



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Maestría en Ciencias en Biomedicina

“Asociación entre trastorno de depresión mayor y polimorfismos de nucleótido sencillo en los genes relacionados con el transporte de las hormonas tiroideas rs10770704 y rs10444412 (OATP1C1) y con su activación rs225014 (DIO2)”

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el título de Maestro en Ciencias en Biomedicina.

Presenta:

Q.F.B. Luis Arturo Jaime Martínez

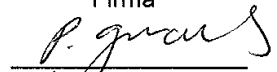
Dirigido por:

Dr. en C. Juan Carlos Solís Sáinz


Dr. en C. Juan Carlos Solís Sáinz
Presidente


Firma

Dr. Pablo García Solís
Secretario


Firma

Dr. Julián V. Reyes López
Vocal


Firma

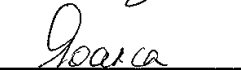
Dra. Ma. Carlota García Gutiérrez
Suplente


Firma

Dra. Ana Gabriela Hernández Puga
Suplente


Firma

Dr. Javier Ávila Morales
Director de la Facultad


Firma
Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña
Directora de Investigación y Posgrado

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Julio, 2017

RESUMEN

Antecedentes: el trastorno depresivo mayor (TDM) es la enfermedad psiquiátrica más común. En México, tiene una prevalencia del 12.8% en población adulta de centros urbanos. Se considera un desorden multifactorial y su etiología se asocia a factores ambientales, genéticos y alteraciones fisiológicas, Al respecto, una de las hipótesis postuladas sugiere una desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (HHT). A sí mismo, existe evidencia que sugiere que el TDM puede presentar una predisposición génica. Hasta ahora se reporta que los polimorfismos de nucleótido sencillo (SNP) rs225014 en el gen *DIO2* y los SNP rs10770704 y rs10444412 en el gen *OATP1C1*, están asociados con la presencia de TDM en pacientes hipotiroideos. A la fecha no existen marcadores biológicos o bioquímicos que permitan mejorar el tratamiento para pacientes con TDM. **Objetivo:** evaluar la posible asociación en pacientes eutiroideos con TDM y la presencia de los SNP rs225014, rs10770704 y rs10444412. **Material y métodos:** se evaluaron a 78 sujetos adultos residentes del estado de Querétaro sin antecedentes de patología tiroidea. Se valoró el diagnóstico del TDM por medio del MINI Plus. Se obtuvo una muestra de sangre para genotipificación (qPCR) y para medir HT en sangre (ELISA). **Resultados:** Las concentraciones séricas medias fT4 ($p= 0.0001$) y TSH ($p= 0.0004$) fueron menores en el grupo con TDM. Como era de esperar, la correlación entre fT4 y TSH en los controles fue positiva y significativa ($p= 0.0003$). Sin embargo, no hubo correlación entre las dos hormonas en el grupo con TDM ($p= 0.1061$). El grupo con TDM presenta niveles bajos normales de TSH con la presencia de los SNP rs225014, rs10770704 y rs10444412 como diplotipos ($p= 0.04$) **Conclusiones:** los pacientes con TDM muestran bajas concentración de fT4 y TSH, sin embargo, los rangos se encuentran dentro de los valores normales. A su vez, los pacientes con TDM muestran una falta de correlación en el eje HHT. Además, el grupo con TDM presenta niveles bajos normales de TSH y la presencia de los SNP. Probablemente, estas diferencias hormonales y la presencia de los SNP podrían llevar a una baja disponibilidad de HT dentro del sistema nervioso central. Esta situación a su vez, podría predisponer al desarrollo TDM.

Palabras clave: (Trastorno depresivo mayor, polimorfismo de nucleótido sencillo y hormonas tiroideas).

SUMMARY

Background: major depressive disorder (MDD) is the most common psychiatric disease. In Mexico, it has a prevalence of 12.8% in the adult population. It is considered a multifactorial disorder and may be influenced by environmental factors and physiological alterations. One of the postulated hypothesis suggests a deregulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis (HPT). There is evidence that suggests that MDD may have a genetic predisposition. So far, it has been reported that single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs225014 in the *DIO2* gene and SNPs rs10770704 and rs10444412 in the *OATP1C1* gene have been associated with the presence of MDD in hypothyroid patients. Those SNPs do not influence circulating serum levels of thyroid hormones (TH). Currently, there are no biological or biochemical markers to improve treatment for patients with MDD. **Objective:** evaluate the possible association with MDD and the presence of the SNPs rs225014, rs10770704 y rs10444412 in euthyroid patients. **Material and methods:** the participants are adults residents of the state of Queretaro with no history of thyroidal pathology. The diagnosis of MDD was made by the MINI Plus. A blood sample was obtained for genotyping (qPCR) and measurement of TH in blood (ELISA). **Results:** Mean serum fT4 ($p = 0.0001$) and TSH ($p = 0.0004$) concentrations were lower in the MDD group. As expected, the correlation between fT4 and TSH in the controls was positive and significant ($p = 0.0003$). However, there was no correlation between these two hormones for the MDD group ($p = 0.1061$). The group with TDM presents normal low levels of TSH with the presence of SNP rs225014, rs10770704 and rs10444412 as diplotypes ($p = 0.04$). **Conclusions:** patients with MDD show a lower concentration of fT4 and TSH, however, the range is within normal values. Likewise, patients with MDD show a lack of correlation in the HPT axis. In addition, the group with MDD presents normal low levels of TSH and the presence of SNPs. Probably, these hormonal differences and the presence of SNPs might lead to a low availability of TH within the central nervous system. This situation in turn, could predispose to the development of MDD.

Key words: (Major depressive disorder, single nucleotide polymorphism and thyroid hormones)

AGRADECIMIENTOS

Al consejo de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por el apoyo económico brindado durante mi estancia en la maestría.

A la Universidad Autónoma de Querétaro, al Departamento de Investigación Biomédica, y a cada uno de los miembros que las integran por su colaboración en el desarrollo y culminación de este trabajo.

Al Dr. Juan Carlos Solís Sáinz, por su orientación, soporte y discusión crítica que me permitió la mejora constante del trabajo realizado. Gracias por el apoyo y la confianza en mí depositada.

Al Dr. Pablo García Solís por su constante apoyo en el desarrollo de esta investigación.

Al Dr. Julián V. Reyes López, por compartirme sus conocimientos y apoyarme en el desarrollo de este trabajo.

A la Dra. Carlota García Gutiérrez por su apoyo en el aprendizaje de técnicas moleculares de laboratorio.

Al Dr. Hebert Luis Hernández Montiel, por su continuo apoyo académico y las contribuciones a través de sus observaciones, para la mejoría de mi desempeño académico.

Al psicólogo Gerardo Trejo por su apoyo y colaboración en desarrollar el proyecto.

A cada uno de los miembros que forman mi comité tutorial, por sus tan acertadas observaciones para la mejora del presente trabajo.

A cada uno de mis compañeros de maestría, por recorrer conmigo este camino y apoyarme en los buenos y malos momentos. En especial a Roció, Brenda y Ulises por su inconmensurable apoyo y grandes momentos de alegría que me brindaron.

A mi familia por ser mi fortaleza día con día, por darme ánimos y por nunca abandonarme en momentos difíciles. Y por su invaluable apoyo durante estos dos años de mi vida.

ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN	11
TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO	14
TDM	15
Curso de la enfermedad.	16
Fisiopatología del TMD.	17
<i>Factores ambientales.</i>	17
<i>Factores neurológicos.</i>	18
<i>Factores genéticos.</i>	18
SISTEMA TIROIDEO	19
Eje HHT	20
Síntesis de HT	20
Funciones de las HT	22
Transportadores de las HT	23
<i>Transportadores MCT.</i>	23
<i>Transportadores OATP.</i>	24
Metabolismo de HT en SNC	26
<i>Desyodasa tipo 1 (D1).</i>	27
<i>Desyodasa tipo 2 (D2).</i>	28
<i>Desyodasa tipo 3 (D3).</i>	29
Receptores nucleares de las HT	30
RELACIÓN ENTRE TDM Y SISTEMA TIROIDEO	31
POLIMORFISMOS DE NUCLEÓTIDO SENCILLO EN LOS GENES <i>DIO2</i> Y <i>OATP1C1</i> ASOCIADOS A DEPRESIÓN	32
JUSTIFICACIÓN	34
HIPÓTESIS	35
OBJETIVOS	35
General:	35
Específicos:	35
MATERIAL Y MÉTODOS	35
Características de los individuos	35
Cálculo de la muestra	36
Determinación del estado psiquiátrico de los sujetos	36

Determinaciones antropométricas	36
Determinaciones fisiológicas	37
Toma de muestra sanguínea	37
Determinaciones bioquímicas	37
Determinación de las HT	37
Genotipificación:	38
Análisis estadístico:	39
Consideraciones éticas:	39
Medidas de bioseguridad:	39
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	40
CONCLUSIONES	53
1. ANEXO 1. Criterios para el episodio depresivo mayor (tomado del DSM-IV)	57
2. ANEXO 2. Carta de consentimiento informado	57
3. ANEXO 3. Cartas de envío a seguimiento para los posibles pacientes	57
ANEXO 1. Criterios para el episodio depresivo mayor (tomado del DSM-IV)	58
ANEXO 2. Carta de consentimiento informado	62
ANEXO 3. Cartas de envío a seguimiento para los posibles pacientes	65

ÍNDICE DE FIGURAS.

FIGURA 1. Eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides.....	19
FIGURA 2. Estructura química y nomenclatura de las HT.....	20
FIGURA 3. Transporte y metabolismo de HT en el SNC.....	28
FIGURA 4. Comparación de las concentraciones séricas de fT4 (panel A) y TSH (panel B) entre el grupo control y el grupo con TDM. Tabla de análisis de las gráficas (panel C).....	42
FIGURA 5. Correlación entre el log de TSH y la concentración sérica de fT4 en sujetos del grupo control (n=43) y en pacientes con TDM (n= 35; panel A y panel B, respectivamente).....	43
FIGURA 6. Correlación entre los puntajes de en la escala de Hamilton de los pacientes con TDM (n= 35) y los niveles de Col. total, Tg, Glucosa y Creatinina.	44
FIGURA 7. Nivel de severidad del TMD en base la escala de depresión de Hamilton y el genotipo de cada SNP	45
FIGURA 8. Influencia de los SNP en las concentraciones de TSH en cada genotipo SNP.....	46
FIGURA 9. Influencia de los SNP en las concentraciones de fT4 en cada genotipo SNP.....	47
FIGURA 10. Relación de los diplotipos con la severidad del TDM y las concentraciones de las HT.....	48
FIGURA 11. Graficas de contingencia entre la severidad y el genotipo en cada SNP.....	50

ÍNDICE DE TABLAS.

TABLA 1. Transportadores de HT de la familia OATP1.....	24
TABLA 2. Familia de desyodasas de yodotironinas (Ds).....	26
TABLA 3. SNP asociados con TDM.....	32
TABLA 4. SNP comerciales empleados para genotipificación.....	37
TABLA 5. Descripción de diagnóstico presuntivo de TDM en los sujetos evaluados en la plataforma en línea.....	39
TABLA 6. Descripción general de los sujetos con TDM y controles.....	40
TABLA 7. Datos bioquímicos de los pacientes con TDM y controles.....	41
TABLA 8. Presencia de los SNP y su genotipo en el grupo con TDM.....	44

INTRODUCCIÓN

Hasta las últimas dos décadas del siglo pasado el impacto de los trastornos mentales era subestimado. Pero dicha imagen ha cambiado debido a los estudios sobre la carga global de la enfermedad y a la definición de los mismos según la Asociación Psiquiátrica Americana. Estos dos parámetros imponen el concepto de discapacidad (Lara, 2007). Según El Consorcio de Carga Mundial de Enfermedades reporto en el 2013 el TDM contribuyó a la segunda causa de imposibilidad laboral (Vos, 2015).

Actualmente, la depresión ya no es considerada más un asunto personal, el TDM se ha reconocido como un problema de salud pública. Debido a su alto impacto en la sociedad, prevalencia y un alto porcentaje de fracaso ante el tratamiento, de hasta un 30% (Lara, 2010). A nivel mundial afecta 300 millones de personas. Se estima que el 50% de los 800, 000 suicidios anuales en todo el mundo acontecen durante un episodio de depresión mayor (EDM) o en pacientes con TDM, por lo que se puede considerar un gran riesgo de mortalidad a nivel mundial (OMS, 2017; Otte, 2016).

Uno de los problemas más destacados y estudiados es el criterio costo-efectividad. Se refiere a las pérdidas económicas invertidas en el tratamiento, difusión y campañas vs la efectividad de la mejoría ante dicho malestar. Se estima que en México se pierde aproximadamente \$16,000 millones de pesos anuales (Lara 2010). En el año 2006 se detectó una prevalencia del 12.8% en ciudades urbanizadas (Slone *et al.*, 2006).

El TDM se considera una enfermedad muy compleja que es provocada por una enorme diversidad de factores que incluyen ambientales, neurológicos y genéticos (Albert *et al*, 2012). Referente a los últimos, no han revelado hallazgos significativos consistentes o replicados. Pero estudios donde pequeñas variaciones genéticas como los SNP pueden intervenir en las funciones de varios sistemas en el organismo podrían estar asociados con el desarrollo del TDM. Algunas de estas alteraciones pueden afectar diversos ejes del sistema endocrino (Otte, 2016). Una hipótesis sugiere una desregulación en el eje HHT. Por ejemplo el hipotiroidismo se

ha asociado con síntomas depresivos desde ya hace varias décadas. Cambios en los niveles circulantes de las HT se asocian con la presencia del TDM, como el aumento de T4 y niveles elevados de rT3 en líquido cefalorraquídeo (Baskin *et al.*, 2002; Richardson *et al.*, 2015). Así, como aumento de la concentración de T4 circulante y bajos niveles de T3 (Hage y Azar, 2012).

El metabolismo de las HT en el sistema nervioso central (SNC) requiere de dos pasos cruciales. Primero tenemos el transporte de T4 a través de la barrera hematoencefálica (BHE) mediado por el transportador OATP1C1 (van der Deure *et al.*, 2010). Segundo la desyodación de T4 para formar T3 controlado por la enzima D2 que se encuentra en las células gliales (Visser y Peeters, 2012). Por lo que si los genes que codifican para estas dos proteínas tienen alteraciones en su secuencia podrían influir en su actividad y de esta manera de forma indirecta afectar el metabolismo de las HT sobre el SNC.

En la actualidad se ha asociado el desarrollo de síntomas depresivos con la presencia de algunos SNP en pacientes hipotiroideos. Como es el caso del SNP rs225014 para el gen de DIO2 que codifica para la D2, se asoció en 552 pacientes con hipotiroidismo que experimentaron cuadros depresivos. Estos pacientes no respondieron adecuadamente, ante los síntomas depresivos, al tratamiento convencional con T4, pero si ante la administración con T4 y T3 (Panicker *et al.*, 2009). Así mismo, los SNP rs10770704 y rs10444412 en el gen *OATP1C*, se ha asociado a depresión en pacientes con hipotiroidismo de origen autoinmune (Dayan y Panicker, 2009). En otros estudios se evaluó la influencia de estos mismos SNP sobre los niveles circulantes de las HT y se observó que no influyen en las concentraciones séricas (van der Deure *et al.*, 2010; Roef, 2013). Por lo tanto, es probable que pacientes con TDM estén experimentando una alteración tiroidea no perceptible según los rangos establecidos de las HT séricas.

Hasta la fecha existen diferentes ensayos clínicos donde se demuestra que las HT pueden ser un excelente coadyuvante en el tratamiento antidepresivo (Cooper-Kazas, 2007).

Es pertinente esclarecer los mecanismos de las HT sobre el SNC, así como encontrar todas la variables que puedan influir sobre en estos procesos en los diferentes estados de ánimo, como es el caso del TDM.

TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO

El manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM) en su cuarta versión ha diferenciado los tipos de episodios en los trastornos del estado de ánimo. Primeramente se tiene los episodios afectivos; que son los episodios de depresión mayor (EDM), episodio maniaco, episodio mixto y episodio hipomaniaco. En segundo lugar se tienen los trastornos del estado de ánimo, trastorno de depresión mayor (TDM), trastorno distímico y trastorno bipolar I. El DSM-IV menciona que las diferencias entre los tipos de trastornos se deben la presencia o ausencia de los episodios afectivos.

Los EDM deben presentarse de manera recurrente día con día al menos 2 semanas consecutivas en el individuo. Se considera que el sujeto debe presentar al menos cuatro de los síntomas de una amplia gama que incluyen, pero no se limitan a, cambios en el apetito o peso, del sueño y actividad psicomotora; sentimientos de culpa, pérdida de energía, problemas para concentrarse o tomar decisiones, alteraciones del sueño y comportamientos suicidas. Es sensato mencionar que estos síntomas deben ser recientes y haber agravado en comparación con la personalidad habitual del sujeto antes del episodio. Todos estos parámetros deben de actuar conjuntamente con malestares clínicos e incapacidad de los sujetos de poder realizar sus labores cotidianas (DSM-IV).

La diferencia entre un EDM y el TDM, es la exclusión de otros malestares como puede ser la esquizofrenia, trastorno bipolar o cualquier enfermedad que pudiera provocar la manifestación de síntomas depresivos (Otte et al., 2016).

Es pertinente distinguir que el trastorno distímico difiere del TDM en el sentido de que los estados de ánimo son menos graves y su duración debe ser de 2 años, por lo que se interpreta como un padecimiento crónico y no un evento episódico. En el caso de los trastornos bipolares, estos se distinguen en el que la historia clínica del sujeto deben apreciarse episodios maniacos, mixtos o hipomaniaco, acompañados de EDM (DSM-IV).

TDM

El TDM es un trastorno neuropsiquiátrico caracterizado por una pérdida del deseo o interés en la mayoría de las actividades cotidianas. El cuadro clínico implica que se deben presentar al menos un EDM por un periodo mayor a dos semanas (DSM-IV). Revisar **Anexo 1** para los criterios diagnósticos empleados para el TDM.

Según la OMS en el 2017 se calculó que en el mundo la depresión afecta 300 millones de personas. El TDM puede convertirse en un grave problema de salud, en particular cuando se manifiesta de manera crónica y la intensidad de los síntomas es muy grave, esto puede provocar un gran sufrimiento y ocasionar problemas laborales, escolares y familiares. Dentro de los riesgos más pronunciados puede llevar al suicidio. Se estima que el 50% de los 800, 000 suicidios anuales en todo el mundo acontecen durante un EDM o en pacientes con TDM (OMS, 2017; Otte, 2016)

Según la OMS en el año 1990 el TDM ocupó el cuarto puesto en patologías que originan incapacidad después de las infecciones respiratorias inferiores, enfermedades diarreicas y las condiciones que surjan durante el periodo perinatal. Posteriormente para el año 2000 los trastornos depresivos se posicionaron en el tercer lugar como causantes de incapacidad, seguidos de las infecciones de las vías respiratorias inferiores y las enfermedades diarreicas. Actualmente, según El Consorcio de Carga Mundial de Enfermedades reporto en el 2013 contribuyó a la segunda causa de imposibilidad laboral (Ferrari *et al*, 2013; Kessler, 2012; Vos, 2015). En el caso particular de México, para el 2006 se detectó una prevalencia del TDM del 12.8%. Para el 2007 el TDM ocupó el segundo lugar después del consumo de alcohol entre los trastornos mentales que padece la población adulta en centros urbanos (Slone *et al.*, 2006; Duarte *et al.*, 2015).

La mayoría de los estudios que se han realizado para determinar la prevalencia de depresión en la población, son más enfocadas a valorar EDM ya que la diferencia entre estos y el TDM no es de gran relevancia cuando se quiere determinar la epidemiología del trastorno de una cierta ubicación, y aunque, hacen falta más investigación en demás entidades, estos ensayos nos brindan un

panorama de la distribución del trastorno. Una de las mejores estimaciones del panorama mundial de prevalencia del TDM proviene de la Encuesta de Salud Mental, que canalizo alrededor de 90 mil personas en 18 entidades de todos los continentes. Los resultados determinaron que afecta a una de cada 6 personas (Ferrari *et al*, 2013; Otte, 2016).

Los estudios transnacionales epidemiológicos sobre el TDM han determinado que la prevalencia de este trastorno está muy influenciada por las diferencias culturales de cada país. Además, se pensaría que un país desarrollado con ingresos económicos superiores en comparación con los que están en pleno desarrollo las personas serían menos susceptibles a presentar el TDM, pero con referencia a los estudios es todo lo contrario. Esto tal vez se explica por la exposición al estrés que sufren los individuos. A su vez según los reportes las mujeres son más propensas que los hombres y la edad media de aparición del trastorno es de 25, mientras que el periodo de mayor riesgo comienza a la mitad de la adolescencia hasta principios de los 40s (Kessler, 2012; Bromet *et al.*, 2011).

Curso de la enfermedad.

La evolución del TDM puede presentar diferentes entidades, con cambios en la remisión y cronicidad; una mayor gravedad de los síntomas, comorbilidad psiquiátrica y antecedentes de traumatismo infantil predicen un panorama poco alentador para el paciente (Otte, 2016). La literatura menciona que un EDM varía en presencia de 13 a 30 semanas y aproximadamente el 70-90% de los pacientes se recuperan en el periodo de un año (Spijker *et al.*, 2002). Sin embargo, los pacientes que no cuentan con una atención constante tardan hasta 2 años en recuperarse (Boschloo *et al.*, 2014). Aunado a lo anterior, las personas con el TDM tienen que lidiar con los síntomas residuales y con un 80% de probabilidad de presentar al menos una recurrencia en su vida. El curso de la enfermedad en la vida adulta es sutilmente menos favorable en pacientes más longevos (Otte, 2016)

Estudios longitudinales prueban que el TDM aumenta el riesgo de mortalidad en un 10% en pacientes que presentan una enfermedad crónica o

neurodegenerativa. Que a pesar de que estrictamente no se trate de un TDM, la presencia de cuadros depresivos en estas personas puede traer graves consecuencias y por ende deben tomarse con una debida seriedad (Otte, 2016).

Fisiopatología del TMD.

A pesar de los avances en la comprensión de las diferentes causas que pueden llevar a un individuo a presentar el TDM no se han logrado dilucidar todos los mecanismos y facetas de la enfermedad.

Los factores de riesgo implicados en el TDM se han clasificado como genéticos, ambientales y neurológicos. Dicho lo anterior, parece destacar que los factores de riesgo más predominantes son los que asocian con parámetros ambientales. Sin embargo, se han encontrado varias alteraciones en los niveles de neurotransmisores, cambios en los niveles hormonales y recientemente alteraciones genéticas (Albert *et al*, 2012; Duarte *et al*, 2015).

Factores ambientales.

Desde ya hace tiempo se conoce que la exposición a factores estresantes está relacionado con el TDM. Las situaciones destacadas en la vida adulta son la pérdida de empleo, problemas financieros, la exposición a violencia, la vivencia con enfermedades crónicas o potencialmente mortales, la separación y el duelo, por mencionar algunas. Los estudios más recientes se han centrado en la exposición a eventos traumáticos en la infancia en pacientes con TDM en la madurez. Estos estresores abordan el abuso físico y sexual, el abandono psicológico, exposición a la violencia doméstica o divorcio de los padres. Estas circunstancias están relacionadas entre el número y la gravedad del evento con el riesgo, severidad y evolución del TDM (Lin, 2016; Otte, 2016).

Factores neurológicos.

La serotonina, la noradrenalina y la dopamina con neurotransmisores implicados en el TDM. Su participación se observó inicialmente cuando pacientes a los que se les administraba fármacos antihipertensivos redujeron sus niveles de dichas monoaminas y desarrollaron TDM. Más tarde el papel de estos neurotransmisores fue apoyado por los mecanismos de acción de los fármacos antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminoxidasa. Las familias de estos fármacos tienen un efecto importante tanto en la reabsorción de las monoaminas, como en la degradación de estas. Dichos avances impulsaron el desarrollo de una amplia gama de compuestos derivados de las monoaminas. Sin embargo, varios estudios demuestran que los niveles en suero, orina, inclusive en muestras post mortem de cerebros de pacientes con TDM han mostrado datos inconsistentes, por lo que la influencia de estos neurotransmisores sobre el TDM aún no se ha esclarecido totalmente (Otte, 2016; Wong, 2001).

Factores genéticos.

La búsqueda de efectos genéticos sobre el TDM no ha revelado hallazgos significativos consistentes. Aunque desde ya hace un tiempo se conoce la heredabilidad del TDM, pues se ha estimado que aproximadamente el 35% de hijos de padres con depresión pueden desarrollar esta enfermedad (Geschwind, 2015).

Debido a que el TDM es muy poligénico e implica una gran variedad de genes con efectos mínimos, junto con la heterogeneidad de los fenotipos del TDM se requiere un gran número de sujetos para asociarlos. Sin embargo, varios estudios han encontrado hasta 15 loci genéticos en común en pacientes con TDM (COVERGE consortium, 2015). Además de otros estudios donde pequeñas variaciones genéticas como los SNP pueden intervenir en las funciones de varios sistemas en el organismo. Algunas de estas alteraciones pueden afectar diversos ejes del sistema endocrino (Otte, 2016). Uno de los más importantes SNP o sistemas endocrinos implica al eje encargado del control en la síntesis y secreción del cortisol, el eje hipófisis-hipotálamo-adrenal (HPA). Desde ya hace tiempo se

conoce la influencia del cortisol sobre el estrés y los problemas en el estado de ánimo, al respecto se ha encontrado que pacientes con TDM presentan un aumento en los niveles séricos de cortisol , y el aumento es aún mayor en sujetos severamente deprimidos y con características melancólicas y psicóticas (Schatzberg, 2015).

Siguiendo esta línea de la influencia del sistema endocrino sobre el funcionamiento del sistema nervioso central (SNC), una hipótesis sugiere una desregulación en el eje HHT. Desde ya hace más de un siglo se ha observado una relación entre los niveles bajos HT y los cambios en el estado de ánimo, tanto que el 40% de los pacientes con hipotiroidismo presentan síntomas depresivos y adjunto a la mejora del problema tiroideo la depresión desaparece (REFERENCIA). Inclusive las HT se han usado como coadyuvantes en el tratamiento antidepresivo, cuando los pacientes con TDM no responden del bien al tratamiento convencional (Hage y Azar, 2012).

En este sentido, debido a que el TDM presenta orígenes multifactoriales, sobre la enorme influencia de las HT en el desarrollo de síntomas depresivos es pertinente dilucidar la influencia del eje HHT sobre el SNC a un nivel genético y buscar el posible uso de marcadores biológicos asociados a este trastorno, para mejorar el tratamiento del TDM.

SISTEMA TIROIDEO

Las hormonas tiroideas (HT) o yodotironinas son mensajeros neuroendocrinos que tienen un rol fundamental durante el desarrollo y metabolismo basal en todos los vertebrados. Las HT están implicadas en la regulación de una gran cantidad de genes en diferentes tejidos. Los mecanismos de señalización son muy variados y su activación depende de muchos factores como son la expresión de transportadores de HT, desyodasas, receptores nucleares y las interacciones con corepresores y coactivadores (Brent, 2012).

Eje HHT

El proceso de síntesis de HT se regula por el eje HHT, mediante un asa de retroalimentación negativa (**Figura 1**). El mecanismo de regulación básicamente consiste en la síntesis y secreción de la hormona liberadora de tirotrópina o TRH a nivel del hipotálamo, la cual se une a receptores acoplados a proteínas G en la glándula pituitaria por lo que lleva a una exocitosis de los gránulos que retienen a la tirotrópina o TSH, posteriormente la TSH se une a los receptores de TSH acoplados a proteínas G en las células foliculares de las tiroides (tirocitos), propiciando la síntesis y liberación de las HT. De esta forma, una alta concentración de HT en el torrente sanguíneo actúa como regulador de ellas mismas. El hipotálamo y la hipófisis reconocen dicho incremento, lo que lleva a una baja secreción de la TRH y TSH respectivamente (Mullur *et al*, 2014).

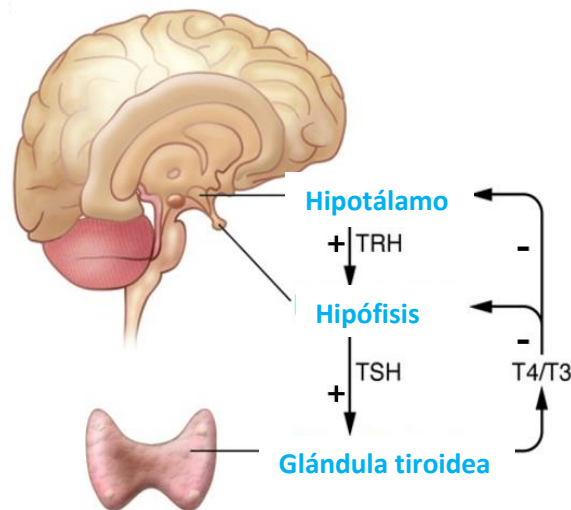
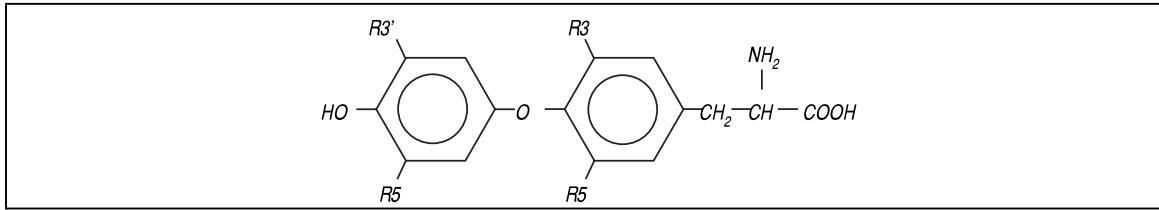


FIGURA 1. Eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides. Esquema del eje HHT donde se aprecia el mecanismo de retroalimentación negativa sobre la síntesis y excreción de HT. Modificado de Brent, 2012.

Síntesis de HT

Las HT son derivados yodados del aminoácido tirosina. Están conformadas principalmente por dos anillos bencénicos, unidos mediante un enlace tipo éter donde el anillo interno conserva los grupos amino y carboxilo. La posición en la que se incorporen los átomos de yodo influenciará en su función biológica (**Figura 2**).



Nombre común	Símbolo	Sustituyentes				Nombre sistemático
		R ₃	R _{3'}	R ₅	R _{5'}	
Tiroxina	T ₄	I	I	I	I	3'3'5'5'-Tetra-yodo-L-tironina
Triyodotironina	T ₃	I	I	I	H	3'3'5'-Tri-yodo-L
Triyodotironina reversa	rT ₃	I	I	H	I	3'3'5'-Tri-yodo-L
3' 5-Tironina	3'5-T ₂	I	H	I	H	3'5-Di-yodo-L-tironina
3' 3'-Tironina	3'3'-T ₂	I	I	H	H	3'3'-Di-yodo-L-tironina

FIGURA 2. Estructura química y nomenclatura de las HT. La parte superior representa la estructura básica con los dos anillos aromáticos unidos por el enlace de tipo éter y como el anillo interno conserva el grupo amino carboxilo de la tirosina. En la parte inferior se muestra la nomenclatura de las diferentes HT en relación con la cantidad y posición de los átomos de yodo. Tomado de Solís *et al.*, 2011.

Las HT son sintetizadas y secretadas por las células foliculares de la glándula tiroides, las principales HT son la T4 (3,5,3',5'-tetrayodotironina o tiroxina), considerada como pre-hormona, precursora de la forma activa llamada T3 (3,5,3'-triyodotironina), cuya única diferencia es la ausencia de un átomo de yodo en la posición 5' en el anillo externo en la estructura de las HT. En el humano la T4 se sintetiza y secreta hacia el torrente sanguíneo en mayor proporción que T3. Mientras que la mayor concentración sérica de T3 proviene de la desyodación de T4 en las células diana (Solís *et al.* 2011; Brent, 2012).

La síntesis de estas hormonas se puede expresar en 5 fases. 1) *Síntesis de tiroglobulina (Tg)*, es una glucoproteína de gran tamaño que se sintetiza en los tirocitos y que después es llevada hacia el interior del folículo. 2) *Captación del yodo*, es un elemento esencial en la síntesis de las HT que solo puede ser adquirido a través de la dieta, por lo que la tiroides debe asegurar la mayor retención de este halógeno, por medio de un cotransportador de Na⁺/I⁻ llamado NIS, que en cada ciclo lleva al interior de las células dos átomos de Na⁺ y uno de I⁻. 3) *Oxidación del yodo*, una vez que el I₂ es introducido al tirocito pasara a ser oxidado por acción de la peroxidasa tiroidea o tiroperoxidasa (TPO), esta enzima se encuentra en la parte apical del tirocito. 4) *Yodación de la Tg*, en este paso el yodo se ensambla a la tirosina que da como resultado dos residuos, la monoyodotirosina (MIT) y la

diyodotirosina (DIT) con 1 y 2 átomos de yodo respectivamente. 5) *Acoplamiento*, es el último paso en el proceso de síntesis, se caracteriza por la unión de los productos MIT y DIT; para sintetizar T4 se unen dos residuos de DIT, y para sintetizar T3 se une una molécula de DIT y una de MIT. Una vez concluida la síntesis, las HT serán almacenadas y secretadas de la glándula tiroides para realizar su función (Gardner y Shoback, 2012).

Funciones de las HT

Al analizar el mecanismo de síntesis de las HT, T4 se libera en mayor cantidad, en comparación con T3, hacia el torrente sanguíneo. Pero como ya mencionamos anteriormente la hormona funcional de éstas es la T3.

Desde ya hace tiempo se han descrito que las HT intervienen en un gran número de efectos fisiológicos, por lo que una alteración en las funciones normales de la glándula tiroides, sea hipotiroidismo o hipertiroidismo, puede traer consigo alteraciones secundarias debidas a la disminución o incremento de las concentraciones séricas de las HT. La mayoría los efectos conocidos de las HT están implicados en el metabolismo y gasto energético. El hipertiroidismo promueve un estado hiper-metabólico que se caracteriza por la pérdida de peso, reducción de los niveles de colesterol, aumento de la lipólisis, etc. Por el contrario en el hipotiroidismo los procesos metabólicos se ven disminuidos, por lo que las manifestaciones clínicas son inversas en el caso de hipertiroidismo (Mullur *et al*, 2014; Gardner y Shoback, 2012)

También es apreciable la relación de las HT con efectos pulmonares, manteniendo la respuesta ventilatoria, con efectos cardiovasculares, aumentando el índice de relajación diastólica miocárdica, función sistólica, frecuencia cardiaca, entre otras; así como otro tipo de funciones en el organismo (Gardner y Shoback, 2012). Las HT participan en diversos procesos en el desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC) como son la neurogénesis, el crecimiento axonal y dendrítico, la sinaptogénesis, la migración neuronal y la mielinización. Cuando existe una escasez en la disponibilidad de yodo en la dieta o algún otro evento que afecte los niveles

séricos de yodo, tanto de la madre como del feto, es importante identificar la causa y reestablecer los niveles circulantes de HT (Chan y Kilbi, 2000; Kohrle, 2000). De lo contrario se desarrolla hipotiroidismo neonatal, que provoca un retraso mental y enanismo (cretinismo) (Gardner y Shoback, 2012). En otro caso, está reconocido el síndrome de Allan-Herndon-Dudley (AHDS), se caracteriza por una forma severa de retraso psicomotor, con parámetros anormales de las HT ligados a mutaciones en sus transportadores (Mayerl *et al*, 2014).

Transportadores de las HT

En la época de los 50s se describió un mecanismo de transporte selectivo para las HT por difusión pasiva. Actualmente, se sabe que el flujo de entrada y salida de las HT a las células está regulada por transportadores de membrana (Richardson *et al*, 2015). Aunque con respecto al egreso de las HT se conoce menos que en relación con el mecanismo de ingreso a las células diana (Solís *et al*, 2011).

Se han identificado varias clases de transportadores que pertenecen a la misma familia de transportadores de solutos. Entre los diferentes transportadores de HT caracterizados se encuentra el transportador de aminoácidos tipo L, la familia del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP por sus siglas en inglés) y la familia de transportadores de monocarboxilato (MCT por sus siglas en inglés). Siendo las dos últimas, las mejor estudiadas hasta el momento (Richardson *et al*; 2015).

Transportadores MCT.

La familia de estas proteínas transportadoras MCT comprende 14 miembros. Las primeras cuatro proteínas caracterizadas (MCT1-4) participan en el flujo de sustratos energéticos a diferentes tejidos (Solís *et al*, 2011). Mientras que aún no se conoce con certeza el ligando del resto de las proteínas de esta familia (MCT5, MCT7, MCT9, MCT11-14). El transportador MCT6 podría participar en el transporte de compuestos con grupos carboxilo, como diurético bumetanida y nateglinida. Con respecto a MCT8 y MCT10 se conoce su participación en el transporte de HT. La

expresión de estas proteínas es muy generalizada pero en lo que corresponde al SNC, MCT8 es única en éste tejido, más específicamente en neuronas, microcapilares y plexo coroideo. Además, el transportador MCT8 está presente en diferentes regiones del hipotálamo e hipófisis, lo que sugiere que funciona como un elemento adicional en el mecanismo de retroalimentación negativa del eje HHT (Solís *et al*, 2011; Visser *et al*, 2011).

El gen que codifica para MCT8 (*hSLC16A2*) se encuentra en el cromosoma X (Xq13.2), contiene seis exones, cinco intrones y dos sitios de iniciación putativos que codifican para 613 y 539 aminoácidos (aa), respectivamente. Las dos proteínas tiene 12 dominios transmembranales putativos y los extremos amino- y carboxilo-terminal se localizan en el citoplasma (Solís *et al*, 2011; Visser *et al*, 2011).

Estudios en otras especies revelaron que MCT8 tiene afinidad por transportar T4, T3, rT3 y 3,3'-T2, siendo T3 el principal ligando. Esto mismo fue comprobado posteriormente en humanos (Solís *et al*, 2011; Visser *et al*, 2011).

Como ya mencionamos anteriormente la expresión de MCT8 se ha detectado en numerosos tejidos. En el cerebro de humanos y roedores la proteína se halla en el plexo coroideo, en tanocitos y en neuronas, por lo que podría ser importante en el transporte de HT al cerebro (Solís *et al*, 2011; Visser *et al*, 2011). Esto se confirma por la alteración en el gen que codifica para este transportador, la cual conlleva a un fenotipo neuronal anormal, el síndrome de AHDS, el cual está asociada con la pérdida de la función de MCT8 debido a una mutación en el gen de ésta proteína. Una característica clínica apreciable en éste síndrome es en el perfil tiroideo donde T3 sérica se encuentra elevada, T4 normal/baja, baja rT3 y niveles normales/elevados de TSH (Armour *et al*, 2015).

Transportadores OATP.

Los OATPs son una gran familia que corresponden alrededor de 40 miembros caracterizados en humanos, ratas y ratones, se consideran proteínas de gran tamaño de entre 652-848 aa (72-93 kDa, respectivamente) con 12 dominios transmembranales, y todas funcionan a través de un mecanismo de Na independiente. La expresión de los transportadores OATP es muy amplia, se

encuentran en múltiples tejidos y permiten el ingreso de un gran número de solutos como compuestos orgánicos anfipáticos, incluyendo sales biliares, bromosulfoftaleína (BSP), hormonas esteroideas y medicamentos (Solís *et al*, 2011; van der Deure *et al*, 2010).

Hasta ahora solo se conocen cuatro miembros de esta familia que facilitan la absorción de HT. Estos incluyen miembros de la subfamilia OATP1: OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3y OATP1C1 (**Tabla 1**). Los cuatro transportadores tienen una distribución en los tejidos muy específica y la selectividad por sus sustratos varían entre los mismos. Curiosamente, todos los genes de los miembros de las OATP1 que transportan HT se encuentran en el brazo corto del cromosoma 12 y comparten una homología del 50% de aa (van der Deure *et al*, 2010).

El OATP1A2 primeramente se identificó como un transportador de sales biliares y BSP. Posteriormente se demostró que presenta afinidad por HT, como la T4, T3, rT3 y también por sus versiones sulfatadas (T4S, T3S y rT3S) (**Tabla 1**). Su expresión se localiza en varios órganos como son hígado, cerebro y riñón. Basándonos en su expresión, OATP1A2 se podría deducir que tiene una gran influencia en el transporte de HT hacia el cerebro a través de la barrera sangre-cerebro, pero debido a que los valores de Km deben ser muy altos para transportar a T4 y T3 (7 y 8 µM, respectivamente) la relevancia de esta proteína sobre la fisiología de las HT en cerebro no es de gran importancia (van der Deure *et al*, 2010).

TABLA 1. Transportadores de HT de la familia OATP1.

Proteína	Gen codificante	HT	Especificidad
OATP1A2	hSLCO1A2 (12p12.2)	T4 (Km 8µM)>T3 (Km 7µM)>rT3>HTS	+
OATP1B1 OATP1B3	hSLCO1B1 (12p12.2- p12.1) hSLCO1B3 (12p12.2)	HTS> rT3	+
OATP1C1	hSLCO1C1 (12p12.2)	T4>rT3>T3	++

Características básicas moleculares y funcionales. >, la afinidad en relación con las diferentes HT; HTS, hormonas tiroideas sulfatadas; +, especificidad baja; ++, especificad alta. Tomado de Solís *et al*, 2011; van der Deure *et al*, 2010; Visser *et al*, 2011.

Los transportadores OATP1B1 y OATP1B3 solo se expresan en el hígado y son muy poco específicas para HT, además, está demostrado que su mayor actividad es hacia las HT sulfatadas (HTS) y muy poco sobre las no sulfatadas (**Tabla 1**). Tienen mayor afinidad por reconocer bilirrubinas, sales biliares y un gran número de fármacos, es por esta razón que los estudios sobre estas proteínas están más enfocados en observar su papel fisiológico en la farmacocinética de varios medicamentos (Solís *et al*, 2011; van der Deure *et al*, 2010).

El caso de OATP1C1 es muy singular, ya que en comparación con los demás miembros de la subfamilia de OATP1. Primeramente, su expresión se restringe al endotelio vascular de los capilares cerebrales y en células de Leyding del testículo, y en segundo caso, OATP1C1 demuestra una gran especificidad hacia transportar T4, rT3 y T4S. Estos dos parámetros revelan la importancia que tiene OATP1C1 sobre la captación de T4 en el cerebro. Ensayos en ratones y aves demostraron que la expresión de OATP1C1 es mucho mayor en comparación que en humanos. Además, la regulación de estos transportadores se ve influenciada por las concentraciones séricas de las HT, disminuida en hipertiroidismo y aumentada en hipotiroidismo. Ésta regulación asegura una concentración estable de HT en cerebro, para que de esta manera no se vean afectadas las funciones de dicho tejido. En humanos el gen que codifica para OATP1C1 es *hSLCO1C1* y se encuentra en el locus 12p12.2, como se aprecia en la **Tabla 1**. (Solís *et al*, 2011; van der Deure *et al*, 2010).

Metabolismo de HT en SNC

Como se mencionó anteriormente, la T4 es considerada una prohormona y la excreción de ésta, por parte de la tiroides, es mucho mayor que la hormona activa T3. La mayoría de T3 es producida por la desyodación de T4 en el anillo externo en la posición 5' (ORD por sus siglas en inglés). De manera alternativa, una desyodación de T4 en el anillo interno (IRD por sus siglas en inglés) produce un compuesto inactivo denominado rT3. Posteriormente, rT3 puede seguir sufriendo

desyodación a través de las dos vías, obteniéndose productos con una menor cantidad de átomos de yodo en su estructura (Visser y Peeters, 2012).

Las enzimas encargadas de la desyodación de HT son las que pertenecen a la familia de las desyodasas de yodotironinas, que incluyen dos proteínas activadoras D1, D2, y una enzima de inactivación D3 (**Tabla 2**). Las tres presentan un residuo de selenocisteína asociados al dominio activo. Por lo que el metabolismo de las HT son dependiente de dos elementos, yodo y selenio (Mullur, 2014; Visser y Peeters, 2012).

TABLA 2. Familia de desyodasas de yodotironinas (Ds).

Desyodasas	Gen codificante	Vía de desyodación	Km
D1	<i>hDio1</i> (1p32-33)	ORD: T4 a T3 IRD: T4 a rT3	0.1 a 10 M
D2	<i>hDio2</i> (14q24.2-q24.3)	ORD: T4 a T3	1 nM
D3	<i>hDio3</i> (14q32.31)	IRD: T4 a rT3 T3 y T3S a 3,3'-T2	10 nM

Características moleculares y funcionales. ORD, desyodación del anillo externo, IRD, desyodación del anillo interno, Km, medida relativa de la afinidad del transportador por su sustrato. Tomado de Visser y Peeters, 2012; Solís *et al*, 2011.

Desyodasa tipo 1 (D1).

D1 se expresa principalmente en el hígado, riñón y tiroides. Ésta enzima cataliza tanto por la vía ORD como la vía IRD, resultando en la formación de T3 o rT3 respectivamente. Diferentes estudios en modelos murinos han revelado múltiples funciones que presenta la D1, como su participación en la recuperación del yodo a partir de compuestos inactivos de las HT, inactivar a T4 y a su versión sulfatada. Además, ahora se conoce un efecto protector ante una elevada concentración de HT. Una importante propiedad de la D1 es que en presencia de propiltiouracilo (PTU) se inhibe (Visser y Peeters, 2012; Solís *et al*, 2011).

En humano el gen que codifica para para D1 (*hDio1*) se encuentra en el cromosoma 1p32-33 (**Tabla 2**). Se compone de tres intrones y cuatro exones (Visser y Peeters, 2012; Solís *et al*, 2011).

Desyodasa tipo 2 (D2).

La D2 se expresa principalmente en cerebro, hipófisis y tejido marrón, aunque también se han caracterizado en células endoteliales, placenta glándula tiroides, piel, musculo esquelético y osteoclastos. La D2 solo obedece la vía ORD y tiene una preferencia por T4 sobre rT3. Su expresión responde a cambios adaptativos en alteraciones tiroideas, con el propósito de mantener una homeostasis hormonal en las células (Visser y Peeters, 2012; Solís *et al*, 2011).

El gen de la D2 en humano (*hDio2*) se localiza en el cromosoma 14q24.2-q24.3 (**Tabla 2**). Consta de 2 exones separados por un intron (Visser y Peeters, 2012; Solís *et al*, 2011).

En lo que respecta al cerebro, D2 se expresa en las células de la glía, como los tanicitos y astrocitos. Es un regulador clave en el metabolismo de las HT sobre el SNC, tanto así, que aproximadamente el 80% de T3 intracerebral se deriva de la desyodación de T4 por acción de la D2. Además, como ya mencionamos anteriormente las HT tienen una gran influencia en el desarrollo, maduración y la fisiología neuronal adulta. Lo que nos quiere decir que indirectamente D2 es de vital importancia en estas mismas funciones (Visser y Peeters, 2012; Galton *et al.*, 2007).

Modelos de ratones *knockout* de D2 (D2KO) esclarecen lo antes mencionado, donde niveles séricos de T4 y TSH aumentan, y disminuye la concentración de la T3 cerebral, pero no influye en los niveles de T3 sérica (Galton *et al.*, 2007; Barez *et al*, 2014). Comparados con un modelo de ratón hipotiroideo, los ratones D2KO muestran niveles normales o poco reducidos de RNA mensajero de genes responsivos a T3, aunado a lo anterior los ratones D2KO demostraron un fenotipo neurológico menos severo. Lo que indica la existencia de mecanismos compensatorios del SNC para la pérdida o bajos niveles de expresión y/o actividad de D2 (Galton *et al.*, 2007). En otro estudio similar al anterior, los ratones adultos D2KO desarrollaron anomalías en varias tareas del sistema motor (Barez *et al*, 2014).

Desyodasa tipo 3 (D3).

D3 actúa solo por la vía IRD, por lo que se considera como una enzima de inactivación de las HT. Se expresa predominantemente en cerebro adulto, actúa como regulador de las funciones de T3 en las neuronas. Se ha caracterizado en una alta activación de D3 en placenta y útero al momento de la gestación, así como en varios tejidos fetales. Ésta particularidad de D3 parece prevenir una alta exposición de T3 hacia los tejidos fetales, permitiendo el desarrollo de los mimos. Ya que T3 es fundamental sólo en la diferenciación embrionaria (Schweizer y Köhrle, 2013; Visser y Peeters, 2012; Solís *et al*, 2011)

El humano el gen de D3 (*hDio3*) se encuentra en el cromosoma 14q32 (Tabla 2) y se compone de un solo exón (Visser y Peeters, 2012).

En conjunto con la D2 y los transportadores transmembranales de TH, MCT8 y OATP1C1, mantienen un exquisito balance y regulación de las HT en el cerebro, como se aprecia en la **Figura 3**.

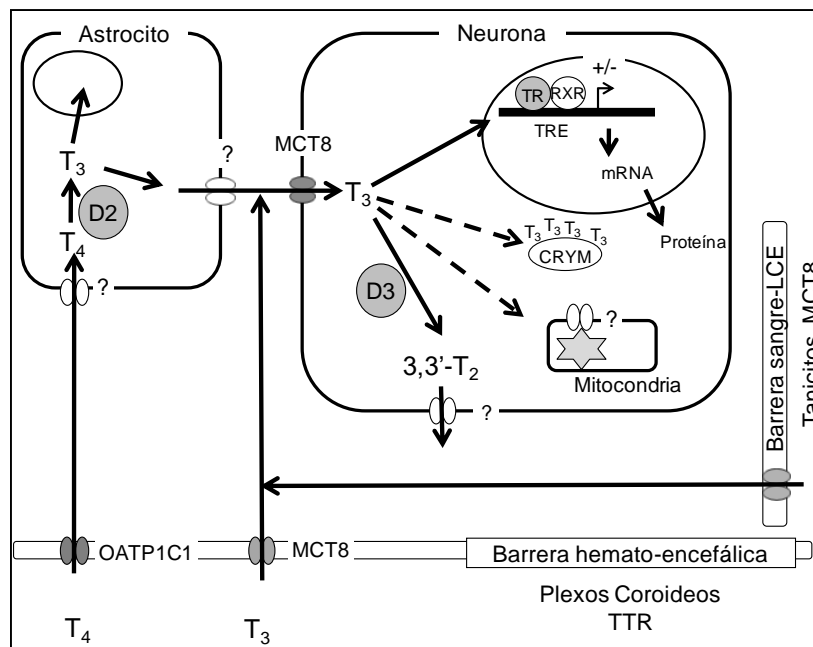


FIGURA 3. Transporte y metabolismo de HT en el SNC. Circulación de las HT a través de la barrera hemato-encefálica por interacción de sus respectivos transportadores OATP1C1 y MCT8 hacia las células de la glía o neuronas, T4 y T3 respectivamente. Desyodación de T4 a T3 por acción de D2 en células gliales y desyodación de T3 a 3,3'-T2 mediado por la D3 en neuronas.

Reconocimiento del T3 por el receptor nuclear para realizar su función como factor de transcripción. La imagen muestra a su vez otras vías que puede seguir T3, según la célula lo requiera. Entrar a mitocondria, ser inactivada por D3 o acoplarse a CYRM (*micro- o mu crystallin*)

Tomado de Solís *et al*, 2011.

Receptores nucleares de las HT

La proteína encargada de captar a las HT en el núcleo es el receptor de hormonas tiroideas (TR), los cuales regulan la expresión génica por medio del reconocimiento de secuencias específicas localizadas en las regiones promotoras de los genes blanco dentro del DNA (**Figura 3**). Los miembros de la familia de factores de transcripción nuclear sensibles a hormonas presentan un estructura similar entre ellas (Mullur *et al*, 2014).

Existen dos genes que codifican para esta proteína, TR α y TR β , que a su vez se expresan en regiones específicas en el organismo. El TR α genera tres isoformas la TR α 1, 2 y 3, la primera de éstas presenta un sitio de unión a T3, su expresión se ha identificado en cerebro, corazón y musculo esquelético, mientras en lo que respecta al TR α 2 y 3, no presentan dominios de unión a T3 por acción del splicing alternativo, por lo que se consideran estructuras truncas de la proteína e inactivas. El gen TR β también expresa tres isoformas, pero al contrario de su homologo, las tres proteínas son funcionales ya que presentan un dominio de unión a T3; la expresión de estas proteínas es muy amplia, TR β 1 se encuentra en la mayoría de los tejidos, TR β 2 se localiza en cerebro, retina y el oído interno, por ultimo TR β 3 se halla en riñón, hígado y pulmón (Brent, 2012).

La estructura básica de estos receptores incluye un dominio de unión a ADN por acción de motivos de zinc y un dominio terminal COOH⁻ que interactúa con el ligando y los coactivadores o correpresores. En el caso de la función del dominio amino terminal del TR no tiene mucha importancia hasta el momento (Mullur *et al*, 2014). Ambas isoformas del TR presentan una modificación postraducciona de sumoilación, que consiste en el acoplamiento de un polipéptido de tipo ubiquitina llamado SUMO (small ubiquitin-related modifier) (Wen-Xiao, 2015), fundamental para la regulación de genes en los que actúa las HT tanto positivo como negativamente. El patrón de expresión de las isoformas de TR es conservado en todas las especies hasta ahora estudiadas, primero se expresa TR α , seguido por la expresión de TR β (Mullur *et al*, 2014). Es pertinente pensar que debido a la expresión tan generalizada de estos receptores nucleares, las HT lleven a cabo múltiples funciones en el organismo (Mullur *et al*, 2014).

RELACIÓN ENTRE TDM Y SISTEMA TIROIDEO

Desde hace mucho tiempo se reconoce una asociación entre la función tiroidea y desórdenes en diferentes estados de ánimo. Parry (1825) reportó una alta incidencia de afecciones nerviosas en desordenes tiroideos, mientras que Gull (1873) mostró la relación entre mixedema y psicosis, la cual fue confirmada en 1888 por el Comité de la Sociedad Clínica. Posteriormente, Asher (1949) acuñó el término “locura de mixedema” para describir el estado mental de sujetos con hipotiroidismo (Hage y Azar, 2012). En base a lo anterior, la sintomatología depresiva es un efecto secundario en aproximadamente el 40% de los pacientes hipotiroideos, inclusive el hipotiroidismo subclínico puede afectar los estados de ánimo, y la severidad de la depresión es directamente proporcional al grado de hipotiroidismo, y los niveles circulantes de TSH (Bunevicius y Prange, 2010; Joffe, 2006).

En el conocimiento de la asociación entre las HT y TDM, desde finales de 1960 las HT se han empleado como tratamiento complementario a los antidepresivos, como antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, en pacientes con depresión resistentes al tratamiento farmacológico. En este sentido, el tratamiento conjunto con T3 acelera la respuesta clínica a los antidepresivos, principalmente en mujeres (Hage y Azar, 2012; Joffe, 2006). Por otro lado, el tratamiento adyuvante con T3 ha mostrado una equivalencia terapéutica con litio, un adyuvante empleado junto con el tratamiento con antidepresivos (Joffe, 2006).

El uso de T4 sigue siendo el tratamiento de elección en el hipotiroidismo y resuelve la mayoría de los signos y síntomas involucrados en este trastorno tiroideo. Sin embargo, en algunos pacientes hipotiroideos, la depresión persiste a pesar de alcanzar un estado eutiroideo. Se encontró que el déficit en el bienestar psicológico está asociado a alteraciones en los genes que codifican para transportadores y desyodasas de las HT. (Jackson *et al.*, 1998; Sullivan *et al.*, 1999; Bunevicius y Prange, 2010). El grupo de Panicker y col. observó que la sintomatología depresiva mejora en una terapia de reemplazo combinada de T4 más T3, además asoció el tratamiento a alteraciones génicas en el gen de D2, en pacientes con hipotiroidismo (Panicker *et al.*, 2009; Dayan y Panicker, 2009).

POLIMORFISMOS DE NUCLEÓTIDO SENCILLO EN LOS GENES *DIO2* Y *OATP1C1* ASOCIADOS A DEPRESIÓN

El estudio de los SNP, proporcionan un importante avance en la comprensión de diferentes parámetros biológicos que tienen una base poligénica como el peso, la talla, entre otros. Los SPN es una variación en un nucleótido de una secuencia genómica que se produce en al menos un 1% de la población general. A diferencia de las mutaciones que por lo general conllevan a una inactivación de la proteína a codificar, los SNP tienen una repercusión funcional menor y la actividad proteica se puede alterar negativa o positivamente (Solís-S *et al.*, 2011, van der Deure *et al.*, 2010).

En la actualidad se ha asociado la depresión con la presencia de algunos SNP en pacientes hipotiroideos. En este sentido, el SNP rs225014 (**Tabla 3**) en el gen *DIO2*, que codifica para la D2, se ha asociado a la depresión en pacientes hipotiroideos con terapia de reemplazo con T4/T3. En el estudio realizado por Panicker y cols. la presencia de dicho SNP en la población de estudio (552 sujetos) fue del 16% y el tratamiento de reemplazo con HT fue muy favorable para los pacientes con depresión secundaria al hipotiroidismo (Panicker *et al.*, 2009; Solís-S *et al.*, 2011). Así mismo, los SNP rs10770704 y rs10444412 en el gen *OATP1C1* (**Tabla 3**), se han encontrado y asociado a depresión en pacientes con hipotiroidismo de origen autoinmune (Dayan y Panicker, 2009; Solís-S *et al.*, 2011). Hasta la fecha no existen marcadores biológicos, bioquímicos o morfológicos que permitan un diagnóstico certero.

En este sentido la alteración o disfunción tanto en el gen *OATP1C1*, así como en el gen *DIO2* podría provocar una disminución en los niveles de hormona activa, que podrían asociarse con el TDM en estos pacientes; aún cuando han alcanzado niveles séricos eutiroideos, después de la terapia de reemplazo con T4.

TABLA 3. SNP asociados con TDM.

Gen	SNP	Sitio SNP (Locus)	ABR/AAR	Efecto en los niveles séricos de las HT	Frecuencia alélica menor
OATP1CA	rs10770704	Intron 3 (12p12.2)	C/T	No observado	44% (Global)
	rs10444412	3'UTR (12p12.2)	C/T (3035)	Aumento de fT4 y rT3	47% (Global)
DIO2	rs225014	Exón 2 (14q24.3)	C/T (T92A)	No observados	45% (Global)

Características básicas de los SNP asociados con el TDM. Se muestra su localización en el gen, la sustitución de la base nitrogenada, sus efectos sobre las concentraciones séricas de las HT y además la frecuencia alélica menor a nivel global. Tomado de SNPedia.com; van der Deure *et al.*, 2010.

Tomando en cuenta lo anterior, en este estudio proponemos encontrar una asociación entre la presencia de los SNP mencionados y la presencia y severidad de TDM en pacientes eutiroideos. Los participantes del estudio se agruparán en pacientes diagnosticados con TDM y sujetos en el grupo control sin presencia de sintomatología depresiva.

JUSTIFICACIÓN

La depresión mayor se ha posicionado como uno de los principales problemas de salud y social a nivel mundial, ejerciendo una gran influencia en el desempeño de las actividades laborales. Para el año 2000 la depresión se posicionó como la cuarta causa de incapacidad laboral, lo que conlleva a una pérdida económica y de producción. Según datos de la OMS en el año 2012 alrededor de 350 millones de personas padecían depresión, y los datos epidemiológicos sugieren que para el año 2020 la depresión será la segunda causa de incapacidad laboral a nivel mundial con una pérdida promedio de 27 días laborales anuales (OMS, 2012; Kessler, 2007)

A pesar de que ya existen métodos de diagnóstico para detectar la depresión, estos son solo mediante el análisis de los cuadros clínicos que presentan los individuos, es por esta razón que se deben buscar nuevos métodos de diagnóstico o pronóstico. Con la finalidad de prevenir y/o proporcionar un mejor tratamiento para dicho padecimiento.

El trabajo de Panicker *et al.* (2009) ha dilucidado la relevancia que tienen los SNP en los transportadores y activadores de las HT en pacientes con hipotiroidismo en lo que respecta a la presencia y severidad de la depresión. Además se ha demostrado, mediante ensayos clínicos, que el uso combinado de T4/T3 mejora los síntomas depresivos en pacientes con dichos SNP (Panicker *et al.* 2009). Sin embargo, cabe destacar que los niveles séricos de HT no se vieron afectados aún con la administración exógena de estas hormonas. Esto también fue observado en el ensayo clínico realizado por Cooper-Kazaz *et al.* (2007) en el que observaron que un tratamiento de antidepresivo con sertralina coadyuvada con T3 fisiológico mejora la sintomatología depresiva (Cooper-Kazaz *et al.*, 2007)

Es por esta razón que nosotros proponemos en este trabajo buscar una relación significativa en pacientes eutiroideos con depresión mayor diagnosticada y la presencia de los SNP rs225014 rs10770704 y rs10444412.

HIPÓTESIS

La presencia de los SNP rs225014 (*DIO2*), rs10770704 y rs10444412 (*OATP1C1*) se asocia con la presencia y severidad del TDM en población eutiroidea residente en el estado de Querétaro.

OBJETIVOS

General:

Determinar la posible asociación entre la presencia de SNP en genes que participan en el metabolismo tiroideo con la presencia y severidad del TDM en población eutiroidea residente en el estado de Querétaro.

Específicos:

1. Determinar el estado tiroideo de todos los participantes.
2. Determinar la frecuencia alélica y genotípica de los SNP rs225014 (*DIO2*), rs10770704 (*OATP1C1*) y rs10444412 (*OATP1C1*) de todos los participantes.
3. Determinar la relación entre los SNP y los niveles séricos de HT.
4. Establecer la relación existente entre los SNP con la presencia del TDM.

MATERIAL Y MÉTODOS

Características de los individuos

Se trata de un estudio de casos y controles, observacional y transversal. Población de adultos residentes del estado de Querétaro sin antecedentes de patología tiroidea.

Este estudio se realizó en adultos con TDM y sanos, entre 18 a 60 años de edad en la ciudad de Querétaro. Asimismo, se determinaron variables antropométricas, fisiológicas, bioquímicas y genéticas.

Cálculo de la muestra

Debido a la complejidad del cuadro clínico para determinar el TDM en los pacientes y aún más para canalizar a los sujetos del grupo control. El tamaño de la muestra en ambos grupos fue determinado por cuota.

Determinación del estado psiquiátrico de los sujetos

Las personas interesadas contestaron la escala de Beck para la determinación de sintomatología depresiva (escala autoaplicable de 21 items) vía electrónica, al ingresar a una página web (<http://opdeih.wix.com/snfmuaq>) y también en físico. A su vez, los resultados se les entregaron por escrito (**Anexo 3**). La escala de Beck se interpretó asignando un puntaje específico a cada ítem de 0-4, donde 0 es la ausencia del síntoma y 4 es la máxima sensación de éste. Aquellos sujetos que puntuaron un mínimo de 11 se consideraron con síntomas depresivos. Los sujetos no deprimidos se consideran aquellos con un puntaje menor a 10. Posteriormente a cada sujeto se les aplicó el Mini International Neuropsychiatric Interview Plus (MINI-Plus) en su versión 5.0.0 en español con el fin de diagnosticar el TDM o descartar dicho trastorno, además, de enmascarar otros problemas psiquiátricos que fueran motivo de exclusión. Después a cada uno de los individuos se les aplicó la escala de depresión de Hamilton para esclarecer la severidad del trastorno. Estos dos últimos métodos, fueron realizados por un psicólogo clínico.

Determinaciones antropométricas

El peso de los sujetos se determinó en kilogramos empleando una balanza (Tanita, SC331S; Illinois, USA) y la talla se midió en centímetros con un altímetro.

Determinaciones fisiológicas

La presión arterial sistólica y diastólica se evaluó mediante toma directa utilizando un esfigmomanómetro anerode estándar. Se realizó una medición en cada brazo y se reportó el promedio de ambas.

Toma de muestra sanguínea

De cada participante se obtuvieron 3 muestras de sangre, mediante la técnica de punción venosa periférica en el brazo, en 2 tubos se recolectaron 5 mL de sangre en tubos BD Vacutainer® SST™ (cat. 368159) sin anticoagulante y con gel separador. Posteriormente se separó el paquete celular del suero mediante centrifugación (3,500 rpm durante 15 minutos). Las muestras de suero obtenidas fueron almacenadas a -20°C, en cuatro alicuotas hasta su posterior análisis. Además se obtuvo una tercera muestra sanguínea en un tubo BD Vacutainer® con 7.2 mg de EDTA (cat. 368171) para evitar su coagulación, la cual se almacenó a -20°C hasta su posterior análisis.

Determinaciones bioquímicas

Se determinaron los niveles séricos de glucosa, perfil de lípidos, creatinina, y urea empleando un analizador A15 (Biosystems; Barcelona, España) por métodos colorimétricos.

Determinación de las HT

La determinación de la concentración sérica de TSH y la fracción libre de T4 (fT4) permitió conocer el estatus tiroideo del paciente, conocido en la clínica como perfil tiroideo. Para ello se utilizaron los kits de ELISA para TSH (Monobind Inc., catálogo 325-300A) y fT4 (Monobind Inc., cat. 1225-300A). La placa de ELISA fue procesada en un lector de placas MultiSkan Ascent 96/384 (MTX/Lab Systems;

Bradenton FL, USA). Únicamente se incluyeron en este estudio a los sujetos que tengan niveles séricos normales de fT4 (0.8-2.0 ng/dL) y TSH (0.39-4.0 µU/mL). Se descartaron del estudio a aquellos sujetos con una concentración sérica de fT4 por debajo de 0.8 ng/dL y de TSH mayor a 4 µU/mL, para evitar posibles casos de hipotiroidismo subclínico, el cual se asocia naturalmente a síntomas depresivos.

Genotipificación:

Se extrajo 50 µL de ADN genómico a partir de sangre con anticoagulante con el kit Wizard Genomic DNA Purification Kit (PROMEGA, Madison; USA) de acuerdo a las especificaciones del proveedor. La concentración de ADN obtenido se determinó con un espectrofotómetro. Una vez extraído el ADN, se mantuvo en congelación a -20°C hasta su posterior análisis.

Para la PCR tiempo real se utilizó el Taqman genotyping master mix (Applied Biosystems, Foster City, California, USA), el cual incluye oligonucleótidos específicos para la amplificación de las regiones de interés y las 2 sondas marcadas que permitirán la identificación de los SNP y el volumen de muestra necesaria que contenga aproximadamente 60 ng de ADN.

La genotipificación se llevó a cabo en el termociclador StepOne, Applied Biosystem Real-Time PCR Systems (Applied Biosystems, Foster City, California, USA), donde se realiza un segmento de desnaturalización durante 15 segundos a 92°C y un segmento de extensión de 1 min a 60°C con un total de 55 ciclos. Los oligonucleótidos empleados para la genotipificación de los tres SNP fueron adquiridos directamente de Applied Biosystems (**Tabla 4**).

Tabla 4. SNP comerciales empleados para genotipificación.

SNP	Número de catálogo (Applied Biosystems)
rs225014	C_15819951_10
rs10770704	C_31106584_10
rs10444412	C_1710122_10

Análisis estadístico:

Se analizaron las frecuencias genotípicas y alélicas para cada uno de los SNP detectados en cada sujeto. Se estableció la relación de dependencia de las variables (presencia de SNP y presencia del TDM) a través de una prueba estadística de Fisher. Asimismo, se estableció la asociación entre la presencia de los genotipos y/o alelos con la presencia y gravedad del TDM a través de un análisis de razón de momios (*odds ratio*). Se utilizó el software estadístico GraphPad Prism Version 6.0 (La Jolla CA, USA).

Consideraciones éticas:

Este protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina. Este protocolo se apega a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, y se trata de un estudio transversal, que en adición al riesgo propio de la venopunción, lo cual será informado al participante de manera verbal y por escrito en el consentimiento informado (**Anexo 2**), no implica otro riesgo para los participantes de este estudio. Los sujetos que participaron en fueron informados verbalmente y por escrito de los propósitos del estudio y de los procedimientos que se les realizaron, y en caso de aceptar firmaron un consentimiento informado para poder ser parte del estudio. Se conservará el anonimato de los sujetos de estudio en todo momento, y tendrán acceso a sus resultados y a los resultados finales directamente con los investigadores responsables.

Medidas de bioseguridad:

Se tomaron las medidas de bioseguridad para la obtención, manejo, almacenaje, procesamiento y desecho de las muestras biológicas, de acuerdo con la NOM-051-SCT2/2011.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la plataforma de <http://opdeih.wix.com/snfmuaq> se han registrado 66 sujetos. La edad de los sujetos osciló entre los 18 y 30 años residentes del estado de Querétaro. De estos, solamente 19 fueron encontrados con TDM, de acuerdo a la escala de Beck. El resto de sujetos con TDM (16) fueron captados independientemente de la plataforma, En el caso de los controles, se logró captar a 43 sujetos, cuyos resultados se muestran a continuación. En la **Tabla 5** se muestra la distribución de los niveles de severidad encontrados en los participantes. La prevalencia de síntomas depresivos en los participantes fue de 29.3%, lo cual supera la prevalencia reportada en población mexicana en el año 2006, que fue de 12%. La mayor parte de los sujetos experimentaron síntomas leves de depresión.

TABLA 5. Descripción de diagnóstico presuntivo de TDM en los sujetos evaluados en la plataforma en línea.

Trastorno	Nivel de severidad (puntaje en la escala de Beck)			
	Normal (0-13)	Leve (14-21)	Moderado (22-26)	Grave (27-62)
Depresión n (prevalencia)	46 (70.7%)	13 (20.3%)	1(1.5%)	5 (7.8%)

La severidad de la depresión está basada según la Escala de Depresión de Beck, aprobada para población mexicana. Estas escalas fueron contestadas por 64 participantes.

Encontramos una relación 1:3 correspondiente al género en el grupo con TDM, mientras que en el grupo control fue lo contrario (2:1) (Tabla 6). Lo anterior concuerda con lo reportado en la literatura, donde las mujeres son más propensas que los hombres (Otte, 2016). Además es de apreciar que la media del puntaje en Beck y Hamilton se encuentra dentro del rancho de severidad grave para ambas escalas. El grupo control por otro lado presentan ausencia de síntomas depresivos. La desviación estándar (SD) obtenida con la prueba de Beck es más prologada que aquella obtenida con la prueba de Hamilton. Esto podría deberse a la modalidad de las escalas, ya que la prueba de Beck es auto-aplicable y los sujetos tienen a sobre o infra valorar sus síntomas con lo que corresponde al grupo con TDM. Mientras que en la prueba de Hamilton la dispersión de los puntajes podría

disminuir debido a que se realiza una entrevista en la que el entrevistador evalúa y otorga puntaje a cada ítem según la respuesta y expresión del sujeto. (**Tabla 6**).

TABLA 6. Descripción general de todos los sujetos con TDM y controles.

Variable	control	TDM	<i>p</i>	Valores de referencia de escalas
Edad (años)	31.67 ±9.21	28.21 ±8.12	0.1	NA
Género (M:F)	29:16	17:43	NA	NA
IMC (Kg/m²)	26.8 ±4.67	23.74 ±6.6	0.001	NA
TA Sistólica (mmHg)	115.8 ±10.36	103.3 ±13.40	0.0001	NA
TA Diastólica (mmHg)	75.35 ±7.63	71.71 ±10.87	0.1	NA
Beck	5.95 ±4.03	48.03 ±16.11	0.0001	>12
Hamilton	NA	31.14 ±5.59	NA	>8

La n corresponde a 35 sujetos con TDM y 43 sujetos control. IMC, índice de masa corporal, TA, tensión arterial; Beck, escala de depresión de Beck, Hamilton, escala de depresión de Hamilton; NA, no aplica. Para los datos se muestran la media ± la desviación estándar. Los datos paramétricos se compararon con una *t* de student y los no paramétricos con la U de Mann-Whitney y se consideró una significancia estadística con una $p < 0.05^*$.

Respecto a las evaluaciones bioquímicas, en la **Tabla 7** se muestran los resultados obtenidos. En el grupo con TDM las medias de la mayoría de las variables estudiadas se encuentran dentro de los rangos normales, siendo glucosa. Mientras que variables como: las lipoproteínas de alta densidad (HDL), se encuentran por debajo de los valores de referencia (87.5% de los pacientes), y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (62.2% de los pacientes). Por lo que un alto porcentaje de pacientes con TDM presentan hiperlipidemia, sin embargo las concentraciones de colesterol total y triglicéridos (Tg) se encontraron dentro de los valores de referencia, comparados con los controles.

TABLA 7. Datos bioquímicos de los pacientes con TDM y controles.

Variable	Control (mg/dL)	TDM (mg/dL)	Valores de referencia (mg/dL)	p
Glucosa	90.57 ±5.87	91.94.19 ±10.42	70-105	0.9
Urea	30.74 ±6.82	26.6 ±4.63	20-40	0.002
Creatinina	1.0 ±0.17	0.93 ±0.16	0.5-1.4	0.11
Col. Total	191.1 ±39.27	186.0 ±36.13	<240	0.55
Col. HDL	47.86 ±9.55	51.07 ±15.44	>40	0.26
Col. LDL	110.1 ±26.98	116.6 ±33.78	<130	0.34
Triglicéridos	144.4 ±95.66	119.5 ±59.19	45-179	0.39

La n corresponde a 35 sujetos con TDM y 43 sujetos control. Col, colesterol; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL lipoproteínas de baja densidad. Para los datos se muestran la media ± la desviación estándar. Los datos paramétricos se compararon con una *t* de student y los no paramétricos con la U de Mann-Whitney y se consideró una significancia estadística con una $p < 0.05^*$.

En la **Figura 4** mostramos una comparación entre los niveles séricos de fT4 y TSH de cada uno de los grupos de estudio. Respecto a las concentraciones de TSH, la media del grupo control fue de 1.68 μ IU/mL y la media del grupo con TDM fue de 1.16 μ IU/mL y el en análisis, entre estos dos parámetros, se encontró una diferencia significativa ($p= 0.0004$). Esto concuerda con lo reportado previamente, los síntomas depresivos son más severos con concentraciones bajas normales de TSH (Joffe y Leitt, 2008). En lo que respecta a los niveles de fT4, se observó una diferencia significativa ($p= 0.0001$) entre la media del grupo control y el grupo caso (1.52 ng/dL y 0.98 ng/dL, respectivamente).

Nuestra evidencia muestra que en los pacientes con TDM experimentan una disminución de los niveles de T4 circulante, y en consecuencia es probable que en SCN también sea el caso. Esto propicia a una deficiente función de las HT en el cerebro, teniendo en cuenta que el 80% de T3 (hormona activa) en SNC es producto de la desyodación de T4 (Visser and Peeters, 2017). Correspondiente a lo reportado en la literatura donde los niveles de fT4 se han relacionado positivamente con la severidad del TDM, pero no compararon las concentraciones de esta hormona en sujetos sanos (Maese *et al.*, 1993; Berent *et al.*, 2014). Esto claramente sugiere que los sujetos con TDM presentan una alteración del eje HHT en ambos niveles.

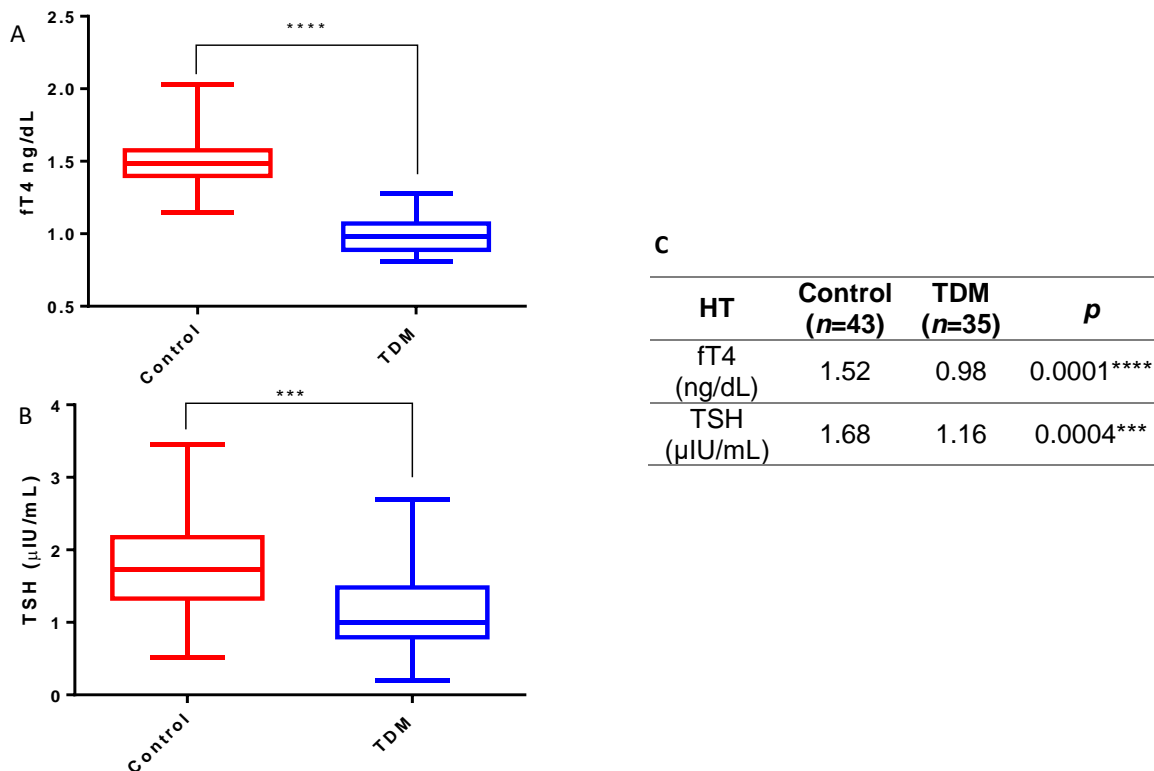


Figura 4. Comparación de las concentraciones de fT4 (panel A) y TSH (panel B) entre el grupo control y el grupo TDM. Tabla de análisis de las gráficas (panel C). Los datos se analizaron mediante una prueba U de Mann-Whitney. ***, diferencia significativa menor a $p=0.001$.

En la **Figura 5** se observa la correlación de los niveles de fT4 vs. TSH en ambos grupos de estudio. En **panel A** el grupo control muestra una “ r ” positiva y una “ p ” significativa de ambas variables ($p= 0.0003$). Esto muestra el comportamiento esperado de retroalimentación negativa que en condiciones fisiológicas regula al eje HHT. Por el contrario los pacientes con TDM, no se determinó una correlación significativa ($p= 0.1061$). Esto sugiere que este grupo presenta una alteración en el proceso de retroalimentación del eje HHT. Esto concuerda con el eje HHA, donde también se ha reportado una alteración en el proceso de retroalimentación. Individuos con TDM han mostrados altos niveles de cortisol, a su vez, la concentración de cortisol está directamente relacionada con la severidad de la depresión (Schatzberg, 2015).

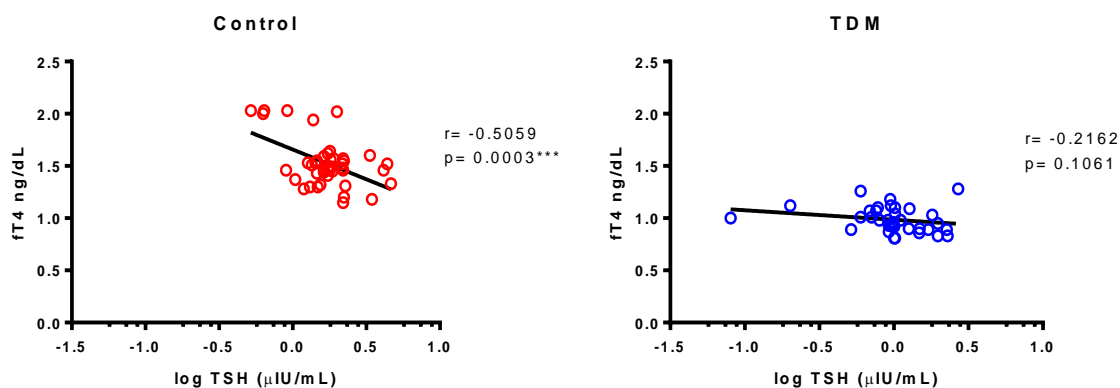


Figura 5. Correlación entre el log de TSH y la concentración sérica de fT4 en sujetos del grupo control (n=43) y en pacientes con TDM (n= 35; panel A y panel B, respectivamente). Un valor de $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo. Se realizó una correlación de Pearson.

En la **Figura 6** no se observó ningún valor significativo entre la severidad de la depresión y las concentraciones sericas de colsterol, glucosa, Tg y creatinina de los pacientes con TDM. Los resultados sugieren que a nivel metabólico de lípidos y glucosa no sufren de una desregulación en cuanto a nivel de severidad del TDM. Por lo que parece que la alteración en el eje HHT no esta afectando el metabolismo en estos individuos. Aunque, según la información que se conoce, la principal función de las HT es la regulación metabólica (Mullur *et al*, 2014; Gardner y Shoback, 2012). Esto podría explicarse, como mencionamos anteriormente, los pacientes no presentan ningún tipo de regulación tiroidea (hipotiroidismo e hipertiroidismo). Es por esta razón que deducimos que la alteración presente en el eje no afecta la concentración de estos parámetros con respecto a la severidad del TDM.

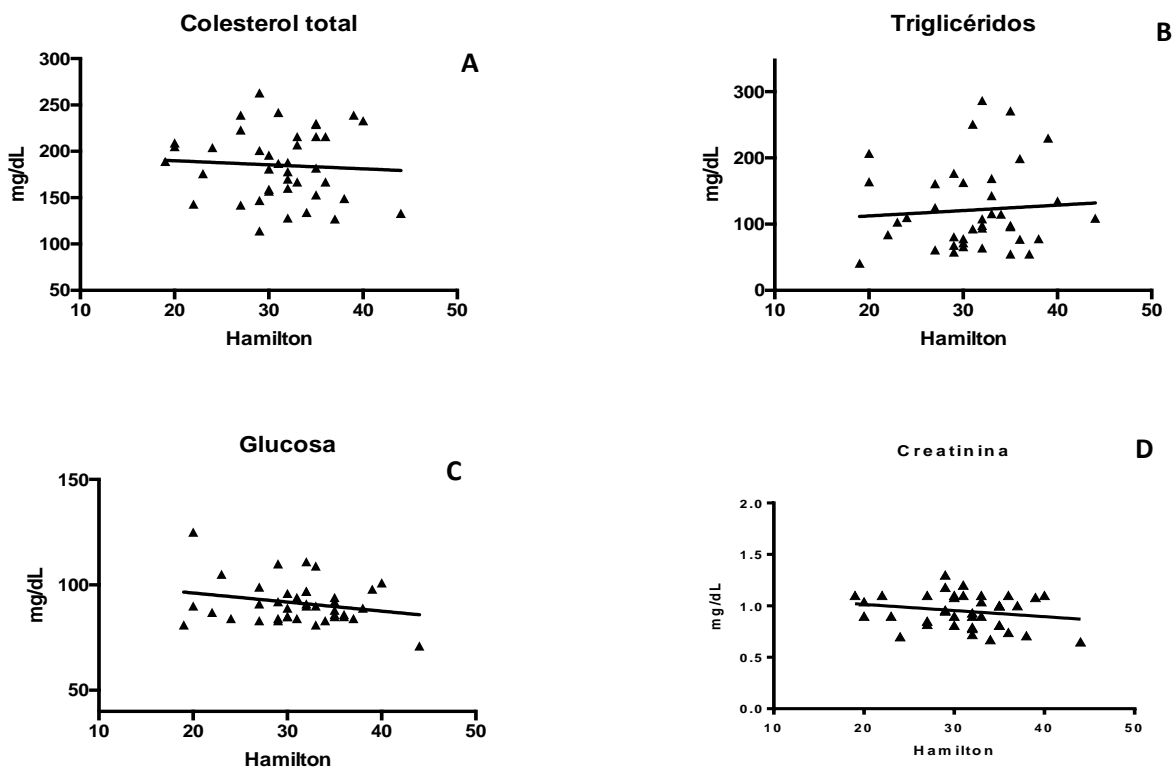


Figura 6. Correlación entre los puntajes de en la escala de Hamilton de los pacientes con TDM (n= 35) y los niveles de Col. total, Tg, Glucosa y Creatinina. Un valor de $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo. Se realizó una correlación de Pearson para las tres gráficas y se encontró para: (A) un valor de $r = -0.0642$ y $p = 0.3$; (B) un valor de $r = 0.0729$ y $p = 0.3$; (C) un valor de $r = -0.0236$ y $p = 0.07$; (D) un valor de $r = -0.2012$ y $p = 0.1$.

Tabla 8. Presencia de los SNP y su genotipo en el grupo con TDM.

SNP	HAA	HET	HAR
rs225014	11	9	15
rs10770704	13	16	6
rs10444412	6	12	17

Presencia de cada SNP en los 35 sujetos con TDM. HAA, *Wild Type*; HET, heterocigoto; HAR, homocigoto.

En la **Tabla 8** se muestran los resultados de la genotipificación del grupo TDM, los cuales fueron clasificados de acuerdo a su genotipo: HAA, HET y HAR. En nuestra población todos los sujetos presentaron al menos un SNP ya sea como heterocigotos (HET) para un SNP en un alelo y/o homocigotos (HAR) para los dos alelos. Solo 7 de los pacientes mostraron un solo SNP en diferente genotipo, 15 de ellos amplificaron para 2 SNP y en 13 de los pacientes se determinaron 3 los SNP en su genoma.

La influencia de los tres SNP, con sus respectivos genotipos, en contra de diferentes parámetros analizados en el grupo TDM se aprecia en las gráficas siguientes. En análisis fue por cada polimorfismo individualmente y al final por la comorbilidad de dos o más SNP (diplotipos).

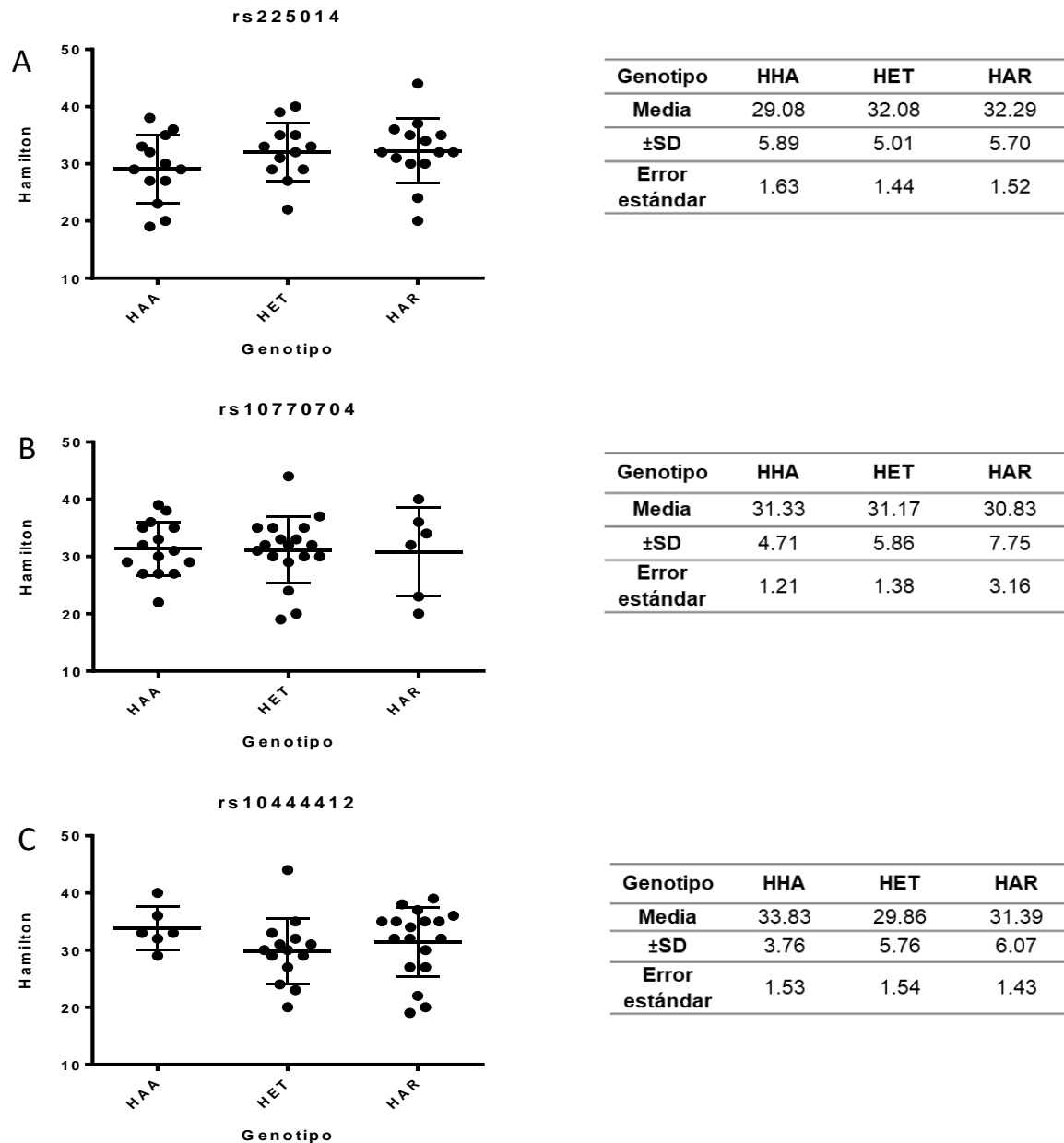


Figura 7. Nivel de severidad del TDM (n= 35) en base la escala de depresión de Hamilton y el genotipo de cada SNP. SD, desviación estándar, HHA, *Wild Type*, HET, heterocigoto, HAR, homocigoto. Análisis de Kruskal-Wallis test, ANOVA. *, $p < 0.05$. (A) $p = 0.2$; (B) $p = 0.9$; (C) $p = 0.1$.

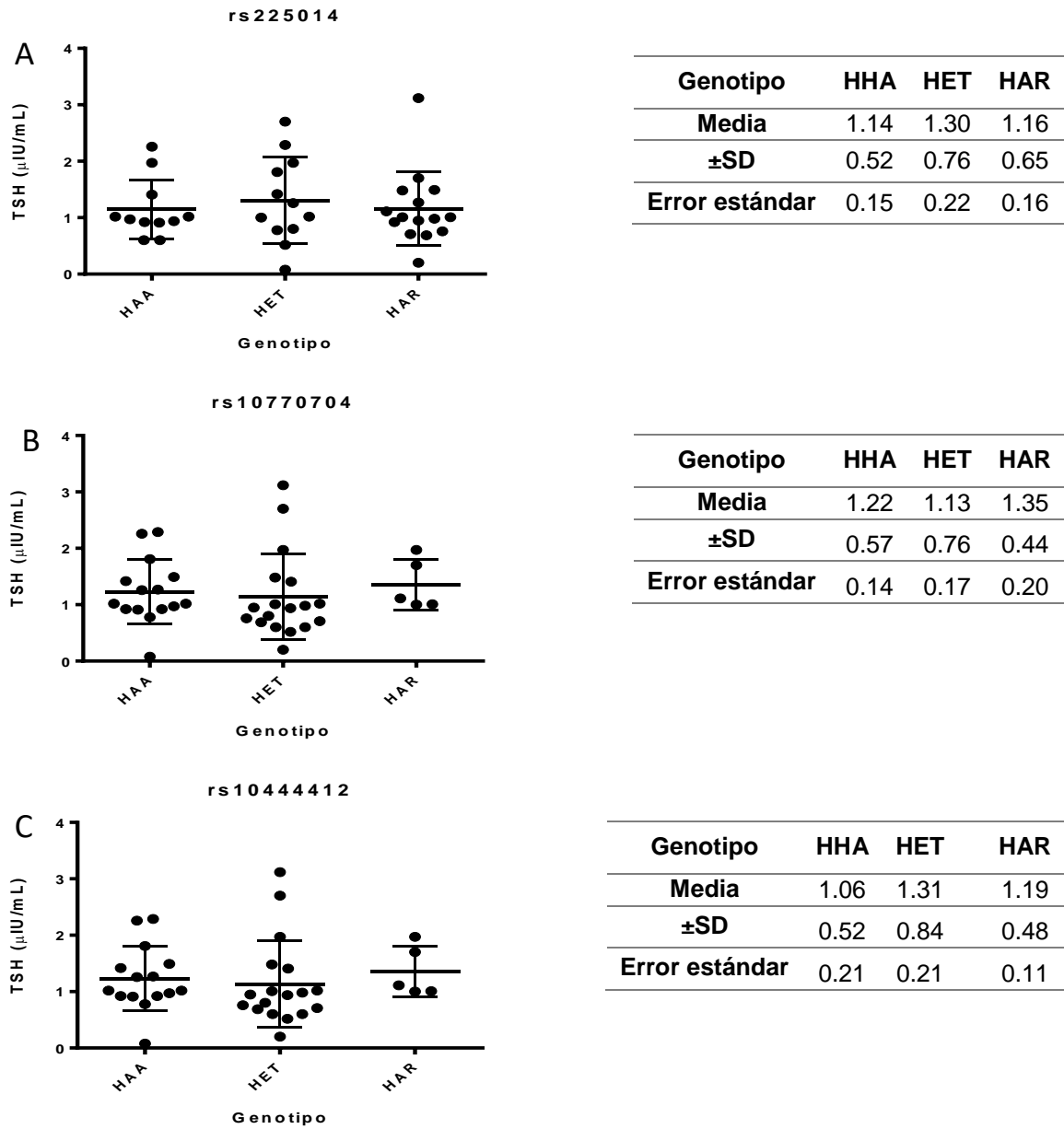
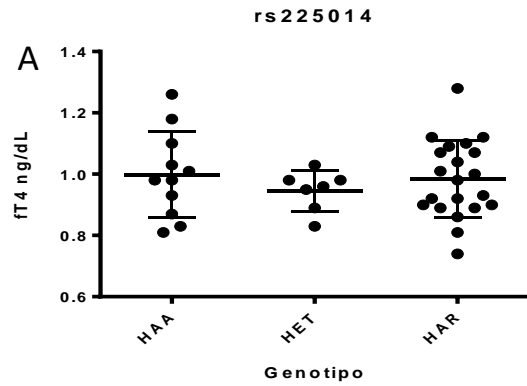
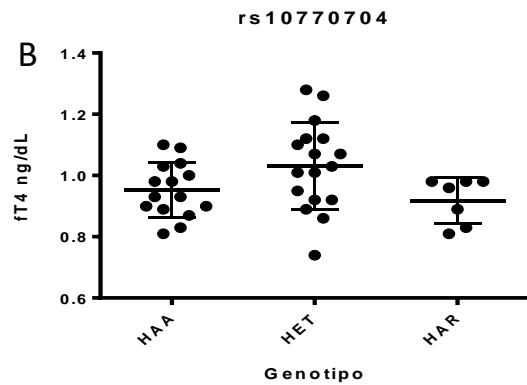


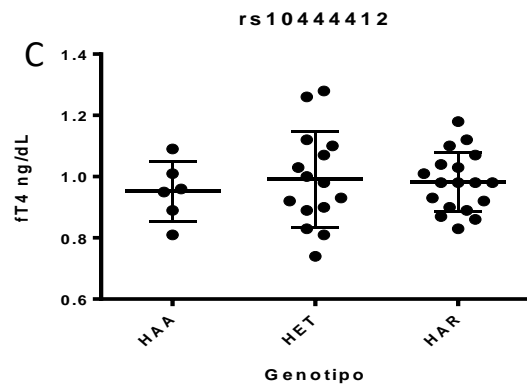
Figura 8. Influencia de los SNP en las concentraciones de TSH en cada genotipo SNP en el grupo TDM (n= 35). SD, desviación estándar, HHA, *Wild Type*, HET, heterocigoto, HAR, homocigoto. Análisis de Kruskal-Wallis test, ANOVA. *, $p= 0.05$. (A) $p= 0.8$; (B) $p= 0.2$; (C) $p= 0.8$.



Genotipo	HHA	HET	HAR
Media	0.99	0.94	0.98
±SD	0.14	0.06	0.12
Error estándar	0.04	0.02	0.02



Genotipo	HHA	HET	HAR
Media	0.95	1.03	0.91
±SD	0.08	0.14	0.07
Error estándar	0.02	0.03	0.02



Genotipo	HHA	HET	HAR
Media	0.95	0.99	0.98
±SD	0.09	0.15	0.09
Error estándar	0.03	0.04	0.02

Figura 9. Influencia de los SNP en las concentraciones de fT4 en cada genotipo SNP en el grupo TDM (n= 35). SD, desviación estándar, HHA, *Wild Type*, HET, heterocigoto, HAR, homocigoto. Análisis de Kruskal-Wallis test, ANOVA. *, $p= 0.05$. (A) $p= 0.7$; (B) $p= 0.06$; (C) $p= 0.8$.

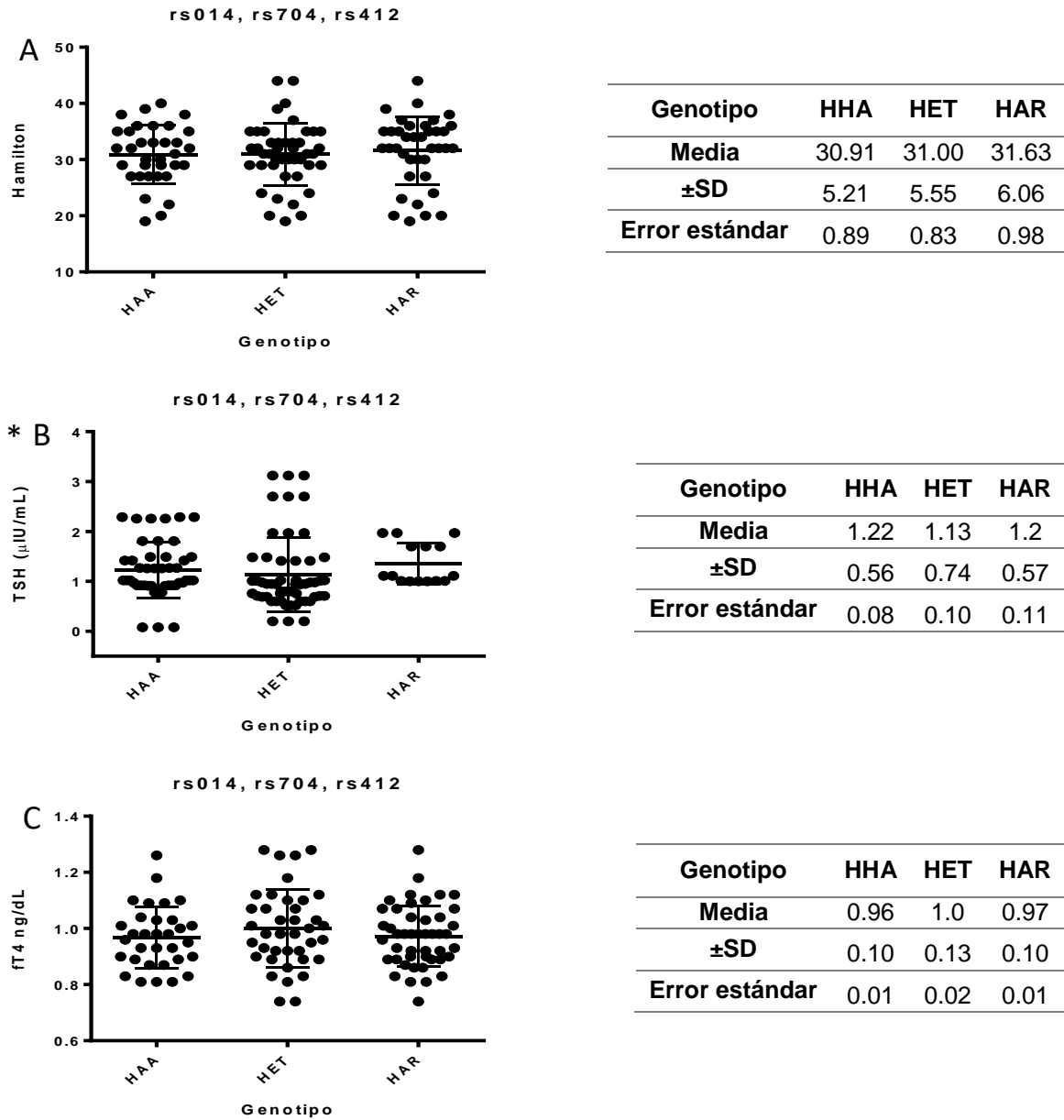


Figura 10. Relación de los diplotipos con la severidad del TDM y las concentraciones de las HT (n= 35). SD, desviación estándar, HHA, *Wild Type*, HET, heterocigoto, HAR, homocigoto. Análisis de Kruskal-Wallis test, ANOVA. *, $p= 0.05$. (A) $p= 0.4$; (B) $p= 0.04$; (C) $p= 0.5$.

Se realizaron análisis de Kruskal-Wallis ANOVA para determinar la influencia de la presencia de los tres SNP contra diferentes parámetros en los pacientes con TDM (**Figura 7** a la **Figura 10**). En la **Figura 7** se muestra el efecto del nivel de severidad de TDM con la presencia de cada SNP y los puntajes de la escala de depresión de Hamilton. No se encontró ninguna diferencia entre todos los genotipos.

Sin embargo, en lo que corresponde al polimorfismo rs225014 los valores de las medias en cada genotipo se correlacionaron positivamente. Los pacientes HAR presentaron una mayor severidad (32.29) en comparación con los sujetos *Wild Type* (HAA) y HET (29.08 y 32.08, respectivamente). Lo cual sugiere que el genotipo HAR está interviniendo en la gravedad del TDM en estos pacientes.

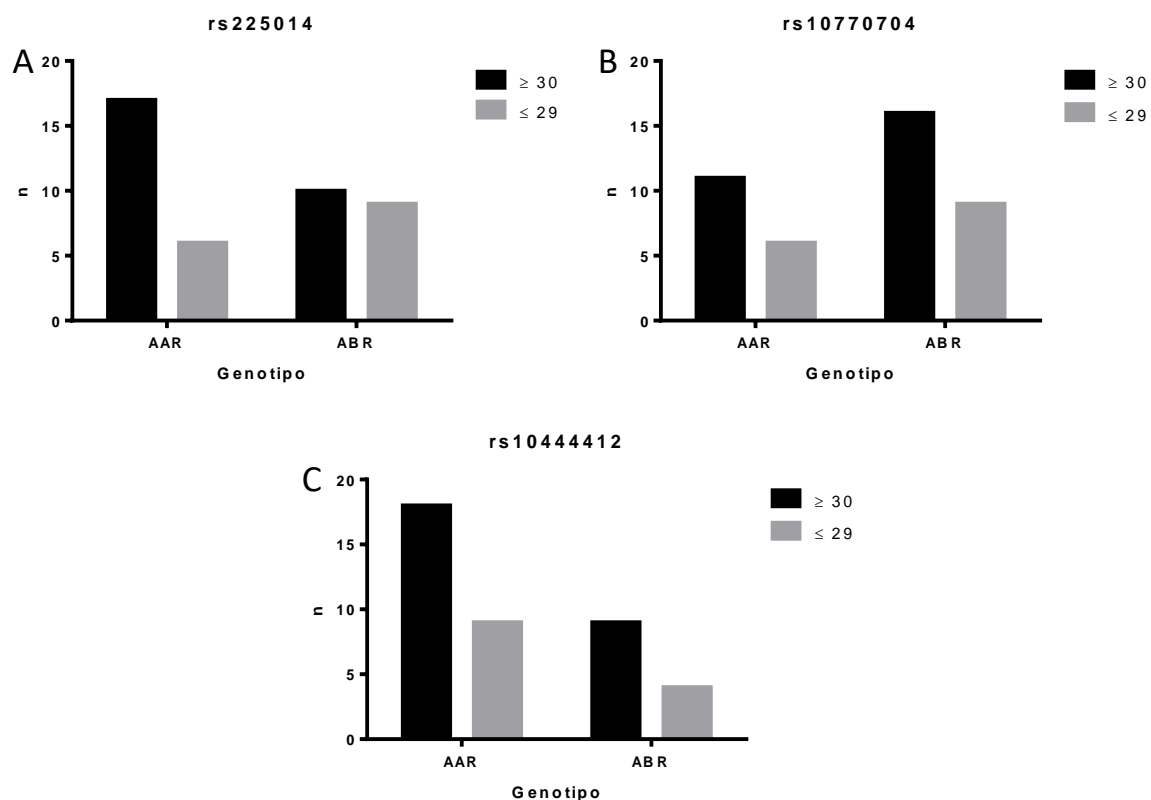
En la **Figura 8**, los diferentes genotipos se compararon con los niveles séricos de TSH. No se observó ninguna diferencia. Pero en el SNP rs10770704 los valores de la media en HAR presento una mayor concentración de TSH (1.35 ng/dL) con respecto al HHA (1.22 ng/dL) y al HET (1.13 ng/dL). Por otra parte, en el polimorfismo rs10444412 se observa, de manera similar al anterior, como la presencia de dicha alteración genética corresponde a una concentración de TSH alta normal en comparación con quienes no presentaron el SNP (HHA, 1.06 μ IU/mL; HET, 1.31 μ IU/mL HAR, 1.19 μ IU/MI). Esto podría propiciar una disminución de los niveles de HT en estos pacientes provocando que sean más propensos a presentar TDM y correspondiente a la literatura presentar una depresión más severa (Bauer *et al.*, 2009).

En lo respecta a la **Figura 9**. Las concentraciones de fT4 no variaron en ninguno de los genotipos. Esto es tal vez debido a que los sujetos son eutiroideos y los niveles de TSH no influyen en gran medida en las síntesis y excreción de T4 por parte de los tirocitos.

En la **Figura 10** se realizó el análisis para los sujetos con TDM por diplotipos. En los tres paneles se compararon los tres SNP y los diferentes genotipos en conjunto vs puntaje de Hamilton (**panel A**), niveles de TSH (**panel B**) y niveles de fT4 (**panel C**). En cuanto a los niveles de severidad y los niveles de fT4 no se determinó una diferencia. Sin embargo, en lo que respecta a los niveles de TSH (**panel B**) se aprecia una diferencia significativa entre los tres genotipos ($p= 0.04$). Este dato nos sugiere que los pacientes con TDM y en la presencia de un mayor número de SNP en genes que codifiquen para D2 y OTP1C1 son propensos a manejar niveles cercanos al límite inferior de los rangos normales de TSH. Esto parece ser contradictorio con los datos de la **Figura 8** y lo reportado en la literatura.

Sin embargo, esto corresponde con los resultados de Joffe y Levitt (2008), los cuales reportaron que pacientes con niveles bajos dentro del rango normal experimentaban una depresión más severa y más problemas psiquiátricos como ansiedad y tendencias suicidas (Joffe y Leitt, 2008). Galecka y col. observaron un papel protector de HAR para rs225014 en pacientes polacos con TDM recurrente (Galecka *et al.*, 2015). Estos hallazgos aumentan la discusión sobre la influencia del hipertiroidismo con el TDM.

Figura 11. Graficas de contingencia entre la severidad y el genotipo en cada SNP en el grupo TDM (n= 35). Se realizó un análisis exacta de Fisher`s. AAR, alelo de alto riesgo; ABR, alelo de



bajo riesgo. *, $p= 0.05$, OR, Odds ratio. (A) $p= 0.13$ y OR= 2.5; (B) $p=$ indefinido y OR= 1.03; (C) $p= 0.5$ y OR= 0.8.

En los que corresponde a **Figura 11** se analizó el riesgo de los pacientes de experimentar una depresión severa en la presencia del alelo de bajo y alto riesgo (AAR y ABR, respectivamente). En base a las medias de la figura **Figura 8** se tomó como punto de corte un puntaje de 30. Así que, se cuantificaron los pacientes que están por debajo de éste puntaje e iguales o superiores a 30. Los resultados en los

resultados de los tres análisis de los SNP no fueron significativos. Demostrando que el riesgo de que se presenten dichos SNP influyan en la severidad del TDM. Esto no tiene correspondencia con el trabajo de Panicher y col. (2009) en el que si reportaron que los pacientes con el AAR en el SNP rs2250014 se correlaciono con la severidad de la depresión e insatisfacción de los pacientes (Panicker *et al.*, 2009)

La influencia de las HT sobre el SNC ya se ha descrito desde ya hace más de un siglo. Ya sea en lo que respecta al desarrollo neuronal en las etapas embrionarias y neonatales, o en el funcionamiento en tejido adulto. Pero, a pesar de esta evidencia, aún existe una gran controversia con respecto a las alteraciones del estado de ánimo que puede provocar las desregulaciones en las concentraciones séricas de las HT. Trabajos como los de Copper-Kazas y col. (2007 y 2009) y Panicker y col. (2009) refuerzan el uso de las HT como coadyuvantes en el tratamiento contra el TDM, o ya sea en la presencia de diferentes SNP en los genes de *DIO1* y *DIO2*, respectivamente. Mientras que el trabajo de Garlow y col. (2012) no arrojo resultados favorables que apoyen esta teoría.

En los que respecta a los SNP en el gen de *OATP1C1* (rs10770704 y rs10444412) no se han analizado hasta el día hoy con respecto a la severidad de la depresión. Por lo que los resultados obtenidos son de gran relevancia. Sin embargo, no se encontró una relación directa de dichos SNP con la presencia del TDM. Lo que podría sugerir que la presencia de estos SNP no están asociados con el TDM. Esto contrasta con los resultados de van der Deure y col. (2008), donde se relacionaron estos SNP con síntomas de fatiga y depresión en pacientes con hipotiroidismo autoinmune (van der Deure *et al.*, 2008).

CONCLUSIONES

Todos los sujetos incluidos en el presente estudio presentaron niveles normales de TSH y fT4. Sin embargo, a pesar de esto los pacientes con TMD presentaron niveles menores de fT4 y TSH; además de una pérdida en la correlación TSH vs. fT4.

Los niveles séricos de fT4 y TSH no se asociaron con la presencia de los SNP en los pacientes con TDM.

Sin embargo, los pacientes con TDM presentaron niveles bajos normales de TSH y la presencia de los SNP como diplotipos.

La severidad de la depresión no se asoció con la presencia de los SNP estudiados. Además, de no tener relación con los niveles de glucosa, triglicéridos y colesterol total con la severidad del TDM.

BIBLIOGRAFÍA

- Albert PR, Benkelfat C, Descarries L. 2012. The neurobiology of depression-revisiting the serotonin hypothesis. I. Cellular and molecular mechanisms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 367: 2378-81.
- Armour-M C. *et al.* 2015. Further Insights into the Allan-Herndon- Dudley Syndrome: Clinical and Functional Characterization of a Novel MCT8 Mutation. *PLOS ONE* 10: 0139343.
- Bárez-López S, Bosch-García D, Gómez-Andrés D, Pulido-Valdeolivas I, Montero-Pedrazuela A, *et al.* (2014) Abnormal Motor Phenotype at Adult Stages in Mice Lacking Type 2 Deiodinase. *PLoS ONE.* 9: e103857.
- Bauer M, Silverman DH, Schlagenhauf F, London ED, Geist CL, *et al.* 2009. Brain glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study before and after thyroid hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 94: 2922-9.
- Boschloo L, Schoevers RA, Beekman AT, Smit JH, van Hemert AM, Penninx BW. 2014. The four-year course of major depressive disorder: the role of staging and risk factor determination. *Psychother Psychosom.* 83: 279-88.
- Brent AG. 2012. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 122: 3035-3043.
- Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, *et al.* 2011. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 26: 9-90.
- Bunevicius R. y Prange AJ Jr. 2010. Thyroid disease and mental disorders: cause and effect or only comorbidity? *Curr Opin Psuchiatry.* 23: 363-8.
- Chan S y Kilby MD. 2000. Thyroid hormone and central nervous system development. *J Endocrinol.* 165: 1-8.
- CONVERGE consortium. 2015. Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature.* 523:588-91.
- Cooper-Kazaz R¹, Apter JT, Cohen R, Karagichev L, Muhammed-Moussa S, Grupper D, Drori T, Newman ME, Sackeim HA, Glaser B, Lerer B. 2007. Combined treatment with sertraline and liothyronine in major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 64: 679-88.
- Dayan C. y Panicker V. 2009. Novel insights into thyroid hormones from the study of common genetic variation. *Nat Rev Endocrinol.* 5: 211-218.
- del Carmen Lara-Muñoz, M., Robles-García, R., Orozco, R., Real, T., Chisholm, D., *et al.* 2010. Estudio de costo-efectividad del tratamiento de la depresión en México. *Salud Mental.* 33: 301-308.
- Duarte-Tagles H, Salinas-Rodríguez A, Idrovo ÁJ, Búrquez A, Corral-Verdugo V. 2015. Biodiversity and depressive symptoms in Mexican adults: Exploration of beneficial environmental effects. *Biomedica.* 35: 46-57.
- Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJL *et al.* 2013. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Plos medicine.* 10: e1001547.

- Galecka E, Talarowska M, Orzechowska A, Górski P, Bieńkiewicz M, Szemraj J. 2015. Association of the DIO2 gene single nucleotide polymorphisms with recurrent depressive disorder. *Acta Biochim Pol.* 62: 297-302.
- Galton V.A., Wood E.T., St Germain E.A., Withrow C.A., Aldrich G., St Germain G.M., Clark A.S. y St Germain D.L. 2007. Thyroid hormone homeostasis and action in the type 2 deiodinase-deficient rodent brain during development. *Endocrinology.* 148: 3080-3038.
- Gardner-G. D. y Shoback D. 2012. *Endocrinología básica y clínica.* Mc Grow Hill 9ª Edición.. pp: 164-168, 181-182.
- Geschwind DH, Flint J. 2015. Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science.* 349:1489-94.
- Hage M.P y Azar S.T. 2012. The link between thyroid function and depression. *J Thyroid Res.* 1-8.
- Hershman JM. 1974. Clinical application of thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med.* 290: 886–890.
- Jackson I.M. 1998. The thyroid axis and depression. *Thyroid.* 951-956.
- Joffe R.T. 2006. Is the thyroid still important in major depression? *J Psychiatry Neurosci* 31:367-368.
- Kessler R. 2012. The Cost of Depression. NIH-PA Author Manuscript. 35: 1-14.
- Kohrle J. 2000. Thyroid hormone metabolism and action in the brain and pituitary. *Acta Med.* 27: 1-7.
- Li M, D'Arcy C, Meng X. 2016. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychol Med.* 46: 717-30.
- Lwanga & Lemeshow. 1991. *Sample size determination in health studies. A practical manual.* Geneva: WHO.
- Mayerl S, Müller J, Bauer R, Richert S, Kassmann CM, Darras VM, Buder K, Boelen A, Visser TJ, Heuer H. 2014. Transporters MCT8 and OATP1C1 maintain murine brain thyroid hormone homeostasis. *J Clin Invest.* 124: 1987-99.
- Mullur R, Liu Y, Brent GA. 2014. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 94: 355–382.
- Muñoz, M. D. C. L., Medina-Mora, M. E., Borges, G., & Zambrano, J. 2007. Social cost of mental disorders: Disability and work days lost. Results from the Mexican survey of psychiatric epidemiology. *Salud Mental.* 30: 4-11.
- Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, Mohr DC, Schatzberg AF. 2016. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2: 16065.
- Panicker V., Saravanan P., Vaidya B., Evans J., Hattersley A.T., Fraylin T.M. y Dayan C.M. 2009. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 94: 1623-1629.

- Penninx BW, Nolen WA, Lamers F, Zitman FG, Smit JH, Spinhoven P, *et al.* 2011. Two-year course of depressive and anxiety disorders: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Affect Disord.* 133: 76-85.
- Pichot P. 1995. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales cuarta edición (DSM-IV). MASSON, S.A. pp. 323,327 y 345.
- Richardson J., Roshen C. Wijayagunaratne, Damian G. D'Souza, Veerle M. Darras and Stijn L. J. Van Herck. Transport of thyroid hormones via the choroid plexus into the brain: the roles of transthyretin and thyroid hormone transmembrane transporters. *Front Neurosci.* 9: Article 66.
- Roef G.L., Rietzschel E.R., De Meyer T., Bekaert S., De Buyzere M.L., Van daele C., Teye K., Kaufman J.M. y Taes Y.E. 2013. Associations between single nucleotide polymorphisms in thyroid hormone transporter genes (MCT8, MCT10 and OATP1C1) and circulating thyroid hormones. *Clin Chim Acta.* 425: 227-232.
- Schatzberg AF. 2015. Anna-Monika Award Lecture, DGPPN Kongress, 2013: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in the pathogenesis of psychotic major depression. *World J Biol Psychiatry.* 16:2-11.
- Schweizer U. y Köhrle J. 2013. Function of thyroid hormone transporters in the central nervous system. *Biochim Biophys Acta.* 1830: 3965-73.
- Slone LB, Norris FH, Murphy AD, Baker CK, Perilla JL, Diaz D, Rodriguez FG, Gutiérrez Rodríguez Jde J. 2006. Epidemiology of major depression in four cities in Mexico. *Depress Anxiety.* 23: 158-67.
- Solís-S J.C., Orozco A., García-Gutiérrez C., Robles-Osorio L. y Valverde-R C. 2011. Bioactividad de las hormonas tiroideas. Importancia clínica de los transportadores de membrana, de las desyodasas y de los receptores nucleares. *Rev Invest Clin.* 63: 287-308.
- Sullivan G.M., Hatterer J.A., Herbert J., Chen X., Roose S.P., Attia E., Mann J., Marangell L.B., Goetz R.R y Gorman J.M. 1999. Low levels of transthyretin in the CSF of depressed patients. *Am J Psychiatry.* 156: 710-715.
- van der Deure WM, Appelhof BC, Peeters RP, Wiersinga WM, Wekking EM, Huyser J, *et al.* 2008. Polymorphisms in the brain-specific thyroid hormone transporter OATP1C1 are associated with fatigue and depression in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 69:804-11.
- van der Deure WM, Peeters RP y Visser TJ. 2010. Molecular aspects of thyroid hormone transporters, including MCT8, MCT10, and OATPs, and the effects of genetic variation in these transporters. *J Mol Endocrinol.* 44: 1-11.
- Visser TJ, Peeters RP. 2000. Metabolism of Thyroid Hormone. En: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, *et al.* (Edts). *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com.
- Visser W.E., Friesema E.C. y Visser T.J. 2011. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Mol Endocrinol.* 25: 1-14.
- Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, *et al.* 2013. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and

injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 22: 743-800.

Wirth E.K., Schweizer U. y Köhrle J. 2014. Transport of thyroid hormone in brain. *Front Endocrinol*. 98: 1-7.

Wong ML, Licinio J. 2001. Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neurosci*. 2:343-51.

World Health Organization. 2017. Depression. Geneva: World Health Organization.

Xu WX, Liu SZ, Wu D, Qiao GF y Yan J. 2015. Sumoylation of the Tumor Suppressor Promyelocytic Leukemia Protein Regulates Arsenic Trioxide-Induced Collagen Synthesis in Osteoblasts. *Cell Physiol Biochem*. 37: 1581-91.

LISTA DE ANEXOS:

1. **ANEXO 1.** Criterios para el episodio depresivo mayor (tomado del DSM-IV).
2. **ANEXO 2.** Carta de consentimiento informado.
3. **ANEXO 3.** Cartas de envío a seguimiento para los posibles pacientes.

ANEXO 1. Criterios para el episodio depresivo mayor (tomado del DSM-IV).

A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de la capacidad para el placer. **Nota:** No incluir los síntomas que son claramente debidos a enfermedad médica o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.

- (1) estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (p. ej., se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (p. ej., llanto). **Nota:** En los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable
- (2) disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás)
- (3) pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p. ej., un cambio de más del 5 % del peso corporal en 1 mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día. **Nota:** En niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables
- (4) insomnio o hipersomnia casi cada día
- (5) agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido)
- (6) fatiga o pérdida de energía casi cada día
- (7) sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo)

- (8) disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena)
 - (9) pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse
- B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto (v. pág. 341).
- C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo).
- E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (p. ej., después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

Criterios para el diagnóstico de F32.x Trastorno depresivo mayor, episodio único [296.2x]

- A. Presencia de un único episodio depresivo mayor (v. pág. 333).
- B. El episodio depresivo mayor no se explica mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no está superpuesto a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.
- C. Nunca se ha producido un episodio maníaco (v. pág. 338), un episodio mixto (v. pág. 341) o un episodio hipomaníaco (v. pág. 344). **Nota:** Esta exclusión no es aplicable si todos los episodios similares a la manía, a los episodios mixtos o a la hipomanía son inducidos por sustancias o por

tratamientos o si se deben a los efectos fisiológicos directos de una enfermedad médica.

Codificar el estado del episodio actual o más reciente (v. pág. 384 DSM-IV):

.0 Leve

.1 Moderado

.2 Grave sin síntomas psicóticos

.3 Grave con síntomas psicóticos

.4 En remisión parcial/en remisión total

.9 No especificado

Especificar (para el episodio actual o para el más reciente):

[Para CIE-9-MC **Especificaciones de gravedad/psicosis/remisión** (v. pág. 384)]

Crónico (v. pág. 390)

Con síntomas catatónicos (v. pág. 390)

Con síntomas melancólicos (v. pág. 391)

Con síntomas atípicos (v. pág. 392)

De inicio en el posparto (v. pág. 394)

Criterios para el diagnóstico de F33.x Trastorno depresivo mayor, recidivante [296.3x]

- A. Presencia de dos o más episodios depresivos mayores (v. pág. 333). **Nota:** Para ser considerados episodios separados tiene que haber un intervalo de al menos 2 meses seguidos en los que no se cumplan los criterios para un episodio depresivo mayor.
- B. Los episodios depresivos mayores no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.
- C. Nunca se ha producido un episodio maníaco (v. pág. 338), un episodio mixto (v. pág. 341) o un episodio hipomaníaco (v. pág. 344).

Nota: Esta exclusión no es aplicable si todos los episodios similares a la manía, a los episodios mixtos o a la hipomanía son inducidos por sustancias o por tratamientos, o si son debidos a los efectos fisiológicos directos de una enfermedad médica.

Codificar el estado del episodio actual o más reciente (v. pág. 384):

.0 Leve

.1 Moderado

.2 Grave sin síntomas psicóticos

.3 Grave con síntomas psicóticos

.4 En remisión parcial/en remisión total

.9 No especificado

Especificar (para el episodio actual o el más reciente):

[Para CIE-9-MC **Especificaciones de gravedad/psicosis/remisión** (v. pág. 384)

Crónico (v. pág. 390)

Con síntomas catatónicos (v. pág. 390)

Con síntomas melancólicos (v. pág. 391)

Con síntomas atípicos (v. pág. 392)

De inicio en el posparto (v. pág. 394)

Especificar:

Especificaciones de curso (con y sin recuperación interepisódica) (v. pág. 396)

Con patrón estacional (v. pág. 397)

ANEXO 2. Carta de consentimiento informado.



HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



Nombre del estudio:

“ASOCIACIÓN ENTRE TRASTORNO DE DEPRESIÓN MAYOR Y POLIMORFISMOS DE NUCLEÓTIPO SENCILLO EN LOS GENES RELACIONADOS CON EL TRANSPORTE DE LAS HORMONAS TIROIDEAS rs10770704 y rs10444412 (OATP1C1) Y CON SU ACTIVACIÓN rs225014 (DIO2)”

El objetivo del estudio es establecer la posible asociación entre la presencia de un componente genético asociado a la presencia de Depresión Mayor Recidivante o Crónica en pacientes adultos. **El responsable del proyecto es el Dr. en C. Juan Carlos Solís Sáinz** adscrito a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro con dirección en Calle Clavel no. 200 Col. Prados de la capilla, Querétaro, Qro. Teléfono (442)192-1200 Ext. 6240.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Su participación incluye una entrevista y la toma de una muestra sanguínea para análisis bioquímicos y genéticos con la finalidad de determinar la posible asociación de estos factores con la presencia de Depresión Mayor. Las muestras obtenidas serán utilizadas exclusivamente para investigación y para realizar este estudio, y en todo momento se cuidará de su confidencialidad. Se le pedirá su dirección postal, un número telefónico de contacto y de tenerse la dirección de un correo electrónico con el fin de localizarlo para darle información al respecto de sus resultados. Usted no debe participar en el estudio si planea mudarse a otra ciudad donde no será posible localizarlo.

Los exámenes practicados no tendrán costo alguno para usted, la información obtenida será confidencial. Los resultados serán utilizados únicamente para fines de investigación y le serán entregados por escrito para que usted pueda discutirlos con su médico. Su participación en el estudio no le limita a seguir tratamiento alguno. **La participación en este estudio es voluntaria.** Si usted rechaza

participar no tendrá implicaciones en la atención que usted recibe en el centro hospitalario donde usted acuda.

Los procedimientos a realizar no implican ningún riesgo para su salud (aplicación de cuestionarios y toma de muestra de sanguínea), exceptuado los relacionados a la venopunción, la cual será realizada por un profesional de la salud con probada experiencia en esta área.

Yo

(Escribir el nombre completo)

Declaro libre y voluntariamente que acepto que participar en el estudio titulado: “ASOCIACIÓN ENTRE TRASTORNO DE DEPRESIÓN MAYOR Y POLIMORFISMOS DE NUCLEÓTIDO SENCILLO EN LOS GENES RELACIONADOS CON EL TRANSPORTE DE LAS HORMONAS TIROIDEAS rs10770704 y rs10444412 (OATP1C1) Y CON SU ACTIVACIÓN rs225014 (DIO2)”

Es de mi conocimiento que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en el estudio. Sé que la información que yo proporcionaré será completamente confidencial para fines exclusivos de investigación. Los datos obtenidos serán manejados exclusivamente por los investigadores de este estudio en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro. Recibiré los resultados obtenidos por mi participación y podré retirarme del estudio con previo aviso a los investigadores, si así lo decido.

Nombre del
participante: _____

Nombre del
Investigador: _____

Firma del
investigador: _____

Testigo 1: Nombre: _____

Firma: _____

Testigo 2: Nombre _____

Firma: _____

Querétaro, Qro. a _____ del mes de _____ del
año 2016.

ANEXO 3. Cartas de envío a seguimiento para los posibles pacientes.



Fecha: XX-XX-2016

Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Departamento de Investigación Biomédica
Clínica del Sistema Nervioso

Asunto: notificación de resultados

Estimado (a) _____ se te informa que acorde a los resultados obtenidos en las escalas auto-aplicadas vía electrónica, estos sugieren que probablemente has, o estas experimentando síntomas regularmente asociados a: _____. Por esta razón se te invita de la manera más atenta a darle seguimiento oportuno y se sugiere valoración por un profesional en el área. Se te propone que se solicites una cita en el departamento de psicopedagogía de la Facultad de Medicina de la UAQ.

Atentamente,

Dr. en C. Julián Reyes López
Cédula DGP: 8567504

Dr. en C. Juan Carlos Solís Sáinz
Cédula DGP: 4568197

Q.F.B. Luis Arturo Jaime Martínez



Fecha: XX-XX-2016

Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Departamento de Investigación Biomédicas
Clínica del Sistema Nervioso

Asunto: notificación de resultados

Estimado (a) _____ se te informa que los resultados obtenidos en las escalas auto-aplicadas vía electrónica, se sugiere que actualmente no presenta ningún tipo sintomatología aparente.

Deseamos agradecer su participación en este estudio.

Atentamente,

Dr. en C. Julián Reyes López
Cédula DGP: 8567504

Dr. en C. Juan Carlos Solís Sáinz
Cédula DGP: 4568197

Q.F.B. Luis Arturo Jaime Martínez
Cédula DGP: en trámite