conductancia de potasio e hiperpolariza la membrana celular reduciendo la velocidad de liberación de las neuronas

serotoninérgicas y piramidales de la corteza e hipocampo (Kaufman et al., 2016; Savitz et al., 2009; Sprouse and Aghajanian, 1987). De igual manera, en el caso del SERT, los linfocitos T cuentan con la presencia del receptor 5-HT_{1A} sobre su superficie membranal (Arreola et al., 2015a). En lo referente a los niveles de expresión del 5-HT_{1A} a lo largo del tratamiento farmacológico nuestros resultados no muestran diferencias entre el grupo de voluntarios y de los pacientes de la S0 y S20. Para las S36 y S52 del tratamiento farmacológico se observó una diferencia significativa en los niveles de expresión del 5-HT_{1A} respecto al grupo de voluntarios sanos y a la S0, lo cual se puede correlacionar con el incremento en la neurotransmisión de la 5-HT durante el tratamiento crónico con ISRS (Haddjeri et al., 1998). Un mecanismo que ha sido descrito en el núcleo del rafe y que incrementa la liberación de 5-HT al espacio presináptico es la desensibilización de los receptores 5-HT_{1A}, este proceso parece revertir la retroalimentación negativa que se observa durante el consumo de antidepresivos (Ashby Jr. et al., 1994; Casanovas et al., 2000; Haddjeri et al., 1998). Es probable que esta retroalimentación negativa se asocie con el incremento en los niveles de expresión observados hacia el final del tratamiento farmacológico, este mecanismo se relaciona a que la expresión de SERT y sus receptores en las PBMC muestren diferencia con respecto a la expresión de receptores 5-HT_{1A} presinápticos y postsinápticos (Albert, 2012; Albert et al., 2011; Celada et al., 2004; Savitz et al., 2009).

La proteína p11 es miembro de la familia S100, que se encuentran como homo y heterodímeros, formando un complejo con Anexina 2. Este complejo heterotetramero interactúa con canales de calcio (Ca⁺) y potasio (K⁺), se une de

manera selectiva a receptores de 5-HT, y su papel ha sido relacionado con el TDM y en pacientes con intento suicida (Svenningsson et al., 2013). La expresión de p11 se ha localizado en regiones que han sido ampliamente relacionadas con el TDM, por ejemplo, en el núcleo accumbens, la corteza frontal y el hipocampo (Oh et al., 2013). Nosotros observamos un incremento significativo en la expresión de p11 en el grupo de pacientes a la S0; dicho incremento es concordante con lo reportado por Zhang et al y Ping-Su et al, quienes reportan un incremento en los niveles de ARNm de la p11 en PBMC de pacientes con TDM (Su et al., 2009; Zhang et al., 2011). El incremento en los niveles de expresión periférica de p11 se puede correlacionar con lo observado en el SNC (Seo et al., 2018). En el grupo de pacientes fue hacia la S20 que se observó una disminución significativa en la expresión de p11, con respecto a la S0; esta disminución en la expresión se acompañó de una disminución en los valores de las escalas clinimétricas y se relacionó con la eficacia asociada a los ISRS (Svenningsson et al., 2013). Sin embargo, hacia la S36 y S52 los valores de expresión de p11 volvieron a mostrar los valores observados en la S0. Estos resultados refuerzan la propuesta que p11 puede ser un biomarcador de estado en pacientes con TDM, especialmente en aquellos con ideación e intento suicida (Solomon H. Snyder, 2011; Su et al., 2009; Svenningsson et al., 2013; Zhang et al., 2011).

Por último, cuando evaluamos la expresión de las citocinas IFN- γ e IL-2, cuya asociación con el TDM ha sido ampliamente estudiada, (Dowlati et al., 2010b; Köhler et al., 2017; Miller et al., 2009; Pavón et al., 2006; Ratnayake et al., 2013; Schiepers et al., 2005), nuestros resultados mostraron una diferencia significativa en la

expresión del IFN- γ entre el grupo de voluntarios sanos y pacientes de la S0. Este incremento en el grupo de pacientes es concordante con lo reportado por Tsao en un grupo de pacientes con TDM (Tsao et al., 2006). El papel del IFN- γ en el TDM se relaciona con la activación de la IDO ya que induciendo el catabolismo del Trp e inhibe la síntesis de 5-HT favoreciendo así un estado depresivo (Arreola et al., 2015b; Hocaoglu et al., 2012; Myint et al., 2013). Con respecto al tratamiento farmacológico y los niveles de expresión del IFN- γ no se observó una diferencia significativa a lo largo del tratamiento, este hecho se relaciona con el perfil inflamatorio de bajo grado que mantienen estos pacientes aún con el tratamiento con ISRS (Hernández et al., 2008)

Los valores en los niveles de expresión de IL-2 mostraron un incremento en el grupo correspondiente a pacientes, siendo significativo con respecto al grupo de voluntarios sanos. Este incremento en los niveles de IL-2 de los pacientes es concordante con lo observado en adolescentes y adultos jóvenes con TDM (Henje Blom et al., 2012; Jozuka et al., 2003; Pallavi et al., 2015; Simon et al., 2008; Sutcgil et al., 2007). Aunque de manera paralela también existen reportes que el uso crónico de ISRS tiene efectos sobre la concentración de IL-2 en suero (Hernández et al., 2008), en nuestros pacientes los niveles de RNAm de IL-2 no mostraron diferencias significativas entre las S20, S36 y S52. Aunque se tienen reportes de que la terapia con IL-2 puede inducir un TDM aún se sabe poco sobre los mecanismos moleculares que desencadenan este trastorno (Capuron et al., 2002; Loftis et al., 2010).

Teniendo en cuenta que todos los pacientes respondieron al tratamiento farmacológico y que este hecho correlaciona positivamente con el uso de fármacos y la clinimetría (An et al., 2017; Hunter et al., 2011). En contraste con lo anterior este es el primer trabajo en relacionar los niveles de expresión de SERT y del IFN- γ con la clinimetría a lo largo de 52 semanas de tratamiento farmacológico.

11. Conclusión

El TDM es una patología incapacitante de la que no se conoce aún la etiología exacta, y, aunque existe una gran variedad de fármacos con efectos antidepresivos, un grupo considerable de los pacientes presenta recaídas, es por ello que, la búsqueda de biomarcadores que indiquen el estado general del individuo y su respuesta a los fármacos es de gran utilidad para el médico tratante y la recuperación clínica del paciente. Sin embargo, hasta el momento no se cuenta con un marcador de estado que sirva como un predictor biológico durante el tratamiento farmacológico de estos pacientes, es por lo que el presente trabajo exploró los niveles de expresión de tres componentes del sistema serotoninérgico (SERT, 5-HT_{1A}, p11) y de las citocinas (IFN- γ e IL-2) a lo largo del tratamiento farmacológico con ISRS. Los resultados obtenidos mostraron que el incremento en los niveles de expresión de SERT y p11 pueden servir como candidatos para marcadores de estado en pacientes con TDM y voluntarios sanos.

En el caso de los niveles de expresión se encontró que la semana 20 es el tiempo adecuado para el uso de SERT y p11 como marcadores de mejoría clínica asociada al consumo de ISRS.

12. Bibliografía

- Ahern, G.P., 2011. 5-HT and the immune system. *Curr. Opin. Pharmacol.* <https://doi.org/10.1016/j.coph.2011.02.004>
- Albert, P.R., 2012. Transcriptional regulation of the 5-HT_{1A} receptor: implications for mental illness. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0376>
- Albert, P.R., Le François, B., Millar, A.M., 2011. Transcriptional dysregulation of 5-HT_{1A} autoreceptors in mental illness. *Mol. Brain.* <https://doi.org/10.1186/1756-6606-4-21>
- Alexander, N., Wankerl, M., Hennig, J., Miller, R., Zänkert, S., Steudte-Schmiedgen, S., Stalder, T., Kirschbaum, C., 2014. DNA methylation profiles within the serotonin transporter gene moderate the association of 5-HTTLPR and cortisol stress reactivity. *Transl. Psychiatry.* <https://doi.org/10.1038/tp.2014.88>
- American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5)*. Diagnostic Stat. Man. Ment. Disord. 4th Ed. TR. 280. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>
- An, J., Wang, L., Li, K., Zeng, Y., Su, Y., Jin, Z., Yu, X., Si, T., 2017. Differential effects of antidepressant treatment on long-range and short-range functional connectivity strength in patients with major depressive disorder. *Sci. Rep.* <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10575-9>
- Anguelova, M., Benkelfat, C., Turecki, G., 2003. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective disorders. *Mol. Psychiatry* 8, 574–591. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001328>
- Arredondo, A., Díaz-Castro, L., Cabello-Rangel, H., Arredondo, P., Recaman, A.L., Arredondo, A., Díaz-Castro, L., Cabello-Rangel, H., Arredondo, P., Recaman, A.L., 2018. Análisis de costos de atención médica para esquizofrenia y depresión en México para el periodo 2005-2013. *Cad. Saude Publica* 34. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00165816>
- Arreola, R., Alvarez-Herrera, S., Pírez-Sánchez, G., Becerril-Villanueva, E., Cruz-Fuentes, C., Flores-Gutierrez, E.O., García-Alvarez, M.E., De La Cruz-Aguilera, D.L., Medina-Rivero, E., Hurtado-Alvarado, G., Quintero-Fabíán, S., Pavón, L., 2016. Immunomodulatory Effects Mediated by Dopamine. *J. Immunol. Res.* <https://doi.org/10.1155/2016/3160486>
- Arreola, R., Becerril-Villanueva, E., Cruz-Fuentes, C., Velasco-Velázquez, M.A., Garcés-Alvarez, M.E., Hurtado-Alvarado, G., Quintero-Fabian, S., Pavon, L., 2015a. Immunomodulatory effects mediated by serotonin. *J. Immunol. Res.*

<https://doi.org/10.1155/2015/354957>

- Arreola, R., Becerril-Villanueva, E., Cruz-Fuentes, C., Velasco-Velázquez, M.A., Garces-Alvarez, M.E., Hurtado-Alvarado, G., Quintero-Fabian, S., Pavon, L., 2015b. Immunomodulatory effects mediated by serotonin. *J. Immunol. Res.* <https://doi.org/10.1155/2015/354957>
- Ashby Jr., C.R., Edwards, E., Wang, R.Y., 1994. Electrophysiological evidence for a functional interaction between 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in the rat medial prefrontal cortex: an iontophoretic study. *Synapse*. <https://doi.org/10.1002/syn.890170306>
- Badawy, A.A.B., 2013. Tryptophan: The key to boosting brain serotonin synthesis in depressive illness. *J. Psychopharmacol.* <https://doi.org/10.1177/0269881113499209>
- Barbanti, P., Fabbrini, G., Ricci, A., Cerbo, R., Bronzetti, E., Caronti, B., Calderaro, C., Felici, L., Stocchi, F., Meco, G., Amenta, F., Lenzi, G.L., 1999. Increased expression of dopamine receptors on lymphocytes in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(199909\)14:5<764::AID-MDS1008>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1531-8257(199909)14:5<764::AID-MDS1008>3.0.CO;2-W)
- Battersby, S., Ogilvie, A.D., Smith, C.A., Blackwood, D.H., Muir, W.J., Quinn, J.P., Fink, G., Goodwin, G.M., Hammar, A.J., 1996. Structure of a variable number tandem repeat of the serotonin transporter gene and association with affective disorder. *Psychiatr Genet* 6, 177–181.
- Beck, A.T., Steer, R.A., Carbin, M.G., 1988. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin. Psychol. Rev.* 8, 77–100. [https://doi.org/10.1016/0272-7358\(88\)90050-5](https://doi.org/10.1016/0272-7358(88)90050-5)
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J., 1961. An Inventory for Measuring Depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 4, 561–571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
- Belkacemi, L., Darmani, N.A., 2020. Dopamine receptors in emesis: Molecular mechanisms and potential therapeutic function. *Pharmacol. Res.* 161, 105124. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2020.105124>
- Benjet, C., Borges, G., Medina-Mora, M.E., Zambrano, J., Aguilar-Gaxiola, S., 2009. Youth mental health in a populous city of the developing world: Results from the Mexican adolescent mental health survey. *J. Child Psychol. Psychiatry Allied Discip.* 50, 386–395. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2008.01962.x>
- Berridge, K.C., Kringelbach, M.L., 2015. Pleasure Systems in the Brain. *Neuron*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.02.018>
- Bortolato, B., Carvalho, A.F., Soczynska, J.K., Perini, G.I., McIntyre, R.S., 2015. The Involvement of TNF- α in Cognitive Dysfunction Associated with Major

- Depressive Disorder: An Opportunity for Domain Specific Treatments. *Curr. Neuropharmacol.* <https://doi.org/10.2174/1570159X13666150630171433>
- Brodde, O.E., 1990. 5-Hydroxytryptamine-receptor subtypes. *Clin Physiol Biochem* 8 Suppl 3, 19–27.
- Bunney, W.E., Davis, J.M., 1965. Norepinephrine in Depressive Reactions. *Arch. Gen. Psychiatry* 13, 483. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1965.01730060001001>
- Buttarelli, F.R., Fanciulli, A., Pellicano, C., Pontieri, F.E., 2011. The dopaminergic system in peripheral blood lymphocytes: from physiology to pharmacology and potential applications to neuropsychiatric disorders. *Curr. Neuropharmacol.* <https://doi.org/10.2174/157015911795596612>
- Cannon, W.B., 1929a. ORGANIZATION FOR PHYSIOLOGICAL HOMEOSTASIS. *Physiol. Rev.* 9, 399–431. <https://doi.org/10.1152/physrev.1929.9.3.399>
- Cannon, W.B., 1929b. Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage. *South. Med. J.* 22, 870. <https://doi.org/10.1097/00007611-192909000-00037>
- Capuron, L., Hauser, P., Hinze-Selch, D., Miller, A.H., Neveu, P.J., 2002. Treatment of cytokine-induced depression. *Brain. Behav. Immun.* [https://doi.org/10.1016/S0889-1591\(02\)00007-7](https://doi.org/10.1016/S0889-1591(02)00007-7)
- Cartwright, C., Gibson, K., Read, J., Cowan, O., Dehar, T., 2016. Long-term antidepressant use: Patient perspectives of benefits and adverse effects. *Patient Prefer. Adherence.* <https://doi.org/10.2147/PPA.S110632>
- Casanovas, J.M., Berton, O., Celada, P., Artigas, F., 2000. In vivo actions of the selective 5-HT(1A) receptor agonist BAY x 3702 on serotonergic cell firing and release. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* <https://doi.org/10.1007/s002100000291>
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H.L., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., Poulton, R., 2003. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* (80-.). 301, 386–389. <https://doi.org/10.1126/science.1083968>
- CE, C., RM, P., JB, C., al, et, 1959. A controlled study of efficacy of iproniazid in treatment of depression. *AMA. Arch. Gen. Psychiatry* 1, 513–518.
- Celada, P., Puig, M.V., Amargós-Bosch, M., Adell, A., Artigas, F., 2004. The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression, in: *Journal of Psychiatry and Neuroscience.* <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.08.021>. Secreted
- Charnay, Y., Léger, L., 2010. Brain serotonergic circuitries. *Dialogues Clin. Neurosci.* 12, 471–87.

- Clark, I.A., Alleva, L.M., Vissel, B., 2010. The roles of TNF in brain dysfunction and disease. *Pharmacol. Ther.* <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.08.007>
- Corruble, E., Hardy, P., 2005. Why the Hamilton Depression Rating Scale endures. *Am. J. Psychiatry* 162, 2394.
- Coyle, J.T., Duman, R.S., 2003. Finding the intracellular signaling pathways affected by mood disorder treatments. *Neuron*. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00195-8](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00195-8)
- Dale, E., Bang-Andersen, B., Sánchez, C., 2015. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. *Biochem. Pharmacol.* <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.03.011>
- Daniele, A., Divella, R., Paradiso, A., Mattioli, V., Romito, F., Giotta, F., Casamassima, P., Quaranta, M., 2011. Serotonin transporter polymorphism in Major Depressive Disorder (MDD), psychiatric disorders, and in MDD in response to stressful life events: Causes and treatment with antidepressant. In *Vivo* (Brooklyn).
- Delgado, P.L., 2000. Depression: The case for a monoamine deficiency, in: *Journal of Clinical Psychiatry*. pp. 7–11.
- Depression, H., Scale, R., 1960. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.103382.oped>
- Deshauer, D., Moher, D., Fergusson, D., Moher, E., Sampson, M., Grimshaw, J., 2008. Selective serotonin reuptake inhibitors for unipolar depression: a systematic review of classic long-term randomized controlled trials. *CMAJ* 178, 1293–301. <https://doi.org/10.1503/cmaj.071068>
- Domino, E.F., 1999. History of modern psychopharmacology: A personal view with an emphasis on antidepressants. *Psychosom. Med.* 61, 591–598. <https://doi.org/10.1097/00006842-199909000-00002>
- Domschke, K., Tidow, N., Schwarte, K., Deckert, J., Lesch, K.P., Arolt, V., Zwanzger, P., Baune, B.T., 2014. Serotonin transporter gene hypomethylation predicts impaired antidepressant treatment response. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* <https://doi.org/10.1017/S146114571400039X>
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E.K., Lanctôt, K.L., 2010a. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol. Psychiatry* 67, 446–457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E.K., Lanctôt, K.L., 2010b. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
- Dunlop, B.W., Nemeroff, C.B., 2007. The role of dopamine in the pathophysiology

- of depression. *Arch. Gen. Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.3.327>
- El Mansari, M., Guiard, B.P., Chernoloz, O., Ghanbari, R., Katz, N., Blier, P., 2010. Relevance of norepinephrine-dopamine interactions in the treatment of major depressive disorder. *CNS Neurosci. Ther.* <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00146.x>
- Erta, M., Quintana, A., Hidalgo, J., 2012. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int. J. Biol. Sci.* <https://doi.org/10.7150/ijbs.4679>
- Fangmann, P., Assion, H.J., Juckel, G., González, C.Á., López-Muñoz, F., 2008. Half a century of antidepressant drugs: On the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics, and tetracyclics. Part II: Tricyclics and tetracyclics. *J. Clin. Psychopharmacol.* 28, 1–4.
<https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e3181627b60>
- Faraj, B.A., Olkowski, Z.L., Jackson, R.T., 1994. Expression of a high-affinity serotonin transporter in human lymphocytes. *Int. J. Immunopharmacol.* 16, 561–567. [https://doi.org/10.1016/0192-0561\(94\)90107-4](https://doi.org/10.1016/0192-0561(94)90107-4)
- Farooq RK, Asghar K, Kanwal S, Z.A., 2017. Role of inflammatory cytokines in depression: Focus on interleukin-1 β (Review). *Biomed Rep* 6, 15–20.
<https://doi.org/10.3892/br.2016.807>
- Fletcher, K., Parker, G., Paterson, A., Fava, M., Iosifescu, D., Pizzagalli, D.A., 2015. Anhedonia in melancholic and non-melancholic depressive disorders. *J. Affect. Disord.* 184, 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.028>
- Flint, J., Kendler, K.S., 2014. The Genetics of Major Depression. *Neuron*.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.027>
- Franklin, T.B., Russig, H., Weiss, I.C., Grff, J., Linder, N., Michalon, A., Vizi, S., Mansuy, I.M., 2010. Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biol. Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.036>
- Frazer, a, Hensler, J., 1999. Serotonin Involvement in Physiological Function and Behavior. *Basic Neurochem. Mol. Cell. Med. Asp.* 1–5.
- Galvez-Contreras, A.Y., Campos-Ordóñez, T., Lopez-Virgen, V., Gomez-Plascencia, J., Ramos-Zuniga, R., Gonzalez-Perez, O., 2016. Growth factors as clinical biomarkers of prognosis and diagnosis in psychiatric disorders. *Cytokine Growth Factor Rev.* <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2016.08.004>
- Geddes, J.R., Carney, S.M., Davies, C., Furukawa, T. a, Kupfer, D.J., Frank, E., Goodwin, G.M., 2003. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 361, 653–661.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12599-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12599-8)

- Gershon, M.D., Drakontides, A.B., Ross, L.L., 1965. Serotonin: Synthesis and Release from the Myenteric Plexus of the Mouse Intestine. *Science* (80-.). 149, 197 LP – 199.
- Gjerris, A., Srensen, A.S., Rafaelsen, O.J., Werdelin, L., Alling, C., Linnoila, M., 1987. 5-HT and 5-HIAA in cerebrospinal fluid in depression. *J. Affect. Disord.* 12, 13–22. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(87\)90056-5](https://doi.org/10.1016/0165-0327(87)90056-5)
- Gladkevich, A., Kauffman, H.F., Korf, J., 2004. Lymphocytes as a neural probe: Potential for studying psychiatric disorders. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.01.009>
- Gordon, J., Barnes, N.M., 2003. Lymphocytes transport serotonin and dopamine: Agony or ecstasy? *Trends Immunol.* [https://doi.org/10.1016/S1471-4906\(03\)00176-5](https://doi.org/10.1016/S1471-4906(03)00176-5)
- Greenberg, P.E., Fournier, A.-A., Sisitsky, T., Pike, C.T., Kessler, R.C., 2015. The Economic Burden of Adults With Major Depressive Disorder in the United States (2005 and 2010). *J. Clin. Psychiatry* 155–162. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09298>
- Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K.P., Alenius, H., Kivimäki, M., 2015. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain. Behav. Immun.* <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001>
- Haddjeri, N., Blier, P., De Montigny, C., 1998. Long-term antidepressant treatments result in a tonic activation of forebrain 5-HT_{1A} receptors. *J. Neurosci.* [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00138-4](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00138-4)
- HAMILTON, M., 1967. Development of a Rating Scale for Primary Depressive Illness. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* 6, 278–296. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1967.tb00530.x>
- Hamon, M., Blier, P., 2013. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.04.009>
- Heils, a, Teufel, a, Petri, S., Stöber, G., Riederer, P., Bengel, D., Lesch, K.P., 1996. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J. Neurochem.* 66, 2621–4. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66062621.x>
- Henje Blom, E., Lekander, M., Ingvar, M., Åsberg, M., Mobarrez, F., Serlachius, E., 2012. Pro-inflammatory cytokines are elevated in adolescent females with emotional disorders not treated with SSRIs. *J. Affect. Disord.* <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.002>
- Herbert, J., 2013. Cortisol and depression: Three questions for psychiatry. *Psychol. Med.* <https://doi.org/10.1017/S0033291712000955>

- Herman, J.P., Cullinan, W.E., 1997. Neurocircuitry of stress: Central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci.* [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(96\)10069-2](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(96)10069-2)
- Hernández, M.E., Mendieta, D., Martínez-Fong, D., Loría, F., Moreno, J., Estrada, I., Bojalil, R., Pavón, L., 2008. Variations in circulating cytokine levels during 52 week course of treatment with SSRI for major depressive disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.08.001>
- Hernandez, M.E., Mendieta, D., Pérez-Tapia, M., Bojalil, R., Estrada-Garcia, I., Estrada-Parra, S., Pavón, L., 2013. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors and immunomodulator on cytokines levels: an alternative therapy for patients with major depressive disorder. *Clin. Dev. Immunol.* 2013, 267871. <https://doi.org/10.1155/2013/267871>
- Herr, N., Bode, C., Duerschmied, D., 2017. The Effects of Serotonin in Immune Cells. *Front. Cardiovasc. Med.* <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00048>
- Hillhouse, T.M., Porter, J.H., 2015. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 23, 1–21. <https://doi.org/10.1037/a0038550>
- Hirschfeld, R.M.A., 2001. Clinical importance of long-term antidepressant treatment. *Br. J. Psychiatry.* <https://doi.org/10.1192/bjp.179.42.s4>
- Hocaoglu, C., Kural, B., Aliyazıcıoglu, R., Deger, O., Cengiz, S., 2012. IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α and its relationship with lipid parameters in patients with major depression. *Metab. Brain Dis.* <https://doi.org/10.1007/s11011-012-9323-9>
- Hodes, G.E., Ménard, C., Russo, S.J., 2016. Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment. *Neurobiol. Stress.* <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.03.003>
- Holsboer, F., 2000. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology.* [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00159-7](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00159-7)
- Hori, H., Kunugi, H., 2012. The Efficacy of Pramipexole, a Dopamine Receptor Agonist, as an Adjunctive Treatment in Treatment-Resistant Depression: An Open-Label Trial. *Sci. World J.* 2012, 1–8. <https://doi.org/10.1100/2012/372474>
- Hunter, A.M., Cook, I.A., Greenwald, S.D., Tran, M.L., Miyamoto, K.N., Leuchter, A.F., 2011. The antidepressant treatment response index and treatment outcomes in a placebo-controlled trial of fluoxetine. *J. Clin. Neurophysiol.* <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e318230da8a>
- Hunter, R.G., McCarthy, K.J., Milne, T.A., Pfaff, D.W., McEwen, B.S., 2009. Regulation of hippocampal H3 histone methylation by acute and chronic stress. *Proc. Natl. Acad. Sci.* <https://doi.org/10.1073/pnas.0911143106>

- Iga, J., Ueno, S., Yamauchi, K., Motoki, I., Tayoshi, S., Ohta, K., Song, H., Morita, K., Rokutan, K., Ohmori, T., 2005. Serotonin transporter mRNA expression in peripheral leukocytes of patients with major depression before and after treatment with paroxetine. *Neurosci. Lett.*
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.06.048>
- Jia, Y., Zhu, H., Leung, S.W., 2016. Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) in treating major depressive disorder: a protocol for network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.*
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010142>
- John R. Fozard., 1989. *The Peripheral actions of 5-hydroxytryptamine.* Oxford ; New York : Oxford University Press, 1989., New York.
- Jozuka, H., Jozuka, E., Takeuchi, S., Nishikaze, O., 2003. Comparison of immunological and endocrinological markers associated with major depression. *J. Int. Med. Res.* <https://doi.org/10.1177/147323000303100106>
- Jurado, S., Villegas, M.E., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperana V., Varela, R., 1998. La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México. *Salud Ment.* 21, 26–32.
- Kang, H.J., Kim, J.M., Stewart, R., Kim, S.Y., Bae, K.Y., Kim, S.W., Shin, I.S., Shin, M.G., Yoon, J.S., 2013. Association of SLC6A4 methylation with early adversity, characteristics and outcomes in depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry.*
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.01.006>
- Kaufman, J., DeLorenzo, C., Choudhury, S., Parsey, R. V, 2016. The 5-HT1A receptor in Major Depressive Disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.*
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.12.039>
- Keller, J., Gomez, R., Williams, G., Lembke, A., Lazzaroni, L., Murphy, G.M., Schatzberg, A.F., 2017. HPA axis in major depression: Cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol. Psychiatry.*
<https://doi.org/10.1038/mp.2016.120>
- Kessler, R.C., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Chatterji, S., Lee, S., Ormel, J., Üstün, T.B., Wang, P.S., 2011. The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Epidemiol. Psychiatr. Soc.* 18, 23–33. <https://doi.org/10.1017/S1121189X00001421>
- Kessler, R.C., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Chatterji, S., Lee, S., Üstün, T.B., Üstün, T.B., 2009. The WHO World Mental Health (WMH) Surveys. *Psychiatrie (Stuttg).* 6, 5–9. <https://doi.org/10.1017/S1121189X00001421>
- Kim, J.-M., Stewart, Robert, Kang, H.-J., Kim, S.-W., Shin, I.-S., Kim, H.-R., Shin, M.-G., Kim, J.-T., Park, M.-S., Cho, K.-H., Yoon, J.-S., Anguelova, M., Benkelfat, C., Turecki, G., Beach, S.R., Brody, G.H., Todorov, A.A., Gunter,

T.D., Philibert, R.A., Bhogal, S.K., Teasell, R., Foley, N., Speechley, M., Choi-Kwon, S., Han, K., Choi, S., Suh, M., Kim, Y.J., Song, H., al., et, Devlin, A.M., Brain, U., Austin, J., Oberlander, T.F., Folstein, M.F., Fostein, S.E., McHugh, P.R., Hackett, M.L., Anderson, C.S., House, A., Xia, J., Hamilton, M., Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Seemann, M., Bengel, D., Balling, U., al., et, Jans, L.A., Riedel, W.J., Markus, C.R., Blokland, A., Kasner, S.E., Chalela, J.A., Luciano, J.M., Cucchiara, B.L., Raps, E.C., McGarvey, M.L., al., et, Kim, J.M., Stewart, R., Bae, K.Y., Kim, S.W., Kang, H.J., Shin, I.S., al., et, Kim, J.M., Stewart, R., Park, M.S., Kang, H.J., Kim, S.W., Shin, I.S., al., et, Kinnally, E.L., Capitanio, J.P., Leibel, R., Deng, L., LeDuc, C., Haghighi, F., al., et, Koenen, K.C., Uddin, M., Chang, S.C., Aiello, A.E., Wildman, D.E., Goldmann, E., al., et, Kohen, R., Cain, K.C., Mitchell, P.H., Becker, K., Buzaitis, A., Millard, S.P., al., et, Lesch, K.P., Gross, J., Franzek, E., WOLOZIN, B.L., Riederer, P., Murphy, D.L., McGowan, P.O., Sasaki, A., D'Alessio, A.C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., al., et, Mortensen, O.V., Thomassen, M., Larsen, M.B., Whittemore, S.R., Wiborg, O., Olsson, C.A., Foley, D.L., Parkinson-Bates, M., Byrnes, G., McKenzie, M., Patton, G.C., al., et, Philibert, R.A., Madan, A., Andersen, A., Cadoret, R., Packer, H., Sandhu, H., Philibert, R.A., Sandhu, H., Hollenbeck, N., Gunter, T., Adams, W., Madan, A., Ramasubbu, R., Tobias, R., Buchan, A.M., Bech-Hansen, N.T., Robinson, R.G., Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., al., et, Spalletta, G., Bossu, P., Ciaramella, A., Bria, P., Caltagirone, C., Robinson, R.G., Vijayendran, M., Beach, S.R.H., Plume, J.M., Brody, G.H., Philibert, R.A., Wang, D., Szyf, M., Benkelfat, C., Provençal, N., Turecki, G., Caramaschi, D., al., et, 2013. A longitudinal study of SLC6A4 DNA promoter methylation and poststroke depression. *J. Psychiatr. Res.*
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.04.010>

Klengel, T., Pape, J., Binder, E.B., Mehta, D., 2014. The role of DNA methylation in stress-related psychiatric disorders. *Neuropharmacology*.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.01.013>

Köhler, C.A., Freitas, T.H., Maes, M., de Andrade, N.Q., Liu, C.S., Fernandes, B.S., Stubbs, B., Solmi, M., Veronese, N., Herrmann, N., Raison, C.L., Miller, B.J., Lanctôt, K.L., Carvalho, A.F., 2017. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr. Scand.* <https://doi.org/10.1111/acps.12698>

Kupfer DJ, 1991. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry Suppl*28-34.

Lara-Muñoz, M. del C., Robles-García, R., Orozco, R., Real, T., Chisholm, D., Medina-Mora, M.E., 2010. Estudio de costo-efectividad del tratamiento de la depresión en México. Cost-effectiveness study *Depress. Manag. Mex.* 33, 301–308.

Latif, S., Jahangeer, M., Maknoon Razia, D., Ashiq, M., Ghaffar, A., Akram, M., El Allam, A., Bouyahya, A., Garipova, L., Ali Shariati, M., Thiruvengadam, M., Azam Ansari, M., 2021. Dopamine in Parkinson's disease. *Clin. Chim. Acta*

522, 114–126. <https://doi.org/10.1016/J.CCA.2021.08.009>

- León-Ponte, M., Ahern, G.P., O'Connell, P.J., 2007. Serotonin provides an accessory signal to enhance T-cell activation by signaling through the 5-HT7 receptor. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-052787>
- Liu, L., Yuan, G., Cheng, Z., Zhang, G., Liu, X., Zhang, H., 2013. Identification of the mRNA Expression Status of the Dopamine D2 Receptor and Dopamine Transporter in Peripheral Blood Lymphocytes of Schizophrenia Patients. *PLoS One*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075259>
- Loftis, J.M., Huckans, M., Morasco, B.J., 2010. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: Current theories and novel treatment strategies. *Neurobiol. Dis.* <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.11.015>
- Lohoff, F.W., 2010. Overview of the genetics of major depressive disorder. *Curr. Psychiatry Rep.* <https://doi.org/10.1007/s11920-010-0150-6>
- Lotufo-Neto, F., Trivedi, M., Thase, M.E., 1999. Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(98\)00075-X](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00075-X)
- Lucki, I., Nobler, M.S., Frazer, A., 1984. Differential actions of serotonin antagonists on two behavioral models of serotonin receptor activation in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 228, 133–139.
- Maes, M., 1993. A review on the acute phase response in major depression. *Rev. Neurosci.* 4, 407–416. <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.1993.4.4.407>
- Manoharan, A., Shewade, D.G., Rajkumar, R.P., Adithan, S., 2016. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphisms are associated with response to fluoxetine in south Indian major depressive disorder patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 72, 1215–1220. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2099-9>
- Mariani, N., Cattane, N., Pariante, C., Cattaneo, A., 2021. Gene expression studies in Depression development and treatment: an overview of the underlying molecular mechanisms and biological processes to identify biomarkers. *Transl. Psychiatry* 11, 354. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01469-6>
- Martinez-Fong, D., Perez-Tapia, M., Estrada-Garcia, I., Estrada-Parra, S., Pavon, L., 2010. Evaluation of the effect of selective serotonin-reuptake inhibitors on lymphocyte subsets in patients with a major depressive disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2009.11.005>
- Medina-Mora, M.E., Borges, G., Lara, C., Benjet, C., Blanco, J., Fleiz, C., Villatoro, J., Rojas, E., Zambrano, J., Casanova, L., Aguilar, S., 2003. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. *Salud Ment.* 26, 1–16.

<https://doi.org/10.5585/EccoS.n37.5829>

- Menke, A., 2013. Gene expression: Biomarker of antidepressant therapy? *Int. Rev. Psychiatry*. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.825580>
- Menke, A., Binder, E.B., 2014. Epigenetic alterations in depression and antidepressant treatment. *Dialogues Clin. Neurosci.* <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181e15e0e>
- Miller, A.H., Maletic, V., Raison, C.L., 2009. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>
- Monroe, S.M., Harkness, K., Simons, A., Thase, M., 2001. Life stress and the symptoms of major depression. *J. Nerv. Ment. Dis.* 189, 168–175. <https://doi.org/10.1097/00005053-200103000-00005>
- Moret, C., Briley, M., 2011. The importance of norepinephrine in depression. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 7, 9–13. <https://doi.org/10.2147/NDT.S19619>
- Murray, C.J.L., Lopez, A., 1996. A comprehensive assessment of mortality and disability from disease, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020, in: *The Global Burden of Disease*. pp. 1–51. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-863>
- Myint, A.M., Bondy, B., Baghai, T.C., Eser, D., Nothdurfter, C., Schüle, C., Zill, P., Müller, N., Rupprecht, R., Schwarz, M.J., 2013. Tryptophan metabolism and immunogenetics in major depression: A role for interferon- γ gene. *Brain. Behav. Immun.* <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.04.003>
- Nestler, E.J., Carlezon, W.A., 2006. The Mesolimbic Dopamine Reward Circuit in Depression. *Biol. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.09.018>
- Nichols, D.E., Nichols, C.D., 2008. Serotonin receptors. *Chem. Rev.* <https://doi.org/10.1021/cr078224o>
- Nutt, D.J., 2008. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 69 Suppl E, 4–7.
- O'Connell, P.J., Wang, X., Leon-Ponte, M., Griffiths, C., Pingle, S.C., Ahern, G.P., 2006. A novel form of immune signaling revealed by transmission of the inflammatory mediator serotonin between dendritic cells and T cells. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2903>
- Ogilvie, a D., Battersby, S., Bubb, V.J., Fink, G., Harman, a J., Goodwin, G.M., Smith, C. a, 1996. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90079-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90079-3)
- Oh, Y.S., Gao, P., Lee, K.W., Ceglia, I., Seo, J.S., Zhang, X., Ahn, J.H., Chait,

- B.T., Patel, D.J., Kim, Y., Greengard, P., 2013. SMARCA3, a chromatin-remodeling factor, is required for p11-dependent antidepressant action. *Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.01.014>
- Organización Mundial de la Salud, 2008. Mejora y ampliación de la atención de los trastornos mentales, neurológicos y por abuso de sustancias. mhGAP Programa acción para superar las brechas en salud Ment. 48.
- Organización Mundial de la Salud, 1992a. Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10. Sld.Cu. <https://doi.org/9788479034924>
- Organización Mundial de la Salud, 1992b. Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10. Sld.Cu. <https://doi.org/9788479034924>
- Organización Panamericana de la Salud, 2010. Trastornos mentales y del comportamiento. Cie-10 295–375.
- Otte, C., Gold, S.M., Penninx, B.W., Pariante, C.M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D.C., Schatzberg, A.F., 2016. Major depressive disorder. *Nat. Rev. Dis. Prim.* <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
- Owens, M.J., Morgan, W.N., Plott, S.J., Nemeroff, C.B., 1997. Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 283, 1305–1322.
- Pallavi, P., Sagar, R., Mehta, M., Sharma, S., Subramaniam, A., Shamshi, F., Sengupta, U., Pandey, R.M., Mukhopadhyay, A.K., 2015. Serum cytokines and anxiety in adolescent depression patients: Gender effect. *Psychiatry Res.* <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.06.036>
- Panigrahi, A., O'Malley, B.W., 2021. Mechanisms of enhancer action: the known and the unknown. *Genome Biol.* 2021 221 22, 1–30. <https://doi.org/10.1186/S13059-021-02322-1>
- Papakostas, G.I., 2008. Tolerability of modern antidepressants. *J Clin Psychiatry* 69 Suppl E, 8–13. <https://doi.org/18494538>
- Pavón, L., Sandoval-López, G., Eugenia Hernández, M., Loría, F., Estrada, I., Pérez, M., Moreno, J., Ávila, U., Leff, P., Antón, B., Heinze, G., 2006. Th2 cytokine response in Major Depressive Disorder patients before treatment. *J. Neuroimmunol.* <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2005.08.014>
- Pearson Murphy, B.E., 1991. Steroids and depression. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(91\)90312-S](https://doi.org/10.1016/0960-0760(91)90312-S)
- Pfohl, B., Sherman, B., Schlechte, J., Stone, R., 1985. Pituitary-Adrenal Axis Rhythm Disturbances in Psychiatric Depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1985.01790320069009>
- Potter, W.Z., Manji, H.K., 1994. Catecholamines in depression: an update. *Clin.*

Chem. 40, 279 LP – 287.

- Purba, J.S., Hoogendijk, W.J.G., Hofman, M.A., Swaab, D.F., 1996. Increased number of vasopressin- and oxytocin-expressing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830020055007>
- Ramasubbu, R., Tobias, R., Buchan, A.M., Bech-Hansen, N.T., 2006. Serotonin transporter gene promoter region polymorphism associated with poststroke major depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 18, 96–99. <https://doi.org/10.1176/jnp.18.1.96>
- Ramos Brieva, J.C.A., 1986. Validación de la versión castellana de la escala de Hamilton para la depresión. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 14, 324–334.
- Ratnayake, U., Quinn, T., Walker, D.W., Dickinson, H., 2013. Cytokines and the neurodevelopmental basis of mental illness. *Front. Neurosci.* <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00180>
- Rivera-Baltanas, T., Agis-Balboa, R.C., Romay-Tallon, R., Kalynchuk, L.E., Olivares, J.M., Caruncho, H.J., 2015. Serotonin transporter clustering in blood lymphocytes predicts the outcome on anhedonia scores in naïve depressive patients treated with antidepressant medication. *Ann. Gen. Psychiatry* 14. <https://doi.org/10.1186/s12991-015-0085-8>
- Rivera-Baltanas, T., Olivares, J.M., Calado-Otero, M., Kalynchuk, L.E., Martínez-Villamarin, J.R., Caruncho, H.J., 2012. Serotonin transporter clustering in blood lymphocytes as a putative biomarker of therapeutic efficacy in major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 137, 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.12.041>
- Romay-Tallon, R., Rivera-Baltanas, T., Allen, J., Olivares, J.M., Kalynchuk, L.E., Caruncho, H.J., 2017. Comparative study of two protocols for quantitative image-analysis of serotonin transporter clustering in lymphocytes, a putative biomarker of therapeutic efficacy in major depression. *Biomark. Res.* 5, 27. <https://doi.org/10.1186/s40364-017-0107-6>
- Saldanha, D., Kumar, N., Ryali, V.S.S.R., Srivastava, K., Pawar, A.A., 2009. Serum serotonin abnormality in depression. *Med. J. Armed Forces India* 65, 108–112. [https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(09\)80120-2](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(09)80120-2)
- Salud, O.M.D. La, 2013. Plan de acción sobre salud mental 2013-2020. *Organ. Mund. la salud* 54. <https://doi.org/9789243506029>
- Sánchez-garcía, S., Juárez-cedillo, T., Gallegos-carrillo, K., Gallo, J.J., Wagner, F. a, García-peña, C., 2012. Frecuencia de los síntomas depresivos entre adultos mayores de la Ciudad de México. *Salud Ment.* 35, 71–77.
- Sánchez, C., Hyttel, J., 1999. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding.

- Cell. Mol. Neurobiol. <https://doi.org/10.1023/A:1006986824213>
- Savitz, J., Lucki, I., Drevets, W.C., 2009. 5-HT_{1A} receptor function in major depressive disorder. *Prog. Neurobiol.* <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.01.009>
- Saxena, S., Kestel, D., Sunkel, C., London, E., Horton, R., Patel, V., Swaminathan, S., 2019. Countdown Global Mental Health 2030. *Lancet* 393, 858–859. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30424-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30424-6)
- Schatzberg, A.F., Keller, J., Tennakoon, L., Lembke, A., Williams, G., Kraemer, F.B., Sarginson, J.E., Lazzeroni, L.C., Murphy, G.M., 2014. HPA axis genetic variation, cortisol and psychosis in major depression. *Mol. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.129>
- Schiepers, O.J.G., Wichers, M.C., Maes, M., 2005. Cytokines and major depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.11.003>
- Schildkraut, J.J., 1965. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/ajp.122.5.509>
- Schmidt, F.M., Schröder, T., Kirkby, K.C., Sander, C., Suslow, T., Holdt, L.M., Teupser, D., Hegerl, U., Himmerich, H., 2016. Pro- and anti-inflammatory cytokines, but not CRP, are inversely correlated with severity and symptoms of major depression. *Psychiatry Res.* 239. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.02.052>
- Seo, J.S., Zhong, P., Liu, A., Yan, Z., Greengard, P., 2018. Elevation of p11 in lateral habenula mediates depression-like behavior. *Mol. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.96>
- Serretti, A., Zanardi, R., Franchini, L., Artioli, P., Dotoli, D., Pirovano, A., Smeraldi, E., 2004. Pharmacogenetics of selective serotonin reuptake inhibitor response: A 6-month follow-up. *Pharmacogenetics*. <https://doi.org/10.1097/00008571-200409000-00005>
- Sibille, E., Lewis, D.A., 2006. SERT-ainly involved in depression, but when? *Am. J. Psychiatry* 163, 8–11. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.8>
- Simon, N.M., McNamara, K., Chow, C.W., Maser, R.S., Papakostas, G.I., Pollack, M.H., Nierenberg, A.A., Fava, M., Wong, K.K., 2008. A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2007.06.004>
- Skolnick, P., 2005. Dopamine and depression, in: *Dopamine and Glutamate in Psychiatric Disorders*. pp. 199–214. https://doi.org/10.1007/978-1-59259-852-6_9

- Slone, L.B., Norris, F.H., Murphy, A.D., Baker, C.K., Perilla, J.L., Diaz, D., Gutiérrez Rodríguez, F., Gutiérrez Rodríguez, J.D.J., 2006. Epidemiology of major depression in four cities in Mexico. *Depress. Anxiety* 23, 158–167. <https://doi.org/10.1002/da.20137>
- Smith K, 2014. Mental health: a world of depression. *Nature* 13, 180–181.
- Smith, R.S., 1991. The macrophage theory of depression. *Med. Hypotheses* 35, 298–306. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(91\)90272-Z](https://doi.org/10.1016/0306-9877(91)90272-Z)
- Smith, S.M., Vale, W.W., 2006. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin. Neurosci.* <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.222>
- Solomon H. Snyder, 2011. Serotonin, cytokines, p11, and depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 8923–8924. <https://doi.org/10.1073/pnas.1106103108>
- Spooren, A., Kolmus, K., Laureys, G., Clinckers, R., De Keyser, J., Haegeman, G., Gerlo, S., 2011. Interleukin-6, a mental cytokine. *Brain Res. Rev.* <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2011.01.002>
- Sprouse, J.S., Aghajanian, G.K., 1987. Electrophysiological responses of serotonergic dorsal raphe neurons to 5-HT1A and 5-HT1B agonists. *Synapse*. <https://doi.org/10.1002/syn.890010103>
- Strawbridge, R., Young, A.H., Cleare, A.J., 2017. Biomarkers for depression: Recent insights, current challenges and future prospects. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* <https://doi.org/10.2147/NDT.S114542>
- Su, T.P., Zhang, L., Chung, M.Y., Chen, Y.S., Bi, Y.M., Chou, Y.H., Barker, J.L., Barrett, J.E., Maric, D., Li, X.X., Li, H., Webster, M.J., Benedek, D., Carlton, J.R., Ursano, R., 2009. Levels of the potential biomarker p11 in peripheral blood cells distinguish patients with PTSD from those with other major psychiatric disorders. *J. Psychiatr. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.03.010>
- Sullivan, P.F., Neale, M.C., Kendler, K.S., 2000. Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *Am. J. Psychiatry* 157, 1552–1562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
- Sutçigil, L., Oktenli, C., Musabak, U., Bozkurt, A., Cansever, A., Uzun, O., Sanisoglu, S.Y., Yesilova, Z., Ozmenler, N., Ozsahin, A., Sengul, A., 2007. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: Effect of sertraline therapy. *Clin. Dev. Immunol.* <https://doi.org/10.1155/2007/76396>
- Svenningsson, P., Kim, Y., Warner-Schmidt, J., Oh, Y.S., Greengard, P., 2013. P11 and its role in depression and therapeutic responses to antidepressants. *Nat. Rev. Neurosci.* <https://doi.org/10.1038/nrn3564>
- Thomas, A.J., Davis, S., Morris, C., Jackson, E., Harrison, R., O'Brien, J.T., 2005.

- Increase in interleukin-1beta in late-life depression. *Am. J. Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.1.175>
- Tsao, C.-W., Lin, Y.-S., Chen, C.-C., Bai, C.-H., Wu, S.-R., 2006. Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.01.029>
- van Londen, L., Goekoop, J.G., van Kempen, G.M., Frankhuijzen-Sierevogel, A.C., Wiegant, V.M., van der Velde, E.A., De Wied, D., 1997. Plasma levels of arginine vasopressin elevated in patients with major depression. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.*
[https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(97\)00054-7](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(97)00054-7)
- Varigonda, A.L., Jakubovski, E., Taylor, M.J., Freemantle, N., Coughlin, C., Bloch, M.H., 2015. Systematic Review and Meta-Analysis: Early Treatment Responses of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Pediatric Major Depressive Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 54, 557–564.
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.05.004>
- Vialou, V., Feng, J., Robison, A.J., Nestler, E.J., 2013. Epigenetic mechanisms of depression and antidepressant action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*.
<https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010611-134540>
- Walker, E.R., McGee, R.E., Druss, B.G., 2015. Mortality in mental disorders and global disease burden implications a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 72, 334–341.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502>
- Wong, D.T., Bymaster, F.P., Engleman, E.A., 1995. Prozac (fluoxetine, lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: Twenty years since its first publication. *Life Sci*.
[https://doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)00209-O](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)00209-O)
- Wong, D.T., Perry, K.W., Bymaster, F.P., 2005. Case history: The discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac). *Nat. Rev. Drug Discov*.
<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.02.011>
- Wong DT, Horng JS, Bymaster FP, Hauser KL, M.B., 1974. A selective inhibitor of serotonin uptake: Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine. *Life Sci*. 15, 471–479.
- World Health Organization, 2011. Mental Health Atlas 2011. World Heal. Organ. 1–81. <https://doi.org/10.1093/bja/aes067>
- Wray, N.R., Pergadia, M.L., Blackwood, D.H., Penninx, B.W., Gordon, S.D., Nyholt, D.R., Ripke, S., MacIntyre, D.J., McGhee, K.A., Maclean, A.W., Smit, J.H., Hottenga, J.J., Willemsen, G., Middeldorp, C.M., de Geus, E.J., Lewis, C.M., McGuffin, P., Hickie, I.B., van den Oord, E.J., Liu, J.Z., Macgregor, S.,

- McEvoy, B.P., Byrne, E.M., Medland, S.E., Statham, D.J., Henders, A.K., Heath, A.C., Montgomery, G.W., Martin, N.G., Boomsma, D.I., Madden, P.A., Sullivan, P.F., 2012. Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned. *Mol. Psychiatry* 17, 36–48. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.109>
- Young, E.A., Lopez, J.F., Murphy-Weinberg, V., Watson, S.J., Akil, H., 2003. Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.1.24>
- Yu, Y.W.-Y., Tsai, S.-J., Chen, T.-J., Lin, C.-H., Hong, C.-J., 2002. Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. *Mol. Psychiatry* 7, 1115–1119. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001141>
- Zhang, L., Su, T.-P., Choi, K., Maree, W., Li, C.-T., Chung, M.-Y., Chen, Y.-S., Bai, Y.-M., Chou, Y.-H., Barker, J.L., Barrett, J.E., Li, X.X., Li, H., Benedek, D.M., Ursano, R., 2011. P11 (S100A10) as a potential biomarker of psychiatric patients at risk of suicide. *J. Psychiatr. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.08.012>

Apéndice I

5.1. Escala de Hamilton para la Depresión (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)

1

Items	Criterios operativos de valoración
1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)	0. Ausente 1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado 2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente 3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz y la tendencia al llanto 4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea
2. Sensación de culpabilidad	0. Ausente 1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente 2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones 3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad 4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
3. Suicidio	0. Ausente 1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida 2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse 3. Ideas de suicidio o amenazas 4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)
4. Insomnio precoz	0. Ausente 1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora 2. Dificultades para dormirse cada noche
5. Insomnio medio	0. Ausente 1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche 2. Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)
6. Insomnio tardío	0. Ausente 1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse 2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama
7. Trabajo y actividades	0. Ausente 1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones 2. Pérdida de interés en su actividad, aficiones o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación 3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad 4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad
8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)	0. Palabra y pensamiento normales 1. Ligero retraso en el diálogo 2. Evidente retraso en el diálogo 3. Diálogo difícil 4. Torpeza absoluta
9. Agitación	0. Ninguna 1. «Juega» con sus manos, cabellos, etc. 2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc.
10. Ansiedad psíquica	0. No hay dificultad 1. Tensión subjetiva e irritabilidad 2. Preocupación por pequeñas cosas 3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla 4. Terrores expresados sin preguntarle

5.1. Escala de Hamilton para la Depresión
(Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)

2

11. Ansiedad somática	0. Ausente 1. Ligera 2. Moderada 3. Grave 4. Incapacitante Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad, como: • Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones • Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias • Respiratorios: hiperventilación, suspiros • Frecuencia urinaria • Sudoración
12. Síntomas somáticos gastrointestinales	0. Ninguno 1. Pérdida del apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen 2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales
13. Síntomas somáticos generales	0. Ninguno 1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad 2. Cualquier síntoma bien definido se califica 2
14. Síntomas genitales	0. Ausente 1. Débil 2. Grave 3. Incapacitante Síntomas como • Pérdida de la libido • Trastornos menstruales
15. Hipocondría	0. No la hay 1. Preocupado de sí mismo (corporalmente) 2. Preocupado por su salud 3. Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc. 4. Ideas delirantes hipocondríacas
16. Pérdida de peso (completar A o B)	A. Según manifestaciones del paciente (primera evaluación) 0. No hay pérdida de peso 1. Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual 2. Pérdida de peso definida (según el enfermo) B. Según peso evaluado por el psiquiatra (evaluaciones siguientes) 0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana 1. Pérdida de peso de más de 500 g en una semana 2. Pérdida de peso de más de 1 kg en una semana (por término medio)
17. <i>Insight</i> (conciencia de enfermedad)	0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo 1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc. 2. Niega que esté enfermo

Apéndice II

5.3. Inventario de Depresión de Beck (Beck Depression Inventory, BDI)

1

Instrucciones: A continuación se expresan varias respuestas posibles a cada uno de los 21 apartados. Delante de cada frase marque con una cruz el círculo que mejor refleje su situación actual.

1. Estado de ánimo
 - ☐ Esta tristeza me produce verdaderos sufrimientos
 - ☐ No me encuentro triste
 - ☐ Me siento algo triste y deprimido
 - ☐ Ya no puedo soportar esta pena
 - ☐ Tengo siempre como una pena encima que no me la puedo quitar
2. Pesimismo
 - ☐ Me siento desanimado cuando pienso en el futuro
 - ☐ Creo que nunca me recuperaré de mis penas
 - ☐ No soy especialmente pesimista, ni creo que las cosas me vayan a ir mal
 - ☐ No espero nada bueno de la vida
 - ☐ No espero nada. Esto no tiene remedio
3. Sentimientos de fracaso
 - ☐ He fracasado totalmente como persona (padre, madre, marido, hijo, profesional, etc.)
 - ☐ He tenido más fracasos que la mayoría de la gente
 - ☐ Siento que he hecho pocas cosas que valgan la pena
 - ☐ No me considero fracasado
 - ☐ Veo mi vida llena de fracasos
4. Insatisfacción
 - ☐ Ya nada me llena
 - ☐ Me encuentro insatisfecho conmigo mismo
 - ☐ Ya no me divierte lo que antes me divertía
 - ☐ No estoy especialmente insatisfecho
 - ☐ Estoy harto de todo
5. Sentimientos de culpa
 - ☐ A veces me siento despreciable y mala persona
 - ☐ Me siento bastante culpable
 - ☐ Me siento prácticamente todo el tiempo mala persona y despreciable
 - ☐ Me siento muy infame (perverso, canalla) y despreciable
 - ☐ No me siento culpable
6. Sentimientos de castigo
 - ☐ Presiento que algo malo me puede suceder
 - ☐ Siento que merezco ser castigado
 - ☐ No pienso que esté siendo castigado
 - ☐ Siento que me están castigando o me castigarán
 - ☐ Quiero que me castiguen
7. Odio a sí mismo
 - ☐ Estoy descontento conmigo mismo
 - ☐ No me aprecio
 - ☐ Me odio (me desprecio)
 - ☐ Estoy asqueado de mí
 - ☐ Estoy satisfecho de mí mismo
8. Autoacusación
 - ☐ No creo ser peor que otros
 - ☐ Me acuso a mí mismo de todo lo que va mal
 - ☐ Me siento culpable de todo lo malo que ocurre
 - ☐ Siento que tengo muchos y muy graves defectos
 - ☐ Me critico mucho a causa de mis debilidades y errores
9. Impulsos suicidas
 - ☐ Tengo pensamientos de hacerme daño, pero no llegaría a hacerlo
 - ☐ Siento que estaría mejor muerto
 - ☐ Siento que mi familia estaría mejor si yo muriera
 - ☐ Tengo planes decididos de suicidarme
 - ☐ Me mataría si pudiera
 - ☐ No tengo pensamientos de hacerme daño
10. Períodos de llanto
 - ☐ No lloro más de lo habitual
 - ☐ Antes podía llorar; ahora no lloro ni aun queriéndolo
 - ☐ Ahora lloro continuamente. No puedo evitarlo
 - ☐ Ahora lloro más de lo normal

11. Irritabilidad	☐ No estoy más irritable que normalmente ☐ Me irrito con más facilidad que antes ☐ Me siento irritado todo el tiempo ☐ Ya no me irrita ni lo que antes me irritaba
12. Aislamiento social	☐ He perdido todo mi interés por los demás y no me importan en absoluto ☐ Me intereso por la gente menos que antes ☐ No he perdido mi interés por los demás ☐ He perdido casi todo mi interés por los demás y apenas tengo sentimientos hacia ellos
13. Indecisión	☐ Ahora estoy inseguro de mí mismo y procuro evitar tomar decisiones ☐ Tomo mis decisiones como siempre ☐ Ya no puedo tomar decisiones en absoluto ☐ Ya no puedo tomar decisiones sin ayuda
14. Imagen corporal	☐ Estoy preocupado porque me veo más viejo y destrozado ☐ Me siento feo y repulsivo ☐ No me siento con peor aspecto que antes ☐ Siento que hay cambios en mi aspecto físico que me hacen parecer desagradable (o menos atractivo)
15. Capacidad laboral	☐ Puedo trabajar tan bien como antes ☐ Tengo que esforzarme mucho para hacer cualquier cosa ☐ No puedo trabajar en nada ☐ Necesito un esfuerzo extra para empezar a hacer algo ☐ No trabajo tan bien como lo hacía antes
16. Trastornos del sueño	☐ Duermo tan bien como antes ☐ Me despierto más cansado por la mañana ☐ Me despierto unas 2 horas antes de lo normal y me resulta difícil volver a dormir ☐ Tardo 1 o 2 horas en dormirme por la noche ☐ Me despierto sin motivo en mitad de la noche y tardo en volver a dormirme ☐ Me despierto temprano todos los días y no duermo más de 5 horas ☐ Tardo más de 2 horas en dormirme y no duermo más de 5 horas ☐ No logro dormir más de 3 o 4 horas seguidas
17. Cansancio	☐ Me canso más fácilmente que antes ☐ Cualquier cosa que hago me fatiga ☐ No me canso más de lo normal ☐ Me canso tanto que no puedo hacer nada
18. Pérdida de apetito	☐ He perdido totalmente el apetito ☐ Mi apetito no es tan bueno como antes ☐ Mi apetito es ahora mucho menor ☐ Tengo el mismo apetito de siempre
19. Pérdida de peso	☐ No he perdido peso últimamente ☐ He perdido más de 2,5 kg ☐ He perdido más de 5 kg ☐ He perdido más de 7,5 kg
20. Hipocondría	☐ Estoy tan preocupado por mi salud que me es difícil pensar en otras cosas ☐ Estoy preocupado por dolores y trastornos ☐ No me preocupa mi salud más de lo normal ☐ Estoy constantemente pendiente de lo que me sucede y de cómo me encuentro
21. Libido	☐ Estoy menos interesado por el sexo que antes ☐ He perdido todo mi interés por el sexo ☐ Apenas me siento atraído sexualmente ☐ No he notado ningún cambio en mi atracción por el sexo