

**IMPLICACIÓN DEL POLIMORFISMO GENÉTICO DEL
TRANSPORTADOR DE SEROTONINA (5-HTT) EN LA
SUSCEPTIBILIDAD A LA DEPRESIÓN MAYOR**

DELIA BUSTAMANTE GARZÓN

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
GRUPOS DE INVESTIGACION NeURos, GeniURos
ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA
BOGOTÁ, 2013**

**IMPLICACIÓN DEL POLIMORFISMO GENÉTICO DEL TRANSPORTADOR
DE SEROTONINA (5-HTT) EN LA SUSCEPTIBILIDAD A LA DEPRESIÓN
MAYOR**

DELIA BUSTAMANTE GARZÓN

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA**

ISABEL PEREZ OLMOS

Médico Psiquiatra / Asesor Científico

MILCIADES IBAÑEZ

Epidemiólogo / Asesor Metodológico

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
GRUPOS DE INVESTIGACION NeURos, GeniURos
ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA
BOGOTÁ, 2013**

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

AGRADECIMIENTOS.

A los docentes de psiquiatría y genética de la Universidad del Rosario.

DEDICATORIA

A Vita, Fanny y Belia.

A mis pacientes por lo que me han permitido aprender.

Tabla de Contenido

1. Introducción	11
2. Planteamiento del problema.....	13
3. Justificación	15
4. Marco teórico	16
4.1. Depresión: definición de la enfermedad	16
4.2. Epidemiología, carga económica e impacto social	20
4.3. Curso y pronóstico de la enfermedad.....	21
4.4. La depresión es un trastorno heredable	24
4.5. El papel del gen del transportador de serotonina en la depresión	26
5. Objetivos.....	30
5.1. General	30
5.2. Específicos	30
6. Metodología	31
6.1. Tipo de estudio.....	31
6.2. Población de referencia y muestra	31
6.3. Variables de estudio	33
6.4. Hipótesis.....	33
6.5. Materiales y métodos	33
6.5.2. FASE II: Extracción de muestras de sangre.....	34
6.5.3. FASE III: Análisis genético	34
6.5.4 FASE IV: Sistematización de la información	36
6.5.5 FASE V: Análisis estadístico	36
6.5.6. FASE VI: Elaboración del informe final escrito.....	37
6.6. Control de sesgos	37
6.6.1. De selección	37
6.6.2. De clasificación.....	37
a. Del examinador	37
b. Del examinado	38
c. De la prueba	38
6.6.3. De Sistematización.....	38

6.7. Aspectos éticos.....	38
6.8. Conflictos de interés.....	38
6.9. Cronograma.....	39
6.10 Presupuesto	39
7. Resultados	40
7.1. Características generales y sociodemográficas	40
7.2. Características clínicas y antecedentes.....	41
7.3. Características del episodio depresivo	42
7.4. Comorbilidades psiquiátricas	42
7.5. Polimorfismos del gen 5-HTT y depresión mayor.....	43
7.6. Análisis Multivariado	44
8. Discusión	46
9. Conclusiones.....	49
11. Anexos	51
12. Referencias bibliográficas.....	52

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Criterios diagnósticos DSM-IV-TR de Episodio depresivo mayor.....	17
Tabla 2: Criterios diagnósticos DSM-IV-TR de Trastorno depresivo mayor	18
Tabla 3: Criterios diagnósticos DSM-5 De Trastorno Depresivo Mayor	19
Tabla 4: Curso de la Enfermedad Depresiva	22
Tabla 5: Escalas empleadas para evaluar la severidad de la depresión	23
Tabla 6: Criterios de selección de casos y controles	32
Tabla 7: Cronograma	39
Tabla 8: Presupuesto del estudio.	39
Tabla 9: Características sociodemográficas de casos y controles.....	40
Tabla 10: Características clínicas entre casos y controles.	41
Tabla 11: Aspectos clínicos de la depresión en el grupo de casos de depresión mayor.	42
Tabla 13: Frecuencia Genotípica de los polimorfismos del Gen 5-HTT, entre casos y controles.....	43
Tabla 14: Frecuencia alélica (%)	44
Tabla 16: Frecuencias genotípicas 5-HTT en los estudios realizados en Colombia	46
Tabla 7: Cronograma	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 8: Presupuesto del estudio.	¡Error! Marcador no definido.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Verificación de la calidad de ADN extraído	35
Figura 2: Análisis Molecular del polimorfismo de la Región Promotora del gen transportador de la serotonina 5-HTT	35

IMPLICACIÓN DEL POLIMORFISMO GENÉTICO DEL TRANSPORTADOR DE SEROTONINA (5-HTT) EN LA SUSCEPTIBILIDAD A LA DEPRESIÓN MAYOR

RESUMEN

Introducción. La depresión mayor es una enfermedad frecuente y compleja de origen poligénico. Dada su importancia en la fisiopatología y terapéutica de la enfermedad, se ha demostrado que el gen que codifica para el transportador de serotonina (5-HTT) está asociado con el desarrollo de la enfermedad. Se realizó un estudio para evaluar la asociación entre polimorfismos del gen 5-HTT y trastorno depresivo mayor.

Métodos. Estudio de casos y controles pareados 1:1. Los participantes se clasificaron a partir de la entrevista estructurada del DSM-IV-TR. Los resultados fueron analizados con OR de McNemar y ji-cuadrado y pruebas exactas pareadas. Se utilizó la regresión logística condicional. Se evaluó la presencia de Equilibrio de Hardy-Weinberg con ji-cuadrado de Pearson.

Resultados. Se evaluaron 69 casos y 69 controles, cuyas características socio-demográficas y clínicas fueron similares a lo reportado previamente en la literatura. La muestra se encontraba en equilibrio de Hardy-Weinberg. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre trastorno depresivo mayor y polimorfismos del gen 5-HTT en general, aunque se encontró la asociación en sujetos de 37 años y menos.

Conclusión. Los resultados son similares a lo previamente reportado por otros estudios en pacientes colombianos con trastorno bipolar, lo cual sugiere que en esta población no hay asociación entre trastornos afectivos y polimorfismos del gen 5-HTT. Se necesitan más estudios en el área.

Palabras Clave. Depresión, Serotonina, Transportador de Serotonina, Genética, polimorfismos.

POLYMORPHISMS OF SEROTONIN TRANSPORTER (5-HTT) GENE AND MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: A CASE-CONTROL STUDY

ABSTRACT

Aim. Major depression is a common and complex disorder of polygenic origin. Given its importance in the pathophysiology and therapy of disease, it's demonstrated that gene encoding serotonin transporter (5-HTT) is associated with the disease. We conducted a study to assess the association between polymorphisms of 5-HTT gene and major depressive disorder.

Methods. Case-control study, with patients classified from DSM-IV-TR structured interview and matched 1:1. Results were analyzed using central tendency and dispersion measures, chi-square, Odds Ratios and conditional logistic regression. We evaluated the presence of Hardy-Weinberg equilibrium with Pearson chi-square.

Results. 69 cases and 69 controls were evaluated. Socio-demographic and clinical variables were similar to those reported previously in the literature. The sample was in Hardy-Weinberg equilibrium. No statistically significant association was found between major depressive disorder and 5-HTT gene polymorphisms.

Discussion. Results are similar to those previously reported by other studies in bipolar patients Colombians, suggesting that in this population there is no association between affective disorders and 5-HTT gene polymorphisms. More studies are needed.

Key words. Depression, Serotonin, Serotonin Transporter, Genetics, polymorphisms.

1. Introducción

La depresión es un trastorno complejo. A pesar de la ausencia de consenso respecto a su etiología, actualmente se acepta que es una enfermedad de origen multifactorial, siendo los principales factores contribuyentes a su aparición un conjunto de elementos genéticos predisponentes y la exposición ambiental a variados estresores, especialmente en forma temprana (1). Se considera que tiene una heredabilidad entre el 35 y el 43% (2).

Hallazgos casuales en ensayos clínicos de medicamentos para otras indicaciones han encontrado acciones tanto de inducción de síntomas depresivos como acción antidepresiva por lo que a partir de la eficacia antidepresiva observada en algunos medicamentos se han propuesto hipótesis neuroquímicas para explicar la fisiopatología de la depresión.

Desde que se propuso la hipótesis monoaminérgica de la depresión se inició el uso de medicamentos antidepresivos (los inhibidores de la recaptación de serotonina son los más prescritos), se ha resaltado la importancia de la serotonina en su fisiopatología y en el tratamiento de la depresión. En los sistemas serotoninérgicos cerebrales el transportador de serotonina es crucial pues regula la concentración del neurotransmisor en la hendidura sináptica.

La región promotora del gen que codifica el transportador de serotonina, 5-HTT (SLC6A4) contiene un polimorfismo Inserción/Delección (Ins/del) (5-HTTLPR) que da lugar a dos alelos funcionales: uno largo (L, con repetición de 16 unidades) y uno corto (S, con repetición de 14 unidades) (3). En células humanas, el alelo S reduce la actividad transcripcional en comparación con el alelo L, lo que disminuye los niveles de ARN mensajero y la expresión de 5-HTT presináptico (4).

En este orden de ideas, los polimorfismos del gen 5-HTT conllevarían a alteraciones en la concentración sináptica de Serotonina, por lo cual esta mutación ha sido una de las estudiadas con mayor frecuencia en el Trastorno Depresivo Mayor, encontrando en algunos estudios una asociación estadísticamente significativa. Sin embargo los resultados no han

sido homogéneos entre diferentes investigadores dada la variabilidad de los tamaños muestrales y los tipos de análisis estadísticos entre otros factores de confusión (5).

En Colombia se han realizado tres estudios que implican los polimorfismos del gen 5-HTT, dos de ellos en personas con trastorno afectivo bipolar (6,7) y uno en personas con trastorno depresivo mayor (8) encontrando que no hay asociación entre estos trastornos y el gen, lo cual difiere de la mayoría de estudios realizados en otros países previamente.

Teniendo en cuenta la clara implicación del gen del transportador de serotonina en el desarrollo de síntomas depresivos realizamos un estudio con el objetivo de definir la presencia de asociación entre polimorfismos de este y los síntomas depresivos en una muestra de población colombiana en la ciudad de Bogotá, de manera que represente un aporte en el vacío de conocimiento existente en este campo.

2. Planteamiento del problema

Aunque la depresión es una de las enfermedades más antiguas de las que se tenga conocimiento, aún hoy no se comprende a cabalidad lo que subyace a su etiología y fisiopatología. Medio siglo después de que J. Schildkraut propusiera su hipótesis monoaminérgica y de que por casualidad fueran descubiertos los efectos terapéuticos de la iproniazida y la imipramina, sus orígenes continúan siendo un misterio (6).

Tras 35 años de estudios de asociación genética, los estudios han fallado en detectar genes susceptibles, ya que en su mayoría los resultados han sido inconsistentes. Aun así, hay consenso en que las personas con un pariente en primer grado de consanguinidad afectado por la enfermedad tienen un riesgo relativo para Trastorno Depresivo Mayor 2.8 veces mayor al de la población general para presentar la enfermedad. Su heredabilidad está estimada en el 37% y tanto la edad de aparición como la recurrencia de los síntomas siguen un patrón familiar (7).

Hay acuerdo en que la enfermedad sigue un patrón de origen poligénico, lo que implica la acción de múltiples genes y eventos ambientales, los cuales de forma independiente no son suficientes para desarrollar el trastorno. López-León y cols. (5) han realizado un Meta-análisis de los estudios entre genes y Depresión Mayor que incluyó 393 polimorfismos en 102 genes y encontraron cinco polimorfismos de importancia, a saber: el alelo 3 del gen de la Apolipoproteína E (*APOE*), el polimorfismo C825T en el gen para la Subunidad b de la Proteína G, *GNB3*, el polimorfismo C677T del gen para la Metilentetrahidrofolato Reductasa, *MTHFR*, el polimorfismo VNTR de 40 bp del gen para el Transportador de dopamina, *SLC6A3* y el polimorfismo S/L (corto/largo) Inserción/Delección de 44 bp del gen para el Transportador de Serotonina, *SLC6A4*, siendo este último el más estudiado.

La importancia del transportador de serotonina en la depresión ha sido ampliamente estudiada por cuenta del efecto bloqueador de los antidepresivos actuales, y la disminución de la concentración del neurotransmisor en el encéfalo, evidenciada tanto en estudios imagenológicos como post-mórtem.

Por lo anterior consideramos importante determinar si en nuestra población los polimorfismos del gen 5-HTT están relacionados con la susceptibilidad a depresión mayor tal como lo han reportado estudios previos en otros países.

La pregunta a desarrollar en esta investigación es:

¿Existe asociación entre los polimorfismos del gen 5HTT y la depresión mayor en una muestra de pacientes colombianos?

3. Justificación

Considerando la alta prevalencia de por vida de los trastornos del estado de ánimo la cual según la Encuesta Nacional de Salud Mental de 2003 es de 15% en nuestro país, con una prevalencia de último año de 6.9% y del último mes de 2.1%, siendo siempre el Trastorno Depresivo Mayor el más frecuente de ellos (8). Además, que en Colombia la depresión mayor ocupa el primer lugar de carga de enfermedad en mujeres y el segundo lugar en hombres (sólo tras las enfermedades cardiovasculares) para todos los grupos etarios, particularmente en las edades más productivas (9). La tendencia al incremento de los trastornos depresivos a nivel mundial permite prever que hacia 2020 podrían pasar del cuarto al segundo lugar como causa de carga de enfermedad en ambos sexos en el ámbito mundial (10).

La depresión mayor afecta las actividades familiares, laborales, académicas, las relaciones interpersonales y las expectativas hacia el futuro en quienes la padecen, por lo que causa mayor discapacidad que la mayoría de las enfermedades crónicas. Además, la depresión se comporta como un factor de riesgo para sufrir otras enfermedades médicas, puede empeorar el curso de otras comorbilidades y es el factor de riesgo más importante para suicidio. (10)

En este orden de ideas, los trastornos depresivos constituyen una parte significativa de los problemas de salud mental y son uno de los principales problemas de salud pública en el mundo dada su alta prevalencia, su edad de inicio temprana, su curso crónico, su naturaleza incapacitante, y su relación con una mayor morbi-mortalidad.

En lo referente a los aspectos que toca este estudio en particular, solo se ha realizado una investigación en el país en la genética del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y hay dos estudios que relacionan los polimorfismos del gen en cuestión 5HTT con trastorno afectivo bipolar, creando un vacío de conocimiento que impulsa la realización del presente estudio, con el fin de ayudar a comprender uno de los componentes genéticos de esta enfermedad que a largo plazo permita realizar un abordaje clínico y terapéutico desde una perspectiva más amplia.

4. Marco teórico

4.1. Depresión: definición de la enfermedad

La depresión es una de las enfermedades más antiguas de las que se tiene conocimiento, por lo que se encuentran descripciones de la misma en la historia del ejercicio de la clínica, así como en algunas obras de arte. La entidad clínica englobada hoy bajo ese título corresponde a lo que era llamado en la época clásica “melancolía”. Al parecer este término fue propuesto por Hipócrates pues según su Teoría de los cuatro humores un exceso de sangre provocaría comportamientos excéntricos e hiperactivos, mientras que altos niveles de bilis negra generaría un comportamiento apático, abatido, un apagamiento de las funciones corporales y un manifiesto sentimiento de tristeza. En efecto, la voz latina Melancholia procede del griego μελαγ (melas), negro y χολη (kholis), bilis.

Fue a mediados del Siglo XVII que el término “Depresión” apareció por vez primera en la literatura médica y tomó un par de siglos que este se generalizara entre los médicos. El uso de este término en vez de “Melancolía” por parte de Emil Kraepelin y el interés de Adolf Meyer de preferir el término entre finales del siglo XIX y comienzos del siglo XX, motivaron el uso de la palabra “Depresión” en la comunidad médica para referirse a esta enfermedad (11).

A partir del trabajo de la Escuela de San Luis, que dio lugar al sistema de clasificación del DSM-III, el espectro de la enfermedad depresiva fue delimitado tal y como se conoce en la actualidad, diferenciando claramente entre la depresión mayor y los otros trastornos afectivos o del estado de ánimo, incluidos la distimia, la ciclotimia, el trastorno depresivo menor, el trastorno depresivo breve recurrente y el trastorno disfórico premenstrual, así como los trastornos afectivos bipolares.

Según el DSM-IV-TR (12) el Trastorno Depresivo Mayor (también llamado depresión unipolar, Tablas 1 y 2) aparece en personas sin antecedentes de episodios maníacos,

Tabla 1: Criterios diagnósticos DSM-IV-TR de Episodio depresivo mayor

A	Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de dos 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.
C	Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras 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 dos meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

López-Ibor JJ, Valdés M (Eds.) DSM-IV-TR Breviario Criterios Diagnósticos. Masson, 2004.

Tabla 2: Criterios diagnósticos DSM-IV-TR de Trastorno depresivo mayor

A	Presencia de un (o más) episodio(s) depresivo(s) mayor(es).
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, un episodio mixto o un episodio hipomaníaco.

López-Ibor JJ, Valdés M (Eds.) DSM-IV-TR Breviario Criterios Diagnósticos. Masson, 2004.

hipomaníacos o mixtos y se caracteriza por presentar, durante al menos dos semanas, un afecto predominantemente triste y/o una marcada disminución del interés en las actividades que previamente le generaban placer. Cualquiera de los dos que sea el síntoma predominante debe acompañarse al menos de tres o más de los siguientes síntomas: sentimientos de culpa o cogniciones negativas, dificultad para concentrarse, pensamientos recurrentes de muerte y cambios en los patrones de sueño y alimentación; estos síntomas deben generar interferencia en la realización de las actividades diarias. Para su diagnóstico se hace necesario que los síntomas generen malestar clínicamente significativo y descartar que el origen de los síntomas sean intoxicaciones exógenas, otras enfermedades médicas o un período de duelo.

La quinta versión del DSM modificó el paradigma de los Trastornos Afectivos al separar Trastornos Depresivos y Trastornos Bipolares como dos capítulos independientes. Al convertir el duelo patológico en una entidad diagnóstica en sí misma, este criterio fue excluido del diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor y al incluir las características mixtas como especificador de depresión, el espectro de los trastornos afectivos fue ampliado (Tabla 3). Fueron también definidos como especificadores en el DSM 5: Recurrencia, severidad, remisión, presencia de síntomas psicóticos, mixtos o ansiosos, inicio post-parto, patrón estacional, características melancólicas y catatónicas.

Tabla 3: Criterios diagnósticos DSM-5 De Trastorno Depresivo Mayor

A	Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de dos 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 provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras importantes de la actividad del individuo.
C	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).
	Nota: Los criterios A a C son diagnósticos de Episodio Depresivo Mayor.
D	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.
E	Nunca se ha producido un episodio maníaco, un episodio mixto o un episodio hipomaníaco.

Traducido de: American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-5. American Psychiatric Publishing, 2013.

4.2. Epidemiología, carga económica e impacto social

Los trastornos depresivos constituyen una parte significativa de los problemas de salud mental y son uno de los principales problemas de salud pública en el mundo, dada su alta prevalencia, su edad de inicio temprana, su curso crónico, su naturaleza incapacitante, y su relación con una mayor morbi-mortalidad.

En un estudio realizado por el consorcio internacional de epidemiología psiquiátrica (ICPE), se entrevistó a 37.000 adultos de 10 países en América, Europa y Asia con la WHO-CIDI y se encontraron prevalencias de depresión a lo largo de la vida ampliamente variables alrededor del globo, entre el 3% en Japón y el 16.9% en los Estados Unidos (13), aunque en la mayoría de los países fluctuaba entre el 8 y el 12% (14). Un estudio similar realizado por la OMS reportaba una prevalencia en los últimos 12 meses de trastornos del estado de ánimo entre 0.8% en Nigeria y 9.6% en los Estados Unidos (15). Estos resultados muestran el posible efecto de factores tanto biológicos, ambientales como socioculturales en la manifestación y el diagnóstico de la depresión. La Encuesta Nacional de Salud Mental de 2003 reveló que el 15% de la población colombiana ha tenido un trastorno del ánimo a lo largo de su vida, el 6.9% ha padecido un trastorno del ánimo en el último año y 2.1% en el último mes, siendo siempre el Trastorno Depresivo Mayor el más frecuente (9).

Tanto a nivel mundial como en las Américas, la depresión unipolar es la cuarta causa de carga de enfermedad (16). En Colombia, ocupa el primer lugar de carga de enfermedad en mujeres y el segundo lugar en hombres (tras las enfermedades cardiovasculares) para todos los grupos etarios, particularmente en las edades más productivas (10). Para un panorama aún más desolador, existe una tendencia al incremento de los trastornos depresivos a nivel mundial y algunos autores afirman que hacia el 2020 podría ocupar el segundo lugar como causa de carga de enfermedad en ambos sexos (12).

La depresión mayor causa mayor discapacidad que la mayoría de las enfermedades crónicas (exceptuando enfermedades cardiovasculares) pues afectan las actividades familiares, laborales, académicas, las relaciones interpersonales y las expectativas del futuro de quienes la padecen (17). Es uno de los cinco principales factores asociados con ausentismo y disminución de la capacidad laboral (18), por lo que a los costos del tratamiento médico de la enfermedad se suman los gastos ocasionados por la pérdida de la capacidad productiva y menor rendimiento laboral.

Además, la depresión se comporta como un factor de riesgo para sufrir otras enfermedades médicas y puede empeorar el curso de las comorbilidades, haciendo que su pronóstico sea menos favorable (19). Si a esto añadimos que la presencia de un episodio depresivo mayor es el factor de riesgo más importante para suicidio (20), se entiende por qué es una de las entidades clínicas con mayor carga económica e impacto social.

El costo total de la enfermedad depresiva en los Estados Unidos en el 2000 se estimó alrededor de 52,9 billones de dólares, suma comparable con los costos de la enfermedad coronaria (21). En Europa en el 2006 el costo de la misma fue estimado en 163 billones de dólares, de los cuales más de la mitad obedecen a los costos indirectos de la enfermedad (22). Los costos directos intrahospitalarios en Colombia fueron calculados en 2010 en 212,27 millones de dólares. Anuales (23). No obstante, los trastornos depresivos siguen siendo subreconocidos y subtratados en forma generalizada: en promedio sólo 1 de cada 10 pacientes deprimidos recibe atención y tratamiento (24).

4.3. Curso y pronóstico de la enfermedad

La evidencia ha demostrado con suficiente peso tres factores de riesgo importantes para el desarrollo de la enfermedad: Neuroticismo (25), historia familiar de depresión (especialmente en primer grado de consanguinidad) y eventos traumáticos tempranos (26). Otros factores de riesgo incluyen intentos suicidas previos, edad menor de 40 años, período

postparto, comorbilidades médicas, pobre red de apoyo, consumo de sustancias psicoactivas (incluido alcohol) y género femenino (27).

Hay notables diferencias entre ambos géneros en cuanto al inicio y características de la enfermedad. Así, aunque la edad promedio de comienzo es durante la tercera década de la vida (con un segundo pico durante la vejez), las mujeres se ven afectadas a edades más tempranas y el doble de veces que los hombres (28). Además, por cada hombre deprimido hay dos mujeres deprimidas con antecedente familiar de trastorno del estado de ánimo, lo cual explica el debut sintomático más temprano (29). La presentación clínica también varía, en cuanto los hombres tienen mayores tasas de consumo de sustancias psicoactivas asociado a la depresión y un ánimo predominantemente irritable mientras que las mujeres desarrollan trastornos de alimentación y síntomas ansiosos asociados (30).

La media de duración de los episodios depresivos sin tratamiento es de 16 semanas, con un rango que va de 6 a 24 semanas según las características del cuadro en particular (31). A pesar de un adecuado tratamiento, la depresión mayor tiene altas tasas de recurrencia: tras un episodio es del 50% y tras dos episodios, por encima del 70% (32): En promedio, un paciente con Trastorno depresivo mayor padece unos ocho episodios a lo largo de su vida. En la Tabla 4 se listan los términos esenciales para comprender el curso natural de la enfermedad una vez iniciado su tratamiento. Tales conceptos están basados en los cambios de los puntajes totales en las escalas diseñadas para evaluar la severidad de los síntomas depresivos (Tabla 5).

Tabla 4: Curso de la Enfermedad Depresiva

<i>Respuesta</i>	Mejoría del 50% con respecto a la puntuación inicial del score de síntomas.
<i>Remisión</i>	Ausencia de síntomas entre 2 y 6 meses. Puede ser parcial (si persisten síntomas subsindrómicos) o total, siendo esta última el objetivo terapéutico.
<i>Recuperación</i>	Ausencia de síntomas mayor a 6 meses.
<i>Recaída</i>	Reaparición de síntomas previo a la remisión
<i>Recurrencia</i>	Reaparición de síntomas tras la remisión

Tabla 5: Escalas empleadas para evaluar la severidad de la depresión

Nombre	Tipo de escala	Aspectos clave
<i>Hamilton Rating Scale for Depression</i> (HAM-D o HRSD) ^a	Administrada por el entrevistador	Es la escala más empleada actualmente, por lo cual hay suficiente conocimiento de sus propiedades psicométricas. Diseñada inicialmente con 21 ítems, en la actualidad se usa la versión con de 17 preguntas ya que los últimos 4 ítems evaluaban síntomas poco comunes sin efectos sobre la severidad de la enfermedad. Dura unos 12 minutos y tiene una Consistencia interna entre 0.48 y 0.92. El puntaje puede ir de 0 a 5 o de 0 a 2; para la versión de 17 ítems, el puntaje total máximo es de 54. Se acepta que un puntaje entre 0 y 6 indica ausencia de depresión, entre 7 y 17: depresión leve, entre 18 y 24: depresión moderada y por encima de 24: depresión severa; un puntaje menor a 7 es indicador típico de remisión y una del 50% es indicador de respuesta.
<i>Beck Depression Inventory</i> (BDI) ^b	Autoadministrada	Es el gold standart de las escalas autoadministradas para depresión. Originalmente incluía 21 ítems con cuatro posibilidades de respuesta (0 a 3). Luego se cambiaron cuatro ítems para hacerla más semejante a los criterios DSM-IV. Coeficiente alfa entre 0.89 y 0.91.
<i>Inventory of Depressive Symptomatology</i> (IDS o QIDS) ^c	Autoadministrada o administrada por el clínico	El IDS original constaba de 28 ítems, pero luego se añadieron dos más que evaluaban depresión atípica. Luego se seleccionaron 16 ítems del IDS-30 de acuerdo con los criterios DSM-IV, creando una versión acortada llamada Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS). Consistencia Interna entre 0.75 y 0.79.
<i>Montgomery and Asberg Depression Rating Scale</i> (MADRS) ^d	Administrada por el clínico	Esta escala de 10 ítems fue diseñada para evaluar los efectos de los antidepresivos tricíclicos. A diferencia de las anteriores, es una escala unidimensional, más enfocada en los aspectos psicológicos que somáticos de la depresión, lo que le da una alta Consistencia Interna (0.95). Un puntaje mayor de 30 o 35 indica depresión severa mientras que un puntaje menor a 10 indica remisión.
<i>Zung Self-Report Depression Scale</i> (Zung SDS) ^e	Autoadministrada	Escala de 20 ítems que cubre un espectro más amplio de síntomas que el BDI. El entrevistado debe puntuar entre 1 y 4 para cada pregunta de acuerdo a la frecuencia de presentación y no a la severidad de los síntomas. El puntaje total va de 20 a 80; la mayoría de personas con depresión tiene un puntaje entre 50 y 69, un puntaje por encima de 70 indica depresión severa. Tras la publicación original no se han hecho más estudios, por lo que es la menos usada en la práctica clínica.

a) Hamilton M: A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23: 56–62; **b)** Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961; 4:561–71; **c)** Rush AJ, Giles DE, Schlesser MA, Fulton CL, Weissenburger J, Burns C: The Inventory for Depressive Symptomatology (IDS): preliminary findings. Psychiatry Res 1986; 18:65–87; **d)** Montgomery SA, Asberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry 1979; 134:382–9; **e)** Zung WW: A self-rating depression scale. Arch Gen Psychiatry 1965; 12:63–70

Piccinelli y Wilkinson (33) resumen las tasas de remisión de la enfermedad en pacientes tratados así: 53% remite a los 6 meses, el 64% al año, el 82% a los dos años y el 90% a los 5 años. El STAR*D, el ensayo clínico en depresión más grande realizado hasta ahora,

enfocado en evaluar la efectividad de los antidepresivos en el mundo real, permitió concluir que tras dos ciclos de medicamentos, las posibilidades de remisión bajan considerablemente de un 20-30% a un 4-8% (34).

Por lo general, tras iniciar un manejo adecuado la remisión inicia a los tres meses en dos de cada cinco pacientes y al año en uno de cada cinco. Las tasas de recuperación y recurrencia dependen de la duración y severidad del episodio inicial, la presencia de síntomas psicóticos o ansiosos y la comorbilidad con trastornos de personalidad (35).

La mortalidad de los pacientes con Trastorno Depresivo Mayor es más alta que la de la población sana, esto debido a la alta incidencia de suicidios y de enfermedades físicas comórbidas. En estos pacientes, el riesgo de suicidio es mayor en los dos primeros años tras una hospitalización (36), tiempo después del cual la tasa de suicidio se estabiliza en un 15% (37). De hecho, el suicidio suele ser consumado en los primeros estadios de la enfermedad, en la mayoría de los casos en los diez primeros años (38), más aún cuando la ideación suicida se instaura entre los 12 y 16 años, como sucede en pacientes colombianos (39).

4.4. La depresión es un trastorno heredable

Medio siglo después de que J. Schildkraut propusiera su hipótesis monoaminérgica (40) y de que por casualidad fueran descubiertos los efectos terapéuticos de la iproniazida y la imipramina (41) la fisiopatología del Trastorno Depresivo Mayor continúa siendo un misterio.

Es sabido que la exposición a eventos estresores tempranos, especialmente maltrato infantil, abuso sexual o físico y pérdida parental temprana, constituyen factores de riesgo importantes para la aparición del trastorno depresivo (42). Se ha demostrado que estos eventos modifican sistemas neurobiológicos, como el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, cuya alteración está ampliamente estudiada en la depresión (43). Sin embargo, se ha demostrado que no todas las personas expuestas a estos estresores desarrollan la

enfermedad, por lo que se ha propuesto y estudiado con robusta evidencia que la sensibilidad a estos eventos como factores para la aparición de la depresión es modulada por el paquete genético de cada individuo (44).

Tras 35 años de estudios de asociación genética (45), los estudios han fallado en detectar genes susceptibles ya que en su mayoría los resultados han sido inconsistentes (46). Tales inconsistencias podrían radicar en diferencias en los diseños metodológicos, en los criterios diagnósticos y en los tamaños muestrales (47).

Los estudios en familias afectadas demuestran que los parientes en primer grado de consanguinidad tienen un riesgo relativo para Trastorno Depresivo Mayor 2.8 veces por encima de la población general. Su heredabilidad está estimada en el 37% (IC 95%: 0.31-0.42) y tanto la edad de aparición como la recurrencia de los síntomas tienen patrón familiar (2, 48). Aunque tiene una heredabilidad menor que la de la Esquizofrenia (49) o el Trastorno Afectivo Bipolar (50), la depresión tiene una tasa de heredabilidad similar a la de la Diabetes Mellitus (51) y otros trastornos de origen poligénico.

Son trastornos poligénicos, aquellos causados por una compleja interacción entre un gran número de factores genéticos y no genéticos, cada uno con una contribución pequeña e independiente al trastorno (52). Por ejemplo, Kendler y su equipo de investigadores han realizado varios estudios (que incluyen una muestra muy amplia y utilizan variados criterios diagnósticos) en los que demuestran que la heredabilidad de la depresión es mayor en mujeres que en hombres, lo cual sugiere que al menos algunos genes podrían tener un efecto específico en cada género (53).

López-León y cols. (5) han realizado un Meta-análisis de los estudios entre genes y Depresión Mayor que incluyó 393 polimorfismos en 102 genes, con particular interés en 22 polimorfismos en 20 genes cuyos resultados fueron replicados en al menos 3 estudios cada uno. Los autores encontraron cinco polimorfismos que mostraron asociación estadísticamente significativa con la depresión mayor, a saber: el alelo e3 del gen de la Apolipoproteína E, *APOE* (827 casos vs. 1616 controles: OR, 0.51; CI, 0.27-0.97), el

polimorfismo C825T en el gen para la Subunidad b de la Proteína G, *GNB3* (375 casos vs. 492 controles: OR, 1.38; CI, 1.13–1.69), el polimorfismo C677T del gen para la Metilentetrahidrofolato Reductasa, *MTHFR* (875 casos vs. 3859 controles: OR, 1.20; CI, 1.07–1.34), el polimorfismo VNTR de 40 bp del gen para el Transportador de dopamina, *SLC6A3* (151 casos vs. 272 controles: OR, 2.06; CI, 1.25–3.40) y el polimorfismo S/L (corto/largo) Inserción/Delección de 44 bp del gen para el Transportador de Serotonina, *SLC6A4* (3752 casos vs. 5707 controles: OR para los portadores del alelo corto, 1.11; CI, 1.04–1.19). Otros polimorfismos encontrados en la literatura no fueron reportados con detalle en el meta-análisis por su pobre significancia estadística. Estos hallazgos, junto con los previamente reportados por el mismo equipo de investigadores para el Gen del Receptor D4 ($p < 0.001$) (54), permiten concluir que estos 6 genes son los que poseen, a la fecha, mayor evidencia en el origen genético de la depresión.

4.5. El papel del gen del transportador de serotonina en la depresión

La serotonina (o 5-hidroxi triptamina, 5-HT) es sintetizada a partir del triptófano y almacenada en las vesículas sinápticas por el Transportador Vesicular de Monoaminas (VMAT) (55). Con el potencial de acción se libera la serotonina al espacio sináptico, donde puede unirse a cualquiera de los receptores post-sinápticos o pre-sinápticos y seguir una de dos vías: degradación por la Monoamino Oxidasa extracelular o recaptura presináptica por medio del Transportador de Serotonina (SERT) (56); ya en la célula pre-sináptica, la serotonina es nuevamente almacenada en vesículas. Aunque ambos procesos suceden simultáneamente, la recaptura vía SERT es el mecanismo más importante para regular la concentración sináptica de serotonina (57).

En pacientes deprimidos se ha demostrado una disfunción en los sistemas serotoninérgicos evidenciada con bajos niveles de triptófano sérico (58), bajos niveles de Ácido 5-hidroxiindolacético en líquido cefalorraquídeo (59), disminución en la liberación de serotonina plaquetaria (60) y baja respuesta a la serotonina en el tejido cerebral. La importancia del transportador de serotonina en la depresión ha sido ampliamente estudiada

por cuenta de los efectos bloqueadores de los antidepresivos actuales y su disminución en el encéfalo según lo evidenciado en estudios imagenológicos y post-mórtem (61). El rol de este transportador en el origen de la depresión, lo ha convertido en un candidato atractivo para estudios genéticos tanto de fisiopatología como de farmacogenómica.

El gen que codifica para el transportador de serotonina (*solute carrier family 6 neurotransmitter transporter, serotonin, member 4, SLC6A4*) ha sido mapeado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q11.1-q12) (62) y se han descrito dos polimorfismos comunes a este nivel: una repetición en tándem de número variable (VNTR) localizada en el intrón 2 (5HTT-VNTR) (63) y una delección/inserción de 44 bp en la región de control de transcripción aproximadamente 1 kp *upstream* del sitio de inicio de la transcripción (5HTT-LFR) (64). La evidencia sugiere que este polimorfismo podría influenciar la transcripción y, por ende, la función del transportador de serotonina (65).

Este polimorfismo resulta en dos posibles variaciones alélicas de diferente tamaño y actividad: Un alelo largo (l) de 16 repeticiones y un corto (s), de 14. En cuanto cada individuo puede ser portador de una de dos combinaciones homocigóticas (l/l, s/s) o una combinación heterocigota. Se ha encontrado que las células l/l pueden producir niveles de RNA mensajero para el 5-HTT 1.4 a 1.7 veces mayores que aquellas que portan el alelo corto (4). Incluso, el SERT producto de la variante l/l es capaz de remover 1.9 a 2.2 veces más serotonina de la hendidura sináptica que las variantes s/s y s/l (66).

En este sentido, Haenisch et al. publicaron a comienzos de este año un estudio en el que testearon todos los SNPs en el locus SLC6A4 con una ventana de 100 kb, encontrando una asociación significativa entre el alelo corto del 5-HTTLPR y el Trastorno Depresivo Mayor (p 0.0154, OR 1.14 CI 95% 1.04-1.25) (3).

Dado que los polimorfismos ins/del son funcionales, estos son bastante frecuentes. Aunque raros, también se han descrito varios polimorfismos de nucleótido único, pero de particular interés es el de Adenina/Guanina en el alelo largo. La evidencia sugiere que el alelo l_G puede tener una actividad transcripcional similar a la del alelo corto, mientras que

el alelo l_A aumenta tal actividad (67).

A pesar de la plausibilidad biológica y los hallazgos más recientes, también se han publicado resultados negativos en los estudios de asociación para ambos polimorfismos (68), pero con la progresiva realización de más trabajos en este ámbito (y el consiguiente aumento del tamaño muestral), se ha encontrado cada vez mayor significancia estadística. Llama la atención la potencia estadística de la asociación entre intento suicida y los polimorfismos tipo ins/del en el gen 5HTT (69).

En 2003 el equipo de Caspi probó una hipótesis G x E (interacción gen – ambiente) al demostrar que los portadores del alelo s que habían experimentado más de cuatro eventos vitales estresantes eran dos veces más propensos a desarrollar depresión que los homocigotos l expuestos a las mismas situaciones y que, incluso, el maltrato infantil predecía un trastorno depresivo en la edad adulta sólo en los portadores del alelo s (70).

En esta línea, el meta-análisis de Risch et al (n=14.250) (71) y el de Munafò et al. (72), no lograron reproducir los resultados presentados por Caspi et al. Por el contrario, un meta-análisis de 2011 (1), que añadió 54 de los 56 estudios de asociación entre 5-HTT y depresión realizados a la fecha (el de Risch et al sólo incluyó 14) demostró una asociación estadísticamente significativa entre el alelo corto y el riesgo de desarrollar depresión bajo estrés, particularmente maltrato infantil. Los autores dejaron claro que cuando la selección de los estudios se restringía a los criterios de los meta-análisis previos, tampoco encontraban asociación, lo cual sugiere que las diferencias entre los metanálisis puede ser explicada por el tamaño muestral incluido.

Otros estudios también brindan evidencia para la interacción entre ambiente y polimorfismos del gen 5-HTT. Por un lado Hariri et al reportaron que las amígdalas de individuos con al menos una copia del alelo corto 5HTTLPR exhiben una mayor respuesta en comparación con los sujetos homocigotos para el alelo l (medido por Resonancia Magnética Funcional), conllevando a una respuesta emocional mayor con incremento de la ansiedad (73). Por otra parte, Coplan et al en macacos (74) y Ressler et al en humanos (75)

reportaron interacciones entre polimorfismos de la hormona liberadora de corticotropina (CRHR1) y 5-HTTLPR con niveles altos de CRH en portadores del alelo corto (tanto hetero como homocigotos) que hubieran sido expuestos a estresantes vitales durante etapas tempranas del desarrollo.

Ahora bien, aunque continúa en estudio la relación entre la enfermedad depresiva y los polimorfismos del transportador de serotonina, hoy día es clara la relación con la respuesta clínica a los antidepresivos, especialmente por la base teórica que la sustenta (76).

Smeraldi et al. (77), Zanardi et al. (78) y Yu et al. (79) encontraron que los pacientes homocigotos l/l tienen mejor respuesta que los s/s a los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS): Fluvoxamina, Paroxetina y Fluoxetina, respectivamente. Inclusive, la respuesta a Sertralina es más rápida para los portadores del alelo largo (80) y las tasas de remisión con Citalopram (81) son también más altas en el grupo l/l comparado con s/s. Este efecto parecería más marcado tras el uso de ISRS, como lo demostraron Pollock et al. (82) quienes encontraron una respuesta más rápida en pacientes l/l con Paroxetina en comparación con Nortriptilina. Además, se reportan más efectos adversos en sujetos s/s que en los portadores del alelo largo (83). Dos estudios en asiáticos han dado resultados negativos (84, 85) pues muestran mayores tasas de respuesta con Paroxetina, Fluoxetina o Fluvoxamina en el grupo de pacientes s/s; aunque hay múltiples explicaciones para esto, se ha descrito que la presencia del alelo largo es rara entre los asiáticos. En un meta-análisis de 2007 (86), Serreti et al estudiaron las tasas de remisión y respuesta en 15 estudios realizados hasta ese momento (n = 1435) encontrando que los sujetos s/s tardan más en responder y no suelen alcanzar la remisión y que, por el contrario, los sujetos l/s y l/l tienen mejores tasas de remisión y respuesta. Según los autores, estos hallazgos sugieren que los polimorfismos del gen 5-HTT podrían ser predictores de la respuesta a los ISRS.

5. Objetivos

5.1. General

- Determinar la asociación entre el poliformismo del gen que codifica para el transportador de serotonina 5- HTT con el Trastorno Depresivo Mayor en una muestra de pacientes Colombianos en la ciudad de Bogotá.

5.2. Específicos

- Describir las características socio-demográficas de una muestra de personas colombianas con Trastorno Depresivo Mayor.
- Evaluar el perfil de polimorfismos y la frecuencia alélica del gen 5-HTT en una muestra de pacientes con depresión mayor en comparación con unos individuos sin depresión mayor.

6. Metodología

6.1. Tipo de estudio

Este es un estudio prospectivo de Casos y Controles pareado por género y edad (± 3 años) que se realizó de Septiembre de 2011 a Julio de 2013, con el objetivo de determinar la asociación entre la depresión mayor y los polimorfismos del gen para la proteína transportadora de serotonina para lo cual se usaron muestras de sangre de los pacientes para la genotipificación al igual que una entrevista clínica que incluía los datos sociodemográficos, antecedentes personales y familiares y la aplicación de la entrevista diagnóstica estructurada *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (MINI).

6.2. Población de referencia y muestra

Inicialmente fueron seleccionados 87 casos de la Clínica Retornar (Servicios de hospitalización y consulta externa), Clínica La Inmaculada (Servicio de Hospitalización), la Consulta Particular de los investigadores participantes y la Universidad del Rosario.

131 controles fueron seleccionados de la Clínica Retornar (Servicio de consulta externa, personal administrativo y asistencial), trabajadores de la institución Genética Molecular de Colombia, la consulta particular de los investigadores y la Universidad del Rosario.

Los sujetos incluidos tenían entre 18 y 79 años y eran habitantes de la ciudad de Bogotá, aceptaron participar en el estudio y firmaron el formato de consentimiento informado.

Se consideraron como caso los entrevistados que cumplían criterios diagnósticos para Trastorno Depresivo Mayor según los criterios del DSM -IV-TR al aplicarles la entrevista estructurada *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (MINI)- Anexo 3.

Se excluyeron los casos que tenían un episodio depresivo mayor en el marco de un Trastorno Afectivo Bipolar al igual que los pacientes con síntomas psicóticos, retraso mental, trastorno generalizado del desarrollo o que no desearan participar en el estudio y no firmaran el consentimiento informado.

Para la selección de los controles, durante el periodo de reclutamiento, (Julio- Agosto de 2013) se convocó de manera sistemática a voluntarios adultos en las diferentes dependencias de las instituciones mencionadas para participar en el estudio como controles. Se programó con cada uno una cita para firma del consentimiento informado y evaluación de criterios de inclusión exclusión hasta reclutar el número requerido de controles.

Finalmente, los controles se seleccionaron entre quienes voluntariamente quisieron participar, firmaron el consentimiento informado y no cumplían criterios diagnósticos para Trastorno Depresivo Mayor al aplicar la entrevista estructurada M.I.N.I. Se excluyeron quienes tenían Trastorno afectivo bipolar, antecedente familiar de Trastorno Depresivo Mayor o usaban sustancias psicoactivas ilegales.

Tanto en los casos como en los controles se excluyeron los sujetos de quienes no se pudo obtener una muestra de sangre suficiente para realizar la genotipificación.

Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, el grupo final fue constituido por 69 parejas de casos y controles pareadas por género y edad.

En la Tabla 6 están listados los criterios de selección de los casos y los controles.

Tabla 6: Criterios de selección de casos y controles

Casos	Inclusión	• Diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor según criterios DSM-IV-TR a partir de entrevista estructurada. • Edad entre 18 y 79 años.
	Exclusión	• Trastorno Afectivo Bipolar • Trastorno psicótico (esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico no especificado) • Trastorno generalizado del desarrollo, Retardo Mental. • No deseo de participar en el estudio.
Controles	Inclusión	• No cumplir criterios para Trastorno Depresivo Mayor, según aplicación de MINI • Edad entre 18 y 79 años.
	Exclusión	• Antecedente personal o familiar en primer grado de consanguinidad de trastorno depresivo mayor • Trastorno Afectivo Bipolar • Consumo de sustancias psicoactivas ilegales • No deseo de participar en el estudio

6.3. Variables de estudio

Se incluyeron variables demográficas (edad, nivel educativo, género, estado civil, estrato socioeconómico), índice de masa corporal, comorbilidades (consumo de sustancias psicoactivas, cigarrillo y/o alcohol, presencia de otros diagnósticos del Eje I del DSM-IV-TR) hospitalizaciones previas en unidad de salud mental, tratamiento previo con antidepresivos, antecedentes familiares de enfermedad mental, aspectos de la enfermedad (recidivancia, presencia de síntomas melancólicos), autoagresión y polimorfismos del gen 5-HTT. En el anexo 1 se encuentra descrita la operacionalización de las variables empleadas, las cuales fueron recolectadas por medio de un instrumento ad hoc diseñado por los investigadores (Anexo 2).

6.4. Hipótesis

HIPÓTESIS NULA: No existe asociación entre el polimorfismo de alelo corto del gen 5-HTT y el trastorno depresivo mayor en una muestra de pacientes colombianos.

HIPÓTESIS ALTERNA: Existe asociación entre el polimorfismo de alelo corto del gen 5-HTT y el trastorno depresivo mayor en una muestra de pacientes colombianos.

6.5. Materiales y métodos

6.5.1. FASE I: Obtención de la muestra y recolección de la información.

Los casos correspondieron a pacientes tanto de hospitalización como de consulta externa de las instituciones previamente descritas con diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor. De acuerdo con los criterios de selección, aquellos pacientes que decidieran participar en el estudio (es decir, los que firmaron el consentimiento informado) diligenciaron una encuesta de datos generales y fueron entrevistados según la *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I., Anexo 3) para confirmar el diagnóstico de Depresión mayor y descartar otras comorbilidades según los criterios del DSM-IV-TR. Los controles

correspondieron a individuos que no cumplieran criterios para Trastorno depresivo mayor y decidieran participar voluntariamente en el estudio. Siguieron el mismo proceso que los casos con el fin de descartar la presencia de episodios depresivos con el M.I.N.I.

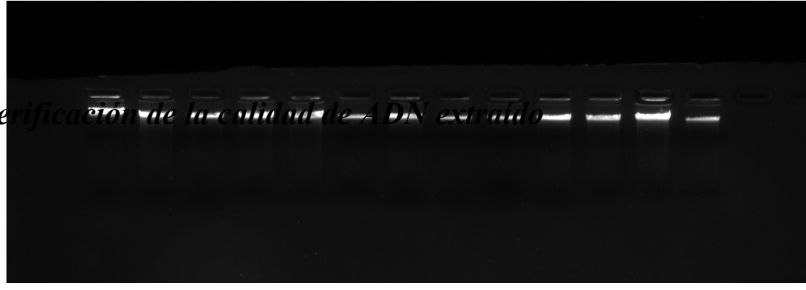
6.5.2. FASE II: Extracción de muestras de sangre

Previa asepsia y antisepsia, se coloca torniquete 2 centímetros por encima el pliegue antecubital y se localiza cualquiera de las venas superficiales que a juicio del examinador fuera de suficiente calibre y características para la punción. Se introduce suavemente la aguja (bisel hacia arriba) en la vena seleccionada, con un ángulo de aproximadamente 45° con respecto a la piel y se reorienta en dirección paralela a la misma una vez se haya alcanzado la luz de la vena. Se extraen 6 centímetros cúbicos de sangre, se retira la aguja y se hace presión con una torunda de algodón para evitar hematomas. La sangre extraída es almacenada en dos tubos de ensayo tipo Vacutainer pre-heparinizados con EDTA, 3 centímetros cúbicos en cada uno.

6.5.3. FASE III: Análisis genético

Las muestras de sangre periférica fueron sometidas a extracción de ADN, mediante técnicas convencionales de Salting Out. Cada muestra extraída fue cuantificada usando NanoDrop y mediante lecturas de absorbancia de 260 nm,. La calidad de la muestra obtenida fue analizada para posibles contaminaciones con proteínas mediante lecturas de 260 y 280 nm. Cada muestra fue sembrada en gel de agarosa al 1.2%, teñido con bromuro de etidio. La electroforesis se corrió por 20 minutos a 110V. Se consideraron adecuadas aquellas muestras en donde se evidenció una banda única, sin evidencia de barrido que indicara degradación (Figura 1). No se obtuvieron muestras con calidad menor a 1.8 y las concentraciones oscilaron entre 90 y 200 ng/ul.

Figura 1: Verificación de la calidad de ADN extraído

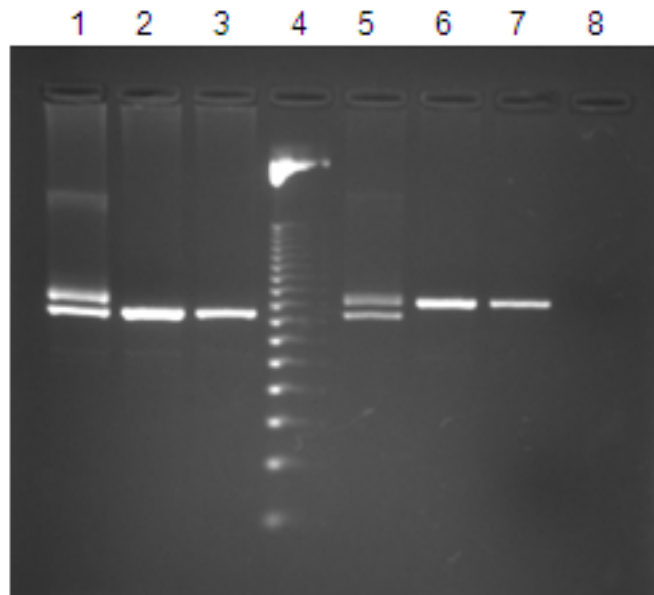


Se realizó una Reacción en Cadena De la Polimerasa (PCR), con primers específicos

diseñados para el análisis del polimorfismo 5-HTT. Todos los productos de amplificación

Figura 2: Análisis Molecular del polimorfismo de la Región Promotora del gen transportador de la serotonina 5-HTT (Carri-Los Genios LS, Carri-Los Genios SS, Carri-Los Genios LL, Carri-Los Genios LS/SS, Carri-Los Genios LS/LL, Carri-Los Genios SS/LL). Para cada

4. Marcador de peso de PCR se utilizó un control negativo, que determinaba la ausencia de contaminación.. La genotipificación fue realizada por dos investigadores en evaluaciones independientes. No se evidenciaron discrepancias de análisis ni errores mendelianos. Los alelos analizados correspondían a inserción (419 pb) o delección (375 pb) (Figura 2).



6.5.4 FASE IV: Sistematización de la información

La información tanto de casos como de controles fue transcrita del formato de entrevista a la base de datos en Microsoft Office Excel versión 2010. Para garantizar la calidad de la información y evitar sesgos de clasificación, la depuración se realizó con verificación de dos observadores. Finalmente se evaluaron los errores de digitación con frecuencias simples y cruces lógicos entre las variables. El procesamiento se hizo en epi-info versión 7.0, STATA 11.0 y SPSS versión 20.0.

6.5.5 FASE V: Análisis estadístico

Se realizó una descripción de las variables independientes. Las variables cuantitativas fueron evaluadas para normalidad utilizando la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro Wilks a un nivel de significancia del 10% ($p < 0.10$). En el caso de las variables cuantitativas continuas y discretas con distribución aproximadamente normal se utilizó la media aritmética como medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión. Para aquellas variables cuantitativas cuando su distribución no fue normal, se utilizó la mediana y los rangos intercuartílicos, respectivamente. Las variables categóricas se presentaron en forma de tablas de frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentajes.

En el análisis bivalente se evaluó la probabilidad de presencia de los factores asociados cualitativos con variable dicotómica (exposición) y depresión mayor. Se utilizaron tablas de 2x2 para obtener el odds ratio (OR) y su respectivo intervalo de confianza del 95% con estimaciones de máxima verosimilitud pareada y la prueba para asociación asintótica ji-cuadrado de McNemar sin corrección y con corrección por continuidad (valores esperados ≥ 5) o pruebas exactas en caso de valores esperados < 5 , que en este caso fue el test exacto de Fisher para diseño pareados. Las pruebas para casos y controles pareados, se hicieron con relación 1:1

caso:control. En los factores asociados con variable multinomial se usó la regresión logística condicional para casos y controles pareados con relación 1:1, mediante contrastes para variables indicadoras, tomando una de las k categorías como base y originando k-1 variables indicadoras. También se evaluó para factores con variable de tipo cuantitativo con la regresión logística condicional. Se evaluó la interacción o modificación del efecto de los factores en el modelo de regresión logística condicional. Previamente se evaluó el supuesto de multicolinealidad entre las variables independientes.

Se evaluó la asociación entre el poliformismo del gen que codifica para el transportador de serotonina 5- HTT con el Trastorno Depresivo Mayor, ajustando por variables de confusión con el modelo de regresión logística condicional. Se evaluó la presencia de equilibrio de Hardy-Weinberg a través de la prueba de χ^2 de Pearson.

El nivel de significancia utilizado en el análisis bivalente y multivalente fue del 5% ($p < 0.05$).

6.5.6. FASE VI: Elaboración del informe final escrito

Luego de la obtención y sistematización del total de los datos y tras el análisis subsecuente de los mismos, se procedió a la realización del informe final escrito.

6.6. Control de sesgos

6.6.1. De selección

Se incluyeron casos que cumplieran criterios para Trastorno depresivo mayor excluyendo en los que se sospechó Trastorno afectivo bipolar. Tanto casos como controles eran miembros de la misma población, se parearon por género y edad y se buscó fueran lo más parecido en estrato socioeconómico.

6.6.2. De clasificación

a. Del examinador

Recibió un proceso de inducción a las técnicas de laboratorio y a la realización de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), con aproximadamente 5 ensayos previos a la

realización de las reacciones de las muestras de los individuos participantes; además siempre se contó con la asesoría de personal del laboratorio de biología molecular.

b. Del examinado

Las muestras fueron nuevamente evaluadas en el Nanodrop® para evaluar su concentración de ADN y pureza.

c. De la prueba

Los geles obtenidos de la (PCR) fueron evaluados y genotipificados por el investigador, por los tutores y por uno de los investigadores asociados. Se realizó luego genotipificación de muestras al azar confirmando los alelos obtenidos en la primera genotipificación.

6.6.3. De Sistematización

Para garantizar la calidad de la información se realizó verificación por dos observadores. Finalmente se evaluaron los errores de digitación con frecuencias simples y cruces lógicos entre las variables.

6.7. Aspectos éticos

Se siguieron las normas éticas acordes con la declaración de Helsinki y la Resolución 8430 de 1993 para Colombia. La realización del presente estudio representó un riesgo mínimo para los seres humanos ya que se tomó una muestra de sangre que no excedió los 10 cc. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado para el uso de sus muestras de ADN y el proyecto fue aceptado en primera instancia por el comité de ética en investigación de la Universidad del Rosario.

6.8. Conflictos de interés

Ninguno que declarar por parte de los investigadores.

6.9. Cronograma

Tabla 7: Cronograma

AÑO		2013											
MES		M	A	M	J	J	A	S	O	N	D		
F0	Planteamiento del Problema												
	Revisión de la Literatura												
	Realización del protocolo												
	Entrenamiento en Técnicas genéticas												
F1	Obtención de la muestra												
F2	Extracción de muestras de sangre												
F3	Análisis genético												
F4	Tabulación de los datos												
F5	Análisis de la información												
F6	Elaboración del informe final												
	Envío a evaluación en Revista Indexada												

6.10 Presupuesto

Tabla 8: Presupuesto del estudio.

<i>Recurso</i>	<i>Cantidad</i>	<i>Unidad de medida</i>	<i>Valor Unidad</i>	<i>Total</i>
Master mix	1	Frasco	1.300.000	1.300.000
Agua ultrapura	1	Frasco	72.000	72.000
Cebadores	1	Frasco	64.000	64.000
Puntas de pipeta	200	Paquete	1.800	7.200
Agarosa	1	Frasco	230.000	230.000
Guantes	2	Cajas	14.000	28.000
Programa manejo de referencias bibliográficas	1	Programa	170.000	170.000
Tubos para PCR	200	Paquete	340.000	340.000
TOTAL				2.088.800

7. Resultados

7.1. Características generales y sociodemográficas

El grupo de estudio lo conformaron 138 individuos clasificados en 69 parejas de casos y controles. Según los resultados de la entrevista estructurada del DSM-IV-TR, MINI (*Mini-International Neuropsychiatric Interview*), los casos cumplieron los criterios de Trastorno Depresivo Mayor, y se parearon por género y edad con los controles que fueron personas sin síntomas depresivos según la misma entrevista diagnóstica estructurada MINI, con una relación caso:control:1:1 (69:69).

En el grupo en general se encontró una razón mujer-hombre 4.75:1 y una edad promedio de 37.5 ± 11 años. El estado civil más frecuente fue soltero (42.8%) y un 43.5% tenían pareja. El 26.8% de los participantes del estudio tenían formación profesional, un 20.3% había culminado estudios de postgrado y un 1.4% no había asistido nunca a la escuela. La mayoría de las personas se ubicó en los estratos socioeconómicos 2 (25.4%) y 3 (39.1%). Se encontró asociación entre un nivel educativo bajo y la aparición de síntomas depresivos. (Tabla 9).

Tabla 9: Características sociodemográficas de casos y controles

CARACTERÍSTICA	CASOS n (%)	CONTROLES n (%)	TOTAL n (%)	p	OR	IC95%
Edad promedio (DE)	37.72±11.20	37.41±11.00	37.57±11.05	0.25	1.16	0.90-1.50
Sexo (Femenino)	57 (82.6)	57 (82.6)	114 (82.6)		1.00	
Estado civil						
Soltero-Separado	38 (55.1)	40 (58.0)	78 (56.5)		1.00	
Unión Libre-Casado	31 (44.9)	29 (42.0)	60 (43.5)	0.715	1.14	0.56-2.34
Estrato				0.52	0.89	0.62-1.27
Bajo	7 (10.1)	9 (1.4)	16 (11.6)	0.08	3.08	0.86-11.0
Medio	42 (29.0)	44 (21.7)	86 (62.3)	0.78	1.15	0.42-3.13
Alto	20 (37.7)	16 (40.6)	36 (26.1)		1.00	
Escolaridad						
Baja	7 (10.1)	16 (23.2)	23 (16.7)		1.00	
Media	28 (40.6)	22 (31.9)	50 (36.2)	0.04	0.30	0.09-0.96
Alta	34(49.3)	31 (44.9)	65 (47.1)	0.06	0.31	0.09-1.06

7.2. Características clínicas y antecedentes

El IMC promedio en la muestra total fue de 23.4 ± 6.03 kg/m², con una media de 22.5 ± 6.38 kg/m² entre los casos y 24.3 ± 5.57 kg/m² en los controles, sin diferencia significativa entre ambos grupos ($p= 0.09$, OR= 0.94 IC95% 0.88-1.00). La prevalencia de consumo de cigarrillo fue significativamente mayor en los casos que en controles ($p= 0.009$, OR 15, IC95%: 1.98-113) y no se encontró asociación entre consumo de alcohol depresión mayor. En la evaluación de antecedentes, se encontró asociación significativa en antecedentes de depresión y cerca de mostrar asociación significativa en antecedentes de suicidio con depresión mayor. (Tabla 10).

Tabla 10: Características clínicas entre casos y controles.

CARACTERÍSTICA	CASOS <i>n</i> (%)	CONTROLES <i>n</i> (%)	TOTAL <i>n</i> (%)	<i>p</i>	OR	IC95%
IMC promedio (DE)	22.5 (6.38)	24.3 (5.57)	23.4 (6.03)	0.09	0.94	0.88-1.00
Historia personal						
Consumo SPA	3 (4.3)		4 (2.9)			
Consumo cigarrillo	20 (28.9)	11 (15.9)	31 (22.46)	0.009	15	1.98-113
Consumo Alcohol						
No	52 (75.4)	44 (63.8)	96 (69.6)	0.10	0.5	0.21-1.16
Historia familiar						
Depresión	26 (37.68)	0 (0)	26 (18.84)	<0.001	13.0	3.09-54.77
TAB	3 (4.34)	4 (5.79)	7 (5.07)	0.75	0.706	0.17-3.35
Suicidio	5 (7.24)	0 (0)	5 (3.62)	0.089	3.06	0.84-11.10
Esquizofrenia	3 (4.34)	4 (5.79)	7 (5.07)	1.00	1.00	0.25-25.00
Hospitalizaciones previas por psiquiatría	11 (15.94)	0 (0)	11 (7.97)			
Tratamiento antidepresivo previo	32 (46.37)	1 (1.44)	33 (23.91)			
Más de un tratamiento antidepresivo	13 (18.84)	0 (0)	13 (9.42)			

7.3. Características del episodio depresivo

La mayoría de los pacientes manifestaba síntomas melancólicos y más de la mitad presentaba algún riesgo suicida, en la mayoría de los casos clasificado como leve. De los 69 casos incluidos, 37 (53.62%) habían presentado al menos un episodio depresivo previo (Tabla 11), por lo que casi la mitad de los pacientes había recibido algún manejo antidepresivo e, incluso, el 18.84% de los pacientes había recibido más de un antidepresivo por pobre respuesta inicial. Los medicamentos más prescritos fueron Fluoxetina (40%), Sertralina (24%) y Amitriptilina (9%), seguidas en menor medida por escitalopram, paroxetina e imipramina (6%) y Agomelatina, Duloxetina y Mirtazapina (3%).

Tabla 11: Aspectos clínicos de la depresión en el grupo de casos de depresión mayor.

<i>CARACTERÍSTICAS DE LA DEPRESIÓN</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Tno recidivante	37	54.62
Síntomas melancólicos	49	71.01
Severidad riesgo suicida		
Nulo	25	36.8
Leve	22	32.4
Moderado	4	5.9
Alto	17	25.0

7.4. Comorbilidades psiquiátricas

Las comorbilidades que se encontraron asociadas significativamente fueron, trastorno de angustia de vida y trastorno de ansiedad generalizada con depresión mayor. Las otras comorbilidades no se encontraron asociadas significativamente (Tabla 12).

Tabla 12: Comorbilidades psiquiátricas entre casos y controles.

<i>COMORBILIDAD</i>	<i>CASOS</i> <i>n (%)</i>	<i>CONTROLES</i> <i>n (%)</i>	<i>TOTAL</i> <i>n (%)</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>IC95%</i>
Trastorno de Angustia (vida)	22 (31.88)	2 (2.89)	24 (17.39)	0.003	20.9	2.82-156.11
Trastorno de angustia (actual)	6 (8.69)	0 (0)	6 (4.34)			
Agorafobia	7 (10.14)	0 (0)	7 (5.07)			
Fobia Social	5 (7.24)	4 (6.06)	9 (6.52)	0.739	1.25	0.34-4.65
Trastorno Obsesivo-Compulsivo	4 (6.06)	3 (4.34)	7 (5.07)	1.33	0.71	0.29-5.96
Anorexia	2 (2.89)	0 (0)	2 (1.44)			
Bulimia	3 (4.34)	2 (2.89)	5 (3.63)	1.5	0.66	0.25-8.98
Trastorno de Ansiedad Generalizada	9 (13.63)	1 (1.44)	10 (7.24)	9.00	0.037	1.14-71.03

7.5. Polimorfismos del gen 5-HTT y depresión mayor

En las Tablas 13 y 14 se encuentran la distribución de frecuencias genotípicas y alélicas del gen 5-HTT en esta muestra, respectivamente. La población estudiada se encontraba en equilibrio de Hardy-Weinberg. En la tabla 15 se encuentra la distribución de frecuencias alélicas por grupos etarios.

Tabla 12: Frecuencia Genotípica de los polimorfismos del Gen 5-HTT, entre casos y controles.

<i>Polimorfismo</i>	<i>Casos</i> <i>n (%)</i>	<i>Controles</i> <i>n (%)</i>	<i>Total</i> <i>n (%)</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>IC95%</i>
s/s	18 (26.5)	17 (25.8)	35 (26.1)	0.53	0.85	0.51-1.40
s/l	31 (45.6)	25 (37.9)	56 (41.8)	0.77	1.13	0.47-2.73
l/l	19 (27.9)	24 (36.4)	43 (32.1)	0.58	0.75	0.27-2.06

Tabla 13: Frecuencia alélica (%)

<i>Alelo</i>	<i>Casos</i>	<i>Controles</i>	<i>Total</i>
S	49.3	44.8	47.1
L	50.7	55.2	52.9

Tabla 15: Frecuencias alélicas por grupos etarios (%)

<i>Edad</i>	<i>Alelo</i>	<i>Casos</i>	<i>Controles</i>	<i>Total</i>
≤ 36 años	S	26 (74.3)	17 (51.5)	43 (63.2)
	L	9 (25.7)	16 (48.5)	25 (36.8)
> 37 años	S	23 (69.7)	25 (75.8)	48 (72.2)
	L	10 (30.3)	8 (24.2)	18 (27.3)

En esta muestra no se evidenció asociación alguna entre ser portador homocigoto del alelo corto del gen para 5-HTT y desarrollar depresión mayor ($p=0.53$, $OR=0.85$ IC: 0.51-1.4). De hecho no hubo asociación entre ninguno de los polimorfismos del gen en mención en pacientes deprimidos (para heterocigotos $p=0.77$, $OR=1.13$ IC: 0.47-2.73; para homocigotos l/l $p=0.58$, $OR=0.75$, IC95%: 0.27-2.06).

7.6. Análisis Multivariado

Al realizar el análisis multivariado con una regresión logística condicional, no se encontró asociación entre el polimorfismo del gen 5-HTT y depresión mayor. Sin embargo, tras realizar tal análisis ajustado por riesgo suicida y trastornos ansiosos comórbidos (ansiedad generalizada y angustia alguna vez en la vida) en menores de 37 años, se halló una asociación con el alelo corto ya sea homocigoto o heterocigoto (Tabla 16). En efecto, el trastorno de angustia se encontró asociado con los polimorfismos s/s y s/l (Tabla 17): es decir, que en esta muestra los portadores del alelo corto mostraron un mayor riesgo de desarrollar un trastorno de angustia comórbido con el trastorno depresivo mayor (Tabla 18).

Tabla 16: Análisis multivariado de la asociación entre el polimorfismo del Gen 5-HTT y depresión mayor, ajustando por variables de confusión.

<i>Variable</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>IC95% para OR</i>
T.de ansiedad generalizada	0.326	9.34	0.10 - 809.17
Riesgo suicida	0.001	37.81	4.31 - 347.76
T.de angustia de por vida	0.068	20.35	0.80 - 515.24
Alelo s/s	0.928	1.092	0.16 - 7.45
Alelo s/l	0.43	1.76	0.42 - 7.34

Tabla 17: Análisis de la asociación entre el polimorfismo del Gen 5-HTT y trastorno de angustia en menores de 36 años.

<i>Variable</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>IC95% para OR</i>
T.de angustia de por vida	0.016	33.63	1.92 - 589.00
Alelo s/s	0.071	9.34	0.82 - 106.08
Alelo s/l	0.028	10.10	1.28 - 79.38

Tabla 18: Análisis de la asociación entre frecuencia alélica del Gen 5-HTT y trastorno de angustia en menores de 36 años.

<i>Variable</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>IC95% para OR</i>
T.de angustia de por vida	0.016	33.63	1.92 - 589.00
Alelo s/s – s/l	0.028	10.01	1.28 - 78.04

8. Discusión

Las características socio-demográficas de los pacientes incluidos en este estudio no difieren significativamente de lo reportado previamente en otras latitudes (90). Encontramos una mayor prevalencia en mujeres, personas desempleadas, solteras o separadas, sin distingo de estrato socioeconómico. Del mismo modo, las tasas de consumo de sustancias psicoactivas no difieren en gran medida de lo reportado previamente en la población nacional (11).

Los resultados del presente estudio no encuentran evidencia para una asociación significativa entre polimorfismos del gen 5-HTT y depresión mayor, hallazgo similar a los otros estudios realizados previamente en población colombiana. Dos estudios previos en pacientes bipolares no mostraron asociación entre polimorfismos del gen 5-HTT y depresión: mientras Rengifo et al. (6) sólo encontraron un incremento del genotipo l/l en población del eje cafetero (OR 1.89, IC95% 1.1-3.68), Ospina-Duque et al. (7) no hallaron asociación alguna en pacientes ($\chi^2=0.57$, d.f.=1, $p=0.45$). Escobar et al. En una muestra de pacientes caldenses con depresión mayor tampoco encontró asociación con los polimorfismos estudiados (8), lo cual sugiere que en población colombiana un polimorfismo en este gen no se constituye en un factor de riesgo para depresión, sea esta bipolar o monopolar. Las frecuencias genotípicas de casos, controles y población general descritas en población colombiana hasta el momento aparecen en la Tabla 16.

Tabla 14: Frecuencias genotípicas 5-HTT en los estudios realizados en Colombia

<i>Bustamante, n (%)</i>			<i>Ospina-Duque et al., n (%)</i>		
<i>Casos</i>	<i>Controles</i>	<i>Total</i>	<i>Casos</i>	<i>Controles</i>	<i>Total</i>
s/s 18 (26.5)	17 (25.8)	35 (26.1)	27 (26.2)	29 (25.8)	56 (26)
l/s 31 (45.6)	25 (37.9)	56 (41.8)	47 (46.5)	61 (54.4)	108 (50.2)
l/l 19 (27.9)	24 (36.4)	43 (32.1)	29 (28.1)	22 (19.6)	51 (23.7)
<i>Rengifo et al., n (%)</i>			<i>Escobar et al., n(%)</i>		
<i>Casos</i>	<i>Controles</i>	<i>Total</i>	<i>Casos</i>	<i>Controles</i>	<i>Total</i>
s/s 44 (33.1)	38 (31.7)	82 (32.1)	18 (30.5)	11 (18.7)	29 (24.6)
l/s 59 (44.4)	66 (55)	125 (49.4)	27 (45.8)	30 (50.8)	57 (48.3)
l/l 30 (22.6)	16 (13.3)	46 (18.1)	14 (23.7)	18 (30.5)	32 (27.1)

El mestizaje en la población latinoamericana ha dado lugar a una heterogeneidad genotípica marcada, la cual nos alejaría de otros grupos poblacionales más homogéneos como los europeos y podría explicar la ausencia de asociación entre el gen y los trastornos afectivos. Sin embargo, y a pesar de la plausibilidad biológica y la amplia evidencia que confirma la importancia del gen 5-HTT en la susceptibilidad a la depresión mayor, algunos estudios no han encontrado asociación significativa.

En este sentido, nuestros resultados no distan de los presentados por Hoehe et al. en 1998, quienes no encontraron asociación entre tales polimorfismos y la depresión mayor (OR 1.12, IC95% 0.68-1.84) (92). En población rusa, Shcherbatykh et al. (93) tampoco encontraron asociación significativa (OR 0.88, IC95% 0.62-1.26), ni Minov et al. (94) en Alemania (173 casos, 121 controles; OR 1.26, IC95% 0.91-1.76) ni Serretti et al. (95) en Italia (667 casos, 457 controles; OR 1.14, IC95% 0.96-1.36). En 2004, en un amplio estudio multicéntrico realizado en Europa, Mendlewicz et al. (96) no encontraron diferencias significativas entre 539 casos y 821 controles en cuanto al efecto del mencionado gen en la aparición de depresión mayor (OR 0.89, IC95% 0.76-1.04).

En este orden de ideas, aunque los polimorfismos del gen 5-HTT están relacionados con varios trastornos del afecto, varios meta-análisis muestran que tales polimorfismos están más asociados con el Trastorno Afectivo Bipolar que con la Depresión Mayor (68, 97). No obstante, es de resaltar que el presente estudio sólo ha tenido en cuenta la relación entre un gen y el desarrollo de la enfermedad depresiva, a sabiendas de que es una enfermedad poligénica y de que su estudio requiere del análisis de la interacción entre aspectos ambientales y múltiples genes a la vez.

Un hallazgo a resaltar es que un gran número de los pacientes deprimidos de nuestra muestra presentaba trastornos de ansiedad comórbidos, particularmente crisis de pánico y ansiedad generalizada, con una asociación estadísticamente significativa entre los trastornos. Tras realizar un análisis multivariado se evidenció una alta asociación entre intento suicida, trastornos de angustia y el alelo corto del gen 5-HTT en menores de 37 años portadores homocigotos o heterocigotos.

En efecto, son bien conocidas las altas tasas de comorbilidad entre ambos trastornos (98) e incluso, algunos autores reconocen la ansiedad como un síntoma axial en la depresión mayor (99). En este sentido, los trabajos de Lau et al. (100) han demostrado que los polimorfismos del gen 5-HTT están relacionados con una mayor activación de la amígdala en adolescentes ansiosos e incluso, un meta-análisis recientemente publicado (101) indica que los polimorfismos del gen 5-HTT podrían modificar en mayor o menor medida la actividad de la amígdala. Del mismo modo, algunos autores enfatizan que los trastornos de ansiedad comórbidos incrementan el riesgo suicida en pacientes depresivos (102), lo cual se corroboró en el presente estudio.

En este estudio, alrededor de uno de cada tres pacientes deprimidos tenía algún familiar con la enfermedad, cifra más baja que la reportada por el STAR*D en el cual, tras evaluar 2853 pacientes, en promedio uno de cada dos tenía antecedentes familiares (101). El hecho de que el número de pacientes sin antecedentes familiares de depresión incluido en este estudio sea menor que el reportado en series previas, podría explicar (al menos en parte) que en esta muestra los polimorfismos del gen 5-HTT no estén relacionados con la aparición de depresión mayor. En efecto, Joiner et al. encontró que los polimorfismos del mencionado gen están altamente relacionados con una historia familiar positiva de depresión (102) e, incluso, Neumeister et al. encontró además de una alta asociación entre la historia familiar positiva y el polimorfismo tipo s/s del gen 5-HTT, un efecto aditivo entre ambos para el desarrollo de la enfermedad (103).

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio debemos mencionar un reducido tamaño de muestra. Para obtener mejores niveles de significación estadística en las asociaciones y medidas de riesgo calculadas, sería necesario hacer este estudio con una muestra más grande. Dado que la población evaluada no es representativa, los resultados del estudio no se pueden generalizar.

Sería necesaria la realización de estudios posteriores con mayor tamaño de muestra y preferiblemente con muestras representativas de otras regiones del país.

9. Conclusiones

- El polimorfismo del gen 5- HTT evaluado en este estudio, no se encontró asociado con el Trastorno Depresivo Mayor. La asociación entre 5- HTT y Trastorno Depresivo Mayor se encontró en sujetos menores de 37 años con trastornos de ansiedad comórbidos e ideación suicida.
- El genotipo más frecuente fue el L/S, lo cual concuerda con lo previamente reportado en población colombiana.
- Los factores asociados a Trastorno Depresivo Mayor, fueron: el bajo nivel educativo, trastorno de angustia, trastorno de ansiedad generalizada y antecedentes familiares de depresión.

10. Recomendaciones

- Es necesario realizar más estudios que relacionen factores genéticos con el Trastorno Depresivo Mayor.
- Por su alta comorbilidad se hace necesario estudiar la relación entre el gen 5-HTT y los trastornos de ansiedad.
- Este estudio sólo evaluó la posible asociación entre un gen y la enfermedad depresiva, pero dado su carácter poligénico, es necesario realizar estudios que evalúen la interacción entre eventos ambientales y múltiples características genéticas.

11. Anexos

Anexo 1: Cuadro de operacionalización de variables

Anexo 2: Encuesta de recolección de datos

Anexo 3: MINI

Anexo 4: Consentimiento informado

12. Referencias bibliográficas

1. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68: 444–454
2. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1552-1562
3. Haenisch B, Herms S, Mattheisen M, et al. Genome-wide association data provide further support for an association between 5-HTTLPR and major depressive disorder. *J Aff Dis* 2013; 146: 438-440
4. Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527-1531.
5. López-León S, Janssens AC, González-Zuloeta Ladd AM, et al. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2008; 13: p. 772-785
6. Rengifo L, Gaviria D, Salazar L, Vélez JP, Lozano S. Polimorfismos en el gen del transportador de serotonina (SLC6A4) y el trastorno afectivo bipolar en dos centros regionales de salud mental del Eje Cafetero. *Rev Col Psiquiatría* 2012; 41: 86-100.
7. Ospina-Duque J, Duque C, Carvajal-Carmona L, et al. An association study of bipolar mood disorder (type I) with the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism in a human population isolate from Colombia. *Neurosci Lett* 2002; 292: 199-202.
8. Escobar CG, Calderón JH, Moreno GA. Allelic polymorphism in the serotonin transporter gene in major depression patients. *Colombia Médica* 2011; 42: 48-53

9. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. 1965. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1995; 7: 524-533.
10. McGrath LM, Cornelis MC, Lee PH, et al. Genetic predictors of risk and resilience in psychiatric disorders: A cross-disorder genome-wide association study of functional impairment in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2013; doi: 10.1002/ajmg.b.32190.
11. Ministerio de la Protección Social, República de Colombia. Estudio Nacional de Salud Mental. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2003.
12. Acosta N, Rodríguez J. Carga de enfermedad Colombia 2005: Resultados alcanzados. Documento Técnico ASS/1502-08. Bogotá: CENDEX; 2008
13. Mathers CD, Loncar D. Updated projections of global mortality and burden of disease, 2002-2030: data sources, methods and results. Génova: World Health Organization; 2005.
14. Shorter E. A historical dictionary of psychiatry. Oxford University Press, 2005.
15. López-Ibor JJ, Valdés M (Eds.) DSM-IV-TR Breviario Criterios Diagnósticos. Masson, 2004.
16. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication. *JAMA* 2003; 289: 3095-3105
17. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric

Epidemiology (ICPE) Surveys. International Journal of Methods in Psychiatric Research 2003; 12: 3-21

18. Demyttenaere K, Bruffearts R, Posada-Villa J, et al. Prevalence, severity and unmet need for treatment of mental disorders in the WHO WMH surveys. JAMA 2004; 291: 2581-2590
19. Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000. British Journal of Psychiatry 2004; 184: 386-392
20. Sartorius N. The economic and social burden of depression. Journal of Clinical Psychiatry. 2001; 62 (Supl. 15): 8-11.
21. Kessler RC, Greenberg PE, Mickelson KD, et al. The effects of chronic medical conditions on work loss and work cutback. Journal of Occupational and Environmental Medicine 2001; 43: 218-225
22. Wells KB, Rogers W, Burnam A, Greenfield S, Ware JE Jr. How the medical comorbidity of depressed patients differs across health care settings: results from the Medical Outcomes Study. American Journal of Psychiatry. 1991; 148:1688-1696
23. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: Genetic and environmental factors. Psychiatric Clinics of North America 2012; 35: 51-71
24. Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? Journal of Clinical Psychiatry 2003; 64:1465-75.
25. Valladares A, Dilla T, Sacristan JA. La depresión: una hipoteca social. Últimos avances en el conocimiento del coste de la enfermedad. Actas Españolas de Psiquiatría 2009; 37: 49-53.

26. Pinto D, Gómez-Restrepo C, Uribe M, et al. La carga económica de la depresión en Colombia: costos directos del manejo intrahospitalario. *Rev Col Psiquiatría* 2010; 39: 465-480
27. Lecubrier Y. Widespread underrecognition and undertreatment of anxiety and mood disorders: results from three european studies. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007; 68: 36-41
28. Klein DN, Kotov R, Bufferd SJ. Personality and depression: explanatory models and review of the evidence. *Annu Rev Clin Psychol* 2011; 7: 269-295
29. Vialou V, Feng J, Robison AJ, Nestler EJ. Epigenetic Mechanisms of Depression and Antidepressant Action. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2013; 53: 59-87
30. Lehtinen V, Joukamaa M. Epidemiology of depression: prevalence, risk factors and treatment situation. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1994; 89: 7-10
31. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* 2006; 367: 153–167
32. Nierenberg AA, Trivedi MH, Fava M, et al. Family history of mood disorder and characteristics of major depressive disorder: A STAR*D study. *Journal of Psychiatric Research* 2007; 41: 214-221
33. Angst J, Gamma A, Gastpar M, Lépine JP, Mendlewicz J, Tylee A. Gender differences in depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2002; 252: 201-209

34. Belfort E, Baghai T, Grunze H, Sartorius N. Agentes antidepresivos y otros tratamientos para los trastornos depresivos. AWWE, 1ª Ed. México DF, 2010.
35. Richards D. Prevalence and clinical course of depression: a review. Clin Psychol Rev 2011; 31: 1117-1125.
36. Piccinelli M, Wilkinson G. Outcome of depression in psychiatric settings. British Journal of Psychiatry 1994; 164: 297-304.
37. Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, et al. The STAR*D Study: Treating depression in the real world. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2008; 75: 57-66
38. Urretavizcaya M, Menchón JM. Curso y pronóstico de las depresiones unipolares. En: Vallejo J, Leal C. Tratado de psiquiatría. ARS Medica 2005.
39. Black D, Winokur G, Hasrallah A. Suicide in subtypes of major affective disorder Arch Gen Psychiatry 1987; 44: 878-880
40. Thornicroft G, Sartorius N. The course and outcome of depression in different cultures: 10-year follow-up of the WHO collaborative study on the assessment of depressive disorders. Psychol Med 1993; 23: 1023-1032
41. Weissman MM, Wolk S, Goldstein RB, Moreau D, Adams P, Greenwald S, Klier CM, Ryan ND, Dahl RE, Wickramaratne P. Depressed adolescents grown up. J Am Medical Association 1999; 281: 1707-1713.
42. Ministerio de Protección Social, Universidad CES, Oficina de las Naciones Unidas contra la droga y el delito. Análisis especial sobre depresión e indicadores de suicidio. Informe Final C 81-161, 2009.
43. Schildkraut JJ KS. Biogenic amines and emotion. Science. 1967; 156: p. 21-37

44. HJ M. Antidepresivos (I). De las drogas antituberculosas a los antidepresivos hidrazídicos y otros IMAO. In López-Muñoz F AC. Historia de la Psicofarmacología. Madrid: Panamericana; 2007. p. 83
45. Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biological Psychiatry* 2001; 49: 1023-1039
46. Gotlib IH, Joorman J, Minor KL, Hallmayer J. HPA Axis Reactivity: A mechanism underlying the associations among 5-HTTLPR, Stress and Depression. *Biological Psychiatry* 2008; 63: 847-851
47. Brown GW, Harris TO. Depression and the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism: a review and a hypothesis concerning gene-environment interaction. *Journal of affective disorders* 2008; 111: 1-12.
48. Beckman G, Beckman L, Cedergren B, et al. Serum protein and red cell enzyme polymorphisms in affective disorders. *Human Heredity* 1978; 28: 41-47
49. Levinson D. The genetics of depression: a review. *Biological Psychiatry* 2006; 60: 84-92
50. Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nature Genetics* 2003; 33: 177-182
51. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. Age at onset and familial risk for major depression in a Swedish national twin sample. *Psychological Medicine* 2005; 35: 1573-1579

52. González J, Caamaño B. Bases Genéticas de la Esquizofrenia, Avances Recientes. Avances de la Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica 2009; 9: 101-116
53. Craddock N, Jones I. Molecular genetics of bipolar disorder. British Journal of Psychiatry 2001; 178 (Supl. 41): s128-s133
54. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. Nature Genetics 2008; 40: 638-645
55. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. Lancet 2006; 367: 153–167
56. Kendler KS, Gardner CO, Neale MC, Prescott CA. Genetic risk factors for major depression in men and women: similar or different heritabilities and same or partly distinct genes? Psychological Medicine 2001; 31: 605-616
57. López-León S, Croes EA, Sayed-Tabatabaei FA, et al. The dopamine D4 receptor gene 48-base-pair-repeat polymorphism and mood disorders: a metaanalysis. Biological Psychiatry 2005; 57: 999-1003
58. Reimer RJ, Fon EA, Edwards RH. Vesicular neurotransmitter transport and the presynaptic regulation of quantal size. Current opinion in Neurobiology 1998; 8: 405-412
59. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. Molecular Basis of Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience. McGraw-Hill, 2009. 2nd Ed.
60. Sanders-Bush E, Mayer SE. 5-Hidroxitryptamine (serotonin): receptor agonists and antagonists. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (Eds.) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill, 2006

61. Coppen A, Eccleston EG, Peet M. Total and free tryptophan concentration in the plasma of depressive patients. *Lancet* 1973; 2: 60-63
62. Asberg M, Thoren P, Traskman L, Bertilsson L, Ringberger V "Serotonin depression"—a biochemical subgroup within the affective disorders? *Science* 1976; 191: 478-480
63. Healy D, Leonard BE. Monoamine transport in depression: kinetics and dynamics. *Journal of Affective Disorders* 1987; 12: 91-103
64. Stockmeier CA. Involvement of serotonin in depression: evidence from postmortem and imaging studies of serotonin receptors and the serotonin transporter. *Journal of Psychiatric Research* 2003; 37: 357-373
65. Ramanioorthy S, Bauman AL, Moore KR et al. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1993; 90: 2542-2546
66. Lesch KP, Balling U, Gross J et al. Organization of the human serotonin transporter gene. *Journal of Neural Transmission* 1994; 95: 157-162
67. Heils A, Teufel A, Petri S et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Journal of Neurochemistry* 1996; 66: 2621- 2624
68. Neumeister A, Young T, Stastny J. Implications of genetic research on the role of the serotonin in depression: emphasis on the serotonin type 1^a receptor and the serotonin transporter. *Psychopharmacology* 2004; 174: 512-524

69. Seretti A, Calati R, Mandelli L, De Ronchi D. Serotonin Transporter gene variants and behavior: A comprehensive review. *Current Drug Targets* 2006; 7: 1659-1669
70. Lipsky RH, Hu XZ, Goldman D. Additional functional variation at the SLC6 A4 gene. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatry Genetics*. 2009; 150: 153.
71. Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective Disorders. *Molecular Psychiatry* 2003; 8: 574-591
72. Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. *Molecular Psychiatry* 2003; 8: 646-653
73. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301: 386-389
74. Risch N, Herrell R, Lehner T, et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA*. 2009; 301: 2462–2471.
75. Munafò MR, Durrant C, Lewis G, Flint J. Gene x environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biological Psychiatry*. 2009; 65: 211–219.
76. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002; 297: 400– 403.
77. Coplan JD, Abdallah CG, Kaufman J, et al. Early-life stress, corticotropin-releasing factor, and serotonin transporter gene: A pilot study. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36: 289–293.

78. Ressler KJ, Bradley B, Mercer KB, et al. Polymorphisms in CRHR1 and the serotonin transporter loci: gene $\times$ gene $\times$ environment interactions on depressive symptoms. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatry Genetics*. 2010; 153: 812–824
79. Catalano M. The challenges of psychopharmacogenetics. *American Journal of Human Genetics* 1999; 65: 606–610.
80. Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, et al. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Molecular Psychiatry* 1998; 3: 508–511.
81. Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, et al. Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000; 20: 105–107.
82. Yu YW, Tsai SJ, Chen TJ, et al. Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. *Molecular Psychiatry* 2000; 7: 1115–1119.
83. Durham LK, Webb SM, Milos PM, et al. The serotonin transporter polymorphism, 5HTTLPR, is associated with a faster response time to sertraline in an elderly population with major depressive disorder. *Psychopharmacology* 2003; 174: 525–529
84. Arias B, Catalan R, Gasto C, et al. 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts nonremission in major depression patients treated with citalopram in a 12-weeks follow up study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003; 23: 563–567.

85. Pollock BG, Ferrell RE, Mulsant BH, et al. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 587–590.
86. Perlis RH, Mischoulon D, Smoller JW, et al. Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment. *Biological Psychiatry* 2003; 54: 879– 883.
87. Kim DK, Lim SW, Lee S et al. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *NeuroReport* 2000; 11: 215–219
88. Yoshida K, Ito K, Sato K, et al. Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients. *Programmes in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2000; 26: 383– 386.
89. Serretti A, Kato M, De Ronchi D, Kinoshita T. Meta-analysis of Serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Molecular Psychiatry* 2007; 12: 247– 257
90. Akhtar-Danesh N, Landeen J. Relation between depression and sociodemographic factors. *International Journal of Mental Health Systems* 2007, 1: 4
91. Ministerio de Protección Social, Dirección Nacional de Estupefacientes. Estudio Nacional de consumo de sustancias psicoactivas en Colombia – 2008. Ed. Guadalupe, 1ª Ed. Bogotá, 2009.
92. Hoehe MR, Wendel B, Grunewald I, et al. Serotonin transporter (5-HTT) gene polymorphisms are not associated with susceptibility to mood disorders. *Am J Med Genet* 1998; 81: 1-3.

93. Shcherbatykh TV, Golimbet VE, Orlova VA, Kaleda VG. Polymorphism in the human serotonin transporter gene in endogenous psychoses. *Genetika* 2000; 36: 1712–1715.
94. Minov C, Baghai TC, Schule C, Zwanzger P, Schwarz MJ, Zill P, et al. Serotonin-2A receptor and transporter polymorphisms: lack of association in patients with major depression. *Neurosci Lett* 2001; 303: 119–122.
95. Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Lattuada E, Cusin C, Smeraldi E. Serotonin transporter gene (5-HTTLPR) and major psychoses. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 95–99.
96. Mendlewicz J, Massat I, Souery D, et al. Serotonin transporter 5HTTLPR polymorphism and affective disorders: No evidence of association in a large European multicenter study. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 377–382.
97. Lasky-Su JA, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. Meta-analysis of the association between two polymorphisms in the serotonin transporter gene and affective disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 133B: 110-115.
98. Hirschfeld RM. The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2001; 3: 244-254
99. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression and Anxiety* 2000; 12 (Suppl 1): 2-19
100. Lau JY, Goldman D, Buzas B, et al. Amygdala function and 5-HTT gene variants in adolescent anxiety and major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 349-355

101. Pfeiffer PN, Ganoczy D, Ilgen M, Zivin K, Valenstein M. Comorbid anxiety as a suicide risk factor among depressed veterans. *Depress Anxiety*. 2009;26(8):752-727.
102. Murphy SE, Norbury R, Godlewska BR, et al. The effect of the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) on amygdala function: a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 512-520
103. Husain MM, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Family history of depression and therapeutic outcome: findings from STAR*D. *J Clin Psychiatry* 2009, 70: 185-195
104. Joiner TE, Johnson F, Soderstrom K, Brown JS. Is there an association between serotonin transporter gene polymorphism and family history of depression? *J Aff Dis* 2003; 77: 273-275
105. Neumeister A, Konstantinidis A, Stastny J, et al. Association Between Serotonin Transporter Gene Promoter Polymorphism (5HTTLPR) and Behavioral Responses to Tryptophan Depletion in Healthy Women With and Without Family History of Depression. *JAMA* 2002; 59: 613-620