

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA “RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ”

**RELACIÓN ENTRE ASPECTOS CLÍNICOS DE UN GRUPO DE PACIENTES CON TRASTORNO
DEPRESIVO MAYOR, EL POLIMORFISMO VAL66MET DEL FACTOR NEUROTRÓFICO
DERIVADO DEL CEREBRO Y LAS MEDIDAS ESPECTRALES DE BANDA ANCHA DEL
ELECTROENCEFALOGRAMA.**

INVESTIGACIÓN PARA LA TESIS DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS.

DRA. GABRIELA ARMAS CASTAÑEDA

Octubre 2011

Tutor:

Dra. Josefina Ricardo Garcell

Dra. Beatriz Camarena Medellín



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

Resumen	4
1. Antecedentes	5
1.1. El Trastorno Depresivo Mayor	5
1.1.1. Aspectos clínicos del TDM y factores de riesgo	5
1.1.2. Sustratos morfofuncionales en el TDM	6
1.1.3. Plasticidad cerebral y TDM	9
1.2. El Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF)	12
1.2.1. BDNF y TDM	13
1.2.2. TDM y el polimorfismo Val66Met del BDNF	15
1.3. Electroencefalograma (EEG)	17
1.3.1. EEG convencional en el TDM	17
1.3.2. EEG cuantitativo	18
1.3.3. Medidas Espectrales de Banda Ancha (MEBAs)	19
1.3.4. MEBAs y TDM	23
1.4. Polimorfismo Val66Met y MEBAs en depresión	24
2. Justificación	26
3. Planteamiento del problema	26
4. Objetivo general	28
4.1. Objetivos Específicos	28
5. Hipótesis	28
6. Participantes	29
6.1. Diseño del estudio	29
6.2. Tamaño de la muestra	29
6.3. Criterios de Inclusión	30
6.4. Criterios de Exclusión	30
6.5. Criterios de Eliminación	31

7. Variables	31
7.1. Variables de estudio	31
8. Validez y Confiabilidad de los instrumentos	32
8.1. Escala de Hamilton de depresión	32
8.2. Inventario de depresión de Beck	33
8.3. SCID-1	34
8.4. Escala de Hamilton de Ansiedad	34
8.5. Características de los Instrumentos	35
9. Procedimientos	35
9.1 Evaluación Clínica	35
9.2. Polimorfismo Val66Met	35
9.3. EEG Cuantitativo	36
9.4. Análisis Estadístico	37
9.5. Evaluación de costos	38
10. Consideraciones éticas	38
11. Resultados	40
11.1 Características clínicas y sociodemográficas de muestra	40
11.2. Asociación entre polimorfismo Val66Met y variables clínicas	42
11.3. Asociación entre polimorfismo y MEBAs	42
11.4. Correlaciones entre variables clínicas y MEBAs	43
12. Discusión	46
13. Conclusiones	53
14. Limitaciones	54
15. Referencias bibliográficas	55
Anexo. 1 Carta de Consentimiento Informado	64
Anexo 2. Escala de Hamilton de Depresión	67
Anexo 3. Inventario de depresión de Beck	70
Anexo 4. Escala de Hamilton de Ansiedad	72

Relación entre aspectos clínicos de un grupo de pacientes con trastorno depresivo mayor, el polimorfismo Val66Met del factor neurotrófico derivado del cerebro y las medidas espectrales de banda ancha del electroencefalograma

Resumen

Antecedentes. El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es una enfermedad psiquiátrica con recaídas frecuentes relacionadas con la edad de inicio y las comorbilidades. El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), modula la plasticidad sináptica y su polimorfismo Val66Met, se ha asociado con el desarrollo de TDM. El electroencefalograma cuantitativo (EEGc) mediante las medidas espectrales de banda ancha (MEBAs), permite una evaluación más objetiva y precisa que el EEG convencional. Los resultados más consistentes de las MEBAs en depresión son: el exceso y/o asimetría de la actividad alfa frontal e incremento de la Potencia Absoluta (PA) theta. Este es el segundo trabajo que relaciona las variables; clínicas, genéticas y MEBAs en la depresión.

Objetivo. Analizar la presencia de asociación entre la portación del alelo MET, las alteraciones en las MEBAs: PA, Potencia relativa (PR), Frecuencia Media (FM) y las variables clínicas: intensidad de la depresión, edad de inicio temprano y comorbilidad con trastornos de ansiedad.

Método. Estudio comparativo, observacional, transversal y no experimental. Se incluyeron 87 pacientes con TDM (según los criterios del DSM-IV TR), de la consulta externa psiquiátrica, sin enfermedad médica y/o neurológica descompensada u otras comorbilidades en el eje I (excepto trastorno de ansiedad). Se les aplicaron las escalas clínicas: SCID-I, Hamilton de Depresión y de Ansiedad, Inventario de Depresión de Beck (I-Beck) y se recabaron los datos sociodemográficos. Se obtuvo ADN de sangre periférica y se genotipificó por discriminación alélica. En el análisis del EEGc se incluyeron 50 sujetos, (25 portadores del alelo Met y 25 no portadores), pareados por edad y sexo. Se obtuvieron las MEBAs (PA, PR y FM) para las bandas delta, theta, alfa y beta. Los valores de las MEBAs fueron comparados con los de una base de datos normativos y los valores Z obtenidos fueron los utilizados para el análisis estadístico.

Resultados. Se incluyeron 87 pacientes en el análisis clínico y genético. La edad media de los pacientes fue de 37.51 años (DE=12.47), 78.4% fueron mujeres y la media de edad del primer episodio depresivo fue de 21.71 años. Los pacientes portadores del alelo Met tuvieron valores significativamente mayores en el I-Beck y una disminución significativa en la FM beta (más lenta) frontal izquierda, en comparación con los no portadores. La edad de inicio se correlacionó significativa y positivamente con las bandas lentas (PA delta y PA theta), en las derivaciones frontales, centrales, parietales y occipitales, mientras que de forma negativa con las bandas rápidas (PA alfa y PA beta), particularmente en la región frontal derecha. La edad de inicio también se correlacionó significativa y negativamente con los valores de la FM total en las regiones frontales y centro-temporal derecha. La FM theta se hace más lenta en la medida que aumentan las puntuaciones en el I-Beck.

Conclusiones. Si bien, la presencia de un polimorfismo no puede explicar un fenotipo tan complejo como el TDM, el BDNF tuvo cierta contribución en los síntomas cognoscitivos reportados en el I-Beck y la FM beta fue significativamente más lenta en la región frontal izquierda, lo cual pudiera reflejar inhibición cortical y disminución de la actividad metabólica en esta región. Las variables clínicas edad de inicio del primer episodio depresivo y las puntuaciones en el I-Beck tuvieron correlaciones significativas negativas con las MEBAs principalmente en las bandas lentas.

1. Antecedentes

1.1. El Trastorno Depresivo Mayor

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es una enfermedad psiquiátrica caracterizada por ánimo bajo, síntomas vegetativos y físicos, malestar clínicamente significativo y/o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.¹ El TDM tiene una alta prevalencia ya que se presenta en 340 millones de personas mundialmente ² y afecta al 10-25% de las mujeres y al 5-12% de los varones en algún momento de sus vidas.¹ Es una importante carga en términos humanos y económicos, por lo que la OMS ha estimado que esta enfermedad se convertirá en la segunda causa de discapacidad hacia el año 2020.^{3,4} A pesar de esta elevada prevalencia, los investigadores especulan que actualmente la depresión es subestimada ya que su reconocimiento puede verse comprometido por la alta incidencia de síntomas físicos, como, por ejemplo, el dolor.⁵

En la encuesta nacional de salud en México se menciona que, como trastornos individuales, la depresión es la patología más común, seguida de las fobias específicas, la dependencia al alcohol y la fobia social.⁶

1.1.1. Aspectos clínicos del TDM y factores de riesgo

La idea tradicional sobre la depresión supone la visión de un trastorno periódico y limitado en el tiempo; sin embargo, desde Kraepelin, en el siglo XIX, señaló la presencia de casos crónicos.⁷ Así, aunque cerca del 80% de los pacientes responden a los tratamientos, únicamente 50% consigue una remisión total del cuadro.⁸ Entre los pacientes que se recuperan, se estima que cerca del 50% recaerá durante los dos años posteriores al tratamiento y este riesgo de recaída aumenta en función de la edad temprana de inicio y del número de episodios depresivos previos.⁹

Dada la circunstancia de esta cronicidad, muchos estudios se han centrado en los predictores clínicos del resultado y la cronicidad de la depresión; entre ellos el número de episodios y los factores psicosociales como la vulnerabilidad al estrés, la ausencia de habilidades sociales, los factores cognitivos, las variables sociodemográficas y el impacto del ambiente familiar en la infancia, entre otros.¹⁰

El TDM es un trastorno altamente comórbido con otros trastornos psiquiátricos y médicos.¹¹ En una encuesta epidemiológica nacional realizado en los Estados Unidos en el 2005, que incluyó a más de 43000 adultos, se encontró que el TDM estuvo relacionado significativamente a otros

trastornos psiquiátricos, especialmente a la dependencia de sustancias, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y diversos trastornos de la personalidad.¹² Resultados similares habían sido descritos previamente (2002) en Finlandia.¹³ En esta investigación se estudiaron 269 pacientes con TDM y encontraron que la mayoría (79%) sufría de uno o más trastornos mentales comórbidos que incluían trastorno de ansiedad (57%), alcoholismo (25%) y trastornos de personalidad (44%).¹³

La importancia de la asociación entre TDM y los trastornos de ansiedad se evidencia en el hecho de que los pacientes deprimidos con mayor nivel de ansiedad demoran un tiempo significativamente más largo en recuperarse, son más susceptibles de cursar con tratamientos polifarmacológicos, registran una incidencia mayor de suicidio y sufren de episodios de depresión con más frecuencia.^{14 15} Es por eso que se ha señalado que los síntomas de ansiedad deben ser tomados en cuenta en la selección del antidepresivo más adecuado con el propósito de optimizar el efecto del tratamiento y la velocidad de recuperación.¹⁶

Se ha observado que los síntomas de depresión son más graves en los pacientes que han tenido ataques de pánico y que, aquellos en los que el TDM se asocia al trastorno obsesivo compulsivo, se demoran más en recuperarse de los síntomas depresivos.¹⁷

Los sujetos con TDM también presentan más enfermedades físicas que los sujetos no deprimidos y/o tienen más síntomas somáticos y discapacidades causados por el TDM que se añade a las repercusiones de la enfermedad física.¹⁸

Estas variables clínicas y socioeconómicas por sí solas no permiten entender la complejidad de los trastornos afectivos es por eso que se ha buscado apoyo en otros estudios como los de imágenes cerebrales, electrofisiológicos y genéticos.

1.1.2. Sustratos morfofuncionales en la depresión

Los síntomas de la enfermedad depresiva son la última expresión de las alteraciones que se producen en distintos niveles del sistema nervioso y que conducen a la depresión. Tales alteraciones se expresan en las diferentes funciones mentales: la tristeza en un trastorno de la afectividad, la desesperanza de la cognición, inhibición de la psicomotricidad y la hipoactividad de la conducta. Durante años, neurólogos, psiquiatras, neurofisiólogos y neuropsicólogos se han dedicado a buscar cuáles son los sustratos neuroanatómicos de las funciones psicológicas y dónde se localizan las

áreas y los centros que intervienen en la elaboración de las funciones nerviosas superiores del hombre.¹⁹

Tanto las descripciones de casos de pacientes con lesiones cerebrales en áreas específicas, presentes en la literatura médica desde inicios del siglo XX, como las nuevas técnicas de neuroimágenes, que permiten visualizar la activación de determinadas áreas cerebrales cuando al sujeto se le somete a tareas o estímulos específicos, han aportado gran información sobre este tema.

Entre las áreas involucradas en la afectividad humana se encuentran la corteza prefrontal, el cuerpo estriado, la amígdala, el hipocampo y el hipotálamo. Se cree que la corteza prefrontal y el hipocampo están involucrados en los aspectos cognitivos de la depresión, es decir, en las ideas o sentimientos de culpa, de falta de autoestima, de desesperanza, autolíticas así como las alteraciones de memoria.¹⁹

Los pacientes con lesiones en la porción subgenual del cíngulo anterior presentan alteraciones en la respuesta autonómica a estímulos emocionales, además de incapacidad para expresar emoción ante situaciones normalmente emotivas e imposibilidad para utilizar información sobre la probabilidad de castigo o recompensa como guía en el comportamiento social.²⁰

En el cíngulo anterior se encuentra también el área pregenual, que si se estimula eléctricamente produce miedo, pánico y presentimientos. Estudios sobre imagen de resonancia magnética funcional (IRMf) realizados de la corteza orbital prefrontal sugieren su relación con la modulación del comportamiento, más específicamente en la respuesta cognitiva de defensa al miedo y el comportamiento dirigido a la recompensa.²¹

Se ha observado un aumento del flujo cerebral en estudios de IRMf, en la zona posterior de la corteza orbital cuando se inducen tristeza, pensamiento obsesivo y ansiedad a individuos sanos. Pacientes con lesiones en la corteza orbital presentan un deterioro en la planificación de las tareas que requieren información relacionada con la recompensa-castigo y muestran dificultades en configurar estrategias ante circunstancias cambiantes, perseverando en actitudes inadecuadas.^{22 23} Se cree que en la depresión esta área pueda estar relacionada con la respuesta emocional excesiva a condiciones estresantes y a la ideación obsesiva.²³

Con base en paradigmas de imágenes funcionales que emplearon emociones faciales se ha concluido la activación de las áreas dorsomedial y dorsoanterolateral de la corteza prefrontal están

relacionada con la modulación de la expresión emocional, disminución de la ansiedad y de la frecuencia cardíaca.²⁴

En la depresión unipolar también se encuentran alteraciones funcionales en áreas que no están directamente relacionadas con el procesamiento emocional, ya que se debe tener en cuenta que en la depresión existen síntomas de tipo cognoscitivo, psicomotor y neurovegetativo. Se ha visto que las áreas dorsolateral de la corteza prefrontal y el área dorsal del cíngulo anterior están relacionadas con el lenguaje, la atención, la función visoespacial y la memoria.²⁵

El cuerpo estriado, en especial el estriado ventral o núcleo accumbens, que durante años se había involucrado en los mecanismos de recompensa del abuso de sustancias, se ha visto que tiene un papel importante en la regulación del humor. En él se encuentran neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico y se ha demostrado un aumento de la transcripción mediada por CREB (*cAMP response element binding protein* o proteína ligada a la respuesta AMPcíclica, por sus siglas en inglés), en respuesta al estrés agudo o crónico. El CREB es un factor de transcripción que se ha implicado en los mecanismos moleculares de la depresión.²¹

La amígdala condiciona de forma fundamental la respuesta a estímulos de miedo y a estímulos agradables, es decir, contribuye a la memoria emocional.²⁵

Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, neurotransmisores y TDM

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) es el sistema endocrino fundamental en la respuesta al estrés. Pacientes con TDM presentan un incremento de la actividad del eje HHA, un aumento del número de pulsos secretores de hormona adrenocorticotrópica y un aumento de la magnitud de los pulsos de cortisol.²⁶

El efecto de los glucocorticoides consiste en la regulación del metabolismo general y del comportamiento afectivo por medio de su acción directa en numerosas regiones cerebrales. La actividad del eje HHA está controlada por determinados circuitos cerebrales, que incluyen el hipocampo (que ejerce una influencia inhibitoria sobre la síntesis de CRF, el factor estimulante de corticotropina, en el núcleo paraventricular del hipotálamo) y la amígdala. Los glucocorticoides mediante su efecto directo en el hipocampo e hipotálamo realizan una retroalimentación negativa en el eje HHA.²⁷ Se ha demostrado que las concentraciones elevadas de corticoides mantenidas en el tiempo pueden dañar las neuronas del hipocampo, en particular las neuronas piramidales CA3,

produciendo una reducción de la arborización dendrítica y una disminución de la proliferación de neuronas granulares en el giro dentado. Este daño contribuye a las alteraciones cognoscitivas de la depresión.^{27 28}

Todavía se desconoce si la alteración del eje HHA es una causa primaria de la depresión, o por el contrario es secundaria a otra causa inicial. También otros sistemas hormonales como el tiroideo y el somatotrópico se han involucrado en la fisiopatología de la depresión.²⁹

Desde las décadas de 1960 a 1970 se ha descrito alteraciones en los sistemas de neurotransmisión, principalmente de noradrenalina (NA), serotonina (5HT) y dopamina (DA); y se desarrollaron agentes terapéuticos que incidían a este nivel. Pero en los últimos años se ha visto que la causa última de la depresión es mucho más compleja que la alteración en la actividad de los sistemas de neurotransmisión. Se propuso que las monoaminas no tienen un efecto directo sobre la regulación del humor, sino que modulan otros sistemas neurobiológicos implicados en la recuperación de la depresión.²⁹

Ciertos síntomas como; la disminución en la concentración y en la memoria, el aislamiento social y los aumentos en la actividad psicomotora, presentes en los pacientes deprimidos, pueden estar relacionados a las alteraciones en el neurotransmisor NA. El sistema noradrenérgico tiene la función de coordinar la respuesta central y periférica precoz al estrés.³⁰ En la modulación del sistema noradrenérgico están involucradas, además del *locus coeruleus*, otras áreas cerebrales como la corteza, el tálamo, el núcleo del rafe y el hipocampo y otros sistemas como el gabaérgico, glutamatérgico, opiopeptidérgico, etc. Existe una relación recíproca entre el sistema serotoninérgico, noradrenérgico y el eje HHA, como mediadores de la respuesta sistémica al estrés.^{31 32}

1.1.3. Plasticidad cerebral y TDM

La plasticidad constituye un mecanismo necesario para la supervivencia neuronal e incluye mecanismos de adaptación de señales intracelulares así como la expresión de determinados genes. No sólo es determinada en el momento del nacimiento, sino que persiste en el cerebro del adulto, reflejando la interacción del sujeto con el medio ambiente como fenómenos de génesis y muerte neuronal.³³

La posibilidad de que los fallos en la plasticidad neuronal puedan contribuir a enfermedades neurodegenerativas es un planteamiento relativamente reciente. En la depresión, las zonas

cerebrales más implicadas han sido las estructuras límbicas, más específicamente del hipocampo (neuronas piramidales CA3).²⁹ Se han descrito mecanismos moleculares que originan una pérdida de plasticidad neuronal y secundariamente, una disminución en las funciones neurotróficas; esto a su vez produce un descenso en la supervivencia neuronal y a pérdida celular en el hipocampo (neuronas piramidales CA3 y granulares).³⁴

En estos mecanismos parecen estar implicadas distintas sustancias. Las más estudiadas han sido los glucocorticoides y los aminoácidos excitadores liberados ante situaciones de estrés vital. Otras sustancias como la serotonina y los receptores GABA serían las responsables de modular la excitabilidad de las neuronas del hipocampo.³³

Otro mecanismo relacionado a la neuroplasticidad es la interrupción de conexiones entre la circunvolución dentada y la amígdala (alterando de esta manera procesos cognitivos como el aprendizaje y la memoria). También podría ser la responsable, en la depresión prolongada, de producir una “remodelación dendrítica” de las neuronas de estas zonas, que consiste en un descenso en la longitud y arborización de las dendritas o de una pérdida de neuronas en el hipocampo. En la vida adulta, las neuronas granulares van siendo reemplazadas y reguladas de manera continua por mecanismos de neurogénesis y apoptosis celular.^{35,28}

Los aminoácidos excitadores (AAE) actúan a través del receptor NMDA (Nmetil- D-aspartato) inhibiendo la neurogénesis en la circunvolución dentada. Entre estos AAE, el más potente descrito es el glutamato y está implicado, entre otros, en los fenómenos de aprendizaje. De manera fisiológica, el glutamato se uniría al receptor NMDA para producir su activación. A través de este receptor entraría calcio en la célula, que también se libera de los organelos intracelulares. Esta movilización de calcio citosólico sería responsable de los cambios en la excitabilidad sináptica, cambios que probablemente conforman la “memoria de aprendizaje”. Sin embargo, un exceso de glutamato origina que en la sinapsis éste se comporte de manera excitotóxica, de modo que se originaría una “hiperactivación” de las enzimas dependientes de calcio. Esto conduciría a una degradación del citoesqueleto de las dendritas, a la malformación proteica y a la liberación de radicales libres, con la consecuente muerte neuronal en esa zona. En los últimos años se ha observado que el exceso de glutamato es capaz de inducir apoptosis en determinados grupos neuronales, en condiciones de exceso de calcio y radicales libres.^{27 29}

Los receptores de serotonina también interactúan con el glutamato, potenciando la unión al receptor NMDA e induciendo la propia actividad de éste. Así mismo, se ha sugerido que una actividad

disminuida en el receptor GABA-benzodiazepínico, inhibidor de la sinapsis entre células piramidales, puede influir en todo este mecanismo. La gran variabilidad de hallazgos encontrados hasta el momento indica que existe una gran heterogeneidad de acción en lo referente a las bases fisiológicas de la depresión.³⁶

Se conoce que la glía tiene la función de soporte de las neuronas y de la transmisión sináptica, por lo que se cree que su disminución, que se ha demostrado en determinadas áreas cerebrales en el TDM, conlleva una reducción de la sinapsis asociada a una retracción del neuropilo. El neuropilo es la red compleja y ordenada de prolongaciones dendríticas, axónicas y gliales, cuya estructura y relaciones están adaptadas con el fin de proporcionar un esqueleto para una actividad organizada.³⁷ Se ha encontrado que su volumen puede estar influenciado por varias circunstancias, como el aumento de concentración de aminoácidos excitadores y cortisol, así como por la disminución de la función de las neurotrofinas, los receptores 5HT_{-1A}, los receptores estrogénicos y otros factores que mantienen el citoesqueleto.^{38 39} También se cree que la neurotransmisión glutamatérgica pueda influir en la inducción de alteraciones en el neuropilo, ya que en el TDM existe un aumento de la actividad en la vía límbico-talámico-cortical, que está formada predominantemente por proyecciones glutamatérgicas. Son los astrocitos quienes recapturan el glutamato del líquido extracelular por lo que su reducción, descrita en los trastornos del humor, puede producir un deterioro en el transporte de glutamato.⁴⁰

Con respecto a los receptores 5 HT_{-1A}, se ha observado que la administración de antagonistas de los receptores 5HT_{-1A} producen una pérdida de dendritas, espinas y sinapsis en animales, efecto que se interrumpe con la administración de Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS) y agonistas de los receptores 5-HT_{-1A}.³⁸ Se conoce que el tratamiento crónico con antidepresivos aumenta la transmisión serotoninérgica y activa los receptores postsinápticos 5HT_{-1A}. Se postula que los ISRS, mediante este mecanismo, protegen de la reducción del neuropilo.^{39 41}

El modelo de “plasticidad neuronal” que se acaba de exponer, se apoya en el estrés como generador de patología psiquiátrica mediante la alteración de los mecanismos de los segundos mensajeros, los efectos atróficos de los glucocorticoides y la respuesta apoptótica en las neuronas piramidales.⁴²

Respecto a la vulnerabilidad genética, ya Kraepelin había enfatizado la idea de que aquellos individuos que presentaban predisposición genética para padecer un TDM y se exponían a un estresante vital, tenían más riesgo de desarrollar TDM, pero una vez iniciada la enfermedad el

proceso era independiente del estresor.²⁹ Estudios epidemiológicos reflejan que el 40-50% del riesgo de padecer un trastorno depresivo es de origen genético, por lo que se debe considerar al TDM como una enfermedad con un alto componente hereditario. Sin embargo, hasta la fecha la búsqueda de los genes específicos que conforman esta vulnerabilidad ha sido frustrante, debido a varios factores, como la heterogeneidad clínica de la enfermedad, su complejidad y la posibilidad de que varios genes estén implicados. Todo esto refuerza el criterio de que la depresión es un trastorno causado por la interacción entre la predisposición genética y algunos factores ambientales.²⁹

1.2. El factor neurotrófico derivado del cerebro

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés), es un importante miembro de la familia de las neurotrofinas (factor de crecimiento nervioso, NT3, NT4 y NT5) y que ha emergido recientemente como potente mediador molecular de la plasticidad sináptica central; además de ser la neurotrofina que tiene mayor expresión en el cerebro de los mamíferos, de manera particular en la corteza cerebral y el hipocampo.⁴³⁻⁴⁵

Las neurotrofinas desempeñan un papel crítico en el desarrollo del cerebro y continúan ejerciendo su acción de manera importante en la plasticidad en el sistema nervioso maduro.⁴⁴ Asimismo, son requeridas para la neurogénesis, el mantenimiento de la función neuronal y la integridad estructural de las neuronas.^{45 46}

Son consideradas las citocinas del sistema nervioso central (SNC), un eslabón que conecta de forma importante al SNC con el sistema inmunitario (SI) y hay evidencias claras de que participan en la comunicación entre ambos sistemas debido a que promueven la supervivencia neuronal y el mantenimiento de éstas, durante y después del daño.⁴⁷

El BDNF se expresa principalmente en las células nerviosas pero puede producirse en casi todas las células del SI periférico, incluyendo a los linfocitos T CD4+ y CD8+, linfocitos B y monocitos. Es posible que las células inmunes sean blanco de acciones parácrinas y autócrinas de las neurotrofinas ya que éstas expresan receptores para ellas.^{45 46}

Las neurotrofinas efectúan sus acciones a través de dos clases de receptores: los receptores de tirosina cinasa (Trk), que presentan una alta afinidad hacia las neurotrofinas maduras y los receptores p75, que presentan baja afinidad hacia las proteínas maduras pero alta hacia las inmaduras o precursoras. El BDNF al unirse a sus receptores TrKB, activa cascadas de señalización

mediante la fosforilación de un aminoácido (Ser-133) por medio de distintas cinasas (PKA, PKC, CaMK y elementos de la cascada MARK).⁴⁸

El TrkB es ampliamente expresado por células endoteliales, neuronas y la glía. El CREB, es el factor primario de la transcripción del gen para los genes del BDNF y del TrkB.⁴⁹ El factor fosforilado (pCREB) se une a un sitio específico de la región promotora llamada CRE (cAMP-response element), que conduce a la expresión de RNA mensajero el cuál regula la producción de la consiguiente proteína.⁵⁰ Las fluctuaciones rápidas en los niveles de neurotransmisor y receptor asociadas a la alteración en la expresión de proteínas pueden alterar permanentemente la función o estructura de determinadas regiones cerebrales.

De manera general, las etapas clave de la transcripción mediadas vía la CREB involucran: a) la dimerización de subunidades de la CREB, b) su unión como dímero a algún elemento de respuesta al AMPc (CRE), los cuales a su vez son regiones del ADN, presentes en la región reguladora del gen (promotor o *enhancer*) y que incluyen la secuencia consenso TGACGTCA, c) la fosforilación de residuos específicos en ambas subunidades.

Este proceso a su vez activa una cascada de eventos que incluyen el reclutamiento de proteínas asociadas tales como la proteína de unión a CREB (CBP) y el ensamblaje de un complejo transcripcional aun más complejo, el cual puede llegar a modificar procesos como la acetilación de histonas, alterando la cromatina cercana favoreciendo así la unión de la RNA polimerasa II al ADN y la síntesis de los transcritos correspondientes (e.g. RNAm).

La glicógeno sintasa cinasa 3b (GSK3) es otra proteína moduladora del factor CREB, cuya función es crucial en la regulación de los acontecimientos que se suceden en el núcleo. Además de producir un ajuste fino de este factor, está implicada en la regulación de microtúbulos, microfilamentos, proteína básica de la mielina, factor de crecimiento nervioso y proteína tau en el cerebro. Se han encontrado alteraciones en los niveles de esta enzima, así como de la proteína tau con relación a pacientes control.⁵¹

1.2.1. BDNF y TDM

La hipótesis química de la depresión sugiere que el TDM es causado por un desequilibrio químico cerebral que se puede corregir con tratamiento antidepresivo. Sin embargo, evidencia reciente indica que las bases biológicas de la depresión están más relacionadas con problemas en el

procesamiento de información genética dentro de las redes neurales que con el desequilibrio químico. No obstante, hay resultados indicativos de que el tratamiento antidepresivo genera cambios plásticos en la conectividad neuronal. En este sentido, el BDNF además de sus bien establecidas acciones en la regulación de la supervivencia, diferenciación y mantenimiento de las funciones de poblaciones neuronales específicas, participa en procesos de plasticidad neuronal.⁵²

Duman y cols., (2002) implicaron a las neurotrofinas en la depresión y demostraron que el estrés por inmovilización disminuye la expresión de BDNF en hipocampo de ratas. De igual modo, otros tipos de estrés crónico o la administración de glucocorticoides pueden provocar atrofia, o incluso muerte, de neuronas del hipocampo de ratas y de primates. Algunos tipos de neuronas, como las CA3, son más vulnerables al estrés, mientras que otras poblaciones neuronales son sensibles, además, a los glucocorticoides, la hipoxia, la isquemia o la hipoglucemia.⁴⁶

Los estudios de imágenes por resonancia magnética (IRM) han mostrado una reducción del volumen del hipocampo en los pacientes deprimidos, la cual se traduce en una incapacidad de esta estructura para controlar al eje HHA.⁵³ En conjunto, estas investigaciones apoyan la teoría molecular de la depresión, así como que la respuesta clínica positiva a los agentes antidepresivos se asocia a la normalizando de los niveles de glucocorticoides y al aumento de los niveles de BDNF.^{45 46}

El BDNF juega un papel principal en mecanismos de aprendizaje y memoria. Es transportado desde las neuronas granulares de la circunvolución dentada a las neuronas piramidales CA3. En ausencia de este factor, las células entran en procesos de muerte celular programada o apoptosis. Las proteínas necesarias para la muerte celular son las caspasas, una familia de cisteín-proteasas que se activa durante el proceso proteolítico. Una de las vías intramoleculares activadas por el BDNF es la cascada de la MAPk, gracias a la cual se fosforila y bloquea el factor pro-apoptótico bad. El producto final de esta vía es la activación de la proteína CREB, encargada de la expresión del factor antiapoptótico Bcl-2. Se cree que la expresión de este factor puede conducir a la diferenciación neuronal, dependiendo de si las células expresan los receptores de noradrenalina (NA) o serotonina (5HT) apropiados. De esta manera, la pérdida neuronal observada en la depresión puede deberse a alteraciones de los factores que controlan la muerte celular programada (por ejemplo, un descenso de Bcl-2 o un aumento de factor bad). Es en la regulación del CREB y Bcl-2 donde se están centrado actualmente ciertas líneas de investigación de nuevos tratamientos.^{53 54}

Existen diversos estudios en donde se evidencia que la administración exógena del BDNF potencializa las sinapsis, así como la arborización de neuronas corticales y del hipocampo.^{55 56} De

esta forma, el BDNF está implicado en remodelación estructural, plasticidad neuronal y reestructuración sináptica, por lo que resulta prometedor como molécula candidata para estudiar los cambios estructurales en los modelos de depresión y la efectividad de los antidepresivos.^{29 57} Los niveles séricos del BDNF están disminuidos en pacientes con TDM en comparación con controles sanos y se incrementan después del tratamiento con antidepresivos.⁵⁸⁻⁶¹

1.2.2. TDM y el polimorfismo val66met del gen BDNF

La existencia en una población de un cambio en la secuencia de un gen se le llama polimorfismo. Aquellos polimorfismos que afectan a la secuencia codificante o reguladora y que producen cambios importantes en la estructura de la proteína o en el mecanismo de regulación de la expresión se le denominan polimorfismos funcionales, los cuales pueden dar lugar a diferentes fenotipos clínicos. Para que verdaderamente pueda considerarse un polimorfismo, la variación debe aparecer al menos en el 1% de la población.

Tipos de polimorfismos:

- Polimorfismo de nucleótido simple (SNP, del inglés *Single Nucleotide Polymorphism*).
- Polimorfismos en la longitud en los fragmentos de restricción (RFLP, del inglés *Restriction Fragment Length Polymorphism*).
- Polimorfismos en el número de repeticiones en tándem (VNTR, del inglés *Variable Number Tandem Repetition*).

Se ha estudiado en particular, un polimorfismo del gen BDNF en el TDM, el cual consiste en la sustitución de una Metionina por una Valina en la posición 66 del predomnio del gen BDNF.⁶²⁻⁶⁴ El alelo Met66 se ha asociado con el incremento en la susceptibilidad para desarrollar trastornos psiquiátricos y neurológicos como la enfermedad de Alzheimer⁶⁵, enfermedad de Parkinson,⁶⁶ trastorno bipolar,⁶⁷ depresión,⁶⁸ trastornos de la conducta alimentaria⁶⁹ y trastorno obsesivo compulsivo.⁷⁰

El polimorfismo val66met se ha asociado con alteraciones en la biosíntesis de la proteína BDNF. Por ejemplo, en células del endotelio y del músculo liso vascular, se ha encontrado una disminución del BDNF, lo cual provoca inestabilidad vascular y hemorragias intracardiacas.⁷¹

Otro fenómeno que se presenta en la expresión de las variantes de Val66Met del gen BDNF, es la que muestra que la co-expresión de ambas variantes en la misma célula puede alterar el tráfico celular de la proteína⁷². El heterodímero producto de la expresión del alelo BDNF_{MET} es menos capaz que el BDNF_{VAL} en la secreción de la proteína.⁷³ Esto es relevante porque se ha estimado que del 20-30% de la población humana es portadora de la variante BDNF_{MET}.^{67 68 74}

Estudios en los cerebros de los ratones reportaron que los portadores de la variante alélica BDNF_{MET} se asoció con una secreción deficiente de la proteína BDNF en las neuronas. En este contexto, los ratones portadores del genotipo BDNF_{MET/MET} representan el único modelo que directamente liga las alteraciones asociadas a dicho polimorfismo con la liberación actividad-dependiente del BDNF en un ser vivo. Los ratones portadores de BDNF_{MET/MET} tuvieron incremento de las conductas relacionadas a la ansiedad que no se normalizó con el antidepresivo fluoxetina.⁷⁵

En BDNF modula la plasticidad del hipocampo y la memoria dependiente de esta estructura en modelos celulares y animales. En un estudio de Egans y cols. (2003) realizado en humanos, el polimorfismo Val66Met se asoció con una pobre memoria episódica y bajos niveles de n-acetil aspartato (N-AA) en el hipocampo medido por Espectroscopia de Resonancia Magnética.⁷⁴

Por otro lado, Tsai y cols. (2003) estudiaron una muestra de 152 pacientes con TDM y 255 controles sanos, sin encontrar asociación entre el polimorfismo Val66Met y TDM, aún cuando se intentó asociar con la respuesta al tratamiento después de cuatro semanas de la administración de fluoxetina ($p = 0.086$).⁷⁶

En un meta-análisis reciente, se exploró la relación entre la presencia del polimorfismo val66met, y la presencia de algún trastorno de ansiedad o rasgos de la personalidad relacionados a la ansiedad (escala de neuroticismo y evitación al daño del Inventario de Temperamento y Carácter.⁷⁷

El estudio seleccionó siete estudios de casos y controles con trastorno de ansiedad, que incluyeron un total de 1,092 casos y 8,394 controles; mientras que para neuroticismo se incluyeron cinco estudios transversales ($n=1,633$) y 4 estudios para la variable de evitación al daño ($n= 607$). Se compararon los sujetos portadores del genotipo Met/Met y Val/Met con los que presentaron el genotipo Val/Val. No se encontraron asociaciones significativas entre el BDNF Val66Met y los trastornos de ansiedad ($OR = 1.13$; $95\% CI = 0.85-1.52$), así como tampoco entre el polimorfismo y los rasgos de personalidad. Los investigadores comentaron en sus conclusiones que los factores que

limitaron sus resultados fueron el bajo número de estudios reportados, sus tamaños de muestra pequeños y la dificultad para definir claramente los fenotipos de ansiedad.⁷⁸

1.3. Electroencefalograma (EEG)

La electroencefalografía es una exploración neurofisiológica que se basa en el registro de la actividad bioeléctrica cerebral en diferentes condiciones (por ejemplo, vigilia, sueño, reposo, activación, etc). Se expresa como cambios de voltaje en el tiempo y normalmente se describe en términos del número de oscilaciones que ocurren en un segundo, dando lugar con esto a las bandas clásicas del EEG: delta, theta, alfa y beta.⁷⁹ Las oscilaciones de voltaje que se registran son producidas por los campos post sinápticos que se generan en el cerebro.⁸⁰

El tallo cerebral, el tálamo, y la corteza, así como los principales neurotransmisores (glutamato, GABA, acetilcolina, dopamina, serotonina y noradrenalina) son los implicados en la regulación del espectro del EEG. Las neuronas marcapasos distribuidas a través del tálamo tienen oscilaciones sincronizada entre 7.5 a 12.5 Hz. Estas neuronas se proyectan globalmente hacia la corteza produciendo la actividad eléctrica conocida como ritmo alfa, este ritmo domina el EEG de los sujetos saludables alertas en reposo.⁸¹

El núcleo reticularis puede hiperpolarizar las membranas celulares de las neuronas talámicas por medio del neurotransmisor GABA, enlenteciendo el dominio del ritmo alfa en frecuencias de 3.5 a 7.5 Hz o ritmo theta, disminuyendo la actividad sensorial hacia la corteza.⁸¹

Por otro lado, la actividad delta (1.5 a 3.5 Hz) se cree que se origina en osciladores neuronales de las capas profundas de la corteza y en el tálamo, normalmente actúan inhibiendo las señales que ascienden a través del sistema reticular activador ascendente. La actividad rápida de la banda beta (12.5 a 20 Hz) se cree que refleja la información proveniente de los sistemas cortico-corticales y cortico-talámicos relacionados con el procesamiento de la información.⁸¹

1.3.1. EEG convencional en el TDM

La incidencia de resultados anormales en el EEG convencional de pacientes con trastornos del ánimo abarca entre un 20 a un 40 %.⁸² Los patrones específicos encontrados en los pacientes con trastornos del ánimo incluyen las controvertidas espigas pequeñas, espigas 6/s, ondas complejas y las espigas positivas, que se observan principalmente en paciente con ideación suicida.⁸³

Las anomalías electroencefalográficas en el EEG de sueño ocurren en más de la mitad de los pacientes deprimidos. Ellas incluyen las características polisomnográficas de las alteraciones de la continuidad del sueño, reducción de las etapas III y IV del sueño lento, disminución de la latencia del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), aumento de la actividad fásica durante el sueño MOR y aumento de la duración del primer sueño MOR de la noche. Las anomalías electroencefalográficas del sueño pueden ser más variables de “rasgo que de estado” ya que a menudo persisten en la fase de remisión de la enfermedad.⁸⁴

Diversas investigaciones sugieren que la depresión puede ser un trastorno de la función del hemisferio derecho o de la interacción entre los hemisferios con deterioro relativo del derecho.⁸⁴ Abrams y Taylor y cols. (1979) encontraron más anomalías del EEG en el lado derecho entre los pacientes diagnosticados con trastornos afectivos.⁸⁵ Flor-Henry y cols.(1972) postularon que las anomalías del hemisferio derecho en los pacientes deprimidos estaban basadas en las observaciones de que los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal con foco derecho se deprimían con más frecuencia.⁸⁶

1.3.2. EEG cuantitativo (EEGc)

Los estudios electroencefalográficos se consideran métodos idóneos para la investigación de patología mental, debido a que son relativamente simples, baratos, los equipos y programas son accesibles al medio hospitalario común y la interpretación de los resultados cada vez son más accesibles para el personal médico en general. Sin embargo, muchos psiquiatras se cuestionan su sensibilidad y especificidad.

Esto tiene tres posibles explicaciones. Primera, que el número de reportes de trastornos psiquiátricos analizados con el EEG convencional arrojaba resultados muy inespecíficos. Segunda, la mayoría de las publicaciones sobre EEG y EEGc en pacientes psiquiátricos no se publican en revistas de psiquiatría. Tercera, algunos psiquiatras tienen la idea errónea de que no existen diferencias importantes entre el EEGc y el EEG que se solicita dentro de los estudios de rutina. En los últimos años, se han publicado más de 500 estudios bien diseñados de EEG y EEGc en pacientes psiquiátricos, donde se han encontrado alteraciones electroencefalográficas que parecen caracterizar determinadas patologías psiquiátricas.⁸⁷ Entre el 64 a 68% de los EEG, de los pacientes psiquiátricos presentan alteraciones en su actividad eléctrica cerebral.⁸⁸

El EEGc nos brinda la oportunidad de estudiar pacientes con depresión y evaluar los diferentes tratamientos; en particular con el análisis de frecuencias del EEG y el método neurométrico introducido por John y cols. (1977).⁸⁹ La neurometría ofrece una estimación precisa, cuantitativa y reproducible de la desviación de las medidas espectrales de un individuo en relación con un grupo normal de referencia y permite la identificación de subtipos de pacientes con diferentes patrones de anomalías fisiológicas dentro de grupos que muestran síntomas clínicos similares, aportando así una base objetiva para elegir entre diferentes estrategias de tratamiento.⁹⁰

1.3.3. Medidas Espectrales de banda Ancha (MEBAs)

Para llevar a cabo el análisis de frecuencia, es decir, la obtención de las MEBAs, es necesario seleccionar primero un grupo de segmentos de EEG libres de artefactos y de actividad paroxística y en cada uno de ellos calcular la transformada de Fourier. Por medio de este análisis se descompone la señal original, en este caso el EEG, en una serie de ondas sinusoidales de diferentes frecuencias, cada una de las cuales tendrá una amplitud y una fase características de acuerdo con las peculiaridades de la señal. A partir de esto se calculó el espectro de potencia, que es una gráfica de la potencia en función de la frecuencia, es decir, del cuadrado de la amplitud de la senoide en cada frecuencia (Figura 1).⁸⁹⁻⁹¹

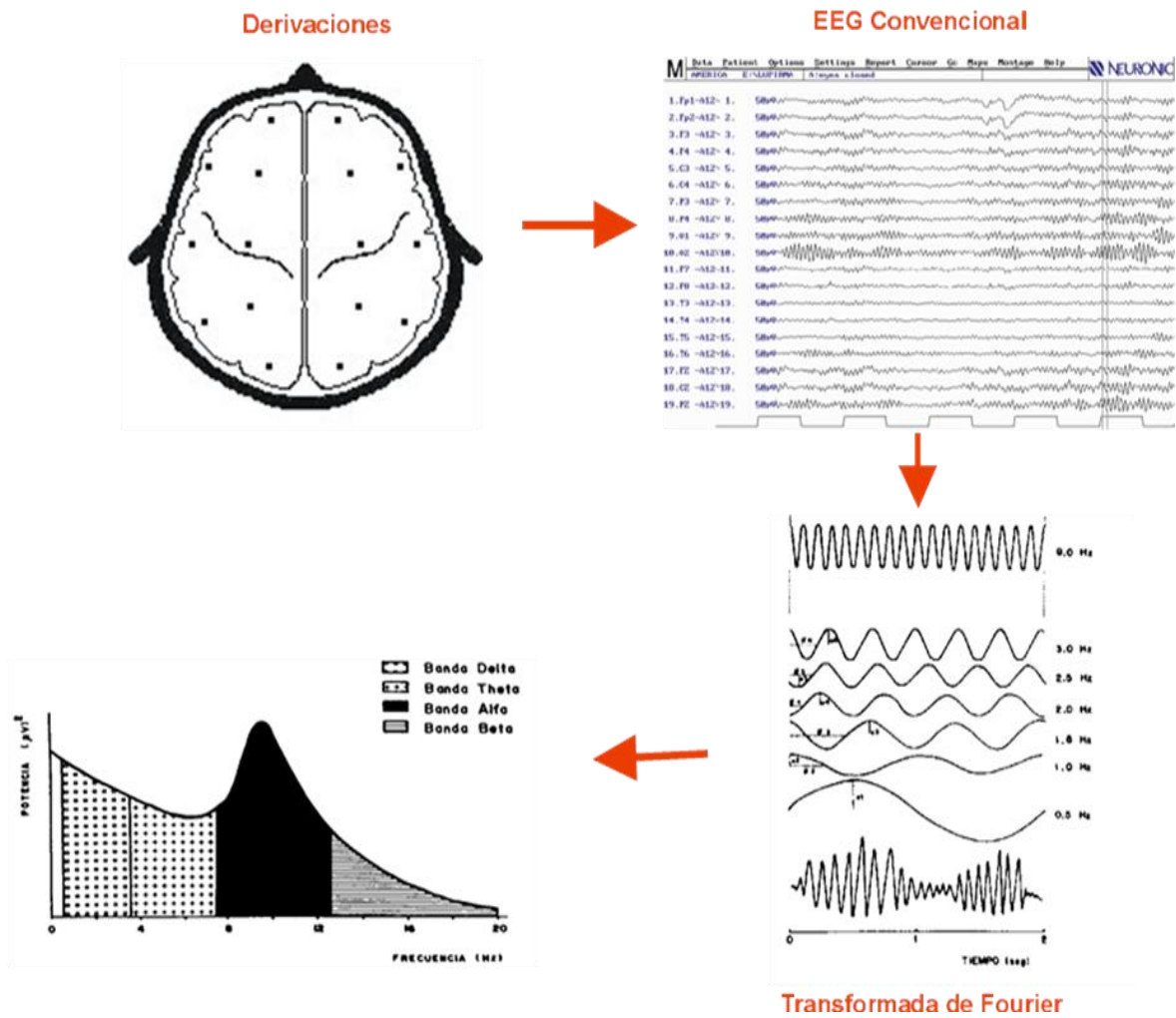


Figura 1. Proceso para la obtención del espectro de potencia a partir del registro electroencefalografico. En la fila superior izquierda, aparece un esquema con las derivaciones del Sistema Internacional 10-20 y, a la derecha, una muestra del EEG digital obtenido en dichas derivaciones en un sujeto normal. A partir del EEG se selecciona un grupo de segmentos en cada uno de los cuales se calcula la Transformada de Fourier (parte inferior derecha). Mediante este análisis, se descompone la señal original (cada segmento de EEG) en una serie de ondas sinusoidales de diferentes frecuencias cada una de las cuales va a tener una amplitud u una fase (representadas por la líneas verticales y horizontales, respectivamente) de las peculiaridades de la señal. A partir del cuadrado de la amplitud de la sinusoide (potencia), en cada frecuencia, se calcula el espectro de potencia (parte inferior izquierda) que es una gráfica de la potencia en función de la frecuencia.⁹⁰

El análisis de frecuencia del EEG se puede realizar utilizando las potencias correspondientes a cada frecuencia (análisis de banda estrecha) pero al ser muchos valores, la tendencia ha sido agruparlos por bandas utilizando los límites de frecuencia de los ritmos electroencefalográficos (análisis de banda ancha) (Figura 2).⁹²

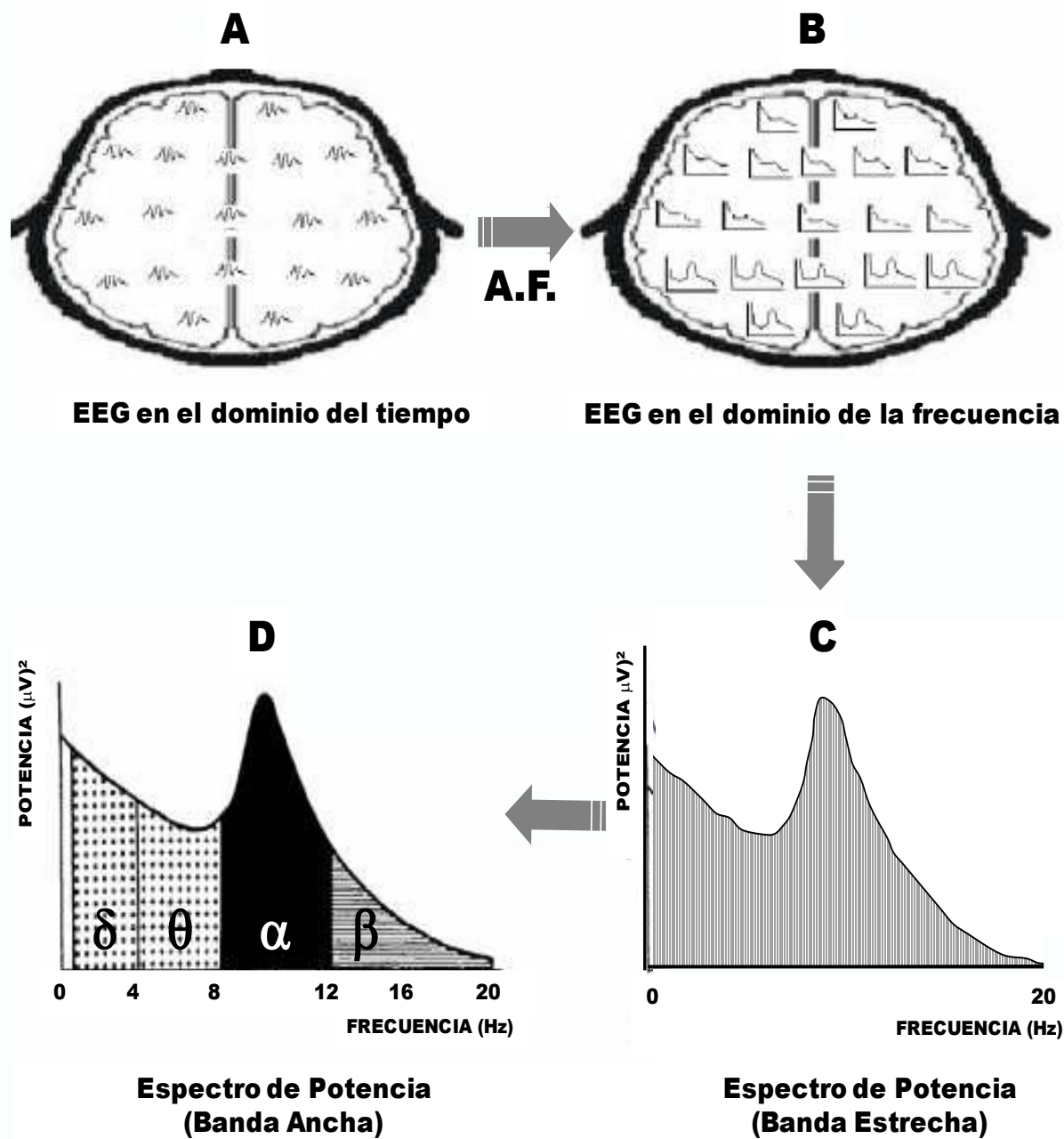


Figura 2. En la fila superior, a la izquierda (A), aparece un esquema donde se representa al EEG en el dominio del tiempo (EEG convencional) en 19 derivaciones del Sistema Internacional 10-20 y, a la derecha (B), otro esquema con los espectros que se obtienen en cada una de esas derivaciones después de aplicar el análisis de Fourier. En la fila inferior se ejemplifican los espectros de potencia correspondiente a una derivación hipotética: a la derecha (C) el de banda estrecha y a la izquierda (D) el de banda ancha.⁹²

Generalmente las potencias entre 1.5 y 3.5 Hz se agrupan en la banda delta, a aquellas entre 3.5 y 7.5 Hz en la banda theta, las de 7.5 a 12.5 Hz en la alfa y las que están entre 12.5 y 25 Hz en la beta. Así, en cada sitio de registro (o en pareja de ellos) se pueden calcular la potencia absoluta

(PA), potencia relativa (PR), frecuencia media (FM), para cada una de las bandas y para el espectro total (excepto en el caso de la PR). A todas ellas se les conoce también como MEBAs.^{90 91}

La PA es el área representada bajo la curva del espectro (Figuras 2 y 3). La PR representa el por ciento de actividad en una banda y se calcula como el valor de la PA en esa banda entre la suma de los valores de PA de todas las bandas. La FM es el valor de frecuencia que divide en dos mitades el área bajo la curva de todo el espectro o de una banda.^{90 93}

Los valores de estas medidas pueden tener una presentación compacta en forma de un mapa topográfico sobre el cuero cabelludo (mapeo cerebral en el dominio de las frecuencias).⁹⁰

La PA varía con la edad y por esta causa es difícil juzgar cuándo un mapa es anormal para la edad del sujeto en estudio.⁹⁴⁻⁹⁶ Para obtener esta información, los valores de PA en cada banda se transforman en valores Z. Estos *mapas Z* nos indican que tanto el sujeto se desvía o se encuentra próximo a la media de los sujetos normales de su edad.

El valor Z se calcula de la siguiente manera: $Z_{PA \Delta} = (PA \Delta \text{ del sujeto} - PA \Delta \text{ del promedio}) / \text{desviación estándar de la } PA \Delta$. En este caso, el promedio y la desviación estándar se refieren al grupo de individuos de la misma edad que el sujeto. Así, un valor Z mayor o menor que 2.0 significa que el sujeto se encuentra 2 desviaciones estándar por arriba o por debajo de la norma, respectivamente, lo cual puede considerarse como anormal con una $p = 0.05$ (Figura 3).^{90 91}

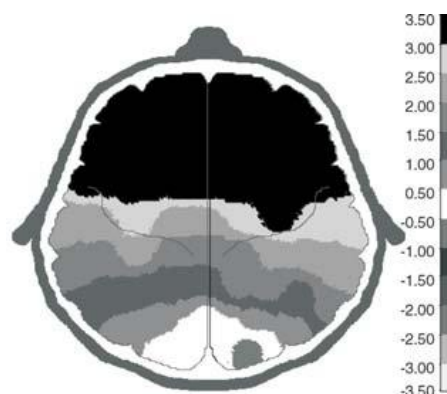


Figura 3. Se muestra un mapa-Z, que pudiera corresponder a la potencia absoluta o a la potencia relativa en el que aparece un exceso significativo de actividad en las regiones anteriores y medias, el cual podría ser del tipo delta, theta, beta o alfa. La escala de la derecha expresa las desviaciones estándar en que las diferentes derivaciones se desvían del promedio del grupo normal de referencia.⁹⁰

En general, se consideran anormales valores Z mayores a 2.0 desviaciones estándar de las PAs y PRs delta y theta, así como valores inferiores a -2.0 de las PAs y las PRs alfa y beta; sin embargo, este criterio no es rígido ya que se pueden encontrar otros patrones de anormalidad en las distintas bandas de frecuencias.⁹⁰

1.3.4 MEBAS Y TDM

Se han encontrado cambios en las potencias absolutas en regiones prefrontales bilaterales dependiente de la edad, estado de salud, género y severidad de la depresión.⁹⁷

Otros estudios han encontrado aumento de la potencia de las bandas alfa y/o theta en paciente deprimidos, contrario a lo que ocurre en bipolares deprimidos donde la potencia de la banda alfa disminuye.⁹⁸

Entre los resultados más consistentes de las MEBAS en pacientes con TDM está el exceso de actividad alfa en las regiones frontales,^{81 99} particularmente la presencia de una asimetría dada por más actividad alfa en el hemisferio izquierdo que en el derecho,^{100 101} la cual ha sido considerada como un marcador de rasgo de la depresión pues se ha encontrado que permanece aún después de un tratamiento exitoso.^{102 103}

Esta asimetría interhemisférica tiene un patrón opuesto dependiendo de la localización cerebral: en las regiones anteriores la potencia alfa es mayor sobre el hemisferio izquierdo que sobre el derecho, mientras que ésta es mayor sobre el derecho en comparación con el izquierdo en las regiones parietales.^{100 104}

Sin embargo, también se ha reportado en los pacientes con TDM un incremento de la potencia en la banda theta y una disminución en la coherencia en las regiones frontales,^{81 105 106} así como que el exceso de actividad theta disminuye en los pacientes que están en remisión de su episodio depresivo en comparación con los que no mejoraron.¹⁰⁷

Estos resultados han llevado a algunos autores¹⁰⁸ a plantear que el exceso de actividad theta podría considerarse como un marcador de estado de la depresión y la asimetría del alfa, como se señaló antes, podría entenderse como un marcador de rasgo de esta entidad.

Una de las implicaciones clínicas de la interpretación de las MEBAs, es la modificación que éstas pueden tener con el curso del tratamiento. Se ha encontrado que el exceso de actividad theta disminuye en los pacientes que están en remisión del episodio depresivo en comparación con aquellos que no mejoraron¹⁰⁷ por lo que la concordancia theta ha sido propuesta como un predictor de respuesta al tratamiento antidepresivo.¹⁰⁹ También se ha referido que las MEBAs obtenidas antes del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina pueden predecir el empeoramiento de la ideación suicida relacionada con este tratamiento.¹¹⁰

Otra investigación que ha señalado el valor predictivo del análisis espectral del EEG en relación al tratamiento antidepresivo farmacológico es la de Bruder y cols. (2008) la cual mostró que los pacientes respondedores presentaban mayor potencia alfa sobre regiones occipitales del hemisferio derecho, en comparación con los no respondedores quienes presentaron asimetría inversa.¹¹¹

No obstante, la evidencia antes mencionada es controversial. Una posible explicación puede estar dada por la influencia que tiene el perfil farmacológico sobre el EEG. A este respecto se sabe que la administración aguda de paroxetina (dosis única de 20 mg) no modifica el EEG de los pacientes con depresión, a diferencia del tratamiento crónico con ese mismo fármaco (20 mg/día/6 semanas), que produce una disminución difusa en la potencia alfa y un incremento en las potencias delta, theta y beta. A esto se añade, que las frecuencias medias theta y alfa occipitales se enlentecieron, mientras que la frecuencia media total se aceleró en las regiones frontales y disminuyó en las regiones occipitales.¹¹²

Asimismo, otro estudio comparó el efecto del tratamiento por 4 semanas con fluoxetina o con amitriptilina sobre los parámetros espectrales del EEG. El único hallazgo significativo fue la disminución de la actividad beta en la cuarta semana, sin que existiera diferencia entre los dos grupos de tratamiento.¹¹³

A pesar de que los resultados anteriores demuestran la importancia del EEGc para el estudio del TDM no es posible afirmar con certeza si se trata de un predictor de respuesta clínica.

1.4. Polimorfismo Val66Met del gen BDNF y MEBAs en depresión

En estudios previos se ha encontrado que el ser portador del alelo Met del BDNF se relaciona con un incremento en los síntomas característicos de la depresión, incluyendo alteraciones en la

memoria verbal^{74 114} memoria de trabajo, las funciones ejecutivas¹¹⁵ y la memoria visual declarativa.¹¹⁶ Por otro lado, estas manifestaciones clínicas son más intensas en los sujetos homocigotos para el alelo Met, en particular cuando se asocia con una pérdida del volumen de la sustancia gris en el hipocampo y áreas prefrontales.¹¹⁷

Existen pocos estudios que relacionen al polimorfismo Val66Met del BDNF y las MEBAs. Uno de ellos, es el realizado por Bulgin y cols. (2008), quienes evaluaron a 191 pacientes con TDM y 93 controles y encontraron que el polimorfismo val66met se asoció con asimetría de la banda theta (EEGc) en dos regiones parietales (P3/4 y P7/8) en individuos con TDM de inicio temprano (media de edad = 13.99 años).¹¹⁸

Gatt y cols. (2008) estudiaron el desempeño cognitivo relacionado con el BDNF en sujetos con síntomas depresivos por medio del EEGc en una muestra de 305 sujetos sanos. El polimorfismo val66met no se asoció con la presencia de síntomas depresivos subclínicos. Sin embargo, dicho polimorfismo se relacionó con alteraciones en la memoria de trabajo, la reducción de la potencia absoluta alfa y aumento de la potencia relativa en las bandas theta y delta.¹¹⁵

Estas investigaciones se basan en el hecho que el espectro de potencia del EEGc es mediado por circuitos cortico-talámicos, que requieren para su homeostasis de una regulación neuronal excitatoria /inhibitoria.^{81 119} La actividad alfa se asocia con las eferencias excitatorias tálamo-corticales, que actúan modulando la entrada sensorial a la corteza. Esta vía tiene una duración de alrededor de 0,1 s (o 10 Hz) que corresponde a la frecuencia de la actividad alfa^{119 120} Existe también una vía de retroalimentación inhibitoria entre las señales tálamo-corticales que involucra al núcleo reticular del tálamo antes de regresar a la corteza. Esta vía tiene una escala de tiempo más lenta asociada con la frecuencia theta.¹²⁰

Se postula que el BDNF tiene como función primordial la regulación de la transmisión sináptica excitatoria e inhibitoria, pero con un incremento neto global de la actividad neural,¹²¹ siendo posible que la menor secreción de BDNF dependiente de la actividad en el alelo Met lleve a las personas a un desequilibrio entre la inhibición/ excitación cortical con las consiguientes alteraciones en las MEBAs del EEG.

2. Justificación

El TDM es una enfermedad psiquiátrica con alta prevalencia a nivel mundial, causante de deterioro clínico, social y laboral importante. Se trata de un trastorno con tendencia a la cronicidad, con factores de riesgo clínicos y sociodemográficos de pobre respuesta en pacientes deprimidos, entre los que se encuentran: la edad de inicio de primer episodio depresivo, la presencia de comorbilidades, el número de episodios depresivos, la severidad de los episodios, la falta de habilidades sociales, los factores cognoscitivos y el impacto de los estresores de la vida familiar en la infancia.

En estudios epidemiológicos se ha encontrado que cerca del 50% de los pacientes con TDM tienen antecedentes heredofamiliares para depresión, por lo que se ha intentado estudiar genes candidatos relacionados con las manifestaciones clínicas del trastorno. Uno de estos es el gen del BDNF, moderador de la plasticidad central y neurotrofina más abundante en el cerebro de los mamíferos. El BDNF participa en procesos de neurogénesis, integridad estructural y funcionamiento de las neuronas, así como es un eslabón entre el sistema nervioso y el sistema inmunitario.

El polimorfismo Val66Met del BDNF se ha estudiado en modelos animales y en humanos deprimidos; se ha encontrado que los ratones homocigotos para el alelo Met presentan menor cantidad de la proteína y mayores conductas relacionadas con ansiedad. Mientras que en humanos la presencia del alelo Met se ha asociado con alteraciones en la memoria episódica, bajos niveles N-AA en el hipocampo, presencia de comorbilidad con trastorno de ansiedad y recurrencia de episodios depresivos, así como disminución en la materia gris del hipocampo y áreas frontales en sujetos homocigotos para el alelo Met. Por otro lado, existen dos estudios recientes en los que no se encontró asociación entre la presencia del alelo Met y los síntomas depresivos.^{76 78}

Otra aproximación para entender la etiología del TDM es a través del EEG que es la exploración neurofisiológica de las oscilaciones de voltaje producidas por los campos postsinápticos que se generan en el cerebro. Específicamente el EEGc nos permite estudiar a los pacientes deprimidos por medio del método neurométrico; una estimación precisa, cuantitativa y reproducible de la desviación de las medidas espectrales de un individuo en relación con un grupo normal de referencia y permite la identificación de subtipos de pacientes con diferentes patrones de anomalías fisiológicas dentro de grupos que muestran síntomas clínicos similares.

Los hallazgos electrofisiológicos más consistentes en el análisis de EEGc mediante las MEBAS en pacientes con TDM son: un exceso y/o asimetría de actividad alfa frontal, lo cuál ha sido considerado un marcador de rasgo de la depresión; un exceso de actividad theta que disminuye con la remisión de la sintomatología depresiva y esto se ha interpretado como un indicador que puede predecir la respuesta al tratamiento.

Existe dos estudios que evalúan la relación entre la presencia del alelo Met del polimorfismo Val66 Met del BDNF y las alteraciones en las MEBAS. El primero es el reportado por Bulgin y cols.¹¹⁸ los cuales encontraron que los pacientes deprimidos portadores del alelo Met del BDNF y con edad de inicio en la infancia tuvieron asimetría entre dos derivaciones parietales (P3/4 y P7/8), comparados con controles sanos. El segundo estudio, publicado por Gatt y cols. (2008)¹¹⁵ demostró que existe una asociación entre el polimorfismo Val66Met, la reducción de la potencia absoluta alfa e incremento de la potencia relativa en las bandas delta y theta.

Debido a la evidencia de que existen factores de riesgo clínicos, genéticos y electroencefalográficos de la depresión, se propone en esta investigación profundizar en la relación existente entre la presencia del polimorfismo Val66Met del BDNF, las alteraciones en las MEBAS y las variables clínicas como intensidad de la depresión, edad de inicio de los episodios depresivos y comorbilidad en pacientes deprimidos libres de tratamiento farmacológico. Se considera de gran interés llevar a cabo este tipo de estudio ya que sólo existen dos publicaciones que relacionen los síntomas clínicos, la presencia del alelo Met del BDNF y las alteraciones en las MEBAs; sin embargo, todavía no hay conclusiones definitivas sobre estas asociaciones y el tenerlas podría contribuir a una mayor comprensión acerca de la etiología de la depresión.

3. Planteamiento del problema

- ¿Existe alguna asociación entre ser portador del alelo MET del BDNF y las variables clínicas: intensidad de la depresión, edad de inicio temprano y comorbilidad con trastornos de ansiedad?
- ¿Existen diferencias significativas en las MEBAs (PA, PR y FM) dependiendo de portar el alelo MET o el alelo VAL del BDNF, en pacientes con TDM?
- ¿Existe relación entre las alteraciones en las MEBAs (PA, PR y FM) y los aspectos clínicos: intensidad de la depresión, edad de inicio temprano y comorbilidad con trastornos de ansiedad?

4. Objetivo General

Analizar la presencia de asociación entre la portación del alelo MET, las alteraciones en las MEBAs (PA, PR y FM) y las variables clínicas: intensidad de la depresión, edad de inicio temprano y comorbilidad con trastornos de ansiedad.

4.1. Objetivos Específicos

- Evaluar si existe asociación entre ser portador del alelo MET del BDNF y las variables clínicas: intensidad de la depresión, edad de inicio temprano y comorbilidad con trastorno de ansiedad, en un grupo de pacientes con TDM.
- Determinar si existen diferencias significativas en las MEBAs (PA, PR y FM) dependiendo de portar el alelo MET o el alelo VAL del BDNF, en un grupo de pacientes con TDM.
- Determinar si existe relación entre las alteraciones en las MEBAs (PA, PR y FM) y los aspectos clínicos: intensidad de la depresión, edad de inicio temprano y comorbilidad con trastornos de ansiedad, en un grupo de pacientes con TDM.

5. Hipótesis

1. Los pacientes deprimidos portadores del alelo MET del BDNF presentarán mayor intensidad de la depresión en comparación con los pacientes deprimidos no portadores de alelo MET.
2. Los pacientes deprimidos portadores del alelo MET del BDNF tendrán edades de inicio del TDM menores, en comparación con los pacientes deprimidos no portadores de alelo MET.

3. Los pacientes deprimidos portadores del alelo MET del BDNF presentarán mayor frecuencia de comorbilidad con trastorno de ansiedad en comparación con los pacientes deprimidos no portadores de alelo MET.
4. Existirán diferencias significativas en cualquiera de las MEBAs (PA, PR y FM) entre los pacientes deprimidos portadores del alelo MET del BDNF en comparación con los pacientes deprimidos no portadores del alelo MET.
5. Los pacientes que presenten alteraciones en cualquiera de las MEBAs (PA, PR y FM) tendrán una mayor intensidad de los síntomas depresivos en comparación con los pacientes deprimidos que no tengan alteraciones en la MEBAs.
6. Los pacientes que presenten alteraciones en cualquiera de las MEBAs (PA, PR y FM) tendrán menores edades de inicio del TDM en comparación con los pacientes deprimidos que no tengan alteraciones en la MEBAs.
7. Los pacientes que presenten alteraciones en cualquiera de las MEBAs (PA, PR y FM) tendrán mayor frecuencia de comorbilidad con trastorno de ansiedad en comparación con los pacientes deprimidos que no tengan alteraciones en la MEBAs.

6. Participantes.

6.1. Diseño del estudio

Comparativo, observacional, transversal y no experimental.

6.2. Tamaño de la muestra

Se incluyeron 87 pacientes hombres o mujeres, de 18 a 65 años de edad con diagnóstico de trastorno depresivo mayor moderado según los criterios del DSM-IV TR. Estos pacientes fueron captados de los servicios de consulta externa y urgencias del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

Se realizaron dos cálculos de muestra, el primero fue para el polimorfismo Val66Met. Se consideró que la presencia del alelo Met del BDNF tiene una frecuencia aproximada del 20% en población mexicana y se realizó el cálculo mediante el programa Quanto, para estudios genéticos, obteniéndose que una muestra de 80 participantes como mínimo se tiene una potencia estadística de $\beta=0.82$.

El cálculo de la muestra del EEG, se realizó por medio de comparación de medias.

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

Donde:

n = sujetos necesarios en cada una de las muestras

Z_a = Valor Z correspondiente al riesgo deseado

Z_b = Valor Z correspondiente al riesgo deseado

S² = Varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia.

d = Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar según estudios previos publicados (datos cuantitativos)

$$n = \frac{2 (1.645 + 0.95)^2 * (.95)^2}{(0.24)^2} = 25.25$$

Es por esto que se incluyeron 50 sujetos, divididos en dos grupos de 25 individuos portadores del alelo Met y 25 sujetos homocigotos para el alelo Val, los grupos (portadores del alelo Met contra los homocigotos para Val) fueron pareados por edad y sexo.

6.3. Criterios de inclusión

1. Pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría.
2. Hombres y mujeres con edades entre 18 y 65 años de edad.
3. Pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor moderado (DSM-IV-TR).
4. Tener un puntaje mayor a 18 en la escala de Hamilton-D y puntaje mayor de 17 en el inventario de Beck.
5. Pacientes con padres mexicanos.
6. Pacientes que aceptaron la toma de muestra de sangre periférica.
7. Pacientes que aceptaron participar voluntariamente en el estudio y que firmaron la carta de consentimiento informado.

6.4. Criterios de exclusión

1. Pacientes con historia de epilepsia.
2. Pacientes con alguna enfermedad médica descompensada y/o neurológica.
3. Pacientes con enfermedades crónicas-degenerativas.

4. Pacientes con comorbilidad en eje I (excepto trastornos de ansiedad).
5. Mujeres embarazadas o con sospecha de embarazo.
6. Pacientes con dependencia a sustancias psicoactivas (excepto nicotina y cafeína).

6.5. Criterios de Eliminación

1. A solicitud del paciente.
2. Pacientes que no concluyan las evaluaciones clínicas y/o electroencefalográficas.
3. Muestra sanguínea insuficiente o de mala calidad.

7. Variables

7.1. Variables del estudio

Se analizaron tres tipos de variables en el estudio: las clínicas, las genéticas y las electroencefalográficas. Las cuales se enlistan en la tabla 1. Otras variables incluidas en el estudio fueron las demográficas, como edad, género, estado civil y ocupación de los pacientes.

Tabla 1. Resumen de las variables		
Variabes demográficas	Tipos de variables	Medición
Edad	Continua	Años
Género	Nominal	Femenino/masculino
Estado civil	Nominal	Soltero/casado/divorciado/viudo
Ocupación	Nominal	Empleo/desempleo/hogar/otro
Variabes clínicas		
Edad de inicio del primer episodios depresivo	Continua	Años
Comorbilidad con trastorno de ansiedad	Nominal	Si / No
Intensidad de los síntomas depresivos	Ordinal	Puntaje de escalas de Hamilton de depresión
Intensidad de los síntomas depresivos	Ordinal	Puntaje del Inventario de Beck
Intensidad de los síntomas ansiosos	Ordinal	Puntaje de escala de Hamilton de ansiedad
Variabes genéticas		
Polimorfismo Val66Met	Nominal	Presente/ausente
Variabes electroencefalográficas		
MEBAs	Continua	Valores Z

8. Validez y confiabilidad de los instrumentos

8.1. Escala de Hamilton de depresión (Ham-D).

La Ham-D fue desarrollada como una medida sistemática de la severidad de la depresión más que como una herramienta diagnóstica, por lo que la principal prueba de validez debe incluir su relación con otras medidas o variables que miden la severidad de la enfermedad en pacientes deprimidos ya diagnosticados.¹²²

En estudios de pacientes deprimidos se han demostrado correlaciones altas (0,84 0.89 y 0.90)¹²³ entre las puntuaciones de la Ham-D y evaluaciones clínicas globales de severidad al momento de la admisión. Otro estudio que reportó esta misma relación, incluyó pacientes psiquiátricos deprimidos y no deprimidos y su correlación fue de 0.67.¹²⁴

La Ham-D ha sido descrita como algo mejor en la diferenciación en niveles de severidad entre pacientes deprimidos que la escala de depresión autoaplicable de Zung¹²⁵ y casi igual al Inventario de depresión de Beck (I-Beck). Las correlaciones con severidad total y depresión alcanzaron 0.56 y 0.66 respectivamente para valoraciones pretratamiento y 0.77 y 0.87 para valoraciones postratamiento. Las evaluaciones de la conducta objetiva como el habla, el sonreír y la actividad motora del paciente durante el curso de la hospitalización por depresión también correlacionó altamente con la Ham-D (0.71).¹²⁶

Los valores de la correlación Ham-D/I-Beck de estudios con pacientes deprimidos evaluados previos al tratamiento va de 0.21 a 0.82 con una mediana de 0.58; las correlaciones de la Ham-D-Zung van de 0.38 a 0.62 con una mediana 0.45.¹²⁷

Se ha reportado una correlación de 0.77 entre la Ham-D y el I-Beck para pacientes admitidos en hospital general y de 0.25 entre la Ham-D y la Zung para pacientes alcohólicos desintoxicados recientemente.¹²⁸

Se han reportado muchos estudios de análisis factorial de la Ham-D con pacientes deprimidos. Se han obtenido de 3 a 6 factores en cada estudio, dos factores relativamente estables. El factor A fue el inicialmente referido por Hamilton como el que reflejaba depresión endógena o retardada y más tarde como “factor general de la enfermedad depresiva que mide la severidad de los síntomas”. Un segundo factor relativamente estable y permanente “B” es una variable bipolar que aparentemente

representa depresión agitada y ansiosa (reactiva) que se sitúa en el polo opuesto de la depresión endógena retardada.^{129 130}

O'Brien y Glaudin (1988) identificaron 4 factores (síntomas somáticos, anorexia, alteraciones del sueño y agitación/retardo) y no encontraron el "factor general" que han encontrado otros autores. Guy etiquetó este factor como "ansiedad/somatización".¹³¹ La escala tiene como punto de corte 18 puntos para indicar trastorno depresivo mayor, se consideran episodios graves cuando se tratan de puntuaciones mayores de 30 (Tabla 2).¹²³

8.2. Inventario de depresión de Beck

Su coeficiente de confiabilidad interna en un estudio diseñado con este propósito fue de 0.86.¹³² La confiabilidad prueba contraprueba del I-Beck parece ser bastante alta (0.70).¹³³ La magnitud de las correlaciones entre evaluaciones clínicas de depresión y el I-Beck reportadas va de 0.60 a 0.90.¹³⁴

Las relaciones del I-Beck con escalas de evaluación psiquiátricas y pruebas psicológicas han sido ampliamente estudiadas y han conducido a correlaciones que varían entre 0.050 y 0.80. El I-Beck ha discriminado entre pacientes psiquiátricos que muestran diferentes tipos de depresión y ha demostrado que puede diferenciar entre diferentes diagnósticos psiquiátricos como esquizofrenia y depresión psicótica.¹³⁵

Steerer y cols. (1997) realizaron una revisión sobre los estudios de validez y confiabilidad del I-Beck. En esta revisión quedó demostrada la validez de esta escala. Reportaron una confiabilidad prueba-reprueba de 0.70 y una consistencia interna con un coeficiente alpha de Cronbach de 0.86.¹³⁶

Beck y cols.(1979) dan a conocer una nueva versión revisada de su inventario, adaptada y traducida al castellano por Vázquez y Sanz (1991), siendo ésta la más utilizada en la actualidad. El rango de la puntuación obtenida es de 0-63 puntos. Como otros instrumentos de evaluación de síntomas, su objetivo es cuantificar la sintomatología, no proporcionar un diagnóstico.¹³⁷

Los puntos de corte usualmente aceptados para graduar la intensidad/ severidad son los siguientes: de 0 a 9 puntos / no depresión, de 10 a 18 puntos / depresión leve, de 19 a 29 puntos / depresión moderada y más de 29 puntos / depresión grave (Tabla 2).¹³⁸

8.3. SCID-1

La Entrevista Clínica para los Trastornos del Eje I del DSM-IV (SCID-I) es una entrevista semiestructurada destinada a establecer los diagnósticos más importantes del Manual diagnóstico y estadístico (DSM-IV).¹³⁹

El SCID-I permite mejorar la confiabilidad diagnóstica mediante la estandarización del proceso de evaluación, así como aumentar la validez diagnóstica facilitando la aplicación de los criterios diagnósticos del DSM-IV y la indagación sistemática de síntomas que de otra forma podrían pasar desapercibidos. El SCID-I es un instrumento eficaz y de fácil manejo.¹⁴⁰

En este proyecto se aplicó la versión del SCID-I para investigación que es más larga que la versión clínica, ya que incluye la valoración de numerosos subtipos, gravedad y especificaciones de curso y trastornos que son útiles desde el punto de vista del diagnóstico para la investigación. Los siguientes trastornos que se incluyen en la versión para investigación, pero no en la versión clínica son: trastorno por estrés postraumático, trastorno depresivo menor, trastorno mixto ansioso-depresivo y trastorno por atracón (Tabla 2).¹⁴¹

8.4. Escala de Hamilton de Ansiedad (Ham-A)

La Ham-A es la más utilizada para medir la ansiedad.¹⁴² Se trata de un instrumento heteroaplicado por un clínico tras una entrevista, que consta de 14 preguntas. El aplicador asigna una puntuación de 0 a 4 para cada ítem, valorando tanto la intensidad como la frecuencia de los síntomas. Se pueden obtener dos puntuaciones que corresponden a “ansiedad psíquica” y a “ansiedad somática”. Es aconsejable distinguir entre ambas a la hora de valorar los resultados de la escala.¹⁴³

La Ham-A es sensible a las variaciones de la ansiedad a través del tiempo o tras recibir tratamiento y se le considera que tiene como punto de corte entre la presencia o no de ansiedad, a partir de 12 puntos.¹⁴⁴

8.5. Características de los Instrumentos

Instrumento	Confiabilidad Interobservador	Consistencia Interna	Punto de corte
HAM-D	0.94	0.48-0.85	18 puntos inclusión. < 7 puntos remisión >30 puntos TDM grave
HAM-A	0.74-0.96	0.79-0.86	12 puntos inclusión
I-BECK		0.90-0.94	17 puntos inclusión >30 puntos TDM grave
SCID-1	0.61	0.84	No tiene

9. Procedimientos

9.1. Evaluación clínica

Los pacientes fueron captados de los servicios de preconsulta, consulta externa y atención psiquiátrica continua del Instituto Nacional de Psiquiatría, de forma personal se les invitó a participar en el proyecto a los sujetos que cumplieran con los criterios de inclusión. Posterior al proceso de explicación del consentimiento informado y la firma del consentimiento, se les aplicaron las escalas clínicas: SCID-I, Ham-D, Ham-A e I-Beck. Aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión contestaron un cuestionario sobre datos sociodemográficos en la misma entrevista, se les tomó una muestra de sangre venosa periférica y se les programó una cita para la realización de un EEG en las primeras 72 hrs posterior a la evaluación clínica.

Las evaluaciones clínicas estuvieron a cargo de la alumna de maestría, mientras que la extracción y procesamiento de la muestra de sangre se realizó en el Laboratorio de Genética Psiquiátrica del INPRF. Los EEGc se realizaron en el Laboratorio de Psicofisiología, del INPRF.

9.2. Análisis genético del polimorfismo Val66Met

Para la obtención del ADN, se tomó una muestra de sangre periférica (sangre total) de aproximadamente 5 ml por venopunción, y se realizó la extracción del ADN mediante el kit de extracción *Wizard Genomic DNA Purification*.

El SNP del gen *BDNF*, denominado *Val66Met (rs6265)* se tipificó de cada muestra de DNA, empleando el método fluorogénico 5'- exonucleasa (*TaqMan®; Applied Biosystems*, con el ensayo

Assays-on-Demand numero C-11592758-10, (*Applied Biosystems, Foster City, CA*)¹⁴⁵. La genotipificación de la región se realizó mediante el método de discriminación alélica con sondas *TaqMan*. El volumen final de la reacción fue de 5 ml y tuvo las siguientes condiciones de reacción: 20 ng de ADN, 2.5 µL de *TaqMan Master Mix*, y 0.125 µL de 20x de la sonda. La amplificación fue llevada a cabo con el equipo 7500 de PCR en tiempo real con el programa SDS v2.1 (*Applied Biosystems*). El análisis se realizó mediante discriminación alélica y fue llevada a cabo mediante la identificación estandarizada de cada uno de los genotipos.

9.3. EEG cuantitativo

La captura digital del EEG se realizó en una computadora con el sistema operativo Windows 98 y con tarjeta de interfase análogo-digital para el electroencefalógrafo digital Medicid IV. Se utilizó un fotoestimulador para descartar la actividad epileptiforme fotosensible. Para la adquisición y la obtención de las medidas espectrales análisis del EEG se utilizaron los siguientes programas de la marca Neuronica S.A: Trackwalker 2.0 para el registro, Neuronica EEG Cuantitativo Tomográfico 6.0 para la obtención de las medidas espectrales, Neuronica Visualizador Tomográfico 2.0 para la visualización de las fuentes de actividad eléctrica cerebral.

Los registros del EEG se condujeron en el laboratorio de Psicofisiología del INPRF, mismo que cuenta con un cuarto parcialmente sonoamortiguado, con iluminación controlada y aislado eléctricamente.

Se empleó una camilla conectada a tierra para recostar a los pacientes durante la obtención del registro. Se usaron 19 electrodos de superficie adheridos a una gorra elástica distribuidos de acuerdo al Sistema Internacional 10-20 y 4 electrodos sueltos de oro; dos para los electrodos de referencia y dos para la medición de los movimientos oculares. Se utilizó pasta conductora para los 4 electrodos individuales y gel conductor para los 19 adheridos a la gorra.

Se utilizaron como referencia los electrodos de los lóbulos de las orejas corto-circuitados y se usaron para el registro un ancho de banda de 0.5-30 Hz, una frecuencia de muestreo de 200 Hz y una ganancia de 20,000 en los amplificadores.

Para cada paciente se realizó un EEG de reposo, con los ojos cerrados, de 20 minutos de duración como mínimo. Se pidió al paciente que se recostara con los ojos cerrados y se mantuviera lo más relajado posible tratando de no moverse y no dormirse.

Para explorar más a fondo la actividad de base, y en especial su reactividad, se incluyeron períodos breves (12-15 s) de apertura ocular, en los que se dio al paciente la instrucción de abrir los ojos y mirar fijamente un punto en el techo tratando de no parpadear. A este tiempo se agregaron tres minutos de la maniobra de hiperventilación, en los que se pidió al paciente “respirar como respira uno cuando está muy cansado”, posteriormente se tomaron tres minutos de recuperación, donde se le indicó descansar, respirar normal y tratando de no tragar saliva.

Finalmente, se realizaron tres secuencias de fotoestimulación (cada una constituida por destellos a 10 Hz., durante 10 segundos), en las cuales el paciente permaneció con los ojos cerrados mientras “una luz como de *flash* se prendió frente a sus ojos”. La autora de esta investigación llevó a cabo la adquisición de los registros.

Cálculo de las medidas espectrales del EEG

Para el análisis de frecuencias, mediante la Transformada Rápida de Fourier, se seleccionó un minuto de EEG dado por 24 segmentos de 2.56 segundos de duración y libres de artefactos, correspondientes al estado de ojos cerrados. La autora de esta investigación, junto con una neurofisióloga experta, seleccionaron los segmentos de EEG para su posterior análisis. Sólo se incluyeron aquellos segmentos en que ambas evaluadoras estuvieron de acuerdo.

Las matrices cross-espectrales fueron calculadas cada 0.39 Hz, desde 0.39 a 19.14 Hz. Luego se obtuvieron las MEBAs (PA, PR y FM) para las bandas delta (1.5-3.5 Hz), theta (3.5-7.5 Hz), alfa (7.5-12.5 Hz) y beta (12.5-19.14). Los diferentes valores de las MEBAs fueron transformados en valores Z para conocer qué tanto los pacientes estudiados se desviaron o no de la media de los sujetos normales de su edad. En el caso de la potencia absoluta se analizaron los datos con la sustracción del Factor de Escala Global.¹⁴⁶ Para este análisis se usaron los datos de la norma cubana.¹⁴⁷

9.4. Análisis estadístico

Los datos sociodemográficos (género, estado civil y ocupación) y antecedentes clínicos (antecedentes familiares de psicopatología, presencia de episodio depresivo previo, presencia de depresión resistente a tratamiento) describieron por medio de porcentajes y frecuencias, se compararon estas variables sociodemográficas y antecedentes clínicos en el grupo portador del alelo Met contra el no portador de alelo Met por medio de Chi cuadrada.

Los datos clínicos y demográficos de tipo continuos (edad, escolaridad, número de episodios depresivos y tiempo de evolución) se analizaron por medio de medias y desviaciones estándar y se compararon en los grupos de polimorfismo con pruebas t para muestras independientes.

Por medio de pruebas t para muestras independientes se compararon los grupos portadores del alelo Met contra los no portadores del alelo Met, en tres variables clínicas: edad de inicio de primer episodio depresivo, puntuaciones totales de las escalas Ham-D, I-Beck y Ham-A. Se tomaron como datos estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$. Se utilizó el programa estadístico PASW v. 18.

Las diferencias en las MEBAS según el polimorfismo BDNF se analizaron por medio de programa Estadístico de Neuronic 4.0 (NEST), este programa permite hacer comparaciones por medio de pruebas t. Se compararon los EEGs de los pacientes portadores del alelo Met contra los no portadores del alelo.

También se analizaron las variables clínicas (edad de inicio, puntuaciones de Ham-D, Ham-A e I-Beck) y los valores Z del EEG por medio de correlaciones de Pearson, tomándose como significativos los resultados que tuvieran valores $p < 0.05$.

9.5. Evaluación de costos

Los estudios electrofisiológicos, las valoraciones clínicas y la tipificación del polimorfismo no tuvieron un costo económico para los participantes.

10. Consideraciones éticas

La realización de esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente y se condujo de acuerdo con los lineamientos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (World Medical Association, 1964). Todos los participantes firmaron una carta de consentimiento informado. A continuación se resume el procedimiento para la obtención de dicha carta:

1. Cada paciente fue invitado a tomar parte en este proyecto por su médico tratante y posteriormente por la autora de esta investigación.

2. Se explicó al paciente, de manera general, las características de la investigación. Posteriormente, se procedió a entregar una carta de consentimiento informado para que pudiera leerla con detenimiento.

3. Terminada la lectura del documento se invitó al sujeto a externar cualquier pregunta o comentario al respecto.

4. Una vez resueltas todas las dudas, se preguntó directamente al sujeto si deseaba tomar parte en el estudio y si comprendía que su participación era absolutamente voluntaria y, que de aceptar, no se le negaría el servicio por el cual acudió al Instituto Nacional de Psiquiatría, Ramón de la Fuente.

5. A quienes aceptaron participar voluntariamente, se les solicitó la firma y fecha del día de lectura, de dos cartas de consentimiento informado; adicionalmente se requirió la firma y fecha por parte de dos testigos y de la autora de este trabajo, quien quedó con el resguardo de una carta. La otra se entregó al participante y se le solicitó que la conservara durante el curso de la investigación.

11. Resultados

11.1. Características demográficas, clínicas y genéticas de la muestra

Se incluyeron un total de 87 pacientes en el análisis clínico y genético. Las edad de los pacientes tenía un rango de 18 a 62 años (media = 37.51, DE = 12.47), con una escolaridad promedio de 12.83 años de estudio (DE = 4.04) correspondiendo a nivel medio superior.

En esta muestra se incluyeron pacientes que cursaban con su primer episodio depresivo, hasta aquellos que identificaron más de 30 episodios depresivos a lo largo de la vida (media = 8.38, DE = 12.49), con duración media del último episodio depresivo de 37.43 semanas (intervalo = 2 a 192 semanas y DE = 45.42). La media de edad del primer episodio depresivo fue de 21.71 años, (DE = 11.79).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables clínicas: edad, escolaridad, número de episodios y tiempo de evolución del último episodio depresivo entre los portadores del alelo Met contra los no portadores (Tabla 3a).

Tabla 3a. Datos clínicos y sociodemográficos			
Variabales	Portadores Met Media (DE)	Val-val Media (DE)	Estadístico
Edad (años)	36.93 (14.27)	37.77 (11.69)	t = -.29, p = .07
Escolaridad (años)	13.07 (4.33)	12.72 (3.97)	t = .38, p = .48
Número de episodios	8.44 (11.24)	8.33 (13.03)	t = .03, p = .81
Tiempo de evolución (semanas)	38.26 (46.59)	37.05 (45.27)	t = .11, p = .68

La mayoría de los pacientes fueron mujeres (78.4%). El 71.6 % de los pacientes reportaron tener algún familiar de primer grado con algún trastorno afectivo y el 89.8% de los pacientes tenían el antecedente de por lo menos un episodio depresivo previo.

En las variables clínicas y sociodemográficas: estado civil, ocupación, antecedentes familiares de trastornos afectivos, presencia de episodio depresivo previo y depresión resistente a tratamiento; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon a los portadores del alelo Met en comparación con los no portadores (Tabla 3b).

Tabla 3b. Datos clínicos y sociodemográficos				
Género	Portadores Met N (%)	Val-val N (%)	Total N (%)	Estadístico
Masculinos	1 (5.56)	17 (94.44)	18	$X^2 = 6.88$ $p = .01$
Femeninos	26 (37.68)	43 (62.32)	69	
Estado civil				
Solteros	13 (38.24)	21 (61.76)	34	$X^2 = 7.19$ $p = 0.07$
Casados	13 (34.21)	25 (65.79)	38	
Divorciados	1 (6.67)	14 (93.33)	15	
Ocupación				
Estudiantes	19 (73.08)	7 (26.92)	26	$X^2 = .942$ $p = 0.92$
Desempleados	10 (62.5)	6 (37.5)	16	
Empleados	22 (70.97)	9 (29.03)	31	
Otros	9 (64.26)	5 (35.71)	14	
Antecedentes familiares				
Presente	21 (33.33)	42 (66.67)	63	$X^2 = .56$ $p = .45$
Ausente	6 (25)	18 (75)	24	
Episodio previos				
Presente	26 (32.91)	53 (67.09)	79	$X^2 = 1.41$ $p = .23$
Ausente	1 (12.5)	7 (87.5)	8	
Depresión resistente a tratamiento				
Presente	5 (38.46)	8 (61.54)	13	$X^2 = .39$ $p = .53$
Ausente	22 (29.73)	52 (70.27)	74	

El análisis genético por género mostró diferencias estadísticamente significativas ($X^2=6.88$, $p=0.01$); es decir, la frecuencia observa de los portadores del alelo Met fue mucho menor en los hombres (Tabla 3b).

En la tabla 4 aparecen las frecuencias del genotipo Val/Met del BDNF de todos los pacientes la muestra. La mayoría de los sujetos fueron homocigotos Val/Val; 17 hombres y 43 mujeres. Sólo un hombre tuvo el genotipo Met/Val y ninguno el Met/Met.

Tabla 4. Tabla de frecuencia de genotipos del polimorfismo Val66Met del BDNF			
Género	Met /Met	Met/Val	Val/Val
Masculinos	0	1 (0.06)	17 (0.94)
Femeninos	3 (0.05)	23 (0.33)	43 (0.62)
Total portadores	27 (0.31)		60 (0.69)

11.2. Asociaciones entre variables clínicas y polimorfismo Val66Met

Se compararon las variables, edad de inicio del primer episodio depresivo, escala Ham-D, I-Beck y Ham-A entre los pacientes portadores del polimorfismo Met y los no portadores, mediante una prueba t para muestras independientes.

Como puede mostrarse en la tabla 5, no se encontraron diferencias estadística significativas al comparar la mayoría de las variables; con excepción de las puntuaciones totales del I-Beck, en donde se observó que los pacientes portadores del alelo Met tuvieron valores mayores en esta escala (32.47 puntos) en comparación con los no portadores del alelo Met (28.85 puntos).

Tabla 5. Comparaciones entre variables clínicas y polimorfismo			
Variables	Portadores Met Media (DE)	Val-Val Media (DE)	Estadístico
Edad de inicio	21.85 (11.11)	21.57 (12.48)	t = .10, p = .54
Ham – D	28.70 (5.80)	28.12 (6.29)	t = .41, p = .69
Ham – A	21.96 (9.20)	22.77 (9.77)	t = -.36, p = .49
I – Beck	32.47 (9.03)	28.85 (11.77)	t = .157, p = .04

11.3. Diferencias en las MEBAs entre los sujetos portadores del alelo Met contra los no portadores

Al comparar los valores Z de las MEBAs (PA, PR y FM) de las bandas delta, theta, alfa y beta, de los pacientes portadores del alelo Met con los no portadores del alelo Met, (n= 25 en cada grupo) mediante una prueba t para muestras independientes, sólo se observó que los portadores del alelo Met presentaron una disminución estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$) en la FM de la banda beta (más lenta) en las derivaciones frontales izquierdas Fp1 (t=-1.90), F3 (t=-1.72), F7 (t=-1.75), con respecto a los no portadores del alelo (Figura 4).

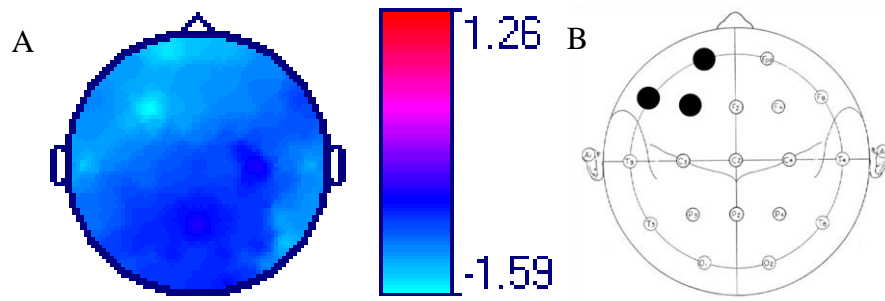


Figura 4. Diferencias en la FM del rango beta, entre los sujetos portadores del alelo Met del BDNF contra los no portadores. A. Mapa de los valores t (escala de la derecha) obtenidos al comparar ambos grupos; B. Derivaciones en las que se encontraron diferencias significativas (Fp1, F3, F7).

11.4. Correlaciones entre variables clínicas y MEBAs.

Se correlacionaron las variables clínicas: edad de inicio del primer episodio depresivo, puntuaciones totales de Ham-D, Ham-A e I-Beck; con los valores Z de las MEBAs (PA, PR y FM) en las bandas delta, theta, alfa y beta de los 50 pacientes pareados por edad y casi por género.

La edad de inicio se correlacionó significativa y positivamente con las bandas lentas (PA delta y PA theta), en las derivaciones frontales, centrales, parietales y occipitales, mientras que de forma negativa con las bandas rápidas (PA alfa y PA beta), particularmente en la región frontal derecha (Tabla 7 y Figura 5).

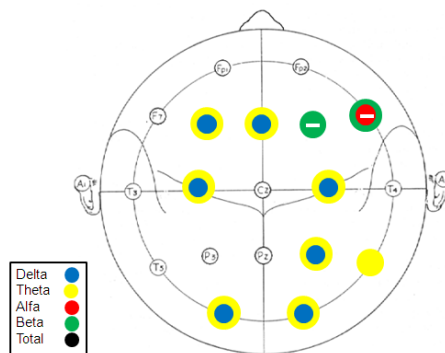


Figura 5. Esquema de las derivaciones con diferencias estadísticamente significativas al correlacionar la edad de inicio del primer episodio depresivo con los valores Z de la PA. Note que las correlaciones negativas están señaladas con un signo (-) mientras que la ausencia de signo indica correlaciones positivas. La presencia de dos colores en una derivación equivale a que la misma presentó correlaciones significativas en más de una banda.

Con la PR sólo se observaron correlaciones significativas en cuatro derivaciones (O1 en la banda delta y Fp1, C4 y T6 en la banda theta); todas fueron positivas, como ocurrió en la PA absoluta de dichas bandas (Tabla 7).

Tabla 7. Correlación entre valores Z de PA, PR, FM, la edad de inicio del primer episodio depresivo y las puntuaciones del I-Beck

Derivaciones	Edad de inicio						I-Beck	
	PA		PR		FM		FM	
	R	P	R	P	R	p	R	P
Delta-F3	.282*	0.047						
Delta-C3	.359*	0.010						
Delta-C4	.341*	0.015						
Delta-P3	.342*	0.015						
Delta-P4	.306*	0.031						
Delta-O1	.458**	0.001	.292*	0.040				
Delta-O2	.368**	0.009						
Delta-FZ	.299*	0.035						
Theta-Fp1			.281*	0.048			-.282*	0.047
Theta-Fp2							-.359*	0.01
Theta-F3	.317*	0.025						
Theta-F7							-.283*	0.046
Theta-C3	.431**	0.002						
Theta-C4	.387**	0.005	.313*	0.027			-.331*	0.019
Theta-P4	.354*	0.012						
Theta-O1	.438**	0.001						
Theta-O2	.418**	0.003						
Theta-T3							-.288*	0.042
Theta-T4							-.352*	0.012
Theta-T6	.301*	0.034	.302*	0.033				
Theta-FZ	.345*	0.014						
Theta-PZ							-.290*	0.041
Alpha-F8	-.301*	0.034						
Beta-F4	-.367**	0.009						
Beta-F8	-.349*	0.013						
Total-F3					-.301*	0.034		
Total-F4					-.295*	0.037		
Total-C4					-.304*	0.032		
Total-F8					-.322*	0.022		
Total-T4					-.314*	0.026		
Total-FZ					-.302*	0.033		

La edad de inicio también se correlacionó significativa y negativamente con los valores de la FM total en las derivaciones F3, F4, C4, F8, T4 y Fz; es decir, en regiones frontales y centro-temporal derecha (Tabla 7 y Figura 6).

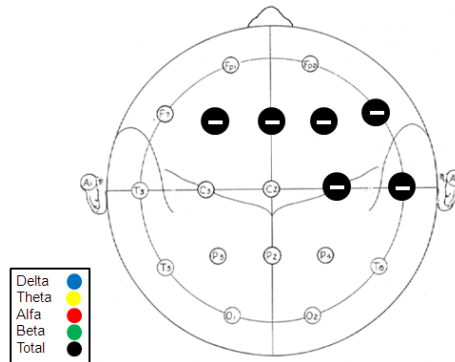


Figura 6. Esquema de las derivaciones con diferencias estadísticamente significativas al correlacionar la edad de inicio del primer episodio depresivo con los valores Z de la FM total. Resto de la leyenda igual a la figura 5.

Con respecto, a las puntuaciones en el I-Beck se encontraron correlaciones significativas y negativas con los valores de la FM theta, sobre todo con las derivaciones frontotemporales; esto es, la FM se hace más lenta en la medida que aumentan las puntuaciones en el I-Beck (Figura 7).

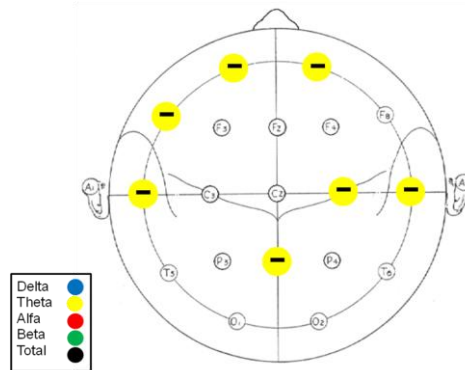


Figura 7. Esquema de las derivaciones con diferencias estadísticamente significativas al correlacionar las puntuaciones en el I-Beck con los valores Z de la FM theta. Resto de la leyenda igual a la figura 5.

12. Discusión

La presente investigación intentó identificar marcadores de riesgo para presentar TDM y es el primer estudio en población adulta que evalúa variables clínicas de la depresión, presencia del polimorfismo Val66Met de gen BDNF y las MEBA.

Una de las fortalezas de este estudio es que las evaluaciones clínicas de cada participante fueron realizadas por psiquiatras quienes, mediante la aplicación de la entrevista SCID-I, confirmaron el diagnóstico de TDM y descartaron la presencia de cualquier comorbilidad diferente al trastorno de ansiedad generalizada.

La depresión es una enfermedad que representa un importante problema de salud pública mundial, con una prevalencia en población adulta del 16.2%,¹⁴⁸ y se calcula que para el año 2020 será la segunda causa de discapacidad, únicamente debajo de la cardiopatía isquémica.¹⁴⁹

En este trabajo se encontró que la media de edad de inicio del primer episodio depresivo fue a los 21 años aunque es posible que si se tomaran en cuenta depresiones menores y síntomas depresivos subsindromáticos, la edad de inicio sería menor.¹⁵⁰

Se sabe que el sexo es un aspecto importante en el TDM ya que los estudios epidemiológicos señalan que las mujeres tienen un riesgo dos veces mayor que los hombres de padecer TDM. En la presente investigación se encontró que el 78.4% de la muestra total era de sexo femenino, lo que concuerda con lo ya referido en la literatura.^{12 151}

Al igual que en otros estudios, encontramos que ciertas variables clínicas como la edad de inicio en la adolescencia de los episodios depresivos, presencia de múltiples episodios a lo largo de la vida y la vulnerabilidad genética, son factores clínicos que impactan en el desarrollo del TDM.^{8 9 29}

En nuestra investigación, se observó que el 71.6% de los pacientes reportaron tener algún familiar de primer grado con algún trastorno psiquiátrico del eje I. La media de la duración de los episodios depresivos fue de 37.43 semanas, que es mucho mayor a lo reportado en población general. Por ejemplo, Kessler y cols. (2009) en la Encuesta Nacional de Comorbilidad, realizada en los Estados Unidos, estimaron que la duración media de los episodios depresivos fue de 13.8 a 16.6 semanas para los episodios leves-moderados y hasta 23.1 semanas en los episodio severos.¹⁵² Las diferencias entre lo reportado por Kessler y cols. y nuestros resultados pudieran deberse a que los pacientes de

la presente investigación pertenecían a la consulta externa de un hospital de tercer nivel de atención, donde acuden los casos más severos y donde sólo el 10.2% de la muestra debutaba con un primer episodio depresivo.

La mayoría de los pacientes evaluados por nosotros (78.4%) tuvieron comorbilidad con trastorno de ansiedad. La comorbilidad entre el TDM y los trastornos de ansiedad es muy frecuente, debido a que los síntomas depresivos pueden emerger como una reacción a un estresor difícil de afrontar; entonces, los síntomas ansiosos intervienen desencadenando los síntomas depresivos y perpetuando la enfermedad.¹⁵³

Otro hallazgo de interés fue que el 14.8% de los pacientes tenían depresión resistente al tratamiento, definida como la falta de respuesta a dos o más ensayos farmacológicos adecuados con dos clases diferentes de antidepresivos; este tipo de depresión es una condición que despierta un particular interés y los resultados obtenidos en este estudio coinciden con lo reportado acerca de que entre el 10 a 20% de los pacientes con depresión cumple los criterios de resistencia.¹⁵⁴

Otro hallazgo de interés fue que el 14.8% de los pacientes tuvieron depresión resistente al tratamiento (DRT), lo cual coincide con la prevalencia entre el 10 a 20% reportada en otros estudios.¹⁵⁴ La DRT es una condición que despierta un interés particular debido a la alteración en la funcionalidad de los pacientes y a las repercusiones socioeconómicas que conlleva. Además, en un reporte preliminar de nuestro grupo de trabajo, se encontró que los pacientes con DRT tenían una disminución significativa en la FM theta en regiones frontocentrales comparados con los pacientes con TDM que respondían dos o más ensayos farmacológicos.¹⁵⁵

Variables clínicas y polimorfismo Val66Met

En relación al polimorfismo Val66Met, el porcentaje de sujetos que fueron portadores del alelo Met (27/87=31%) fue discretamente superior al reportado en pacientes deprimidos en otras poblaciones (20 a 30%).^{67 68 74} Una posible explicación de cómo la presencia del alelo Met podría contribuir a la patogenia de la depresión, según Chen y cols. (2004) se ha relacionado con una menor expresión cuantitativa de la proteína BDNF en los portadores del alelo Met en comparación con los homocigóticos para Val.⁷³ Esta expresión disminuida de la proteína es la que se ha asociado con las alteraciones cognitivas observadas en pacientes deprimidos, principalmente en el aprendizaje y la memoria.⁵⁴

En genética psiquiátrica, los genes rara vez afectan de forma directa el desarrollo de una enfermedad. Una aproximación para examinar la relación entre el genotipo y el fenotipo es estudiar la asociación entre genes candidatos y ciertos síntomas clínicos; en nuestro caso se analizaron las edades de inicio de los primeros episodios depresivos, la comorbilidad con trastornos de ansiedad y la severidad de la depresión.

En este proyecto no se encontró una asociación entre ser portador del alelo Met del gen BDNF y la edad de inicio de los episodios depresivos. Si bien en estudios previos se ha notado que el alelo Met es más común entre individuos con trastornos afectivos;^{145 156} en contraposición se ha observado que el alelo Val se asocia más intensamente con los trastornos depresivos de inicio en la infancia.¹⁵⁷ ¹⁵⁸ Una posibilidad de explicación de esta discrepancia es que el polimorfismo Val66Met afecta los síntomas afectivos de forma diferente en la depresión de inicio temprano en comparación con la depresión de inicio en la vida adulta.¹⁵⁹

En cuanto a la edad de inicio, los estresores neonatales agudos en los roedores (como la privación materna) induce disminuciones significativas de la expresión de la proteína BDNF en el hipocampo.¹⁶⁰⁻¹⁶² Sin embargo, los estresores crónicos influyen de forma diferente al disminuir la potenciación a largo plazo en la corteza frontal, lo cual persiste hasta la edad adulta.¹⁶³

Los episodios depresivos desde etapas tempranas de la vida podrían desencadenar efectos en el hipocampo y la corteza frontal. Es posible que estos efectos estén mediados por factores epigenéticos como el incremento de la acetilación de histonas, mecanismo diferente a la disminución en la expresión de la proteína dependiente del polimorfismo Val66Met.¹⁶⁴

En esta investigación no encontramos una asociación significativa entre el polimorfismo Val66Met y la presencia de comorbilidad con trastorno de ansiedad, contrario a lo referido en modelos animales en los cuales se ha asociado el alelo Met con el inicio de los síntomas tipo ansiedad.^{165 166}

Una probable explicación de lo anterior es que el proBDNF y el BDNF pueden tener acciones opuestas y el predominio de alguno de ellos en un tiempo dado aún no está claro. Las formas largas del pro-factor de crecimiento nervioso (proNGF) y el proBDNF son secretados presinápticamente e interactúan con un receptor neurotrófico inespecífico de alta afinidad, el p75^{NTR}, para inducir muerte celular programada. En contraste, el mismo BDNF interactúa de forma muy débil con el receptor p75^{NTR} y de forma muy intensa con el receptor de alta afinidad trkB, que es neuroprotector.^{167 168}

El proBDNF es convertido a la forma corta o BDNF maduro vía acciones, en la terminal presináptica, del plasminógeno y la plasmina. Hempstead y cols. (2002) postulan que la acción del BDNF en el receptor postsináptico trkB está asociado con potenciación a largo plazo, mientras que la acción del proBDNF por medio de su unión con el receptor p75 (que está marcadamente incrementado en el hipocampo juvenil) puede estar asociado con depresión a largo plazo.¹⁶⁷

Sin embargo, cuando el proBDNF interactúa con la sortilina (un receptor de neurotensina) se previene la muerte celular.¹⁶⁹ El polimorfismo Val66Met de proBDNF puede disminuir los niveles de sortilina, permitiendo la muerte celular además de las disminuciones en el transporte intracelular y de la secreción sortilina.¹⁷⁰

Si bien la presencia de un polimorfismo no puede explicar un fenotipo tan complejo como el TDM, como se ha mencionado en otros estudios,^{76 157} nuestros resultados sugieren que el BDNF contribuye de cierta manera a la etiopatogenia de la depresión, principalmente en lo que se refiere a los síntomas cognoscitivos reportados en el Inventario de Beck de depresión, tal como han reportado Nestler y cols. (2002).²⁹ Esta interpretación se sustenta en el hecho de que los sujetos portadores del alelo Met en nuestro estudio tuvieron puntuaciones significativamente mayores en el Inventario de Beck en comparación con los no portadores del alelo Met.

Otros síntomas cardinales afectados en la depresión y evaluados mediante el I-Beck son la modulación de la actividad motora y la falta de recompensa hedónica. Berton y cols. (2006) han reportado el papel principal del incremento del BDNF en el sistema mesolímbico, como un esfuerzo por abolir los efectos deletéreos del estrés crónico sobre los sistemas de recompensa.¹⁷¹

En este estudio no se encontraron asociaciones entre ser portador del alelo Met y tener mayor severidad en los síntomas depresivos evaluados con la escala Ham-D, la cual evalúa principalmente síntomas físicos relacionados con la depresión (alteraciones gastrointestinales, musculares, autonómicas, entre otras). Es posible que estos síntomas físicos no se relacionen con las alteraciones en la plasticidad neuronal modulada por el BDNF y, por tanto, el genotipo de los pacientes no influye sobre ellos.

Otra explicación probable consiste en las interacciones gen-gen y gen-ambiente. Por ejemplo, Kaufman y cols. (2006) reportaron que los pacientes portadores del alelo Met del gen BDNF y de dos alelos cortos del transportador de serotonina (5HTTLPR) tienen mayores puntuaciones en las escalas de depresión solamente cuando han tenido maltrato en la infancia.¹⁷²

Conocer el papel del polimorfismo Val66Met en la depresión es de gran valor para apoyar la elección del tratamiento, dada la evidencia en estudios en animales en los que los fármacos antidepresivos regulan hacia arriba la expresión de la proteína BDNF en el hipocampo,¹⁷³ mientras que el estrés por inmovilización disminuye los niveles BDNF también en el hipocampo.¹⁷⁴

Polimorfismo Val66Met y MEBAs

El incremento de la potencia beta en depresión ha sido reportado en regiones frontales bilaterales,¹⁰⁷ así como en regiones frontales derechas.¹⁷⁵ Paquette y cols. observaron un exceso de actividad beta en las regiones fronto-temporales de pacientes con TDM y señalaron que la normalización de esta actividad se asociaba a una reducción significativa de los síntomas depresivos.¹⁷⁶ También se han referido incrementos de la actividad beta sobre regiones parietales y occipitales en pacientes ancianos deprimidos con síntomas ansiosos.¹⁷⁷ Estos resultados pueden reflejar un aumento en la excitación cortical de estas áreas¹⁷⁸ y un incremento en la actividad metabólica.¹⁷⁹

En este proyecto no se encontraron diferencias significativas en la Potencia Absoluta y Potencia Relativa entre los portadores del alelo Met y los no portadores. Sólo existieron diferencias significativas en la Frecuencia Media beta: la actividad beta fue más lenta en los portadores del alelo Met en la región frontal izquierda. No sabemos con certeza si esta disminución en la FM beta refleje una disminución de la excitación cortical y del metabolismo de la región frontal izquierda en los paciente TDM de esta muestra ya que no hemos encontrado ninguna referencia al respecto en la literatura revisada.

Un hecho quizá a tener en cuenta es que una buena parte de los paciente de la muestra tenía antecedentes familiares con trastornos afectivos ya que se ha reportado que las bandas del EEGc en humanos son un rasgo altamente heredable.^{180 181} Por lo tanto, sería interesante para investigaciones posteriores realizar un estudio en familias, de tipo genético y electroencefalográfico.

Los factores genéticos representan una cantidad sustancial de la varianza de todas las bandas de potencia y las regiones estudiadas, principalmente en las regiones posteriores, donde dichos factores explican el 64% de la varianza, en comparación con las regiones anteriores donde solo explican el 43% de la varianza, indicando una mayor participación del ambiente en la maduración de la corteza frontal.¹⁸²

Sin embargo, aún no se han dilucidado genes específicos implicados en esto, incluso se piensa que la influencia genética en el EEG es de tipo poligénico, principalmente epistasia.¹⁸³ Otros factores ambientales que pueden contribuir a la regulación del BDNF en los trastornos afectivos son: el estrés, el ejercicio y los estilos de vida saludables.¹⁸⁴ Por tanto, como se señaló anteriormente es importante señalar que la presencia de un polimorfismo no puede explicar por sí sólo un fenotipo tan complejo como el TDM y su relación con el EEG.

Variables clínicas y MEBA

Las variables clínicas que mostraron correlaciones significativas con las MEBA fueron: la edad de inicio del primer episodio depresivo y las puntuaciones totales en el I-Beck. En el primer caso se observaron correlaciones significativas con la potencia absoluta delta y theta en regiones frontales, centrales, parietales y occipitales; así como correlaciones negativas con la PA alfa y beta en la región frontal derecha. También fueron negativas las correlaciones entre la edad de inicio y la FM total en derivaciones frontales y centro-temporal derecha. Esto es, en la medida que aumentó la edad de inicio se incrementaron las potencias absolutas delta y theta en varias regiones, disminuyeron las PA alfa y beta en la región frontal derecha y la actividad se hizo más lenta en las derivaciones frontales y centro-temporal derecha.

Bulgin y cols. (2008) reportaron una asimetría de la banda theta entre las regiones parietales, en pacientes deprimidos con edad de inicio temprana.¹¹⁸ Con excepción de esta referencia no se ha encontrado otras donde se correlacionen los valores de las MEBA con la edad de inicio del episodio depresivo. Es por ello que se considera oportuno hacer las siguientes consideraciones al respecto:

1. Es importante mencionar que esta variable se tomó de forma retrospectiva, pudiendo por lo tanto existir un sesgo del recuerdo, además de que es posible que los primeros episodios catalogados por los pacientes como TDM, se trataran de trastornos adaptativos o parte de síntomas relacionados a rasgos de personalidad.
2. No obstante, se ha encontrado además de los referido por Bulgin y cols.(2008), que, independientemente de la edad del primer episodio, el exceso en la actividad theta en pacientes deprimidos es una característica acompañante de los síntomas depresivos, por lo que algunos autores lo consideran un marcador de estado de la enfermedad^{81 98 99} ya que puede desaparecer cuando remite el episodio depresivo.¹⁰⁷ La actividad lenta, tanto

theta como delta han sido asociadas con los sistemas colinérgicos los cuales se han relacionado de forma importante con la memoria,¹⁸² una de las principales alteraciones presentes en sujetos deprimidos.

3. Se ha encontrado que el exceso de actividad alfa es un hallazgo frecuente en los pacientes deprimidos. Algunos exponentes de la teoría de la asimetría como Davidson y cols. (1991), se relaciona que la disminución de la actividad (exceso de alfa) en la región frontal izquierda se relacionan de forma importante con la depresión.^{100 104} Por su parte, Ricardo-Garcell y cols. (2009) identificaron que las alteraciones por exceso de actividad alfa en las fuentes del EEG se presentan de forma bilateral en los pacientes deprimidos pero con predominio de la máxima solución inversa sobre las regiones frontales derechas.¹⁸⁵ Bruder y cols. (2008) encontraron que los sujetos deprimidos que no respondieron al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina tenían exceso de actividad alfa sobre el hemisferio izquierdo más que en el derecho, mientras que los respondedores tendían a tener la asimetría opuesta.¹⁸⁶ Ellos enfatizaron que la actividad alfa guarda una relación inversa con la actividad cortical; es decir, el incremento en la banda alfa es una evidencia de una disminución de la actividad cortical en los pacientes deprimidos.¹⁸⁶

4. Los cambios observados en la PA beta quizás pudieran estar relacionados con los síntomas frecuentes de ansiedad encontrados en los pacientes deprimidos y jugar un papel importante en el inicio del episodio depresivo.¹⁸⁷

5. También se tendría que tener en cuenta que algunos pacientes con episodios depresivos desde la infancia podrían estar teniendo ciertos mecanismos adaptativos que les permitirían no presentar las alteraciones electroencefalográficas que muestran las personas con debut más tardío del episodio depresivo.

Al mismo tiempo, se observó que el incremento de los síntomas cognoscitivos se asoció a frecuencias más bajas de la actividad theta fundamentalmente en regiones frontotemporales.

La actividad alfa y theta son las bandas que más se han asociado con la regulación neuronal excitatoria e inhibitoria de los circuitos cortico-talámicos del espectro de potencia del EEG.^{81 119} La actividad alfa se relaciona con las diferencias excitatorias tálamo-corticales, que actúan modulando la entrada sensorial a la corteza. Mientras que la frecuencia theta proviene de la retroalimentación

inhibitoria procedente del núcleo reticular del tálamo y la vía septal-hipocampo.^{81 119 120} El núcleo septal y el hipocampo reciben modulación inhibitorio a través de inervaciones dopaminérgicas del área tegmental ventral (receptores D2) y mediante señales serotoninérgicas del núcleo del rafe¹⁸⁸

Con esta investigación nos propusimos exponer algunas alteraciones neurofisiológicas y genéticas presentes en los pacientes deprimidos, con el fin de tratar de comprender mejor la patofisiología de la depresión desde un enfoque neurobiológico.

13. Conclusiones

En este proyecto se encontró que la mayoría de los pacientes deprimidos tuvieron características clínicas y sociodemográficas relacionadas con la tendencia a la cronicidad del TDM; género femenino, edad de inicio de los episodios en la juventud, presencia de múltiples episodios depresivos a lo largo de la vida, familiares de primer grado con algún trastorno psiquiátrico, mayor duración de los episodios depresivos en comparación con población general y comorbilidad con trastorno de ansiedad.

Si bien, la presencia de un polimorfismo no puede explicar un fenotipo tan complejo como el TDM, en este estudio observó que el BDNF tiene cierta contribución con la etiopatogenia de la depresión, principalmente los síntomas cognoscitivos reportados en el I-Beck.

Los portadores del alelo MET tuvieron FM beta significativamente más lenta en la región frontal izquierda, lo cuál pudiera reflejar inhibición cortical y disminución de la actividad metabólica en esta región.

Las únicas variables clínicas que mostraron correlaciones significativas con las MEBAs fueron la edad de inicio del primer episodio depresivo y las puntuaciones del Inventario de Beck.

En la medida que aumentó la edad del primer episodio depresivo, aumentaron también las potencias absolutas delta y theta en múltiples derivaciones; lo cuál podría estar relacionado con una disminución en la actividad metabólica en las regiones involucradas como parte del trastorno o como un mecanismo compensatorio.

El incremento de los síntomas cognoscitivos se asoció con un enlentecimiento de la actividad theta en regiones frontotemporales bilaterales.

14. Limitaciones

La información clínica referente a la edad del inicio del primer episodio depresivo y el número de episodio depresivo a lo largo de la vida se obtuvieron de forma retrospectiva, siendo esto una causa posible de sesgo del recuerdo.

No se contó con grupo comparativo de sujetos sanos de la misma población, para poder contrastar las frecuencias alélicas de BDNF, lo cual es un requisito importante para la realización de estudios de asociación genética.

Por tratarse de un estudio transversal, no es posible identificar si las alteraciones en las MEBA's cambian con la remisión del TDM; por lo tanto, es necesaria la realización de estudios prospectivos para evaluar los cambios en las MEBA's debidas al tratamiento.

El uso de las medidas espectrales banda ancha simplifica los estudios pero es posible que análisis más exhaustivos como las medidas espectrales de banda ancha y/o el análisis de fuentes de la actividad eléctrica cerebral nos puedan proporcionar más información acerca de la relación entre variables clínicas, polimorfismo val66met del BDNF y EEG.

15. Referencias bibliográficas.

1. APA. *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. 4ta. ed. Arlington VA: American Psychiatric Publishing, Inc., 2000.
2. Greden JF. Physical symptoms of depression: unmet needs. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 7:5-11.
3. Kopecek M, Tislerova B, Sos P, Bares M, Novak T, Krajca V, et al. QEEG changes during switch from depression to hypomania/mania: a case report. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29(3):295-302.
4. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995;6(14):1853-6.
5. Kirmayer LJ, Robbins JM, Dworkind M, Yaffe MJ. Somatization and the recognition of depression and anxiety in primary care. *Am J Psychiatry* 1993;150(5):734-41.
6. Medina Mora ME. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios resultados de la encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica en México. *Salud Mental* 2003;26(4).
7. Ryder AG, Schuller DR, Bagby RM. Depressive personality and dysthymia: evaluating symptom and syndrome overlap. *J Affect Disord* 2006;91(2-3):217-27.
8. Bondolfi G. Recurrent depression and relapse prevention. *Med Hygiene* 2002;60:1721.
9. Segal ZV, Pearson JL, Thase ME. Challenges in preventing relapse in major depression. Report of a National Institute of Mental Health Workshop on state of the science of relapse prevention in major depression. *J Affect Disord* 2003;77(2):97-108.
10. Iacoviello BM, Alloy LB, Abramson LY, Whitehouse WG, Hogan ME. The course of depression in individuals at high and low cognitive risk for depression: a prospective study. *J Affect Disord* 2006;93(1-3):61-9.
11. Papakostas GI. Diagnostic assessment of major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2009;70(4):e09.
12. Hasin DS, Goodwin, R.D., Stinson, F.S., Grant, B.F. Epidemiology of Major Depressive Disorder. Results From the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Archives of General Psychiatry* 2005;62:1097-106.
13. Melartin TK, Rytsälä, H.J., Leskelä, U.S., Lestelä-Mielonen, P.S., Sokero, T.P., Isometsä, E.T. Current comorbidity of psychiatric disorders among DSM-IV major depressive disorder patients in psychiatric care in the Vantaa Depression Study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63(2):126-34.
14. Angst J. Depression and anxiety: implications for nosology, course, and treatment. *Journal of Clinical Psychiatry* 1997a;58(8):3-5.
15. Fawcett J, Kravits, HM. Anxiety syndromes and their relationship to depressive illness. *Journal of Clinical Psychiatry* 1983;44(8 Pt 2):8-11.
16. Liebowitz MR. Depression with anxiety and atypical depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 1993;54(10-4):discussion 15.
17. Coryell W, Endicott J, Winokur G. Anxiety syndromes as epiphenomena of primary major depression: outcome and familial psychopathology. *American Journal of Psychiatry* 1992;149(1):100-07.
18. Coulehan JL, Schulberg, H.C., Block, M.R., Janosky, J.E., Arena, V.C. Medical comorbidity of major depressive disorder in a primary medical practice. *Archives of Internal Medicine* 1990;150(11):2363-67.
19. Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry* 2001;178:200-6.
20. Small JG, Milstein V, Malloy FW, Klapper MH, Golay SJ, Medlock CE. Topographic EEG studies of mania. *Clin Electroencephalogr* 1998;29(2):59-66.
21. Dalgleish T. The emotional brain. *Nat Rev Neurosci* 2004;5(7):583-9.

22. Eschweiler GW, Wegerer C, Schlotter W, Spandl C, Stevens A, Bartels M, et al. Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychiatry Res* 2000;99(3):161-72.
23. Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM, et al. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 1999;46(12):1603-13.
24. Critchley HD, Rotshtein P, Nagai Y, O'Doherty J, Mathias CJ, Dolan RJ. Activity in the human brain predicting differential heart rate responses to emotional facial expressions. *Neuroimage* 2005;24(3):751-62.
25. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999;156(5):675-82.
26. Carpenter WT, Jr., Bunney WE, Jr. Adrenal cortical activity in depressive illness. *Am J Psychiatry* 1971;128(1):31-40.
27. McEwen BS. Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biol Psychiatry* 2000;48(8):721-31.
28. Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry* 2000;48(8):755-65.
29. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002;34(1):13-25.
30. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Biol Psychiatry* 1999;46(9):1219-33.
31. Cleare AJ, Murray RM, O'Keane V. Do noradrenergic reuptake inhibitors affect serotonergic function in depression? *Psychopharmacology (Berl)* 1997;134(4):406-10.
32. Mongeau R, Blier P, de Montigny C. The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Res Brain Res Rev* 1997;23(3):145-95.
33. Calabrese F, Molteni R, Racagni G, Riva MA. Neuronal plasticity: A link between stress and mood disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2009.
34. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(8):1169-80.
35. Conrad CD, LeDoux JE, Magarinos AM, McEwen BS. Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic atrophy. *Behav Neurosci* 1999;113(5):902-13.
36. Yuen EY, Jiang Q, Chen P, Feng J, Yan Z. Activation of 5-HT_{2A/C} receptors counteracts 5-HT_{1A} regulation of n-methyl-D-aspartate receptor channels in pyramidal neurons of prefrontal cortex. *J Biol Chem* 2008;283(25):17194-204.
37. Lee Y, Gaskins D, Anand A, Shekhar A. Glia mechanisms in mood regulation: a novel model of mood disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;191(1):55-65.
38. Azmitia EC. Serotonin neurons, neuroplasticity, and homeostasis of neural tissue. *Neuropsychopharmacology* 1999;21(2 Suppl):33S-45S.
39. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999;22:105-22.
40. Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 2000;48(8):766-77.
41. Magarinos AM, Deslandes A, McEwen BS. Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress. *Eur J Pharmacol* 1999;371(2-3):113-22.
42. Lucassen PJ, Muller MB, Holsboer F, Bauer J, Holtrop A, Wouda J, et al. Hippocampal apoptosis in major depression is a minor event and absent from subareas at risk for glucocorticoid overexposure. *Am J Pathol* 2001;158(2):453-68.

43. Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2001;63(1):71-124.
44. Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* 1995;270(5236):593-8.
45. Duman RS, Nakagawa S, Malberg J. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 2001;25(6):836-44.
46. Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry* 2002;7 Suppl 1:S29-34.
47. Moalem G, Gdalyahu A, Shani Y, Otten U, Lazarovici P, Cohen IR, et al. Production of neurotrophins by activated T cells: implications for neuroprotective autoimmunity. *J Autoimmun* 2000;15(3):331-45.
48. Tsai SJ. Down-regulation of the Trk-B signal pathway: the possible pathogenesis of major depression. *Med Hypotheses* 2004;62(2):215-8.
49. Blendy JA. The role of CREB in depression and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 2006;59(12):1144-50.
50. Bezchlibnyk Y, Young LT. The neurobiology of bipolar disorder: focus on signal transduction pathways and the regulation of gene expression. *Can J Psychiatry* 2002;47(2):135-48.
51. Lai IC, Hong CJ, Tsai SJ. Expression of cAMP response element-binding protein in major depression before and after antidepressant treatment. *Neuropsychobiology* 2003;48(4):182-5.
52. Castren E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci* 2005;6(3):241-6.
53. Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004;161(4):598-607.
54. Caetano SC, Fonseca M, Hatch JP, Olvera RL, Nicoletti M, Hunter K, et al. Medial temporal lobe abnormalities in pediatric unipolar depression. *Neurosci Lett* 2007;427(3):142-7.
55. Ghosh A, Carnahan J, Greenberg ME. Requirement for BDNF in activity-dependent survival of cortical neurons. *Science* 1994;263(5153):1618-23.
56. Mamounas LA, Altar CA, Blue ME, Kaplan DR, Tessarollo L, Lyons WE. BDNF promotes the regenerative sprouting, but not survival, of injured serotonergic axons in the adult rat brain. *J Neurosci* 2000;20(2):771-82.
57. Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2004;45(2):104-14.
58. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 2001;50(4):260-5.
59. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res* 2002;109(2):143-8.
60. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003;54(1):70-5.
61. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(2):261-5.
62. Tessarollo L. Pleiotropic functions of neurotrophins in development. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998;9(2):125-37.
63. Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci* 2003;4(4):299-309.
64. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:677-736.
65. Ventriglia M, Bocchio Chiavetto L, Benussi L, Binetti G, Zanetti O, Riva MA, et al. Association between the BDNF 196 A/G polymorphism and sporadic Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 2002;7(2):136-7.
66. Momose Y, Murata M, Kobayashi K, Tachikawa M, Nakabayashi Y, Kanazawa I, et al. Association studies of multiple candidate genes for Parkinson's disease using single nucleotide polymorphisms. *Ann Neurol* 2002;51(1):133-6.

67. Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy JL. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet* 2002;71(3):651-5.
68. Sen S, Nesse RM, Stoltenberg SF, Li S, Gleiberman L, Chakravarti A, et al. A BDNF coding variant is associated with the NEO personality inventory domain neuroticism, a risk factor for depression. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(2):397-401.
69. Ribases M, Gratacos M, Armengol L, de Cid R, Badia A, Jimenez L, et al. Met66 in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) precursor is associated with anorexia nervosa restrictive type. *Mol Psychiatry* 2003;8(8):745-51.
70. Hall D, Dhillia A, Charalambous A, Gogos JA, Karayiorgou M. Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 2003;73(2):370-6.
71. Donovan MJ, Lin MI, Wiegand P, Ringstedt T, Kraemer R, Hahn R, et al. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. *Development* 2000;127(21):4531-40.
72. Farhadi HF, Mowla SJ, Petrecca K, Morris SJ, Seidah NG, Murphy RA. Neurotrophin-3 sorts to the constitutive secretory pathway of hippocampal neurons and is diverted to the regulated secretory pathway by coexpression with brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci* 2000;20(11):4059-68.
73. Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, et al. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci* 2004;24(18):4401-11.
74. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003;112(2):257-69.
75. Chen ZY, Bath K, McEwen B, Hempstead B, Lee F. Impact of genetic variant BDNF (Val66Met) on brain structure and function. *Novartis Found Symp* 2008;289:180-8; discussion 88-95.
76. Tsai SJ, Cheng CY, Yu YW, Chen TJ, Hong CJ. Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and major depressive disorders, symptomatology, and antidepressant response. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;123B(1):19-22.
77. Hansenne M, Reggers J, Pinto E, Kjiri K, Ajamier A, Ansseau M. Temperament and character inventory (TCI) and depression. *J Psychiatr Res* 1999;33(1):31-6.
78. Zou YF, Ye DQ, Feng XL, Su H, Pan FM, Liao FF. Meta-analysis of BDNF Val66Met polymorphism association with treatment response in patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20(8):535-44.
79. Lopes da Silva FH. Biophysical issues at the frontiers of the interpretation of EEG/MEG signals. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1996;45:1-7.
80. Fernández-Harmony T, González-Garrido, A. EEG y Cognición. In: Alcaraz V, Gumá, E., editor. *En: Texto de Neurociencias Cognitivas*. México: Manual Moderno, 2001:351-59.
81. Hughes JR, John ER. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11(2):190-208.
82. Morgan ML, Witte EA, Cook IA, Leuchter AF, Abrams M, Siegman B. Influence of age, gender, health status, and depression on quantitative EEG. *Neuropsychobiology* 2005;52(2):71-6.
83. Struve FA, Saraf, K.R., Arco, R.S. et al. Relationship between paroxysmal dysrhythmia and suicide ideation and attempts in psychiatric patients. . In: Shagass C, Gerchon, S., Friedhoff, A.J., editor. *Psychopathology and Brain Dysfunction*. N.Y.: Raven, 1977:199-221.
84. Small JG. Psychiatric disorders and EEG. In: Niedermeyer E, Lopes Da Silva, F., editor. *En: Electroencephalography* 5a. ed. Philadelphia PA: Lippincott Williams&Wilkins 2005:639-59.
85. Abrams R, Taylor MA. Differential EEG patterns in affective disorder and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36(12):1355-8.
86. Flor-Henry P. Ictal and interictal psychiatric manifestations in epilepsy: specific or non-specific? A critical review of some of the evidence. *Epilepsia* 1972;13(6):773-83.

87. John ER, Prichep LS, Fridman J, Easton P. Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. *Science* 1988;239(4836):162-9.
88. John ER, Prichep, L.S. Los Principios del Análisis Neurométrico del EEG y Potenciales Evocados. In: Ferrero RGA, Ferrero, A.R., Riquelme, L.A., editor. *En: Análisis Computado del EEG*. Buenos Aires: FADEC, 1995:110-35.
89. John ER, Karmel BZ, Corning WC, Easton P, Brown D, Ahn H, et al. Neurometrics. *Science* 1977;196(4297):1393-410.
90. Ricardo-Garcell J. Aportes del Electroencefalograma Convencional y el Análisis de Frecuencias para el Estudio del Trastorno por Déficit de Atención. Primera Parte. *Salud Mental* 2004;27(1):22-27.
91. Harmony TF-B, A. Mapeo del EEG en el estudio de los pacientes con lesiones expansivas intracraneales. *Archivos Clínicos Neurológicos de Querétaro*. 1995;4:20-24.
92. Ricardo-Garcell J, Rueda-Medina W. Electroencefalograma y potenciales relacionados con eventos en el trastorno obsesivo compulsivo. *Salud Mental* 2009;32(2):173-81.
93. Harmony T, Marosi E, Fernandez T, Bernal J, Silva J, Rodriguez M, et al. EEG coherences in patients with brain lesions. *Int J Neurosci* 1994;74(1-4):203-26.
94. Harmony T, Marosi E, Diaz de Leon AE, Becker J, Fernandez T. Effect of sex, psychosocial disadvantages and biological risk factors on EEG maturation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;75(6):482-91.
95. John ER, Ahn H, Prichep L, Trepetin M, Brown D, Kaye H. Developmental equations for the electroencefalogram. *Science* 1980;210(4475):1255-8.
96. Matousek M, Petersen, I. Frequency analysis of the EEG in normal children and adolescents. . In: Kellaway P, Petersen, I., editor. *En: Automatic assessment of the EEG*. N.Y.: Raven Press, 1973.
97. El-Badri SM, Ashton CH, Moore PB, Marsh VR, Ferrier IN. Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2001;3(2):79-87.
98. Bares M, Brunovsky M, Kopecek M, Stopkova P, Novak T, Kozeny J, et al. Changes in QEEG prefrontal cordance as a predictor of response to antidepressants in patients with treatment resistant depressive disorder: a pilot study. *J Psychiatr Res* 2007;41(3-4):319-25.
99. Pollock VE, Schneider LS. Quantitative, waking EEG research on depression. *Biol Psychiatry* 1990;27(7):757-80.
100. Henriques JB, Davidson RJ. Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects. *J Abnorm Psychol* 1990;99(1):22-31.
101. Davidson RJ. Anterior electrophysiological asymmetries, emotion, and depression: conceptual and methodological conundrums. *Psychophysiology* 1998;35(5):607-14.
102. Rosenfeld JP, Baehr E, Baehr R, Gotlib IH, Ranganath C. Preliminary evidence that daily changes in frontal alpha asymmetry correlate with changes in affect in therapy sessions. *Int J Psychophysiol* 1996;23(1-2):137-41.
103. Baehr E, Rosenfeld, J. P., Baehr, R. The clinical use of an alpha asymmetry protocol in the neurofeedback treatment of depression: Two case studies. *Journal of Neurotherapy* 1997;2(3):10-23.
104. Henriques JB, Davidson RJ. Left frontal hypoactivation in depression. *J Abnorm Psychol* 1991;100(4):535-45.
105. Knott VJ, Lapiere YD. Computerized EEG correlates of depression and antidepressant treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1987;11(2-3):213-21.
106. Kwon JS, Youn T, Jung HY. Right hemisphere abnormalities in major depression: quantitative electroencephalographic findings before and after treatment. *J Affect Disord* 1996;40(3):169-73.
107. Suzuki H, Mori T, Kimura M, Endo S. [Quantitative EEG characteristics of the state of depressive phase and the state of remission in major depression]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 1996;98(6):363-77.

108. Spronk D, Arns M, Bootsma A, van Ruth R, Fitzgerald PB. Long-term effects of left frontal rTMS on EEG and ERPs in patients with depression. *Clin EEG Neurosci* 2008;39(3):118-24.
109. Hunter AM, Leuchter AF, Morgan ML, Cook IA. Changes in brain function (quantitative EEG cordance) during placebo lead-in and treatment outcomes in clinical trials for major depression. *Am J Psychiatry* 2006;163(8):1426-32.
110. Iosifescu DV, Greenwald S, Devlin P, Perlis RH, Denninger JW, Alpert JE, et al. Pretreatment frontal EEG and changes in suicidal ideation during SSRI treatment in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117(4):271-6.
111. Bruder GE, Sedoruk JP, Stewart JW, McGrath PJ, Quitkin FM, Tenke CE. Electroencephalographic alpha measures predict therapeutic response to a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant: pre- and post-treatment findings. *Biol Psychiatry* 2008;63(12):1171-7.
112. Knott V, Mahoney C, Kennedy S, Evans K. EEG correlates of acute and chronic paroxetine treatment in depression. *J Affect Disord* 2002;69(1-3):241-9.
113. Tarn M, Edwards JG, Sedgwick EM. Fluoxetine, amitriptyline and the electroencephalogram. *J Affect Disord* 1993;29(1):7-10.
114. Dempster E, Touloupoulou T, McDonald C, Bramon E, Walshe M, Filbey F, et al. Association between BDNF val66 met genotype and episodic memory. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;134B(1):73-5.
115. Gatt JM, Kuan SA, Dobson-Stone C, Paul RH, Joffe RT, Kemp AH, et al. Association between BDNF Val66Met polymorphism and trait depression is mediated via resting EEG alpha band activity. *Biol Psychol* 2008;79(2):275-84.
116. Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF, et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci* 2003;23(17):6690-4.
117. Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, et al. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *J Neurosci* 2004;24(45):10099-102.
118. Bulgin NL, Strauss JS, King NA, Shaikh SA, George CJ, Fox NA, et al. Association study of theta EEG asymmetry and brain-derived neurotrophic factor gene variants in childhood-onset mood disorder. *Neuromolecular Med* 2008;10(4):343-55.
119. Rowe DL, Robinson PA, Rennie CJ. Estimation of neurophysiological parameters from the waking EEG using a biophysical model of brain dynamics. *J Theor Biol* 2004;231(3):413-33.
120. Rennie CJ, Robinson PA, Wright JJ. Unified neurophysical model of EEG spectra and evoked potentials. *Biol Cybern* 2002;86(6):457-71.
121. Bolton MM, Pittman AJ, Lo DC. Brain-derived neurotrophic factor differentially regulates excitatory and inhibitory synaptic transmission in hippocampal cultures. *J Neurosci* 2000;20(9):3221-32.
122. Schwab JJ, Bialow MR, Clemmons RS, Holzer CE. Hamilton rating scale for depression with medical in-patients. *Br J Psychiatry* 1967;113(494):83-8.
123. Knesevich JW, Biggs JT, Clayton PJ, Ziegler VE. Validity of the Hamilton Rating Scale for depression. *Br J Psychiatry* 1977;131:49-52.
124. Fava GA, Kellner R, Munari F, Pavan L. The Hamilton Depression Rating Scale in normals and depressives. *Acta Psychiatr Scand* 1982;66(1):26-32.
125. Kerner SA, Jacobs KW. Correlation between scores on the Beck Depression Inventory and the Zung Self-rating Depression Scale. *Psychol Rep* 1983;53(3 Pt 1):969-70.
126. Dreyfus JF, Guelfi JD, Ruschel S, Blanchard C, Pichot P. [Factorial analysis of the Hamilton depression scale, II]. *Ann Med Psychol (Paris)* 1981;139(4):446-53.
127. Bailey J, Coppen A. A comparison between the Hamilton Rating Scale and the Beck Inventory in the measurement of depression. *Br J Psychiatry* 1976;128:486-9.
128. Granier F, Girard M, Cros D, Fernet P, Escande M. [Widlocher depression scale: Multifactor analysis and comparison with Hamilton scale in 55 hospitalized depressed patients]. *Ann Med Psychol (Paris)* 1982;140(10):1134-47.

129. Maier W, Philipp M, Gerken A. [Dimensions of the Hamilton Depression Scale. Factor analysis studies]. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1985;234(6):417-22.
130. Rehm LP, O'Hara MW. Item characteristics of the Hamilton Rating Scale for Depression. *J Psychiatr Res* 1985;19(1):31-41.
131. O'Brien KP, Glaudin V. Factorial structure and factor reliability of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78(2):113-20.
132. Beck AT, Steer RA. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *J Clin Psychol* 1984;40(6):1365-7.
133. Robbins PR, Tanck RH. The Beck Depression Inventory and self-reports of behavior over a ten-day period. *J Pers Assess* 1984;48(1):42-5.
134. Edwards BC, Lambert MJ, Moran PW, McCully T, Smith KC, Ellingson AG. A meta-analytic comparison of the Beck Depression Inventory and the Hamilton Rating Scale for Depression as measures of treatment outcome. *Br J Clin Psychol* 1984;23 (Pt 2):93-9.
135. Emmons CA, Fetting JH, Zonderman AB. A comparison of the symptoms of medical and psychiatric patients matched on the Beck Depression Inventory. *Gen Hosp Psychiatry* 1987;9(6):398-404.
136. Steer RA, Ball R, Ranieri WF, Beck AT. Further evidence for the construct validity of the Beck depression Inventory-II with psychiatric outpatients. *Psychol Rep* 1997;80(2):443-6.
137. Byrne BM, Baron P, Larsson B, Melin L. The Beck Depression Inventory: testing and cross-validating a second-order factorial structure for Swedish nonclinical adolescents. *Behav Res Ther* 1995;33(3):345-56.
138. Beck AT, Guth D, Steer RA, Ball R. Screening for major depression disorders in medical inpatients with the Beck Depression Inventory for Primary Care. *Behav Res Ther* 1997;35(8):785-91.
139. DSM-IV TR. American Association. 1994
140. Skre I, Onstad S, Torgersen S, Kringlen E. High interrater reliability for the Structured Clinical Interview for DSM-III-R Axis I (SCID-I). *Acta Psychiatr Scand* 1991;84(2):167-73.
141. Pez O, Gilbert F, Bitfoi A, Carta MG, Jordanova V, Garcia-Mahia C, et al. Validity across translations of short survey psychiatric diagnostic instruments: CIDI-SF and CIS-R versus SCID-I/NP in four European countries. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2010;45(12):1149-59.
142. Bruss GS, Gruenberg, A.M., Goldstein, R.D., Barber, J.P. Hamilton Anxiety Rating Scale Interview guide: joint interview and test-retest methods for interrater reliability. *Psychiatry Research* 1994;53(2):191-202.
143. Gjerris A, Bech P, Bojholm S, Bolwig TG, Kramp P, Clemmesen L, et al. The Hamilton Anxiety Scale. Evaluation of homogeneity and inter-observer reliability in patients with depressive disorders. *J Affect Disord* 1983;5(2):163-70.
144. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology* 1959;32(1):50-55.
145. Jiang X, Xu K, Hoberman J, Tian F, Marko AJ, Waheed JF, et al. BDNF variation and mood disorders: a novel functional promoter polymorphism and Val66Met are associated with anxiety but have opposing effects. *Neuropsychopharmacology* 2005;30(7):1353-61.
146. Ricardo-Garcell J. Importancia de la sustracción de un factor de escala global de las potencias absolutas del electroencefalograma para la ubicación precisa de actividad electroencefalográfica anormal. *Salud Mental* 2002;25(1):25-34.
147. Valdés P, Valdés M, Carballo JA, Álvarez A, Diaz GF, Biscay R, et al. QEEG in a public health system. *Brain Topography* 1992;4(4):259-66.
148. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289(23):3095-105.
149. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(6):593-602.

150. Ruhe HG, van Rooijen G, Spijker J, Peeters FP, Schene AH. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord* 2011.
151. Angst J. Fortnightly review. A regular review of the long term follow up of depression. *British Medical Journal* 1997b;315:1143-46.
152. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Chatterji S, Lee S, Ormel J, et al. The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2009;18(1):23-33.
153. Grin-Yatsenko VA, Baas I, Ponomarev VA, Kropotov JD. EEG power spectra at early stages of depressive disorders. *J Clin Neurophysiol* 2009;26(6):401-6.
154. Iacoviello BM, Alloy LB, Abramson LY, Whitehouse WG, Hogan ME. The course of depression in individuals at high and low cognitive risk for depression: a prospective study. *Journal of Affective Disorders* 2006;93(1-3):61-69.
155. Armas-Castañeda G, García-Anaya ML, González-Olvera, JJ, Miranda-Tellez E, Reyes-Zamorano E, Vásquez-Medina JA y Ricardo-Garcell J. Diferencias electroencefalográficas en pacientes con depresión resistente al tratamiento. Cartel presentado en la XXV Reunión Anual de Investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría México, Octubre 2010.
156. Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, Bennett P, Lim YM, Tsan G, et al. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. Brain-derived neurotrophic factor. *Mol Psychiatry* 2002;7(6):579-93.
157. Strauss J, Barr CL, George CJ, Devlin B, Vetro A, Kiss E, et al. Brain-derived neurotrophic factor variants are associated with childhood-onset mood disorder: confirmation in a Hungarian sample. *Mol Psychiatry* 2005;10(9):861-7.
158. Strauss J, Barr CL, George CJ, King N, Shaikh S, Devlin B, et al. Association study of brain-derived neurotrophic factor in adults with a history of childhood onset mood disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;131B(1):16-9.
159. Hilt LM, Sander LC, Nolen-Hoeksema S, Simen AA. The BDNF Val66Met polymorphism predicts rumination and depression differently in young adolescent girls and their mothers. *Neurosci Lett* 2007;429(1):12-6.
160. Kuma H, Miki T, Matsumoto Y, Gu H, Li HP, Kusaka T, et al. Early maternal deprivation induces alterations in brain-derived neurotrophic factor expression in the developing rat hippocampus. *Neurosci Lett* 2004;372(1-2):68-73.
161. Roceri M, Cirulli F, Pessina C, Peretto P, Racagni G, Riva MA. Postnatal repeated maternal deprivation produces age-dependent changes of brain-derived neurotrophic factor expression in selected rat brain regions. *Biol Psychiatry* 2004;55(7):708-14.
162. Roceri M, Hendriks W, Racagni G, Ellenbroek BA, Riva MA. Early maternal deprivation reduces the expression of BDNF and NMDA receptor subunits in rat hippocampus. *Mol Psychiatry* 2002;7(6):609-16.
163. Russo-Neustadt A, Ha T, Ramirez R, Kesslak JP. Physical activity-antidepressant treatment combination: impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model. *Behav Brain Res* 2001;120(1):87-95.
164. Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci* 2006;9(4):519-25.
165. Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barde YA. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J* 1990;9(8):2459-64.
166. Altar CA, Whitehead RE, Chen R, Wortwein G, Madsen TM. Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain. *Biol Psychiatry* 2003;54(7):703-9.
167. Hempstead BL. The many faces of p75NTR. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12(3):260-7.
168. Lee R, Kermani P, Teng KK, Hempstead BL. Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science* 2001;294(5548):1945-8.
169. Nykjaer A, Lee R, Teng KK, Jansen P, Madsen P, Nielsen MS, et al. Sortilin is essential for proNGF-induced neuronal cell death. *Nature* 2004;427(6977):843-8.

170. Teng HK, Teng KK, Lee R, Wright S, Tevar S, Almeida RD, et al. ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin. *J Neurosci* 2005;25(22):5455-63.
171. Berton O, McClung CA, Dileone RJ, Krishnan V, Renthal W, Russo SJ, et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science* 2006;311(5762):864-8.
172. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Grasso D, Lipschitz D, Houshyar S, et al. Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol Psychiatry* 2006;59(8):673-80.
173. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995;15(11):7539-47.
174. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci* 1995;15(3 Pt 1):1768-77.
175. Flor-Henry P, Lind JC, Koles ZJ. A source-imaging (low-resolution electromagnetic tomography) study of the EEGs from unmedicated males with depression. *Psychiatry Res* 2004;130(2):191-207.
176. Paquette V, Beaugregard M, Beaulieu-Prévost D. Effect of a psychoneurotherapy on brain electromagnetic tomography in individuals with major depressive disorder. *Psychiatry Research* 2009;174(4):231-39.
177. Yamada M, Kimura M, Mori T, Endo S. [EEG power and coherence in presenile and senile depression. Characteristic findings related to differences between anxiety type and retardation type]. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1995;62(2):176-85.
178. Porjesz B, Almasy L, Edenberg HJ, Wang K, Chorlian DB, Foroud T, et al. Linkage disequilibrium between the beta frequency of the human EEG and a GABAA receptor gene locus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(6):3729-33.
179. Cook IA, O'Hara R, Uijtdehaage SH, Mandelkern M, Leuchter AF. Assessing the accuracy of topographic EEG mapping for determining local brain function. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;107(6):408-14.
180. van Beijsterveldt CE, van Baal GC. Twin and family studies of the human electroencephalogram: a review and a meta-analysis. *Biol Psychol* 2002;61(1-2):111-38.
181. Vogel F, Gotze W. [Familial studies on genetics of the normal electroencephalogram]. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1959;178(6):668-700.
182. Steriade M, Gloor P, Llinas RR, Lopes de Silva FH, Mesulam MM. Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;76(6):481-508.
183. Lykken DT. Presidential address, 1981. Research with twins: the concept of emergence. *Psychophysiology* 1982;19(4):361-73.
184. Mata J, Thompson RJ, Gotlib IH. BDNF genotype moderates the relation between physical activity and depressive symptoms. *Health Psychol* 2010;29(2):130-3.
185. Ricardo-Garcell J, Gonzalez-Olvera JJ, Miranda E, Harmony T, Reyes E, Almeida L, et al. EEG sources in a group of patients with major depressive disorders. *Int J Psychophysiol* 2009;71(1):70-4.
186. Bruder GE, Otto MW, McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, Rosenbaum JF, et al. Dichotic listening before and after fluoxetine treatment for major depression: relations of laterality to therapeutic response. *Neuropsychopharmacology* 1996;15(2):171-9.
187. Grin-Yatsenko VA, Baas I, Ponomarev VA, Kropotov JD. Independent component approach to the analysis of EEG recordings at early stages of depressive disorders. *Clinical Neurophysiology* 2010;121(3):281-89.
188. di Michele F, Prichep L, John ER, Chabot RJ. The neurophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Int J Psychophysiol* 2005;58(1):81-93.

Anexo 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación:

Relación entre los aspectos clínicos de un grupo de pacientes con trastorno depresivo mayor y el polimorfismo Val66Met del factor neurotrófico derivado del cerebro y las medidas espectrales de banda ancha del electroencefalograma.

Este estudio será realizado en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente (INPRF) y tiene como propósito identificar factores de riesgo que pudieran participar en el desarrollo de la depresión. La depresión es un trastorno psiquiátrico caracterizado por ánimo bajo, alteraciones en el sueño, apetito y con deterioro social y laboral. Actualmente, no se sabe cual es la causa de esta enfermedad pero se piensa que existen genes que participan en su manifestación.

¿De qué se trata este proyecto?

Se me invita a participar en este estudio debido a que durante la valoración psiquiátrica se me diagnóstico trastorno depresivo mayor. De tal manera que mi participación consistirá en proporcionar una muestra de sangre para el análisis genético, la realización de un estudio llamado electroencefalograma y la aplicación de ocho cuestionarios diagnósticos.

El propósito del estudio es analizar si el gen llamado Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro se encuentra asociado con el desarrollo de la enfermedad que yo padezco. Además, se medirá la actividad eléctrica del cerebro mediante un electroencefalograma y su relación con algunas características de mi enfermedad como la gravedad de la depresión, presencia de eventos depresivos previos, respuesta al tratamiento y la edad de inicio.

¿De qué forma participaré y me beneficiaré?

Mi participación consistirá en una entrevista médico-psiquiátrica de 40 minutos en un solo día, proporcionar una muestra de sangre venosa, aproximadamente 5 ml (lo que equivale a una cucharada sopera), por medio de un piquete en mi antebrazo. La sangre contiene células de donde se obtendrá mi ADN, el cual contiene la información de todos mis genes. Además, el mismo día se me realizará un estudio llamado electroencefalograma con el propósito de analizar la actividad eléctrica de mi cerebro y su relación con el gen en estudio. El estudio no me causará ninguna molestia y consiste en la colocación de electrodos en mi cuero cabelludo. La realización de este estudio no me provocará ningún tipo de molestia y tendrá una duración de 40 minutos.

El estudio genético y la realización del electroencefalograma no tendrá ningún costo para mí.

Entiendo que mi participación en el estudio no tiene ningún beneficio directo para mí, sin embargo, podría ayudar a obtener algunos conocimientos sobre la depresión.

¿Cuáles son los riesgos?

Entiendo que el riesgo que tengo al ser tomada mi muestra de sangre, es el de un leve dolor pasajero, que en raras ocasiones puede ocasionar un pequeño moretón que sana en cuestión de días. El electroencefalograma es un estudio que no causa ningún dolor y acepto que en caso de que se identifique cualquier alteración se me informe, para que mi médico tratante pueda considerarlo en mi tratamiento integral.

¿Qué sucederá con mi muestra de ADN?

He hablado con el investigador y me ha explicado que en caso de que yo acepte, lo que reste de mi muestra de ADN será guardado con la finalidad de que los investigadores puedan utilizarla en estudios posteriores. Si en algún momento decidiera no continuar participando en esta investigación podré solicitar la destrucción de mi muestra de ADN.

¿Cuáles son sus derechos como participante?

Mi participación en el estudio es voluntaria y en el caso de que yo no desee participar en ella, podré abandonar el estudio sin que de ninguna manera afecte negativamente la calidad de la atención médica que recibo en esta Institución.

CONFIDENCIALIDAD:

Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o en sus resultados. Con el propósito de salvaguardar mi anonimato, a mis datos y muestras se les asignará un código numérico, de tal manera que sólo el investigador responsable tendrá acceso al identificador correspondiente.

La información que le brinde al Investigador en ningún momento será comunicada a otra persona ajena a este estudio.

Contacto:

Si tengo alguna pregunta, puedo contactar a los investigadores responsables de este estudio, a la Dra. Gabriela Armas Castañeda al celular 5534886178 o bien directamente en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, edificio de servicios clínicos, torre de especialidades, piso 5, consultorio 10.

Consentimiento y firmas:

He hablado directamente con el investigador clínico responsable y me ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Además, entiendo que en cualquier momento puedo consultarlo para aclarar dudas que me pudieran surgir durante el transcurso del estudio.

Entiendo que es mi derecho el tomar la decisión de suspender en cualquier momento mi participación en el estudio, sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico.

Estoy de acuerdo en proporcionar una muestra de sangre para la obtención de mi ADN. Si en algún momento decidiera no continuar con mi participación puedo solicitar la destrucción de mi muestra de ADN. Recibo una copia de este formato de consentimiento informado.

Firma del Paciente.

Fecha.

Nombre del Paciente.

Acepto que se me informe sobre los resultados obtenidos del electroencefalograma: Sí _____ No _____

Firma del investigador.

Fecha.

Nombre del investigador.

Testigo 1.
Nombre y firma.

Testigo 2.
Nombre y firma.

Anexo 2

1

Fecha: ___/___/___

EXPEDIENTE: _____ No: _____

ESCALA DE DEPRESIÓN DE HAMILTON

Nombre: _____ Edad: _____ Sexo: M () F ()

1. HUMOR DEPRESIVO (Tristeza, desesperanza, indefensión, inutilidad)

0	1	2	3	4
Ausente	Solo se perciben estos sentimientos al ser interrogado al paciente	Estos sentimientos son manifestados espontáneamente	Manifiesta estos sentimientos de forma no verbal (expresiones faciales, posturas, voz y tendencia al llanto)	El paciente manifiesta estos sentimientos SOLO VIRTUALMENTE, mediante comunicaciones verbales y no verbales

2. SENTIMIENTOS DE CULPABILIDAD

0	1	2	3	4
Ausente	Se culpa a si mismo, cree haber decepcionado a la gente	Tiene ideas de culpabilidad o medita sobre errores pasados o malas acciones	Siente que la enfermedad actual es un castigo	Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras

3. SUICIDIO

0	1	2	3	4
Ausente	Le parece que la vida no vale la pena ser vivida	Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse	Ideas de suicidio o amenazas	Intentos de suicidio (cualquier intento serio)

4. INSOMNIO PRECOZ

0	1	2
No tiene dificultad	Dificultad ocasional para dormir, por ejemplo le toma más de media hora el conciliar el sueño	Dificultad para dormir cada noche

5. INSOMNIO INTERMEDIO

0	1	2
No tiene dificultad	Esta desvelado e inquieto o se despierta varias veces durante la noche	Esta despierto durante la noche, se levanta de la cama en más de 2 ocasiones (excepto por motivos de evacuar)

6. INSOMNIO TARDÍO

0	1	2
No tiene dificultad	Se despierta a primeras horas de la madrugada, pero se vuelve a dormir	No puede volver a dormirse si se levanta de la cama

2

EXPEDIENTE: _____ No: _____

Fecha: __/__/__

7. TRABAJO Y ACTIVIDADES

0	1	2	3	4
No hay dificultad	Ideas y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad (trabajos, pasatiempos)	Pérdida de interés en su actividad (disminución de la atención, indecisión y vacilación)	Disminución del tiempo actual dedicado a actividades o disminución de la productividad	Dejó de trabajar por la presente enfermedad. Solo se compromete en las pequeñas tareas, o no puede realizar estas sin ayuda

8. INHIBICIÓN PSICOMOTORA (lentitud de pensamiento y palabra, facultad de concentración disminuida, disminución de la actividad motora)

0	1	2	3	4
Palabra y pensamientos normales	Ligero retraso en el habla	Evidente retraso en el habla	Dificultad para expresarse	Incapacidad para expresarse

9. AGITACION PSICOMOTORA

0	1	2	3	4
Ninguna	Juega con sus dedos	Juega con sus manos, cabello, etc.	No puede quedarse quieto ni permanecer sentado	Retuerce las manos, se muerde las uñas, se tira de los cabellos, se muerde los labios

10. ANSIEDAD PSÍQUICA

0	1	2	3	4
No hay dificultad	Tensión subjetiva e irritabilidad	Preocupación por pequeñas cosas	Actitud aprensiva en la expresión o en el habla	Expresa sus temores sin que le pregunte

11. ANSIEDAD SOMÁTICA (Signos físicos concomitantes de ansiedad tales como: Gastrointestinales: sequedad de boca, diarrea, eructos, etc. Cardiovasculares: palpitaciones, cefaleas. Respiratorios: hiperventilación, suspiros. Frecuencia de micción incrementada. Transpiración).

0	1	2	3	4
Ausente	Ligera	Moderada	Severa	Incapacitante

12. SINTOMAS SOMATICOS GASTROINTESTINALES

0	1	2
Ninguno	Pérdida del apetito pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen	Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales

13. SÍNTOMAS SOMÁTICOS GENERALES

0	1	2
Ninguno	Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias. Cefaleas, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad	Cualquier síntoma bien definido se clasifica en 2.

14. SINTOMAS SEXUALES (tales como: disminución de la libido y trastornos menstruales):

0	1	2
Ausente	Débil	Grave

3

EXPEDIENTE: _____ No: _____

Fecha: ___/___/___

15. HIPOCONDRIA

0 Ausente	1 Preocupado de si mismo (corporalmente)	2 Preocupado por su salud	3 Se lamenta constantemente, solicita ayuda
--------------	------------------------------------------------	---------------------------------	---------------------------------------------------

16. PÉRDIDA DE PESO

0 Pérdida de peso inferior a 500 gr. en semana	1 Pérdida de más de 500 gr. en una semana	2 Pérdida de más de 1 Kg. en una semana
------------------------------------------------------	-------------------------------------------------	-----------------------------------------------

17. PERSPICACIA

0 Se da cuenta que este deprimido enfermo	1 Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, necesidad de descanso, etc.	2 No se da cuenta que está enfermo
-------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------

18. VARIACIONES DIURNAS

A. Comprobar si los síntomas son mayores por la mañana o por la tarde. Si no hay cambios, puntuar 2

0 No hay variación	1 Empeora por la mañana	2 Empeora por la tarde
-----------------------	----------------------------	---------------------------

B. Cuando haya variaciones, anotar su intensidad. Si no hay variación puntuar 0

0 No hay variación	1 Ligera	2 Intensa
-----------------------	-------------	--------------

19. DESPERSONALIZACIÓN (Sentido de irrealidad, ideas nihilísticas)

0 Ausente	1 Ligera	2 Moderada	3 Grave
--------------	-------------	---------------	------------

20. SÍNTOMAS PARANOICOS

0 Ninguno	1 Sospecha de algún síntoma	2 ideas de referencia	3 Alucinaciones y manía persecutoria
--------------	--------------------------------	--------------------------	--------------------------------------------

21. SINTOMAS OBSESIVOS Y COMPULSIVOS

0 Ninguno	1 Ligeros	2 Graves
--------------	--------------	-------------

TOTAL:

Anexo 3

ESCALA DE DEPRESIÓN DE BECK

Nombre: _____ Fecha: ___/___/___ Puntaje: _____

Este cuestionario cuenta con 21 grupos de enunciados. Después de leer cuidadosamente los cuatro enunciados correspondientes a cada grupo, marque el número (0, 1, 2 o 3) con una "X" que se encuentre junto al enunciado de cada grupo que mejor describa la manera como usted se ha sentido durante la última semana, incluyendo el día de hoy. Si considera que dentro de un mismo grupo de enunciados, varios pueden aplicarse de la misma manera, circule cada uno de ellos. Asegúrese de leer todos los enunciados de cada grupo antes de elegir su respuesta.

- 1.- 0 No me siento triste.
1 Me siento triste.
2 Me siento triste todo el tiempo.
3 Me siento tan triste o infeliz que no puedo soportarlo.
- 2.- 0 No me encuentro particularmente desanimado con respecto a mi futuro.
1 Me siento más desanimado que antes con respecto a mi futuro.
2 No espero que las cosas me resulten bien.
3 Siento que mi futuro no tiene esperanza y que seguirá empeorando.
- 3.- 0 No me siento como un fracasado.
1 Siento que he fracasado más de lo que debería.
2 Cuando veo mi vida hacia atrás, lo único que puedo ver son muchos fracasos.
3 Siento que como persona soy un fracaso total.
- 4.- 0 Obtengo tanto placer como siempre de las cosas que me gustan.
1 No disfruto tanto de las cosas como antes.
2 Obtengo muy poco placer de las cosas que solía disfrutar.
3 Siento que como persona soy un fracaso total.
- 5.- 0 No me siento particularmente culpable.
1 Me siento culpable con respecto a muchas cosas que he hecho o debía hacer.
2 Me siento bastante culpable casi todo el tiempo.
3 Me siento culpable todo el tiempo.
- 6.- 0 No siento que esté siendo castigado.
1 Siento que tal vez seré castigado.
2 Espero ser castigado.
3 Siento que estoy siendo castigado.
- 7.- 0 Me siento igual que siempre acerca de mi mismo.
1 He perdido confianza en mi mismo.
2 Estoy desilusionado de mí.
3 No me agrado.
- 8.- 0 No me critico ni me culpo más de lo usual.
1 Soy más crítico de mi mismo de lo que solía ser.
2 Me critico por todas mis fallas y errores.
3 Me culpo por todo lo malo que sucede.
- 9.- 0 No tengo ningún pensamiento acerca de matarme.
1 Tengo pensamientos acerca de matarme, pero no los llevaría a cabo.
2 Me gustaría matarme.
3 Me mataría si tuviera la oportunidad.
- 10.- 0 No lloro más de lo usual.
1 Ahora lloro más que antes.
2 Ahora lloro por cualquier cosa.
3 Siento ganas de llorar pero no puedo.

- 11.- 0 No me siento más tenso que lo usual.
 1 Me siento más inquieto o tenso que lo usual.
 2 Estoy tan inquieto o agitado que me cuesta trabajo quedarme quieto.
 3 Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar moviéndome o haciendo algo constantemente.
- 12.- 0 No he perdido interés en otras personas o actividades.
 1 Ahora me encuentro menos interesado que antes en otras personas o actividades.
 2 He perdido la mayor parte de mi interés en otras personas o actividades.
 3 Me resulta difícil interesarme en cualquier cosa.
- 13.- 0 Puedo tomar decisiones casi tan bien como siempre.
 1 Me resulta más difícil tomar decisiones ahora que antes.
 2 Ahora tengo mucha mayor dificultad para tomar decisiones que antes.
 3 Me cuesta trabajo tomar cualquier decisión.
- 14.- 0 No me siento devaluado.
 1 No me siento tan valioso o útil como antes.
 2 Me siento menos valioso comparado con otros.
 3 Me siento francamente devaluado.
- 15.- 0 Tengo tanta energía como siempre.
 1 Tengo menos energía de la que solía tener.
 2 No tengo suficiente energía para hacer gran cosa.
 3 No tengo suficiente energía para hacer nada.
- 16.- 0 No he experimentado ningún cambio en mi patrón de sueño.
 1a Duermo más de lo usual.
 1b Duermo menos de lo usual.
 2a Duermo mucho más de lo usual.
 2b Duermo mucho menos de lo usual.
 3a Duermo la mayor parte del día.
 3b Me despierto 1 o 2 horas más temprano y no me puedo volver a dormir.
- 17.- 0 No estoy más irritable de lo usual.
 1 Estoy más irritable de lo usual.
 2 Estoy mucho más irritable de lo usual.
 3 Estoy irritable todo el tiempo.
- 18.- 0 No he sentido ningún cambio en mi apetito.
 1a Mi apetito es menor que lo usual.
 1b Mi apetito es mayor que lo usual.
 2a Mi apetito es mucho menor que antes.
 2b Mi apetito es mucho mayor que antes.
 3a No tengo nada de apetito.
 3b Tengo ganas de comer todo el tiempo.
- 19.- 0 Puedo concentrarme tan bien como siempre.
 1 No puedo concentrarme tan bien como siempre.
 2 Me resulta difícil concentrarme en algo durante mucho tiempo.
 3 No puedo concentrarme en nada.
- 20.- 0 No estoy más cansado o fatigado que lo usual.
 1 Me canso o fatigo más fácilmente que antes.
 2 Estoy demasiado cansado o fatigado para hacer cosas que solía hacer.
 3 Estoy demasiado cansado o fatigado para hacer la mayor parte de las cosas que solía hacer.
- 21.- 0 No he notado ningún cambio reciente en mi interés en el sexo.
 1 Me encuentro menos interesado en el sexo que antes.
 2 Me encuentro mucho menos interesado en el sexo ahora.
 3 He perdido completamente el interés en el sexo.

PUNTAJE: _____

Anexo 4

1
Fecha: ___/___/___

EXPEDIENTE: _____ No: _____

ESCALA DE ANSIEDAD DE HAMILTON

a) Gravedad:

1 Leve, de poca importancia	2 Gravedad moderada y alteraciones	3 Alteraciones graves derivadas de los síntomas, muy molesto	4 El peor síntoma que haya padecido nunca.
--------------------------------	---------------------------------------	-----------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------

b) Tiempo/frecuencia:

1 Ocurre con poca frecuencia durante cortos periodos de tiempo	2 Ocurre parte del día, menos de la mitad de los días (< 1/3 vigilia)	3 Ocurre gran parte del día, la mayoría de los días (> 1/3 vigilia)	4 Ocurre casi todo el tiempo.
-------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------	----------------------------------

c) Incapacidad/disfunción:

1 Conciencia de los síntomas, sin interferir en las actividades normales.	2 Los síntomas interfieren en alguna actividad	3 Los síntomas causan incapacidad o interfieren gravemente en las actividades sociales, familiares o laborales	4 Los síntomas causan incapacidad para realizar (o llevan a evitar) actividades en 2 o más de las áreas anteriores
------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1.- Humor ansioso (*inquietud, espera de lo peor, aprensión [anticipación temerosa], irritabilidad*)

a) Gravedad:

1	2	3	4
---	---	---	---

b) Tiempo/frecuencia:

1	2	3	4
---	---	---	---

c) Incapacidad/disfunción:

1	2	3	4
---	---	---	---

Promedio:

1	2	3	4
---	---	---	---

2. Tensión (*sensación de tensión, fatigabilidad, imposibilidad de relajarse, llanto fácil, temblor, sensación de no poder quedarse en un lugar*)

a) Gravedad:

1	2	3	4
---	---	---	---

b) Tiempo/frecuencia:

1	2	3	4
---	---	---	---

c) Incapacidad/disfunción:

1	2	3	4
---	---	---	---

Promedio:

1	2	3	4
---	---	---	---

3. Miedos (*a la oscuridad, gente desconocida, a quedarse solo, a los animales grandes, a las multitudes, etc.*)

Gravedad:

1	2	3	4
---	---	---	---

b) Tiempo/frecuencia:

1	2	3	4
---	---	---	---

c) Incapacidad/disfunción:

1	2	3	4
---	---	---	---

Promedio:

1	2	3	4
---	---	---	---

4. Insomnio (*dificultad para conciliar el sueño, sueño interrumpido, sueño no satisfactorio, con cansancio al despertar, malos sueños, pesadillas, terrores nocturnos*)

Gravedad:

1	2	3	4
---	---	---	---

b) Tiempo/frecuencia:

1	2	3	4
---	---	---	---

c) Incapacidad/disfunción:

1	2	3	4
---	---	---	---

Promedio:

1	2	3	4
---	---	---	---

5. Funciones intelectuales (*dificultad de concentración, mala memoria*)

Gravedad:

1	2	3	4
---	---	---	---

b) Tiempo/frecuencia:

1	2	3	4
---	---	---	---

c) Incapacidad/disfunción:

1	2	3	4
---	---	---	---

Promedio:

1	2	3	4
---	---	---	---

6.- Humor deprimido (*falta de interés, no disfruta con sus pasatiempos, depresión, despertar precoz, variaciones del humor a lo largo del día*).

Gravedad:

1	2	3	4
---	---	---	---

b) Tiempo/frecuencia:

1	2	3	4
---	---	---	---

c) Incapacidad/disfunción:

1	2	3	4
---	---	---	---

Promedio:

1	2	3	4
---	---	---	---

7. Síntomas somáticos generales (*Musculares: dolores, molestias, rigidez, sacudidas clónicas, rechinar de dientes voz poco firme o insegura*).

Gravedad:

1	2	3	4
---	---	---	---

b) Tiempo/frecuencia:

1	2	3	4
---	---	---	---

c) Incapacidad/disfunción:

1	2	3	4
---	---	---	---

Promedio:

1	2	3	4
---	---	---	---

8. Síntomas somáticos generales (*Sensoriales: zumbidos de oídos, visión borrosa, sofocos o escalofríos sensación de debilidad, sensación de hormigueo*).

Gravedad:

1	2	3	4
---	---	---	---

b) Tiempo/frecuencia:

1	2	3	4
---	---	---	---

c) Incapacidad/disfunción:

1	2	3	4
---	---	---	---

Promedio:

1	2	3	4
---	---	---	---

9. Síntomas cardiovasculares (*taquicardia, palpitaciones, dolores en el pecho, latidos vasculares, extrasístoles*)

Gravedad:

1	2	3	4
---	---	---	---

b) Tiempo/frecuencia:

1	2	3	4
---	---	---	---

c) Incapacidad/disfunción:

1	2	3	4
---	---	---	---

Promedio:

1	2	3	4
---	---	---	---

10. Síntomas respiratorios (*peso en el pecho o sensación de opresión torácica, sensación de ahogo, suspiros falta de aire*)

Gravedad:

1	2	3	4
---	---	---	---

b) Tiempo/frecuencia:

1	2	3	4
---	---	---	---

c) Incapacidad/disfunción:

1	2	3	4
---	---	---	---

Promedio:

1	2	3	4
---	---	---	---

11. Síntomas gastrointestinales (*dificultad para tragar, meteorismo, dispepsia, dolor antes o después de comer, sensación de ardor, distensión abdominal, pirosis, náuseas, vómitos, sensación de estómago vacío, cólicos abdominales, borborigmos, diarrea, estreñimiento*)

Gravedad:

1	2	3	4
---	---	---	---

b) Tiempo/frecuencia:

1	2	3	4
---	---	---	---

c) Incapacidad/disfunción:

1	2	3	4
---	---	---	---

Promedio:

1	2	3	4
---	---	---	---

4

Fecha: ___/___/___

EXPEDIENTE: _____ No: _____

12. Síntomas genitourinarios (amenorrea, metrorragia, micciones frecuentes, urgencia de la micción desarrollo de frigidez, eyaculación precoz, impotencia)

Gravedad:

1	2	3	4
---	---	---	---

b) Tiempo/frecuencia:

1	2	3	4
---	---	---	---

c) Incapacidad/disfunción:

1	2	3	4
---	---	---	---

Promedio:

1	2	3	4
---	---	---	---

13.- Síntomas del sistema nervioso autónomo (sequedad de boca, enrojecimiento, palidez, sudoración excesiva, vértigos, cefaleas de tensión, piloerección)

Gravedad:

1	2	3	4
---	---	---	---

b) Tiempo/frecuencia:

1	2	3	4
---	---	---	---

c) Incapacidad/disfunción:

1	2	3	4
---	---	---	---

Promedio:

1	2	3	4
---	---	---	---

14. Comportamiento durante la entrevista

General:

El sujeto se muestra tenso, incómodo, agitación nerviosa de las manos, se frota los dedos, aprieta los puños, inestabilidad, postura cambiante, temblor de manos, ceño fruncido, facies tensa, aumento del tono muscular, respiración jadeante, palidez facial.

Fisiológico:

Traga saliva, eructa, taquicardia de reposo, frecuencia respiratoria superior a 20 resp./min, reflejos tendinosos vivos, temblor, dilatación pupilar, exoftalmía, mioclonías palpebrales.

1	2	3	4
---	---	---	---