

[Escriba aquí]



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA EN CIENCIAS MEDICAS, ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD,
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**ASOCIACIÓN DE DEPRESIÓN, INTERLEUCINAS PRO-INFLAMATORIAS Y BDNF EN
PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE. ESTUDIO TRANSVERSAL.**

TESÍS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

PRESENTA:
HUGO SEACATL AGUILAR TALMANATES

TUTORA
PAOLA GARCÍA DE LA TORRE
UNIDAD DE INVESTIGACION DE ENFERMEDADES NEUROLOGICAS

Ciudad Universitaria, Cd. Mx, noviembre 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

[Escriba aquí]

Lugar de realización del proyecto

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas, Unidad Médica de Alta Especialidad. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Fabio Abdel Salamanca Gómez

Dra. Paola García de la Torre

Alumno: Hugo Seacatl Aguilar Talamantes

[Escriba aquí]



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

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 06/10/2015

DRA. PAOLA GARCÍA DE LA TORRE

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

El papel de BDNF en el desarrollo de la depresión en pacientes con Esclerosis Múltiple

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3601-190

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

[Escriba aquí]

INDICE.

• ABREVIATURAS.....	5
• RESUMEN.....	6
• MARCO TEORICO.....	7
• PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
• HIPOTESIS.....	25
• JUSTIFICACION.....	25
• OBJETIVOS.....	26
• PACIENTES Y METODO.....	27
• ASPECTOS ETICOS.....	36
• RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	37
• REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.....	38
• ANEXOS.....	43

[Escriba aquí]

1.- DATOS DEL ALUMNO.

APELLIDO PATERNO:	AGUILAR.
APELLIDO MATERNO:	TALAMANTES.
NOMBRES:	HUGO SEACATL.
TELEFONO:	5518144691
UNIVERSIDAD:	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO.
FACULTAD:	FACULTAD DE MEDICINA.
CARRERA:	CURSO DE ESPECIALIZACION EN PSIQUIATRIA.
NUMERO DE CUENTA:	304133486

2.- DATOS DE LOS ASESORES.

APELLIDO PATERNO:	GARCÍA.
APELLIDO MATERNO:	DE LA TORRE.
NOMBRE:	PAOLA.
APELLIDO PATERNO:	IRMA SEUYEN
APELLIDO MATERNO:	CORLAY
NOMBRES:	NORIEGA

3.- DATOS DE LA TESIS.

TITULO	Asociación de Depresión, Interleucinas Pro-Inflamatorias y BDNF en pacientes con Esclerosis Múltiple. Estudio Transversal. 2016
AÑO	R – 2015 – 3601 – 190
REGISTRO	

[Escriba aquí]

ABREVIATURAS Y PALABRAS CLAVE.

BDNF Brain Derived Neurotrophic Factor

IL-1b Interleucina 1 betas

TNFa Factor de Necrosis Tumoral alfa

DSM 5 Manual Diagnostico y Estadístico de los Trastornos Mentales

EDSS Expanded Disability Status Scale

EM Esclerosis Múltiple

HADS Escala de Depresión y Ansiedad Hospitalaria

IDB-II Inventario de Depresión de Beck

MSSS Múltiple Sclerosis Severity Score

SB Substancia Blanca

TDM Trastorno Depresivo Mayor.

Regresión Logística Binaria

Western blot

[Escriba aquí]

RESUMEN

Título: Asociación de Depresión, Interleucinas Pro-Inflamatorias y BDNF en pacientes con Esclerosis Múltiple. Estudio Transversal.

Antecedentes: En la actualidad no hay biomarcadores para la valoración del Trastorno Depresivo Mayor. Los más investigados son BDNF, IL-1, TNFa. Nunca se han estudiado en población con alguna otra enfermedad, como la Esclerosis Múltiple donde la prevalencia de depresión alcanza hasta al 70%.

Objetivos: Medir si la presencia de un Trastorno Depresivo Mayor se asocia a cambios en los niveles de BDNF, IL-1 y TNFa en pacientes con Esclerosis Múltiple.

Material y métodos: Los pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, que cumplan con los criterios de estudio serán valorados por el servicio de Psiquiatría donde se le aplicaran el Inventario de Depresión de Beck, HADS y se tomara la muestra de sangre para su posterior análisis mediante el método de Wester Blot. La diferencia se determinará mediante una diferencia de proporciones.

Resultados: La diferencia significativa se encontró con IL-1b, no habiendo diferencias para BDNF y TNFa. Los síntomas clínicos que mejor ajustaron las moléculas de estudio y pronosticaron una mayor asociación con la presencia de un Episodio Depresivo Mayor fueron aquellos que se evaluaron en la subescala de ansiedad de HADS.

Conclusiones: La IL-1b es la variable biológica que más se asocia con la presencia de depresión, y los síntomas de ansiedad son los que mejor ajustan su comportamiento al momento de asociar la presencia de depresión.

[Escriba aquí]

- **Trastorno Depresivo Mayor.**

1.2. **Epidemiología del Trastorno Depresivo Mayor**

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es un padecimiento que no distingue entre edad, género, nivel socio-económico o cultura. Impacta de manera significativa en la funcionalidad de toda persona que la padece. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que los trastornos neuropsiquiátricos representan el 28% del global de enfermedades, de éste, más de un tercio es causado por el trastorno depresivo; además, se estableció que la depresión afecta a alrededor de 350 millones de personas en el mundo (1), con una prevalencia que oscila entre 3.3 y el 21.4% (Kessler RC, 2007) (2). Una de cada cinco personas llegará a desarrollar un cuadro depresivo en su vida, aumentando este número si concurren otros factores como comorbilidad o situaciones de estrés. La depresión es el principal factor que contribuye a la carga de enfermedades no mortales y es responsable de un gran número de AVAD (Años de Vida Ajustados por Discapacidad) perdidos a escala mundial. Es la cuarta causa principal de carga de morbilidad (en AVAD) y se prevé que subirá hasta ser la segunda en el 2030. La prevalencia calculada de trastorno depresivo mayor o distimia a lo largo de toda la vida es del 4.2-17% (media ponderada: 12,1%). (Programa de Acción para mejorar la brecha de salud mental OMS).

En México, según la encuesta epidemiológica de salud mental en adultos 2003 (revisada en 2010) (3), la depresión tiene una prevalencia del 7.9% con importantes diferencias entre sexo, grupos de edad y lugar de residencia. En el país, el porcentaje de mujeres que refieren una sintomatología compatible con depresión es de 5.8% (IC 95%=5.2, 6.5). La cifra correspondiente en los hombres es de 2.5% (IC 95%=2.2, 3.0). Complementario a lo anterior, en la Encuesta Nacional de Comorbilidad 2005 se reporta una prevalencia general de 7.2% (4). Un ejemplo de este impacto se observó en el meta-análisis de Wagner y cols. en 2013 que evaluó las diferencias cognitivas de 447 niños y adolescentes con TDM y 1,347 controles, encontrando una prevalencia promedio de 9.5% que cumplían con criterios diagnósticos y que tuvieron un desempeño inferior en las pruebas neuropsicológicas, principalmente en las funciones involucradas con la capacidad de inhibición, la fluidez fonética verbal, la atención sostenida, la memoria de trabajo y la planeación. (5)

[Escriba aquí]

En otro meta-análisis de estudios longitudinales de Gao y cols en 2012 encontraron que el riesgo relativo del TDM para la presencia de Demencia tipo Alzheimer (RR: 1.66, IC 95% de 1.29-2.14), Demencia Vascular (RR; 1.89, IC 95% de 1.19-3.01), cualquier Demencia (RR; 1.55, IC 95% de 1.31-2.83) y síntomas cognitivos leves (RR; 1.97, IC 95% de 1.53-2.54) era significativamente mayor en comparación a la población sin depresión. (6)

1.3. Definición y Diagnostico de TDM.

La Asociación Americana de Psiquiatría (APA), en la última revisión del Manual Diagnostico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) define al Trastorno Depresivo Mayor como aquel que se caracteriza por: A. Un periodo de al menos dos semanas con 5 ó más de los síntomas clásicos de depresión, de los cuales, al menos uno debe ser tristeza o pérdida del placer o interés. Entre los otros síntomas se encuentran: pérdida o ganancia de peso y/o aumento o pérdida del apetito, insomnio o hipersomnia, agitación o retraso psicomotor, fatiga o pérdida de energía, sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada, disminución de la capacidad de pensar o concentrarse o tomar decisiones y pensamientos de muerte recurrentes, ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo. Entre estos síntomas se especifica que éstos no pueden atribuirse a otra afección médica, mencionado nuevamente en el criterio C en donde se refiere que el episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica. A pesar de ello, especifica que la respuesta a una pérdida significativa (por ejemplo, duelo, ruina económica, pérdidas debidas a una catástrofe natural, una discapacidad o enfermedad grave) podría manifestar síntomas similares por lo que, a pesar de considerarse como parte del proceso adaptativo, debe pensarse en la presencia de un episodio depresivo mayor además de la respuesta normal a una pérdida significativa. (7)

En la práctica habitual, el constructo de esta entidad se realiza de manera categórica tras una entrevista semiestructurada que involucra los síntomas mencionados, la historia

[Escriba aquí]

natural de la enfermedad, los factores de riesgo (ambientales, demográficos, genéticos, médicos, farmacológicos, psicobiográficos, etc.) que pudieran dar origen a la enfermedad y su congruencia con el examen mental. Esto significa que el diagnóstico es puramente clínico.

Entre las herramientas desarrolladas para la evaluación objetiva y la reproducibilidad diagnóstica del TDM, el Inventario de Depresión de Beck (IDB-II) ha demostrado tener ventajas conceptuales y operacionales para dicho fin, además de contar con validación en población de la Ciudad de México. Dicha escala tiene la característica de evaluar las actitudes negativas hacia sí mismo, el deterioro del rendimiento y las alteraciones somáticas, así como el de discriminar entre distintos subsíndromes depresivos. El IDB-II se estandarizó en el Instituto Mexicano de Psiquiatría con una consistencia interna con un alfa de Cronbach de 0.87 y significancia en la capacidad discriminativa de todos los reactivos. Finalmente se obtuvieron las normas mexicanas del IDB para cada submuestra mediante el procedimiento de rango percentilar con un nivel mínimo de depresión con un puntaje total de 0-9 y un rango percentilar de 4-61%, depresión leve de 10-16 y un rango de 66-81%, depresión moderada de 17-29 con rango de 83-96%, y una depresión severa de 30-63 con un rango de 97-99% (todos estos en población general). (8)

Además de la consistencia clínica, el TDM está significativamente asociado a cambios en múltiples variables biológicas las cuales aún no se han implementado en la práctica psiquiátrica habitual, limitando los diagnósticos diferenciales y/o las comorbilidades médicas que se encuentran en evolución en los pacientes, el establecer un pronóstico en base a variables orgánicas, así como predecir la respuesta al tratamiento antidepresivo, siendo tema prioritario en la investigación Médico-Psiquiátrica actual.

1.4. Neuroinflamación en Trastorno Depresivo Mayor.

Una de las principales causas de TDM es la hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenales (HHS) con incremento persistente de los niveles de glucocorticoides. (9).

[Escriba aquí]

Hay evidencia de la asociación de los glucocorticoides en la regulación de la neurotransmisión y plasticidad sináptica, por lo que niveles anormalmente elevados los hace un factor de riesgo para el TDM. (10)

Cuando consideramos el diagnóstico de TDM debemos pensar en la relación que tiene con las citocinas pro-inflamatorias como TNF- α e interleucina-6 las cuales modifican el eje HHS, produciendo cambios inflamatorios como daño oxidativo y reducción de los niveles de BDNF (factor neurotrófico derivado de cerebro; *brain derived neurotrophic factor*). (11)(12)

Un meta-análisis realizado por Strawbridge y cols en 2015, estudió la asociación entre los biomarcadores pro-inflamatorios (Interleucina 1 alfa/beta, Interferon gamma, Factor de Necrosis Tumoral, Interleucina 6 y proteína C reactiva) y el TDM. Al comparar a los pacientes con los controles las diferencias fueron significativas en las citocinas pro-inflamatoria; IL-6 ($p=0.003$), TNF α ($p=0.02$) y Proteína C Reactiva ($p=0.0001$), así como en el análisis compuesto ($p=0.017$). No hubo cambios moleculares en los no-respondedores. Solo TNF α mostró una reducción significativa ($p=0.008$) en los pacientes respondedores y la IL-6 es la única que mostró cambios significativos tanto en respondedores como en no respondedores ($p=0.03$). (13)

Por otra parte, las neurotrofinas, un grupo de proteínas expresadas en el SNC y periférico juegan un papel esencial en el desarrollo, mantenimiento y reparación del sistema nervioso. Entre los que han investigado el tema, Dana M. McTigue y col. realizaron trabajos *in vivo* referentes a las neurotrofinas involucradas en la división, maduración y crecimiento de oligodendrocitos que a su vez permiten a los axones regenerarse y diferenciarse principalmente en células colinérgicas y serotoninérgicas. Entre los factores de crecimiento, los que mostraron un papel más significativo fueron NT-3 y BDNF. (14)

El BDNF es una proteína homodimérica producida en las sinapsis y que presenta una amplia distribución en el SNC (corteza, hipocampo, sistema límbico, cerebelo y bulbo olfatorio), promueve la sobrevivencia neuronal y potencia la proliferación de oligodendrocitos y la mielinización. Los oligodendrocitos mielinizan a los axones del sistema nervioso central y con ello aseguran la propagación rápida de las señales eléctricas. (14)

[Escriba aquí]

Por su parte, la interacción de los receptores de BDNF de la familia de quinasas tropomiosina (TRK) es esencial para una serie de funciones cognitivas, tales como el aprendizaje y la memoria, y parece jugar un papel en la plasticidad sináptica (15). Además se ha caracterizado al polimorfismo de un solo nucleótido en la posición 196 en el exón 5` del gen de BDNF que conduce a un intercambio de aminoácidos de valina por metionina en la posición 66 de la región promotora de BDNF. La expresión del alelo BDNF-66Met conduce a entorpecer el tráfico intracelular, disminuir la despolarización y la afluencia de calcio dependiente de la secreción de BDNF. (16)

Cuando se ha estudiado la influencia que pudiera tener este polimorfismo en pacientes con TDM, la tendencia a reportar una mayor asociación del mismo ha resultado insuficiente para poderlo correlacionar con los síntomas clínicos o hallazgos anatómicos puesto que dichos parámetros no han sido apropiadamente medidos en un grupo control. Un estudio que valoró cómo impactaba el polimorfismo en el coeficiente intelectual, el nivel de depresión y el volumen cortical, la única diferencia encontrada fue con la disminución del volumen de la Corteza Prefrontal Izquierda en aquellos con el polimorfismo Met66, independientemente de presentar o no TDM. (17) Así como cambios en la Corteza Cingulada Anterior Derecha, siendo esta la de mayor diferencia cuando se sumaba la presencia de TDM. (18)

Se ha aceptado que las anomalías en la sustancia blanca (SB) también son parte de la patogénesis en el TDM. Las imágenes por tensor de difusión (ITD) obtenidas por Resonancia Magnética (RM) ayudan a estudiar la orientación e integridad de los tractos en la SB *in vivo*. Las medidas cuantitativas basadas en ITD, tales como la anisotropía fraccional (AF), representa la mielina intacta y axonal, siendo un marcador de los cambios microestructurales en la SB. Se han observado niveles bajos de Anisotropía Fraccional en los tractos de los pacientes con TDM, principalmente en los lóbulos frontal, temporal, parietal y cerebelo. Los fascículos implicados son el fascículo longitudinal inferior derecho, el fascículo fronto-occipital inferior derecho, la radiación talámica posterior derecha y las fibras interhemisféricas a través de la rodilla y el cuerpo calloso. La extensión de las anomalías en la SB podría estar asociados con las características clínicas, de hecho, la

[Escriba aquí]

gravedad de la enfermedad y los resultados de tratamientos más pobres se han asociado con daño en la SB, lo que indica que los pacientes con una mayor carga para la enfermedad son más propensos a tener daño microestructural. (19)

En relación a BDNF, un meta-análisis de estudios clínicos indican que los bajos niveles séricos de BDNF en los pacientes con TDM se incrementan tras el tratamiento farmacológico antidepresivo después de 6 a 8 semanas en los pacientes que respondieron clínicamente. (20)

Sin embargo, a pesar de que la evidencia es sólida, no queda claro si la severidad del cuadro clínico se correlacione con dichos marcadores, ni si la medicación actúa de manera directa o indirecta en la neuroinflamación. Un ejemplo relevante es el ensayo clínico realizado por Ninan y cols en 2014, donde se midió la severidad de la depresión con la escala de Hamilton, cortisol en saliva, IL-6 y BDNF en suero en pacientes con TDM al inicio y a las 12 semanas, comparando 50 mg de desvenlafaxina contra placebo, donde solo la severidad del cuadro clínico se correlacionó con el incremento de BDNF ($p=0.003$). No hubo diferencias entre desvenlafaxina y placebo. (21)

Se han estudiado los mecanismos posibles por los que los antidepresivos pudieran modificar estas variables biológicas. El tratamiento a largo plazo con fluoxetina aumenta los niveles de AMPc relacionado con proteínas de unión a nivel hipocámpal y aumento en la transcripción de genes para la creación de moléculas involucradas en la plasticidad neuronal, como son BDNF o TrkB. Aunque BDNF es el factor neurotrófico más estudiado, también se sabe que aumenta los factores de crecimiento vascular endotelial y de crecimiento fibroblástico tipo 2 a nivel de la zona subgranular del hipocampo, todo esto favorece la neurogénesis y la supervivencia de las neuronas granulares recién nacidas así como la neuroplasticidad y la adaptación celular. (22)

Un estudio importante para la asociación de marcadores biológicos fue el realizado por Cattaneo y cols en 2012, farmacogenético, multicéntrico, aleatorizado y de etiqueta abierta para escitalopram y nortriptilina, en el que se midieron los niveles de RNAm de linfocitos para los genes implicados en el complejo del receptor a glucocorticoides (FKBP-4, FKBP-5, y

[Escriba aquí]

GR), el sistema inflamatorio (IL-1alfa, IL-1beta, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, MIF *Factor Inhibidor de Macrófagos*, y TNF-alfa) y la neuroplasticidad (BDNF, p11 y VGF *Factor del Crecimiento Vascular*). Los resultados fueron con una significancia para los valores mayores de RNAm de FKBP-5 y menores de GR en las personas con TDM de moderada a alta. También se encontraron mayores niveles de IL-1beta, IL-6, MIF y TNF-alfa, y niveles más bajos de IL-4, BDNF, p11 y VGF, en pacientes con TDM de moderada a grave en comparación con los pacientes controles. Cuando se comparó a los pacientes respondedores de los no respondedores solo 3 genes expresaron diferencias, encontrando mayores niveles de IL-1beta, TNF-alfa y MIF. Esta diferencia fue mayor en los que no respondieron a la nortriptilina. Cuando se buscó predecir la respuesta al tratamiento, IL-1beta, MIF y TNF-alfa se correlacionaron negativamente, tanto a nivel global como para cada uno de los medicamentos. El mejor modelo predictivo de respuesta fue aquel que incluyó a las tres citocinas. Por último solo 3 genes fueron regulados por el tratamiento antidepresivo, pero únicamente en respondedores, reduciendo la expresión de FKBP5, y aumentando la de VGF y BDNF. En el caso de la IL-6, la disminución fue más evidente, tanto por el tiempo, la respuesta favorable al tratamiento, como el que sea indistinto para los dos psicofármacos empleados en este estudio. (23)

En este punto, vale la pena recalcar que el tratamiento del TDM no se limita al empleo de los psicofármacos y que ciertos síntomas responden mejor a la modificación de ciertas actividades cotidianas y alimenticias. Uno de estos lo reportó Rethorst y cols. en 2015, donde estudiaron el efecto de la dieta y ejercicio en pacientes sin remisión del TDM y que estaban bajo tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. Se empleó el Inventario para Clasificar Síntomas Depresivos (IDS-C) y medir aquellos relacionados con las alteraciones del sueño y su respuesta a la maniobra terapéutica. Encontraron correlación entre los niveles de hipersomnia, los valores séricos de BDNF e IL-1 beta ($p=0.029$, $p=0.002$, respectivamente). También se observó que en aquellos que realizaron ejercicio y con menores niveles de IL-1 beta, tuvieron las puntuaciones más bajas de insomnio durante las 12 semanas. Es decir que la reducción de BDNF e IL-1beta se

[Escriba aquí]

relacionan con la reducción en la hipersomnia, y los bajos niveles de IL-1beta fueron predictivos de una mayor reducción en el insomnio durante el ensayo de 12 semanas. (24)

A pesar de esta evidencia, en la práctica clínica, y principalmente en la población institucional, las conclusiones son cuestionables dada la alta prevalencia de comorbilidades médicas que también podrían modificar las variables mencionadas, sin investigarse hasta la fecha si hay diferencias significativas que se correlacionen con la presencia de TDM en población con alguna otra enfermedad médica

2. El Trastorno Depresivo Mayor y la Comorbilidad Médica.

2.1. Esclerosis Múltiple.

La Esclerosis Múltiple (EM) es un trastorno autoinmune que afecta principalmente a los adultos jóvenes y se caracteriza por la destrucción de la mielina en el sistema nervioso central (SNC) posterior a la triada de inflamación, desmielinización y gliosis (tejido cicatrizal). Su evolución incluye recidivas-remisiones o ser progresiva. Las lesiones suelen ocurrir en diferentes instantes y en distintas localizaciones del SNC, y las manifestaciones de la enfermedad varían de un cuadro benigno a uno de afección incapacitante y evolución rápida que obliga a hacer profundos ajustes en el modo de vida del paciente. (25)(26)

2.2.. Epidemiología de la Esclerosis Múltiple.

En una revisión hecha en el 2014 por Melcon y cols. (3) de las publicaciones a nivel mundial referentes a la epidemiología de la EM, se encontró una incidencia de 5.2 por 100,000 personas/año, y una prevalencia de 112 por 100,000 personas. La incidencia y prevalencias más altas se han publicado en Estados Unidos de América (6.5/100,000 p/año y 126.0/100,000 respectivamente), seguido de los países del continente Europeo. Globalmente, la media de duración de la enfermedad es de 20.2 años. La mayor media de años de enfermedad fue en el noroeste de Europa, seguido de Estados Unidos de América, norte, sureste y sur de Europa, y Australia.

En América Latina y el Caribe se reporta una prevalencia homogénea. Consideraron la distribución de EM en dos regiones: 1) Entre los trópicos (Trópico de cáncer 23.5°N y el Trópico de Capricornio 23.5°S y, 2) el Sur, comprendiendo la mayor parte de los países de

[Escriba aquí]

Sur América. La prevalencia más alta publicada fue en San Pedro Garza García, Nuevo León, México (30/100,000). (27)

En cuanto a la literatura publicada recientemente a nivel nacional, se estima que la prevalencia de EM en Latinoamérica es de 2-13/100,000, siendo en México de 12-15/100,000 habitantes (4). En un estudio realizado en 2003 por Velázquez y cols, se estimó que el 99.1% era de raza mestiza, con una edad promedio de 37 +/- 9 años, el 69.7% mujeres y 30.3% hombres. El 95% era de padres Mexicanos y no se encontró ningún caso en indígenas. (28)

Sobre las comorbilidades en pacientes diagnosticados con EM, Ann Marrie y cols. publicaron en el 2015 una revisión sistematizada de la incidencia y prevalencia de las comorbilidades (tuvieran o no relación con el Sistema Nervioso Central). Al realizar una comparación con la población general, se sugiere que los meningiomas, los cánceres del sistema urinario, la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome de intestino irritable, la epilepsia, la depresión, la ansiedad, el trastorno bipolar, las cataratas tempranas y el síndrome de piernas inquietas son más comunes en los pacientes con EM que en la población general. En cuanto a la prevalencia, sobre la base de meta-análisis, las comorbilidades más publicadas han sido la depresión (23.7; 17.4-30), la ansiedad (21.9; 8.76-35), la hipertensión (18.9; 13.9-23.2), la hiperlipidemia (10.9; 5.6-16.1) y la enfermedad pulmonar crónica (10.0; 0-20.9). (29)

La comorbilidad de índole psiquiátrico ha sido de particular interés y relevancia en los pacientes con diagnóstico de EM. En una revisión de la literatura hecha nuevamente por Ann Marrie y cols., sobre la prevalencia e incidencia de dichas entidades, se identificó a los pacientes mediante cuestionarios validados y no validados (80, 67.8%), entrevista de diagnóstico (16, 13.5%), datos administrativos (14, 11.9%) y registros médicos o bases de datos clínicos (4, 3.4%). Los resultados fueron de ansiedad de 21.9% (IC del 95%: 8.76-35.0%), 14.8% para abuso de alcohol, del 5.83% para el trastorno bipolar, el 23.7% (IC del 95%: 17.4%-30.0%) para depresión, del 2.5% para el abuso de sustancias, y el 4.3% (IC del 95%: 0%-10.3%) para la psicosis. (30)

Con dicha evidencia, y debido a la naturaleza compleja y subjetiva de la Depresión y Ansiedad, se puede apreciar que la presencia o ausencia de dichas entidades son reflejo de varios factores. En primer lugar, en la población general, existen relaciones bidireccionales

[Escriba aquí]

entre la depresión, la ansiedad y la función inmune. La Depresión, por ejemplo, puede ocurrir en respuesta a cambios inmunológicos e inflamatorios. En segundo lugar, las anormalidades estructurales del cerebro, así como su atrofia, se han asociado a la depresión en pacientes con EM. En tercer lugar, la depresión o la ansiedad pueden constituir una respuesta general a la enfermedad crónica. En cuarto lugar los corticoesteroides pueden causar depresión transitoria, manía o psicosis, mientras que los ensayos con interferón beta han observado comorbilidad con depresión. Por último, los factores de riesgo psicosociales e individuales también juegan un papel en la génesis de la depresión. (30)

2.3. Trastorno Depresivo Mayor en Esclerosis Múltiple.

La relación entre la depresión, la ansiedad y la EM es compleja. Está influenciada por varios factores, entre ellos la discapacidad, adaptación a la enfermedad y el apoyo social. Sin embargo, existen preocupaciones acerca de las medidas de evaluación utilizados, ya que muchos rubros de las escalas se ven afectados por los síntomas de la EM. Hay similitudes en los síntomas de los trastornos del estado de ánimo y la EM, como la fatiga y la labilidad emocional. Estos síntomas compartidos hacen el diagnóstico diferencial más difícil y pueden poner en peligro la validez de los resultados. Esto también limita la capacidad de determinar la prevalencia de ansiedad y depresión en las personas con EM.

Watson y colaboradores evaluaron la especificidad y sensibilidad de tres cuestionarios; (IAB) Inventario de Ansiedad de Beck, el Inventario de Depresión de Beck-II y la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria, con sensibilidad y especificidad aceptable para el IDB-II y EADH, aunque las puntuaciones optimas de corte fueron ligeramente superiores a los recomendados en los manuales de las pruebas. El IAB no resulto ser válida para la detección de la ansiedad en personas con EM. El uso de puntuaciones de corte más altas en IDB-II y EDAH produjo el mismo nivel de sensibilidad que los puntos de corte estándar, pero mejoro la especificidad (Watson et al., 2014). (31)

En el 2014, Feinstein et al, presentan una revisión de la relación entre ambas entidades, donde se destaca el incremento de la prevalencia de depresión en relación al progreso de la EM, principalmente en la remitente-recurrente, resaltando el rol inflamatorio de la enfermedad y

[Escriba aquí]

el carácter fluctuante de la cognición depresiva (con una presentación constante de los síntomas vegetativos y funcionales). Así mismo, tras la recurrencia de la EM y su remisión, los pacientes tardan más tiempo en recuperarse de los síntomas depresivos. (32)

Cuando se ha querido buscar una asociación entre el TDM y los hallazgos de imagen, los resultados que han representado una mayor varianza (de hasta el 42%) para TDM se relacionaron con la disminución del volumen en la el lóbulo temporal dominante y mayor cantidad de lesiones a nivel frontal ventro-medial del lóbulo dominante. La misma inconsistencia se ha observado en los estudios de imagen que buscan correlacionar las áreas involucradas en el eje Hipotalamo-Hipofisis, la prueba con dexametasona y la presencia de TDM. (32)

En relación a la EM, Azoula y su equipo encontraron que las células mononucleares de los pacientes con EM secretan menor cantidad de BDNF y sugieren que esta disminución se debe a la existencia de un mecanismo deficiente de regulación de la respuesta inmune en estos pacientes, ya sea por un estado exhausto de las células inmunes por el intento continuo de reparar y regenerar el tejido neuronal dañado, o por la inhibición de su función neuroprotectora. (33)

Al respecto, Linker propone un papel protector endógeno del BDNF en el sistema nervioso con inflamación crónica, con un papel funcional en la protección directamente de los axones. Este grupo encuentra una sobreexpresión de TrkB en los axones desnudos de las lesiones características de la EM en un modelo murino de esta enfermedad, y proponen que la expresión de BDNF y de su receptor TrkB está regulada bajo condiciones de neuroinflamación. Asimismo, logran disminuir la severidad de la enfermedad en los ratones mediante inyecciones de células T que sobre-expresan BDNF y sugieren que esto se debe a una protección axonal directa por parte de este factor. Concordantemente, se ha observado un incremento en la mielinización de axones en lesiones de la médula espinal en ratas, mediado por el trasplante de fibroblastos, produciendo BDNF. Esto mediante la proliferación de oligodendrocitos, probablemente endógenos, que permiten la remielinización de los axones regenerados. (34). Comini y cols. encontraron una asociación entre los niveles de

[Escriba aquí]

BDNF y la recuperación clínica ante las recaídas, lo que lo apunta como un factor neuroprotector en la EM. (Comini, et al., 2009). (35)

En un estudio en el que descartó previamente la presencia de TDM o Ansiedad en paciente con EM Remitente-Recurrente (EM RR), midieron el polimorfismo y su relación con Funciones Intelectuales, Memoria, Fluidez, Volumen Cortical y Conectividad y encontraron que los pacientes con EM RR homocigotos para Val66 frente a los portadores de Met66, tenían mayor respuesta en la regiones del cerebro de la red involucrada en la memoria episódica durante la codificación y recuperación, y la falta de conectividad del hipocampo con la corteza cingulada posterior durante la recuperación. (36)

En estudios relacionados con los efectos de ciertos medicamentos en relación a BDNF, se atribuye la eficacia de Laquinimod a un incremento en la producción de esta molécula. Además, los niveles de BDNF de pacientes con EMRR tratados con acetato de glatiramer son similares a los de los controles y elevados comparados con los pacientes tratados con interferón β , sugiriendo que este tratamiento confiere un efecto neuroprotector mediante el incremento de los niveles de BDNF en el sistema inmune. (37)

En la Esclerosis Múltiple los astrocitos tienen una menor cantidad de receptores adrenérgicos β_2 , los cuales a través de la vía de proteínas G, el adenilato ciclasa y la activación de PKA, aumentan la glucogenolisis necesaria para mantener la recaptura de glutamato dependiente de sodio y para la liberación de lactato que es una fuente de energía para los axones y que al ser estimulados por norepinefrina suprimen la expresión del interferón γ , inducido por el complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHCII) del mismo astrocito. Esto ha llevado a la propuesta de que la pobre expresión de receptores adrenérgicos β_2 provoca cambios fenotípicos en el astrocito, convirtiéndolo en una célula facultativa inmunocompetente presentadora de antígeno, lo que puede iniciar la reacción inflamatoria y secundaria de desmielinización. La fluoxetina por su parte, al activar PKA, puede reducir las nuevas reacciones inflamatorias. (38)(39)

Los ISRS se consideran el tratamiento de primera línea, siendo bien tolerados. Los fármacos con efectos sedantes significativos o efectos secundarios anticolinérgicos, como los

[Escriba aquí]

antidepresivos tricíclicos, más bien se debe evitar, debido a problemas con la fatiga, hipotensión ortostática, el equilibrio, alteraciones cognitivas y problemas de vejiga. (40)(41)

Por su parte, estudios de etiqueta abierta, han demostrado la eficacia de la sertralina, fluvoxamina, meclobemida, y fluoxetina. (42). En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, en el que se examinó la eficacia de la desipramina y paroxetina en comparación con el placebo, Schiffer y colaboradores encontraron una tendencia a favor de la desipramina. (43). Este demostró una mayor eficacia que la paroxetina en comparación con placebo, con un 78.6% frente al 42.1% de los pacientes que presentan respuesta, respectivamente, sin embargo, esta diferencia no alcanzó significancia estadística. (43). En otro estudio se reportó que la sertralina es igualmente eficaz con la terapia cognitivo-conductual, y ambos son más eficaces que la terapia expresiva de apoyo en una muestra de pacientes deprimidos con EM. (44)

Lo anterior permite ver que el impacto que tiene el TDM sobre la EM no se limita a la psicopatología secundaria a los factores ambientales, como son los cambios en el estilo de vida, y/o la percepción de sí mismo, ni a la presentación azarosa de dos entidades independientes como aquellas en las que los factores de riesgo genéticos pudieran estar involucrados, o por lo menos, descubiertos hasta la fecha. Hay evidencia suficiente para considerar mecanismos etiológicos comunes (enfermedades neurológicas de origen inmunológico) que llevan a la manifestación de esta comorbilidad, donde la expresión, evolución y pronóstico de una, afecta el de la otra. En este contexto, nuevamente el grupo de Ann Marrie, en el 2016, publicó algunas consideraciones especiales sobre la comorbilidad en los pacientes que padecen EM. En el caso de Depresión, ansiedad y trastornos del sueño están consistentemente asociados a la presencia y severidad de la fatiga (uno de los síntomas cardinales del TDM de acuerdo a los criterios del DSM 5). El TDM además ha sido asociado con las alteraciones cognitivas pero no así con la discapacidad. A pesar de ello, destacan que;

- 1) Los estudios observacionales dirigidos al entendimiento fisiopatológico de las comorbilidades se han limitado a la investigación básica,
- 2) Al formar los grupos, en los ensayos clínicos, la población cada vez es más selecta por los rigurosos criterios de inclusión,
- 3) En los estudios transversales, no hay uniformidad en la definición de la comorbilidad,
- 4) La mayoría no consideran los medicamentos que pueden modificar la presencia o intensidad

[Escriba aquí]

de los padecimientos, y 5) La mayoría de los estudios infieren que la EM es la causa de la otra enfermedad. (45)

Este grupo de estudio culmina su última revisión con algunas recomendaciones para los estudios observacionales que se encarguen de estudiar las comorbilidades en la EM. Entre ellas destacan el diferenciar la raza, el sexo, la edad y los años de diagnóstico de la EM, también el uso de herramientas validadas para medir la comorbilidad, junto con la inclusión de una muestra representativa que permita desarrollar índices con aplicación clínica. Destacan que al estudiar las comorbilidades es importante considerar los efectos biológicos directos, tales como la neurodegeneración acelerada o la actividad inmunitaria a nivel periférico, así como retraso en el diagnóstico, diferenciación y respuesta al tratamiento de la EM. (45)

Como se puede apreciar, la presencia de alteraciones en la secreción, desempeño y síntesis de BDNF puede ser el punto donde confluyan una serie de mecanismos proinflamatorios que vuelven susceptible al individuo a presentar síntomas afectivos como TDM y posteriormente, deterioro cognitivo, principalmente de las funciones involucradas en aquellas áreas donde adquiere mayor relevancia BDNF y que concuerdan con los circuitos monoaminérgicos descritos en la sintomatología depresiva.

Es por ello que adquiere relevancia el meta-análisis del 2013 publicado por Molendijk y cols., donde calcularon el tamaño de la muestra necesario para encontrar una diferencia significativa, en base al tamaño del efecto, entre los valores séricos de BDNF medidos mediante la prueba de ELISA, encontraron una $N= 150$, aproximadamente, recalando que la prueba de ELISA puede no ser el mejor método de análisis debido a la incapacidad para distinguir de la proteína inmadura. (46)

Por último, nuestro equipo de investigación presentó en 2016 un estudio piloto como tesis de especialidad en Psiquiatría para conocer el comportamiento de BDNF mediante la técnica de Western Blot utilizando una proteína control como transferrina, en una población vulnerable como son los pacientes con EM. En cuanto a la distribución de la relación BDNF/transferrina se concluyó, con una significancia bilateral del 0.98, que sigue una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov). La prueba t de Student con un grado de libertad para el

[Escriba aquí]

cálculo del IC 95% de la media poblacional para la relación BDNF/transferrina en pacientes con EM se encontró entre 0.8954 – 1.1860. La varianza de la población tuvo un IC 95%; 0.0444 – 0.1528, y del 0.2107 – 1.089 para la desviación estándar, en la prueba de ji – cuadrada. Con una significancia bilateral > 0.5 se asumió la distribución normal en la relación BDNF/transferrina de ambas poblaciones (con y sin TDM). Con 14 grados de libertad, el valor calculado de t fue de 0.233, y los puntos críticos de prueba para un IC del 95%, fueron de -0.2695 a 0.334802. Se estimó el valor de $p=0.18$ lo que dio una significancia estadística del 82%. EL IC a 95% para la diferencia de dos proporciones fue de 0.032625 +/- 0.3021. (47)

[Escriba aquí]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Hasta ahora no se han estudiado los cambios en BDNF, IL1 y/o TNFa en pacientes con TDM cuya presentación sea a la par de otra enfermedad con una fisiopatología afín como lo es la EM, en la cual estas variables biológicas también se encuentran alteradas. Dado que el mayor porcentaje de la población, derechohabiente del IMSS que es atendida por el servicio de Psiquiatría, padece alguna comorbilidad en la cual la prevalencia de TDM es superior que en la población general, el estudiar a paciente con diagnóstico de EM permitiría, a través de su plausibilidad biológica, aumentar la probabilidad de encontrar las variaciones séricas en los biomarcadores de mayor interés en la literatura Psiquiátrica que nos ayude a medir el porcentaje de la varianza que se asocia a una prevalencia de TDM entre el 30 y 70 % de dicha población.

El emplear la prueba de Western Blot como herramienta de medición de las variables biológicas nos permitirá seleccionar las moléculas maduras y controlar su degradación así como su variación intra e interindividuo al definir las diferencias en proporción a la relación quimioluminiscente con una proteína estable en pacientes que padecen Esclerosis Múltiple.

Si la presencia de TDM o de EM modifica de manera significativa los niveles séricos de BDNF, IL-1b y TNFa en comparación con la población general, entonces la prevalencia entre 2 a 6 veces mayor de TDM en población con diagnóstico de EM podría estar relacionada con cambios más evidentes en los niveles séricos de estas moléculas.

Por dicho motivo se plantea la siguiente pregunta de investigación;

PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿Habrá diferencia en los niveles séricos de BDNF, IL-1b y TNFa en pacientes con Esclerosis Múltiple con y sin Trastorno Depresivo Mayor?

Para la que nuestro equipo de trabajo plantea la siguiente hipótesis;

[Escriba aquí]

HIPOTESIS.

HA: Habrá una diferencia de proporciones estadísticamente significativa en la relación quimioluminiscente de BDNF, IL-1b y TNFa con respecto a Transferrina en los pacientes con Esclerosis Múltiple comorbidos con un Trastorno Depresivo Mayor

HN: No habrá diferencia de proporciones estadísticamente significativa en la relación quimioluminiscente de BDNF, IL-1b y TNFa con respecto a Transferrina en los pacientes con Esclerosis Múltiple comorbidos con un Trastorno Depresivo Mayor

HT: Considerando una prevalencia del 50%, para una relación 1:1, y una significancia estadística del 95%, la diferencia de proporciones séricas en la relación quimioluminiscente de BDNF/transferrina de pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple sin TDM será 30% mayor que en aquellos comorbidos con un Trastorno Depresivo Mayor.

JUSTIFICACIÓN.

Una falla importante en el estudio de biomarcadores en los Trastornos Psiquiátricos, en este caso el Trastorno Depresivo Mayor, es el asumir que los cambios séricos en BDNF, IL-1b y TNFa se deben a la presencia de este diagnóstico y no a un proceso fisiológico o fisiopatológico subyacente, ya sea por un proceso agudo, subclínico, crónico y/o recurrente, en el momento de la valoración especializada así como a lo largo de la vida del paciente. En el mismo contexto, cuando se han estudiado estos mismos biomarcadores en pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple, no se ha considerado la comorbilidad psiquiátrica, en este caso Trastorno Depresivo Mayor (a pesar de prevalencias tan altas como el 70% de la población y del riesgo suicida 2 veces mayor) como variable de interacción.

El estudiar los cambios séricos de BDNF, IL-1 y TNFa en pacientes con Esclerosis Múltiple, empleando transferrina como proteína control y la presencia o ausencia de un Trastorno Depresivo Mayor permitirá responder cual es el porcentaje de la varianza de estos biomarcadores que se asocia a una mayor prevalencia de TDM en una población fisiológicamente vulnerable, como lo son los pacientes que padecen EM, información necesaria para la evaluación biológica de los pacientes deprimidos, que en la actualidad en

[Escriba aquí]

la práctica clínica psiquiátrica no se cuenta y que no se han considerado para la comorbilidad, complicando así el diagnóstico fenotípico de la depresión, el abordaje terapéutico y el establecimiento de parámetros que permitan inferencias pronósticas sobre el padecimiento.

OBJETIVO GENERAL.

Medir la diferencia de proporciones quimioluminiscente de BDNF, IL-1b y TNFa empleando transferrina como proteína control en pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple con y sin un Trastorno Depresivo Mayor comorbido.

Objetivos Específicos.

Medir el porcentaje de síntomas depresivos en pacientes con Esclerosis Múltiple.

Medir la presencia de un Trastorno Depresivo Mayor en pacientes con Esclerosis Múltiple.

Medir la correlación entre BDNF y los síntomas depresivos en pacientes con Esclerosis Múltiple.

Medir la correlación entre IL-1 y los síntomas depresivos en pacientes con Esclerosis Múltiple.

Medir la correlación entre TNFa y los síntomas depresivos en pacientes con Esclerosis Múltiple.

Medir la correlación entre los síntomas depresivos con el nivel de funcionalidad en pacientes con EM.

Medir la correlación entre los síntomas depresivos y el nivel de severidad en pacientes con Esclerosis Múltiple.

Medir la correlación entre BDNF y el nivel de severidad en pacientes con Esclerosis Múltiple.

Medir la correlación entre IL-1b y el nivel de severidad en pacientes con Esclerosis Múltiple.

Medir la correlación entre TNFa y el nivel de severidad en pacientes con Esclerosis Múltiple.

[Escriba aquí]

PACIENTES Y MÉTODO.

Diseño de Investigación.

Se trata de un estudio de causa-efecto por diseño arquitectónico empleando la presencia de un Trastorno Depresivo Mayor como variable modificadora del efecto, Transversal por temporalidad, prolectivo por recolección de datos, analítico por el contraste entre dos grupos de estudio, y de asociación en el diseño por objetivos.

Análisis Estadístico.

Se hará un análisis descriptivo de las variables demograficas, se realizaran medidas de tendencia central y la distribución z para calcular la diferencia de proporciones séricas en los biomarcadores de nuestra muestra poblacional así como para determinar el IC95% para la proporción media de la población de estudio, y Ji-cuadrada para el cálculo del Intervalo de Confianza de la varianza. Se va usar la Correlacion de Sperman para el resto de las asociaciones. Se dicotomizaran las variables ordinales y semicuantitativas, estableciendo puntos de corte dependiendo de la distribución que tengan. Se realizaran tablas 2x2 para la obtención de los ORP para cada una de los biomarcadores con respecto al diagnóstico clínico Psiquiátrico de Trastorno Depresivo Mayor, para el punto de corte clinimetrico que mejor se correlacione con los biomarcadores y, bajo el mismo criterio, con el nivel de severidad de la Esclerosis Múltiple. Por último se hará una regresión logística binaria para el diagnóstico clínico de TDM como variable dependiente, se escogerán los dos biomarcadores que se correlacionen más a los síntomas depresivos y se ajustara por la dicotomizacion de la severidad de la EM como función de z como se sugiere en el análisis Logístico en el estudio de biomarcadores. (48)

[Escriba aquí]

Cálculo del tamaño de la muestra.

Se hará un muestreo por conveniencia de 40 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple, considerando 20 pacientes para los 2 biomarcadores que más se correlacionen con los síntomas depresivos, y 20 más para la dicotomización de la severidad de la Esclerosis Múltiple, que cumplan con los criterios diagnósticos de estudio, en una proporción natural, considerando una prevalencia del 50% de TDM, con un valor de z de 1.96 y una diferencia de proporciones entre la relación quimioluminiscente de BDNF/transferrina del 30%, de acuerdo al IC al 95% para la diferencia de proporciones obtenida de nuestro estudio piloto. Se obtienen 20 pacientes con TDM y 20 sin TDM.

Población de estudio.

Pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente con más de un año de diagnóstico de acuerdo a los criterios de McDonald 2010 que sean remitidos de la consulta externa y/o que se encuentren en la sala de espera de la clínica de Esclerosis Múltiple de la UMAE de CMNSXXI, que tengan entre 18 a 65 años de edad y que cumplan con los criterios de inclusión y no exclusión del estudio.

Criterios de Inclusión.

- Pacientes valorados por el servicio de psiquiatría.
- Pacientes derechohabientes al IMSS.
- Firmar la hoja de consentimiento informado.

Criterios de Exclusión.

- Haber recibido tratamiento antidepresivo en el último año.
- Padecer alguna otra enfermedad psiquiátrica además de las evaluadas en este estudio (depresión).
- Padecer comorbilidades autoinmunes o neurológicas en descontrol.
- Padecer Diabetes Mellitus tipo 2 o Hipertensión Arterial Sistémica en descontrol.
- Padecer hipotiroidismo sin tratamiento sustitutivo o sin control.
- No estar cursando con un proceso infeccioso.
- Haber tomado tratamiento corticoesteroide en los últimos 3 meses.

[Escriba aquí]

- Encontrarse en brote o haberlo presentado en los últimos 3 meses.
- Llevar tratamiento con Interferón.

Procedimiento.

Tras haber cumplido con los criterios de inclusión a los pacientes se les entregaran las escalas de Beck y HADS para ser calificadas e integradas a una entrevista enfocada en la búsqueda de Depresión y/o Ansiedad. Independientemente al resultado de las escalas, (con previo consentimiento firmado de los pacientes de participar en el estudio) se obtendrá una muestra de sangre periférica.

A cada muestra sanguínea se le extraerá el suero mediante centrifugación, se harán alícuotas de 200 mcg diluidas en buffer de lisis para ser congeladas. Después se va a cuantificar la concentración de proteínas por el método de Lowry con el fin de garantizar la misma cantidad de proteína en cada muestra, y así, mediante el método de Western Blot se obtengan membranas con bandas que dependerán del peso molecular y la carga de las mismas, las cuales serán marcadas con los anticuerpos específicos para BDNF, IL-1b y TNFa y Transferrina, así como con un anticuerpo secundario el cual contribuirá para generar una reacción de quimioluminiscencia la cual será analizada en un espectrofotómetro que hará la lectura de la cantidad de luz emitida por las moléculas en estudio generando el sustrato en pixeles para el análisis semicuantitativo de los datos mediante el programa ImageJ.

[Escriba aquí]

Definición de las variables y escala de medición

Variable dependiente

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala	Medición	Instrumento
Síntomas depresivos	Las alteraciones afectivas con duración mayor a 2 semanas.	Los síntomas psiquiátricos tipo depresivos medidos con el Inventario de Depresión de Beck II.	Cualitativa	Ordinal	Por puntuación. Igual o mayor a 10-19 para depresión leve; 20-28 para depresión moderada y 29-63 para depresión grave.	Inventario de Depresión de Beck II.
Trastorno Depresivo Mayor.	Entidad Psiquiátrica que involucra síntomas cognitivos, vegetativos y conductuales que repercuten en la funcionalidad del paciente.	Pacientes que cumplan con los criterios diagnosticos del DSM 5 para el TDM, a excepción del criterio D.	Cualitativa	Dicotómica	Si/ No	Entrevista Clínica Semiestructurada. Valoración por Especialista mediante Entrevista Semiestructurada.

[Escriba aquí]

Variable independiente.

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala	Medición	Instrumento
Interleucina 1.	Un factor soluble producido por MONOCITOS; MACRÓFAGOS y otras células que activan los linfocitos T y potencian su respuesta a mitógenos o antígenos. Interleukin-1 es un término general que se refiere a cualquiera de las dos proteínas distintas, INTERLEUKIN-1ALPHA e INTERLEUKIN-1BETA. Los efectos biológicos de IL-1 incluyen la capacidad de reemplazar los requisitos de macrófagos por la activación de las células T.	La IL-1a es un subtipo de interleucina-1 que se produce como una forma pro-proteína unida a la membrana que es escindida por proteasas para formar una forma madura secretada. A diferencia de INTERLEUKIN-1BETA, las formas de interleuquina-1alfa unidas a la membrana y secretadas son biológicamente activas.	Semicuantitativa	Continua	Western Blot	Laboratorio de Neurociencias Cámara de Electroforesis y Transferencia. Análisis de Espectroscopia Químio-luminiscente. Medición de los pixeles controlando con Transferrina mediante programa ImageJ
Factor de Necrosis Tumoral - alfa	Glicoproteína sérica producida por MACRÓFAGOS activados y otros LEUCOCITOS MONONUCLEARES de mamíferos. Tiene actividad necrosante contra líneas celulares tumorales y aumenta la capacidad de rechazar trasplantes de tumores. También conocido como TNF-alfa, es solo un 30% homólogo a TNF-beta (LINFOTOXINA), pero comparten RECEPTORES DE TNF.	Glicoproteína sérica producida por MACRÓFAGOS activados y otros LEUCOCITOS MONONUCLEARES de mamíferos. Tiene actividad necrosante contra líneas celulares tumorales y aumenta la capacidad de rechazar trasplantes de tumores. También conocido como TNF-alfa, es solo un 30% homólogo a TNF-beta (LINFOTOXINA), pero comparten RECEPTORES DE TNF.	Semicuantitativa	Continua	Western Blot	Laboratorio de Neurociencias Cámara de Electroforesis y Transferencia. Análisis de Espectroscopia Químio-luminiscente. Medición de los pixeles controlando con Transferrina mediante programa ImageJ

[Escriba aquí]

Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (Brain-Derived Neurotrophic Factor)	Un miembro de la familia de factores tróficos de crecimiento nervioso. En el cerebro, el BDNF tiene una acción trófica sobre las neuronas retinianas, colinérgicas y dopaminérgicas, y en el sistema nervioso periférico actúa sobre las neuronas motoras y sensoriales.	Un miembro de la familia de factores tróficos de crecimiento nervioso. En el cerebro, el BDNF tiene una acción trófica sobre las neuronas retinianas, colinérgicas y dopaminérgicas, y en el sistema nervioso periférico actúa sobre las neuronas motoras y sensoriales.	Semicuantitativa	Continua	Western Blot	Laboratorio de Neurociencias Cámara de Electroforesis y Transferencia. Análisis de Espectroscopia Químio-luminiscente. Medición de los píxeles controlando con Transferrina mediante programa ImageJ
---	--	--	------------------	----------	--------------	---

Variables de ajuste.

Nombre	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo	Escala	Medición	Instrumento
EDSS (Expanded Disability Status Scale)	La Escala de Estado de Discapacidad Expandida (EDSS) es la escala de discapacidad ordinal más ampliamente empleada en la esclerosis múltiple (EM).	La Escala de Estado de Discapacidad Expandida (EDSS) es la escala de discapacidad ordinal más ampliamente empleada en la esclerosis múltiple (EM).	Cualitativa	Ordinal	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, los 10 no se van a incluir.	EDSS (valoración por médico Neurólogo/a)
Síntomas de Ansiedad.	Se caracterizan por la sensación de malestar somatización; sudoración, inquietud, insomnio, taquicardia, disnea, entre otras.	Serán aquellos evaluados mediante la Escala HADS (Escala de Depresión y Ansiedad Hospitalaria) que junten 8 puntos o más en la subescala de ansiedad.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo/Negativo	HADS
El puntaje de gravedad de la esclerosis múltiple (MSSS)	El puntaje de gravedad de la esclerosis múltiple (MSSS) corrige el EDSS por la duración mediante el uso de un método aritméticamente simple que compara la discapacidad de un individuo con la distribución de puntajes en los casos que tienen una duración equivalente de la enfermedad.	Se empleara la table generada por el consorcio de Genetic Analysis of Multiple Sclerosis in Europeans (GAMES), donde se recogieron los detalles relacionados con la fecha de nacimiento, sexo, curso clínico (primaria progresiva / recidivante o progresiva secundaria), edad al primer síntoma, síntomas únicos de la evaluación EDSS, métodos de reclutamiento y exposición previa a fármacos inmunomoduladores (Apéndice 4).	Cualitativa	Ordinal	0.01-9.99	MSSS

[Escriba aquí]

Variables demográficas.

Nombre	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo	Escala	Medición.	Instrumento
Sexo	Condición biológica que distingue a las personas en hombres y mujeres	Condición biológica que distingue a las personas en hombres y mujeres que se sea evidente en la HC	Cualitativo	Nominal	M/F	Entrevista. Historia Clínica.
Estado civil	Situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes.	Situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes, que se evidente en la HC.	Cualitativo	Nominal	Soltero Casado Unión libre Divorciado Viudo	Entrevista. Historia Clínica.
Escolaridad	Grado de estudio más alto aprobado por la población de 5 y más años de edad en cualquiera de los niveles del Sistema Educativo Nacional Los niveles son: preescolar o kínder, primaria, secundaria, preparatoria o bachillerato, normal básica, carrera técnica o comercial, profesional y maestría o doctorado	Grado de estudio más alto aprobado por la población de 5 y más años de edad en cualquiera de los niveles del Sistema Educativo Nacional Los niveles son: preescolar o kínder, primaria, secundaria, preparatoria o bachillerato, normal básica, carrera técnica o comercial, profesional y maestría o doctorado que sea evidente en la HC.	Cualitativa	Nominal	Analfabeta Básica Media Superior posgrado	Entrevista. Historia Clínica
Años de diagnóstico de EM.	Desde el momento en que se estableció el diagnóstico de EM hasta la fecha	Desde el momento en que se estableció el diagnóstico de EM hasta la fecha que sea evidente en la HC desde que se realizó el diagnóstico.	Cuantitativa	Discreta	En años	Entrevista. Historia Clínica

[Escriba aquí]

Instrumentos para medir depresión

- 1.- Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II)
- 2.- Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS, por sus siglas en inglés)
- 3.- Valoración Médica por Psiquiatra (Estudiante de Maestría. Médico Especialista en Psiquiatría).

Medición de BDNF, IL-1b y TNF-alfa.

Toma de muestra de sangre: Se tomarán 5ml de sangre periférica mediante punción venosa y se mantuvo en un tubo BD Vawtainer®. Las muestras se centrifugarán a 2000g por 10min y se guardará el suero en un ultra congelador a -45°C hasta que la muestra sea procesada.

Determinación de niveles de BDNF, IL-1b y TNF-alfa: se realizará la detección mediante Western Blot del suero de los pacientes.

El estudiante será quien obtenga la muestra sanguínea, el cual, tras la previa capacitación en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas del Hospital de Especialidades CMNSXXI, también se encargara de centrifugar, preparar y almacenar las muestras de suero de los pacientes, así como de la elaboración e interpretación del Western Blot (el cual se realizara por triplicado para cada muestra) tras haber cumplido el tiempo estipulado para la obtención de nuestra N, con el objetivo de someter las muestras a las mismas condiciones de experimentación y de que los resultados no influyeran en la asignación de los pacientes.

ASPECTOS ÉTICOS

Los principios éticos en los que se basa esta investigación están de acuerdo a la legislación nacional e internacional sobre investigación en seres humanos. La extracción de sangre, puede ocasionar algo de dolor o malestar debido a la introducción de la aguja. Cualquier padecimiento ocasionado por la toma de muestras fue atendido por el médico especialista.

Se solicitó la firma de la carta de consentimiento a cada sujeto (anexo 1) en la que autorizo la toma de muestras biológicas (sangre) siendo un estudio de riesgo mínimo. Todos los procedimientos fueron de acuerdo con las normas éticas, con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud y con la Declaración de Helsinki.

[Escriba aquí]

RESULTADOS.

Se obtuvo una n muestral de 34 pacientes con diagnóstico de EM, con una prevalencia del 41% de pacientes deprimidos, de acuerdo a los criterios clínicos. Se estudiaron 11 hombres (32%) y 23 mujeres (68%), con un promedio de edad de 35.8 años (DE +/- 9.7 años, Kolmogorov – Smirnof, $p > 0.05$). Entre los datos clínicos, el 59% tenía un EDSS de 1, mientras que solo el 9% se encontraba en el decil 1 del MSSS. El 44% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento con Acetato de Glatiramer, mientras el 66% recibía algún otro tratamiento (Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Rituximab). El 64.7% eran solteras, 67.6% tenían estudios superiores o mayores, y el 23.5% estaban desempleados.

El 56% de la población tuvo un puntaje de 11 o más en el Inventario de Depresión de Beck II y más de 11 en el puntaje total HADS, mientras que en la subescala de depresión el 50% se ubicó en un puntaje de 5 o más y en la subescala de ansiedad el 53% de la muestra se calificó en 6 o más. Empleando las herramientas clinimétricas con los puntos de corte recomendados (Inventario de Depresión de Beck >16 , HADS >11 en su puntaje total y >7 en las subescalas de depresión y ansiedad), las prevalencias fueron del 24%, 58%, 41% y 38%, respectivamente. No hubo diferencias por sexo, estado civil, ocupación, ni escolaridad.

La correlación entre la subescala HADS de depresión >7 y el puntaje >9 y >16 en el IDB fue de 0.412 y 0.66, respectivamente, ambas con una $p < 0.01$. Para nuestro estudio se evaluó la Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo del Inventario de Depresión de Beck, considerando un punto de corte de 10 para integrar un síndrome depresivo mayor. En la Tabla 1 se muestran los resultados.

Escala	Diagnóstico Clínico de TDM.		Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo Positivo.	Valor Predictivo Negativo.
	+	-				
IDB >9	14	7	100%	65%	66.6%	100%
IDB <10	0	13				
HADS >7	10	4	71.4%	80%	71.4%	80%
HADS <7	4	16				

[Escriba aquí]

Cuando se midió la heterogeneidad, correlación y probabilidad de la severidad y discapacidad clínica en los pacientes con Esclerosis Múltiple (medidos mediante el MSSS y EDSS, respectivamente) con el riesgo de un síndrome depresivo y/o ansioso (medidos mediante el IDB y HADS, respectivamente) se obtuvieron los resultados presentados en la tabla 2.

Variables	MSSS Decil 1 – 3 = 0, Decil 4 – 9 = 1					EDSS EDSS 1 – 2 = 0, EDSS 3 o más = 1				
	X2 (p)	R (p)	ORP (IC 95%)	RP (IC 95%)	RA (IC 95%)	X2 (p)	R (p)	ORP (IC 95%)	RP (IC 95%)	RA (IC 95%)
IDB >9	0.03	0.37 +/- 0.146 (0.03)	6.05 (1.07 – 34.23)	1.77 (1.07 – 2.94)	36.99 (7.99 – 65.99)	0.03	0.37 +/- 0.146 (0.03)	6.05 (1.07 – 34.23)	1.77 (1.07 – 2.94)	36.99 (7.99 – 65.99)
HADS total >11	0.09	0.289 +/- 0.157 (0.09)	3.66 (0.77 – 17.25)	1.61 (0.94 – 2.76)	29.3 (-2.01 – 60.62)	0.09	0.289 +/- 0.157 (0.09)	3.66 (0.77 – 17.25)	1.61 (0.94 – 2.76)	29.3 (-2.01 – 60.62)
HADS (depresión >7)	0.009	0.448 +/- 0.156 (0.008)	7.2 (1.53 – 33.84)	2.9 (1.24 – 6.78)	45.42 (14.41 – 76.42)	0.009	0.448 +/- 0.156 (0.008)	7.2 (1.53 – 33.84)	2.9 (1.24 – 6.78)	45.42 (14.41 – 76.42)
HADS (ansiedad >7)	0.98	0.004 +/- 0.172 (0.98)	1.01 (0.24 – 4.21)	1.01 (0.42 – 2.43)	0.36 (-33.26 – 33.99)	0.98	0.004 +/- 0.172 (0.98)	1.01 (0.24 – 4.21)	1.01 (0.42 – 2.43)	0.36 (-33.26 – 33.99)

Como se puede observar, se encontraron diferencia y correlación significativas entre el deterioro de los pacientes con EM y la presencia de un síndrome depresivos mayor, siendo de 6 a 7 veces mayor la probabilidad para quienes ha ido progresando la enfermedad. Se midió el Riesgo Prevalencia y Atribuible con la presencia de un síndrome depresivo mayor y/o ansioso, tras el progreso de la enfermedad a lo largo de los año, únicamente siendo significativo para el TDM, sin haber diferencia probabilística entre MSSS y EDSS, por lo que la asociación con la depresión únicamente se presentó cuando hubo un deterioro clínico.

En cuanto a la relación de BDNF, IL-1b y TNFa, con Transferrina, las tres presentaron distribución normal en la prueba de Kolmogorov-Smirnov con un valor de p de 0.268, 0.117 y 0.088, respectivamente. En el mismo orden se obtuvieron medias muestrales de 1.400 (DE +/- 0.659), 1.275 (DE +/- 0.928), y 1.155 (DE +/- 0.343). Al comparar las medias de los distintos grupos clínicos, las diferencias para BDNF, IL-1b y TNFa fueron de 0.15, 0.66 y 0.1, respectivamente. Solo la IL-1b obtuvo una $p < 0.05$ cuando el diagnóstico de depresión fue realizado por el clínico, y una tendencia en la población en quienes se identificó un síndrome ansioso a través de la subescala de HADS, con una valor de 0.06. Establecimos puntos de corte a través del percentil 25 para BDNF, y del 75 para IL-1b y TNFa, obteniendo valores relativos a Tranferrina de 1.100, 1.400 y 1.300, respectivamente. La varianza se mantuvo igual en todos los grupos. Nuevamente la relación BDNF/Transferrina no presento diferencias mientras que para la relación de IL-1b/Transferrina hubo valores de $p < 0.05$ en

[Escriba aquí]

los pacientes con un puntaje >7 en la subescala de ansiedad de HADS y cuando es el clínico quien determina la presencia sintomática de depresión. En el caso de presentar ansiedad, la correlación fue del 0.351 ± 0.166 con una $p < 0.05$ y un ORP (Odds Ratio de Prevalencia) de 5.14 (1.00 – 26.45), sensibilidad del 46%, especificidad del 86%, Valor Predictivo Positivo del 67% y un Valor Predictivo Negativo del 72%, mientras que para el diagnóstico clínico se obtuvo una $p < 0.01$ que se mantuvo en la correlación con un 0.446 ± 0.153 , un ORP de 9 (1.5 – 54.32), una sensibilidad del 50%, especificidad del 90%, Valor Predictivo Positivo del 78% y un Valor Predictivo Negativo del 72%. Para TNFa tampoco se encontró diferencia ni asociación significativa.

Por último se ingresó el modelo Logístico Binario, como variable dependiente, la clasificación clínica de depresión y, como variables independientes de riesgo un MSSS a partir del 4to decil, la relación de IL-1b/Trasferrina >1.400 y el puntaje >7 en la subescala de ansiedad de HADS, siendo este el modelo con un mayor ORP. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Modelo Logístico Binario para el diagnóstico clínico de depresión en pacientes con Esclerosis Múltiple							
VARIABLES EN EL MODELO	VALOR DE B	R2 NAGELKERKE	ORP (IC 95%)	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VALOR PREDICTIVO POSITIVO	VALOR PREDICTIVO NEGATIVO
MSSS >4 to decil	2.695 +/- 1.337	0.616	28.503 (2.166 – 375.034)	100%	80%	64%	100%
IL-1b/Trasferrina >1.400	2.263 +/- 1.332						
HADS ansiedad >7	3.350 +/- 1.315						
Constante	-3.392 +/- 1.25						

- El modelo obtuvo un valor de $p < 0.01$

[Escriba aquí]

Como resultado final se encuentra una probabilidad del 100% de no presentar un episodio depresivo mayor en pacientes con Esclerosis Múltiple cuando la relación de IL-1b/Transferrina es <1.400 , no hay un componente sindromático de ansiedad medido con un puntaje <8 en la subescala de ansiedad de HADS y la severidad clínica es menor al 4to decil en el MSSS.

DISCUSIÓN.

De los 34 participantes con Esclerosis Múltiple incluidos en nuestro estudio, no hubo diferencias significativas en la relación sérica de BDNF/Transferrina ni de TNFa/Transferrina entre quienes padecían un síndrome depresivo mayor de quienes no, ya sea que el diagnóstico fuera clínico o mediante escalas, evaluando únicamente depresión o cuando también se busca medir un componente ansioso. Para la relación sérica de IL-1b/Transferrina se encontró diferencia y asociación significativas cuando a los pacientes se les realizó el diagnóstico mediante la entrevista clínica y cuando calificaron >7 en la subescala de ansiedad de HADS. Dicho resultado fue más evidente cuando se consideró a la relación de IL-1b/Transferrina >1.400 como punto de corte que se asociara con la probabilidad de presentar depresión y/o ansiedad. La potencia de nuestro estudio para IL-1b fue de 0.86, mientras que el modelo final obtuvo una potencia de 0.75, mientras que en la prueba de Hosmer-Lemeshow el valor de p fue mayor a 0.7, demostrando un buen ajuste entre los datos observados y lo esperado por el modelo. No hubo diferencias significativas en las 3 variables biológicas cuando se compararon por la severidad y discapacidad clínica, propias de la Esclerosis Múltiple. Sin embargo, se encontró que la severidad y/o discapacidad sí aumenta la probabilidad de asociarse a un proceso depresivo, mientras que para la ansiedad no hubo diferencia con respecto a esta variable.

Es probable que la no diferencias en la relación BDNF/Transferrina respecto a la presencia de depresión, se deba a que los pacientes con EM, en remisión y que no son tratados con ningún derivado del interferón, es igual a los pacientes sin Esclerosis Múltiple (35), siendo similar en ambas poblaciones el número de pacientes a estudiar para encontrar la diferencia necesaria en BDNF que pueda asociarse a la presencia de depresión. (46) (47). Tal vez BDNF

[Escriba aquí]

y TNFa solo se asocian, a nivel sérico, con los cuadros depresivos graves, posiblemente inflamatorios, que responderán al tratamiento antidepressivo, como ocurre en la expresión de RNAm de los pacientes en quienes remitieron los síntomas depresivos y que no padecían comorbilidades. (23)

En nuestro estudio, la relación IL-1b/Transferrina >1.400 fue la que permitió identificar al 100% de los pacientes que verdaderamente no cumplían con un cuadro clínico de depresión, cuando este es identificado por el especialista, y que es indistinguible de los síntomas propios a la Esclerosis Múltiple en remisión, obteniendo un ORP de 28.503 cuando el paciente puntúa >7 en la subescala de ansiedad de HADS. En otras palabras, los pacientes con EM en remisión sin un síndrome depresivo se caracterizaron por no haber progresado más allá del 3er decil en el MSSS, tener menos de 8 síntomas de ansiedad en la subescala de HADS y haber medido <1.400 en la relación sérica de IL-1b/Transferrina. Este grupo de pacientes se comporta como aquellos sin EM y con depresión (23), donde además coincide la presencia de hipersomnias como síntoma de depresión atípica, para la cual la IL-1b ha reportado asociación (24).

Las ventajas de nuestro estudio es que se realizó haciendo uso de las sugerencias hechas para la investigación de las comorbilidades en pacientes con Esclerosis Múltiple (45), como lo es la aplicación clínica de la investigación básica, el establecer, mediante entrevista clínica (7) y clinimetría (8), la definición operacional de TDM que mejor se ajustara a nuestra población de estudio y que conservara las propiedades conceptuales del trastorno psiquiátrico, ajustarlo por la evolución clínica de la EM, eliminar intervenciones que pudieran modificar las variables de estudio y realizar un análisis estadístico y probabilístico de la asociación identificada. (45). Una de las desventajas es el número limitado de pacientes que genera un ORP tan amplio; sin embargo, el uso de ciencias básicas permite el emplear herramientas de estudio más precisas con la posibilidad de muestras más pequeñas.

Por otra parte, es posible que la función de donde se obtuvo el valor de MSSS no sea la más adecuada dado que no incluye población Latinoamericana. A pesar de ello, la variable se ajustó de acuerdo a lo observado en nuestro estudio, por lo que pudimos cumplir con los objetivos planteados, identificando la no diferencia en la relación de BDNF y TNFa con Transferrina en los pacientes con Esclerosis Múltiple que presentaban un episodio depresivo

[Escriba aquí]

mayor de aquellos sin depresión, así como medir, en la relación sérica de IL-1b/Trasnferina >1.400 , una variable capaz de especificar si el síndrome depresivo mayor con síntomas de ansiedad se asocia con actividad inflamatoria, siendo fisiopatológicamente más factible en los pacientes con EM, (25, 26, 32, 33) explicando, en parte, la mayor prevalencia de Depresión y Ansiedad. (29, 30)

Nosotros proponemos emplear el IDB II como prueba de tamizaje en pacientes con Esclerosis Múltiple, considerando un punto de corte >16 cuando se tengan dudas sobre si existe un síndrome depresivo comórbido y >9 cuando se quiera asegurar la ausencia de depresión, aplicar una escala de HADS, y que en caso de calificar >7 en la subescala de ansiedad se pueda realizar una medición sérica de la relación de IL-1b/Transferrina que descarte a los pacientes con síntomas ansioso-depresivos sin actividad inflamatoria cuando el resultado sea <1.400 .

Aún no sabemos el significado pronóstico a corto, mediano y largo plazo de los pacientes que resulten con síntomas ansioso-depresivos asociados a la actividad de IL-1b, en relación a los síntomas psiquiátricos y a la evolución de la EM. Sin embargo, en nuestro estudio, el progreso de la enfermedad se asoció con la presencia de depresión. También hace falta conocer si el modelo propuesto puede aplicarse a poblaciones con otras comorbilidades, así como en quienes solo los síntomas psiquiátricos explican la presencia de dichos hallazgos, con el posterior desarrollo de ensayos clínicos que permitan medir y modificar la magnitud del efecto.

[Escriba aquí]

Referencias Bibliográficas.

- 1.- Encuesta internacional de salud mental. OMS. 2012
- 2.- Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, De Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, et al. Lifetime prevalence and of World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry*. 2007; 6:168-176
- 3.- Wagner, Fernando A. et al. Enfocando la depresión como problema de salud pública en México. *Salud Ment* [online]. 2012, vol.35, n.1 [citado 2015-03-12], pp. 3-11.
- 4.- Medina-Mora, ME, Borges G, Lara, C., Benjet, C., Blanco, J., Fleiz, C., Villatoro, J., Rojas, E., Zambrano, J. Prevalence, service use, and demographic correlates of 12-month DSM-IV psychiatric disorders in Mexico: Results from the Mexican National Comorbidity Survey. *Psychological Medicine*, 2005 35(12), 1773-1783
- 5.- Wagner S., Muller C., Helmreich I., et al. A meta-analysis of cognitive functions in children and adolescents with major depressive disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015; 245-19.
- 6.- Gao Y., Huang C., Zhao K., et al. Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015 Jul: 726-34.
- 7.- Asociación Americana de Psiquiatría. DSM-5. Publicaciones de la APA, EUA, 2013
- 8.- Jurado S., Villegas M., Mendez L., et al. La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México. *Salud Mental* 1998. V. 21, No. 3,
- 9.- Tadahiro Numakawa et al. The role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Comorbid Depression: Possible Linkages with Steroid Hormones, Cytokines, and Nutrition. *Frontier in Psychiatry* 2014. 5:136.
- 10.- Myers B, McKlveen JM, Herman JP. Glucocorticoid actions on synapses, circuits, and behavior: implications for the energetics, of stress. *Front Neuroendocrinol*. 2013. 5(2):180-96. 2013.
- 11.- Lopresti AL, Drummon PO. Obesity and psychiatric disorders: commonalities and dysregulated biological pathways and their implications for treatment. *Prog*

[Escriba aquí]

Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2013; 45:92-9. 2013.

12.- Comini, Rodrigues, Donadi, col. Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) after multiple sclerosis relapse. *Neurosci Lett*; 2009. 460(2):130-2.

13.- Strawbridge, R., et al., Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology* (2015). 25(10):1532-43.

14.- Dana M. McTigue, Philip J. Horner, Bradford T. Stokes, and Fred H. Gage. Neurotrophin-3 and Brain-Derived Neurotrophic Factor Induce Oligodendrocyte. *J Neurosci*. 1998; 18(14):5354-65.

15.- Stranahan AM, Arumugam TV, Mattson MP. Lowering corticosterone levels reinstates hippocampal brain-derived neurotrophic factor and Trkb expression without influencing deficits in hypothalamic brain-derived neurotrophic factor expression in leptin receptor-deficient mice. *Neuroendocrinology*. 2011. 93(1):58-64.

16.- Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003; 112: 257–269.

17.- Ide S., Kakeda S., Watanabe K., et al. Relationship between a BDNF gene polymorphism and the brain volume in treatment-naive patients with major depressive disorder: AVBM analysis of brain MRI. *Psychiatry Reserch*. 2015. 233(2):120-4.

18.- MacGregor R., Sendi S., Cole J., et al. Modulatory effects of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on prefrontal regions in major depressive disorder. *British Journal of Psychiatry*. 2015. 206(5):379-84.

19.- Coffey CE, Figiel GS, Djang WT, et al. Subcortical hyperintensity on magnetic resonance imaging: a comparison of normal and depressed elderly subjects. *Am J Psychiatry* 1990, 147:187-189.

20.- Coffey CE, Figiel GS, Djang WT, et al. Subcortical hyperintensity on magnetic resonance imaging: a comparison of normal and depressed elderly subjects. *Am J Psychiatry* 1990, 147:187-189.

[Escriba aquí]

- 21.- Ninan P, Shelton R, Bao W, et al. BDNF, interleukin-6, and salivary cortisol levels in depressed patients treated with desvenlafaxine. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 48 (2014) 86 – 91.
- 22.- Perez-Caballero, Torres-Sanchez, Bravo L, Mico J, Berrocoso E. Fluoxetine: a case history of its discovery and preclinical development. *Drugs Discovery Case History*. 2014. 9(5):567-78.
- 23.- Cattaneo A, Gennarelli M, Uther R., et al. Candidate Genes Expression Profile Associated with Antidepressants Response in the GENDEP Study: Differentiating between Baseline 'Predictors' and Longitudinal 'Targets'. *Neuropsychopharmacology* 2013. 38(3):377-85.
- 24.- Rethorst CD, Greer TL, Toups M SP, et al. IL-1beta and BDNF are associated with improvement in hypersomnia but not insomnia following exercise in major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2015. 5:e611.
- 25.- Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. *Harrison Principios de Medicina Interna*. Ed. McGrawHill, 19 na edición. 2016. Capítulo 458.
- 26.- Ropper A., Samuels M., Klein J. *Adams and Victor's Principles of Neurology*, Editorial McGraw-Hill Education, 10ma ed, 2014. pag 903-914.
- 27.- Melcon M., Correale J., Melcon C., Is it time for a new global classification of multiple sclerosis? *J Neurol Sci*. 2014. ;344 (1-2):171-81
- 28.- Velazquez M, Macias M, Olmos V. et al. Esclerosis Múltiple en México. Un estudio Multicéntrico. *Revista de Neurologia*. 2003. Volumen 36, Numero 11.
- 29.- Ann Marrie R., Cols. A systematic review of incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis; Overview. *Multiple Sclerosis*. 2015. 21 (3): 263-281.
- 30.- Ann Marrie., y cols. The incidence and prevalence of psychiatric disorders en multiple sclerosis: A sistematic review. *Multiple Sclerosis*. 2015; 21 (3): 305-317.
- 31.- 8.-Watson, Ford, Worthington, Lincoln, Validation of mood measures for people with Multiple Sclerosis. *International journal of MS CARE*, 2014: 16 (2): 105-109
- 32.- Feinstein A., Magalhaes S., Richard JR., et al. The Link between multiple sclerosis and

[Escriba aquí]

depression. *Nature Reviews. Neurology*. 2014. Volumen 10.

33.- Azoulay D., Vachapova V, Shihman B, et al. Lower brain neurotrophic factor in serum of relapsing remitting MS: reversal by glatiramer acetate. *J Neuroimmunology* 2005; 167 (1-2): 215-8.

34.- Linker RA, Lee DH, Demir S., et al. Functional role of brain-derived neurotrophic factor in neuroprotective autoimmunity: therapeutic implications in a model of multiple sclerosis. *Brain*. 2010. 133 (pt8): 2248-63.

35.- Comini, Rodrigues, Donadi, col. Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) after multiple sclerosis relapse. *Neurosci Lett*; 2009. 460(2):130-2.

36.- Fera F., Passamonti L., Cerasa A., et al. The BDNF Val66Met Polymorphism Has Opposite Effects on Memory Circuits of Multiple Sclerosis Patients and Controls. *PLoS One*. 2013. 8(4):e61063.

37.- Thone J., Ellrichmann G., Seubert S. et al. Modulation of autoimmune demyelination by laquinimod via induction of brain-derived neurotrophic factor. *Am J Pathology*. 2012; 180(1): 267-74.

38.- Mostert J, Heersema T, Mahajan M, et al. The effect of Fluoxetine on Progression in Progressive Multiple Sclerosis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *ISRN Neurology*. 2013:370943.

39.- Cambron M, Mostert J, Haentjens P, et al. Fluoxetine in Progressive Multiple Sclerosis(FLUOX-PMS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:37.

40.- Perez-Caballero, Torres-Sanchez, Bravo L, Mico J, Berrocoso E. Fluoxetine: a case history of its discovery and preclinical development. *Drugs Discovery Case History*. 2014. 9(5):567-78.

41.- Schiffer RB, Wineman NM. Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *American Journal of Psychiatry*. 1990. 147(11):1493-7.

42.- Skokou M. Soubasi E, Gourzis P. Depression in Multiple Sclerosis: A Review of Assessment and Treatment Approaches in Adults and Pediatric Populations, *ISRN*

[Escriba aquí]

Neurology 2012. 2012:427102.

43.- Schiffer RB, Wineman NM. Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *American Journal of Psychiatry*. 1990. 147(11):1493-7.

44.- Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE, Bostrom A, Epstein L. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2001. 69(6):942-9.

45.- Ann Marrie., Miller A., Sormani M., et al. Recommendations for observational studies of comorbidity in multiple sclerosis. *American Academy of Neurology. Neurology*. 2016; 86(15):1446-53.

46.- Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, et al. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N = 9484). *Molecular Psychiatry* (2013), 1–10.

47.- Aguilar-Talamantes H., García-de-laTorre P., Corlay I. El papel de BDNF en el desarrollo de depresión en pacientes con Esclerosis Múltiple. Estudio Piloto. Servicio de Psiquiatría UMAE CMNSXXI. UNAM. Tesis realizada en 2016.

48.- Zhang Z., Liu A., Lyles R. H. et al. Logistic regression analysis of biomarker data subject to pooling and dichotomization. *Stat Med*. 2012 Sep 28;31(22):2473-84.

	0	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	EDSS
1	0.67	2.44	4.30	5.87	7.08	7.93	8.64	9.09	9.35	9.50	9.63	9.74	9.84	9.90	9.94	9.97	9.98	9.98	9.99	
2	0.53	2.01	3.69	5.24	6.46	7.27	7.98	8.58	8.95	9.18	9.38	9.59	9.79	9.88	9.93	9.97	9.99	9.99	9.99	
3	0.45	1.77	3.34	4.82	6.00	6.81	7.54	8.14	8.55	8.83	9.07	9.35	9.63	9.77	9.86	9.92	9.97	9.98	9.99	
4	0.35	1.45	2.87	4.27	5.41	6.24	6.98	7.65	8.12	8.42	8.70	9.08	9.47	9.68	9.80	9.88	9.95	9.98	9.99	
5	0.30	1.28	2.60	3.90	4.95	5.79	6.58	7.26	7.75	8.08	8.38	8.83	9.32	9.60	9.76	9.86	9.95	9.98	9.99	
6	0.25	1.13	2.33	3.54	4.55	5.38	6.14	6.81	7.33	7.86	7.98	8.50	9.08	9.45	9.68	9.81	9.93	9.97	9.99	
7	0.24	1.04	2.10	3.17	4.13	4.96	5.75	6.46	6.98	7.32	7.65	8.24	8.91	9.33	9.59	9.76	9.90	9.95	9.99	
8	0.21	0.94	1.92	2.93	3.81	4.57	5.36	6.10	6.61	6.95	7.32	7.97	8.71	9.21	9.55	9.74	9.89	9.96	9.99	
9	0.21	0.88	1.76	2.65	3.45	4.17	4.93	5.64	6.14	6.50	6.90	7.65	8.53	9.09	9.47	9.70	9.87	9.95	9.99	
10	0.19	0.78	1.53	2.34	3.10	3.79	4.55	5.28	5.77	6.14	6.58	7.39	8.31	8.92	9.34	9.61	9.83	9.94	9.99	
11	0.17	0.71	1.40	2.13	2.82	3.46	4.21	4.94	5.42	5.82	6.30	7.18	8.15	8.79	9.24	9.52	9.78	9.92	9.98	
12	0.16	0.64	1.28	1.98	2.64	3.25	3.94	4.63	5.13	5.54	6.03	6.92	7.93	8.63	9.13	9.43	9.71	9.88	9.97	
13	0.13	0.57	1.14	1.80	2.44	3.05	3.70	4.38	4.91	5.32	5.80	6.74	7.83	8.55	9.03	9.34	9.65	9.85	9.96	
14	0.11	0.49	1.03	1.70	2.33	2.91	3.55	4.26	4.82	5.23	5.70	6.56	7.59	8.34	8.86	9.20	9.57	9.82	9.95	
15	0.10	0.45	0.99	1.64	2.26	2.82	3.44	4.14	4.68	5.09	5.51	6.33	7.41	8.17	8.70	9.11	9.51	9.76	9.94	
16	0.09	0.38	0.85	1.42	1.99	2.56	3.17	3.86	4.41	4.81	5.18	6.00	7.14	7.97	8.54	9.04	9.49	9.75	9.94	
17	0.05	0.32	0.76	1.28	1.77	2.30	2.95	3.65	4.17	4.55	4.94	5.74	6.89	7.77	8.38	8.99	9.52	9.79	9.96	
18	0.04	0.26	0.66	1.12	1.57	2.09	2.70	3.37	3.89	4.27	4.62	5.43	6.62	7.54	8.23	8.94	9.51	9.78	9.96	
19	0.05	0.28	0.63	1.00	1.39	1.89	2.50	3.19	3.72	4.12	4.49	5.35	6.59	7.51	8.22	8.98	9.57	9.81	9.96	
20	0.05	0.26	0.59	0.94	1.29	1.71	2.29	2.99	3.51	3.93	4.30	5.15	6.43	7.45	8.23	8.98	9.58	9.80	9.95	
21	0.05	0.30	0.66	1.02	1.39	1.77	2.34	2.97	3.43	3.83	4.21	5.09	6.35	7.33	8.08	8.87	9.49	9.77	9.96	
22	0.04	0.23	0.54	0.90	1.28	1.66	2.20	2.82	3.29	3.69	4.09	5.04	6.35	7.35	8.10	8.84	9.42	9.73	9.95	
23	0.05	0.27	0.58	0.91	1.26	1.64	2.19	2.78	3.21	3.69	4.19	5.16	6.47	7.46	8.20	8.87	9.43	9.75	9.95	
24	0.05	0.24	0.52	0.86	1.25	1.63	2.15	2.71	3.09	3.52	4.01	5.03	6.36	7.38	8.15	8.81	9.39	9.74	9.96	
25	0.05	0.23	0.47	0.77	1.15	1.56	2.05	2.53	2.84	3.21	3.74	4.88	6.26	7.24	8.00	8.73	9.35	9.75	9.98	
26	0.05	0.20	0.45	0.78	1.17	1.58	2.08	2.63	2.99	3.40	3.95	5.02	6.39	7.44	8.21	8.89	9.48	9.80	9.96	
27	0.05	0.22	0.48	0.78	1.15	1.56	2.03	2.56	2.91	3.29	3.86	4.93	6.33	7.38	8.14	8.91	9.56	9.85	9.98	
28	0.04	0.17	0.40	0.74	1.16	1.52	1.88	2.39	2.76	3.04	3.46	4.54	5.99	7.07	7.90	8.75	9.45	9.80	9.98	
29	0.03	0.18	0.47	0.80	1.19	1.51	1.79	2.27	2.68	3.01	3.41	4.35	5.68	6.76	7.66	8.62	9.38	9.75	9.96	
30	0.01	0.13	0.45	0.82	1.19	1.45	1.69	2.23	2.75	3.13	3.50	4.35	5.61	6.66	7.54	8.47	9.27	9.67	9.91	

[Escriba aquí]

Years





**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Asociación de Depresión, Interleucinas Pro-Inflamatorias y BDNF en pacientes con Esclerosis Múltiple. Estudio Transversal.
Lugar y fecha:	México DF, Hospital de Especialidades, CMN SXXI a
Número de registro:	R – 2015 – 3601 - 190
Justificación y objetivo del estudio:	El estudio en el cual se le está invitando a participar, es para determinar la correlación clínica y microestructural de la Esclerosis Múltiple y el Trastorno Depresivo Mayor, mejorar la especificidad diagnósticas de su comorbilidad y mejorar el pronóstico de ambas enfermedades.
Procedimientos:	Si acepta participar, se le entregará esta Forma de Consentimiento para que la firme. Si deciden no participar no afectará la norma de cuidados que recibe. Se realizarán XXX pruebas clinimétricas autoaplicables que posteriormente serán revisadas por el médico especialista. Personal capacitado realizará la extracción de sangre periférica por punción venosa. Las muestras permanecerán en un medio estéril y condiciones de refrigeración a -70°C en un ultracongelador propiedad de la Unidad de Investigación en Enfermedades Neurológicas bajo el cuidado de la Dra. Paola García de la Torre.
Posibles riesgos y molestias:	El estudio clinimétrico no producirá malestares secundarios, ni dolor o riesgo para usted. El estudio que implica la extracción de sangre, puede ocasionar algo de dolor o malestar debido a la introducción de la aguja. Si llegara a recibir tratamiento farmacológico por parte del servicio de Psiquiatría, este podría causar efectos secundarios como; cefalea, estreñimiento, boca seca, y disfunción sexual.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	El estudio no conlleva remuneración económica. El principal beneficio de participar en este estudio es la de recibir atención por parte del servicio de Psiquiatría, quienes, de determinar manejo farmacológico, buscaran mejorar el estado de salud y la calidad de vida del paciente.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados de su estudio pueden ser discutidos con usted por su médico tratante en cuanto se tengan disponibles. En todo momento recibirá su tratamiento habitual.
Participación o retiro:	<p>La participación en este proyecto es completamente voluntaria. Si aceptan participar pero en el transcurso del protocolo desean retirarse, puede hacerlo sin efecto sobre su esquema de tratamiento, la atención del médico tratante o cualquier otro servicio que el IMSS le otorga como derechohabiente.</p> <p>La finalidad de solicitar la carta de consentimiento es la de utilizar el material solo en el presente proyecto autorizado por el comité de ética con el compromiso de que los resultados obtenidos serán en beneficio de los pacientes.</p> <p>Gracias por leer esta información. Por favor pregunte al doctor en el estudio todas las dudas que tenga, para asegurar que entiende completamente los procedimientos que se harán si acepta participar.</p>
Privacidad y confidencialidad:	Si Ustedes aceptan participar en este estudio, su expediente médico será inspeccionado directamente por los investigadores para saber la evolución de su enfermedad y también puede ser inspeccionado y/o por el Comité Independiente de Ética para verificar que el estudio se está llevando de manera correcta. La información recolectada durante el estudio será almacenada sin incluir su nombre, solo el número de paciente correspondiente al estudio, solo los investigadores y el médico en el estudio, sabrá que la información se relaciona a Usted. Los resultados del estudio pueden ser publicados en la literatura médica, pero su identidad no será revelada.

Pruebas clinimétricas:

<input type="checkbox"/>	No autoriza que se realicen las pruebas neuropsicológicas
<input type="checkbox"/>	Sí autoriza que se realicen las pruebas neuropsicológicas

[Escriba aquí]

Colección de material biológico:

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

a. Sangre

b. Líquido cefalorraquídeo

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Beneficios al término del estudio:

El estudio no conlleva remuneración económica. El principal beneficio de participar en este estudio es la de recibir atención por parte del servicio de Psiquiatría, quienes, de determinar manejo farmacológico, buscarán mejorar el estado de salud y la calidad de vida del paciente.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dra. **Paola García de la Torre**, responsables del proyecto en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas, Tel. 55780240, de 8:00 a 16:00

Colaboradores:

Dra. **Brenda Bertado Cortés**, en el Servicio de Neurología, Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI Tel.56276900 Ext. 21506, de 8.00 a las 14.00 hrs.

Este proyecto fue evaluado por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional "Siglo XXI". En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Avenida Cuauhtémoc 330 Bloque H del Hospital de Especialidades, 1º piso, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21784, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013



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

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA **06/10/2015**

DRA. PAOLA GARCÍA DE LA TORRE

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

El papel de BDNF en el desarrollo de la depresión en pacientes con Esclerosis Múltiple

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3601-190

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601