



Revista Chilena de Neuropsiquiatría

ISSN: 0034-7388

directorio@sonepsyn.cl

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y  
Neurocirugía de Chile  
Chile

Vicente P., Benjamín; Rojas P., Romina; Saldivia B., Sandra; Pérez V., Cristhian;  
Melipillán A., Roberto; Hormazábal P., Nain; Pihan V., Rolando  
Determinantes biopsicosociales de depresión en pacientes atendidos en Centros de  
Atención Primaria de Concepción, Chile  
Revista Chilena de Neuropsiquiatría, vol. 54, núm. 2, abril-junio, 2016, pp. 102-112  
Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile  
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331546792004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica  
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Determinantes biopsicosociales de depresión en pacientes atendidos en Centros de Atención Primaria de Concepción, Chile

## Biopsychosocial depression determinants in patients treated in Primary Health Centers at Concepción, Chile

Benjamín Vicente P.<sup>1</sup>, Romina Rojas P.<sup>2,a</sup>, Sandra Saldivia B.<sup>1,b</sup>, Cristhian Pérez V.<sup>3,c</sup>, Roberto Melipillán A.<sup>1,d</sup>, Nain Hormazábal P.<sup>1</sup> y Rolando Pihan V.<sup>1</sup>

**Introduction:** Risk factors associated to depression have been extensively studied, though there is a lack of prospective studies on factors that predict the incidence of depression in healthy people. There is not a predictive equation that incorporates genetic factors is not available. **Method:** A cohort study, prospective, with baseline assessments at 12 months was carried out on a random sample of attendees in primary care centers from the Concepción Province, Chile ( $n = 1,596$ ). Eight psychosocial factors were measured and the genotyping of the uMAO and 5-HTTLPR in SLC6A4 as genetic factors polymorphisms was also carried out. The outcome variable was the presence/absence of depression at 12 months follow-up. A predictive model for depression was obtained by means of analyses of binary logistic regression. **Results:** Genetic variables have no statistically significant relation with the variable depression at 12 months follow up. Variables such as gender, educational level, satisfaction with living conditions, personal background of depression, self perception of both physical and mental health and satisfaction with relationship are related to the onset of depression in the follow up. **Conclusions:** Outcomes will allow identifying vulnerable people among the primary care attendees, who could participate in prevention programs. The study of further genes will be necessary in order to improve the predictive capacity of the model.

**Key words:** Depression, genetic predisposition to disease genes, primary health care.  
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2016; 54 (2): 102-112

Recibido: 11/01/2016

Aceptado: 19/05/2016

Este trabajo fue financiado por el proyecto FONDECYT N° 1110687.

<sup>1</sup> Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Chile.

<sup>2</sup> Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Chile.

<sup>3</sup> Departamento de Educación Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Chile.

<sup>a</sup> Químico Farmacéutico, PhD.

<sup>b</sup> Psicóloga, PhD.

<sup>c</sup> Psicólogo.

<sup>d</sup> Psicólogo, PhD.

## Introducción

La depresión es uno de los desafíos pendientes que enfrentan los salubristas en la actualidad. La prevalencia entre los consultantes en atención primaria en salud es de 10 a 14,3%<sup>1,2</sup> y a pesar de existir estrategias eficaces para este problema y guías para tratamientos basados en evidencia<sup>3</sup>, la depresión sigue siendo una condición de salud que genera un gran impacto social, estimándose que para el año 2020 será la segunda causa de discapacidad o muerte en el mundo<sup>4</sup>. En Chile, la depresión unipolar es la segunda más importante condición de carga de enfermedad, la tercera para el grupo de las mujeres y la quinta en los hombres<sup>5</sup>. El curso suele presentar recaídas, discapacidad asociada y muerte<sup>2,6,7</sup>. En América Latina es el tercer trastorno mental más común, después del abuso y dependencia de alcohol<sup>8</sup>. Las tasas de recuperación a nivel primario son variables, estimándose a los doce meses una remisión entre el 80%<sup>9</sup> a menos de 50%<sup>10</sup>. Las dificultades en la pesquisa y un tratamiento inadecuado en este nivel de atención podrían contribuir a obtener pobres resultados<sup>2,8,11,12</sup>. En el caso de Chile, a pesar de las altas tasas de depresión detectadas en consultantes del nivel primario de atención<sup>13</sup>, los estudios han demostrado moderados niveles de detección de los médicos generales<sup>13,14</sup>. En Europa, la prevalencia de depresión es un 10% en la población general<sup>6</sup>, y es mayor al 20% en los pacientes consultantes en atención primaria<sup>15</sup>, mientras que en Chile la prevalencia es de 9,2% y 5,7% para toda la vida y de 12 meses, respectivamente<sup>16</sup>, y es de un 23,6% al 10,9% entre los pacientes en los centros de atención primaria<sup>14</sup>.

Por otra parte, la prevención universal de la depresión en personas jóvenes han mostrado efectos pequeños<sup>17</sup>, lo mismo que en personas mayores<sup>18</sup>. Sin embargo, los estudios que han evaluado programas de prevención selectiva han mostrado resultados más promisorios, como es el caso de la prevención en mujeres de bajo nivel socioeconómico<sup>19</sup> o niños y adolescentes con algunos factores de riesgo<sup>20</sup>.

En este escenario, el estudio de los factores que se relacionan con la incidencia de depresión cobra

especial importancia, con el fin de desarrollar estrategias de prevención selectiva<sup>21</sup>.

Aún cuando la literatura identifica factores de riesgo individuales, o áreas de riesgo, no existían estudios prospectivos, usando muestras poblacionales representativas en un número determinado de países, hasta el estudio PredictD-Europe<sup>22-23</sup>. De este estudio se obtuvieron algoritmos de riesgo que permiten predecir la aparición de depresión mayor en consultantes de atención primaria por medio de un índice de riesgo de 10 factores: 6 no modificables (edad, sexo, nivel educativo, antecedente personal de depresión, antecedentes de problemas psicológicos en familiares de primer grado y país) y 4 modificables (falta de apoyo en el trabajo remunerado y no remunerado, peor percepción de salud física, peor percepción de salud mental, y percepción de discriminación). El estudio chileno<sup>24</sup> identificó 8 variables psicosociales: cuatro propias del paciente (sexo, edad, antecedentes de depresión y nivel educacional), y cuatro vinculadas con su situación actual (SF-12-salud física, SF-12-salud mental, satisfacción con la situación en su hogar y satisfacción con su relación de pareja). El C-Index fue de 0,746 (95%; CI = 0,707-0,785), levemente inferior a la ecuación de los consultantes europeos donde fue de 0,790 (95%; CI = 0,767-0,813) y españoles (0,82; 95%; CI = 0,790-0,840).

Sin embargo, las 39 variables incluidas en los análisis, todos factores de riesgo conocidos para depresión no incluyeron factores de riesgo genético. En este sentido, los estudios han demostrado una asociación de factores genéticos a la aparición, curso y respuesta a tratamiento en depresión<sup>25</sup>. De éstos, han sido destacados los hallazgos relacionados con el transportador de serotonina y con la enzima MAO, que metaboliza las aminas biógenas en el cerebro.

Estudios previos han mostrado que variaciones en la región promotora del gen del transportador de serotonina (SLC6A4, también conocida como 5-HTT) pueden estar relacionadas con la sensibilidad al estrés y el desarrollo de depresión<sup>26</sup>. Uno de los polimorfismos descritos para este gen, el 5-HTTLPR, consiste en un polimorfismo inserción/delección en la región promotora del gen,

resultando en una variante corta (aleloss/\*) que se relaciona con una menor eficiencia del proceso de transcripción, lo que lleva a una menor expresión del transportador de serotonina en las neuronas<sup>27</sup>. La presencia del alelo s está relacionada con mayor riesgo de depresión que el genotipo l/l, esto es, ambos alelos largos<sup>29,28</sup>. Esta influencia de factores genéticos sería particularmente importante en personas que sufren exposición a abuso infantil<sup>29,30</sup>.

Por otra parte, se han descrito polimorfismos en regiones estructurales y regulatorias del gen de la Monoaminooxidasa A (MAO-A), que se han relacionado con variaciones en su actividad<sup>31</sup>. La MAO-A presenta tres polimorfismos comunes: MAOA uVNTR, T941G y el polimorfismo CA. Los estudios han mostrado que los polimorfismos T941 y CA se han relacionado con trastorno bipolar en algunos subgrupos, mientras que MAOA uVNTR se asoció a trastorno depresivo mayor en asiáticos<sup>31</sup>. La MAOA-uVNTR se ha relacionado con expresión de variantes más activas de la enzima<sup>32</sup>. Rivera y cols en el 2009<sup>33</sup> encontraron que la presencia de estas variantes uMAOA de mayor actividad se encontraban correlacionadas con el diagnóstico de depresión mayor según DSM-IV con un OR = 1,91; 95% CI: (1,26-2,91) en consultantes adultos de atención primaria. Huang<sup>34</sup> encontró asociación de MAOA uVNTR con depresión grave en mujeres chinas, pero no en otros subgrupos con depresión. En un estudio recientemente publicado, sin embargo, no se encontró asociación entre esta variante del gen y la presencia de depresión mayor en adolescentes<sup>35</sup>.

El objetivo del presente trabajo es identificar factores relacionados con la aparición de cuadros depresivos considerando la interacción entre factores genéticos y ambientales para el inicio de depresión mayor en una muestra aleatoria de consultantes de centros de atención primaria de la Provincia de Concepción, Chile.

## Método

### Diseño

Estudio de cohorte, prospectivo con evaluaciones en línea base, y doce meses, realizado sobre una

muestra de pacientes entre 18 y 75 años atendidos en 10 centros de atención primaria de la Provincia de Concepción, Chile. Los participantes fueron 2.466 pacientes que lograron ser contactados nuevamente en el año 2012 desde la muestra aleatoria de 2.832 adultos del proyecto PREDICT-FONDEF del año 2005, constituyendo un 87,1% de la misma. Se buscó hacer un seguimiento de éstos a los 12 meses (año 2013), excluyéndose antes a 309 (12,53%) pacientes que ya tenían diagnóstico de depresión. Sin embargo, sólo se accedió a 1.990 participantes, ya que 167 participantes habían fallecido durante el seguimiento (Figura 1).

### Participantes

Los pacientes fueron contactados en sus domicilios entre abril y octubre de 2012, lo que corresponde al tiempo 0 (T0) de este nuevo estudio. En esta primera entrevista se solicitó la participación en el estudio, expresada a través de la firma de un formulario de consentimiento informado. Entrevistadores previamente entrenados recogieron la información de los pacientes y tomaron una muestra de saliva para el análisis genético. La recolección de datos de las variables ambientales y del uso de servicio se realizó en la primera medición, la recolección de datos para un eventual diagnóstico de depresión (CIDI-E) se realizó a los 12 meses de seguimiento, entre abril y octubre de 2013 (Tiempo 1, T1).

Los criterios de exclusión para todos los centros incluyeron la inhabilidad para entender el idioma local, la presencia de psicosis, demencia y/o de una enfermedad física incapacitante. La muestra en cada centro fue proporcional al tamaño de la población atendida, en cada uno de éstos un profesional sanitario seleccionaba a los pacientes aleatoriamente de entre el listado de aquellos que serían atendidos cada día, se contactaba al sujeto, se le invitaba a participar y, si aceptaba, se coordinaba una entrevista con un entrevistador previamente capacitado, la que podía realizarse inmediatamente en el centro de salud o en el plazo de una semana, en el domicilio del paciente. Cada persona que aceptó participar firmó un formulario de consentimiento informado y los protocolos del

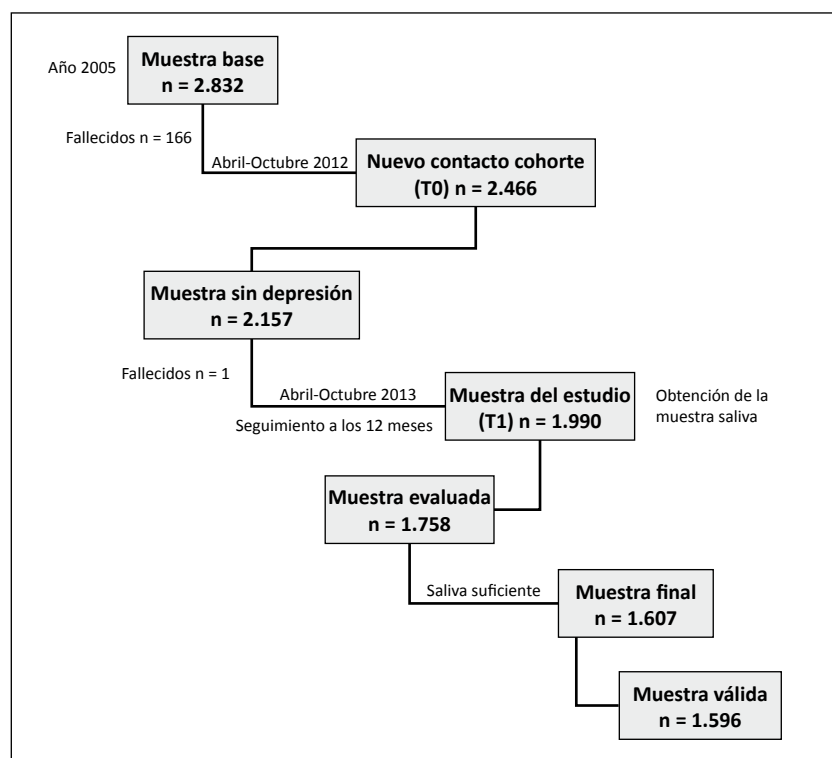


Figura 1. Flujograma de seguimiento.

estudio fueron sometidos a la consideración de los comités de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción.

### Variables

Se recogió información de 8 factores de riesgo que previamente habían sido correlacionados con incidencia de depresión en la misma muestra y de dos factores genéticos asociados a depresión según la literatura para construir un modelo usando regresión logística. La principal medida de resultado fue la incidencia de depresión mayor, según criterio DSM-IV, en el período de seguimiento, lo que se evaluó usando la sección correspondiente del *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI), a los seis y doce meses de seguimiento.

Los 8 factores psicosociales fueron recogidos usando cuestionarios aplicados a los sujetos en entrevistas individuales, cara a cara, donde también se aplicó la CIDI. Los factores de riesgo ingresados al estudio fueron los siguientes (en paréntesis el cuestionario utilizado, cuando corresponde):

- Sociodemográficos: Edad; sexo; nivel educacional y satisfacción con las condiciones en que vive.
- Situación de salud actual: Auto percepción de salud física y auto percepción de salud mental (Short Form 12).
- Antecedentes clínicos y psicológicos: Antecedentes de depresión en la vida (CIDI).
- Variables relacionales y de apoyo social: Satisfacción con la relación de pareja.
- Variables genéticas: Se analizaron dos variantes genéticas: 5HTTLPR en el transportador de serotonina y uMAO (MAOA uVNTR) en la enzima monoaminoxidasaA.
- Otras variables psicosociales y clínicas de relevancia en estudios comparables y que no alcanzaron rango de factores de riesgo en el estudio previamente reportado<sup>24</sup>: ocupación, maltrato o abuso físico, psicológico y sexual, eventos vitales relevantes, antecedentes de PTSD y GAD<sup>22,23</sup>.

### Extracción de DNA

El DNA genómico fue aislado desde 1 ml de saliva de los participantes del estudio. La muestra biológica de saliva se colectó mediante el Kit ORA-GENE (DNA Genotek, Canadá). La extracción del DNA genómico se realizó siguiendo el protocolo del fabricante. El DNA extraído se almacenó a -20° C hasta su utilización en la genotipificación.

### Genotipificación

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la genotipificación del polimorfismo uMAO se realizó en un volumen final de 20 µL, la cual contiene 50 ng de DNA, 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 200 µM de cada dATP, dCTP, dTTP y dGTP, 10 pmol de cada partidor (MAOA-Forward: 5'-ACAGCCTCGC-CGTGGAGAAG-3' y MAOA-Reverse: 5'-GACGACGCTCCATTCGGA-3'), y 1 unidad Taq polimerasa (GoTaq Green Master Mix, Promega, USA). El PCR fue realizado en un termociclador (G-Storm, UK) con las siguientes condiciones de ciclaje: un ciclo inicial de 94° C por 3 min, luego 35 ciclos de denaturación a 94° C por 30 seg, annealing a 55° C por 30 seg, y extensión a 72° C por 30 seg. Los productos de PCR fueron visualizados mediante electroforesis en geles de agarosa al 2% (Amresco, Ohio, USA) con Buffer de corrida TAE 1X. Los geles fueron teñidos con bromuro de etidio y visualizados usando un transiluminador UV (Marca, USA). El polimorfismo 5-HTTLPR en SLC6A4 fue genotipificado en todas las muestras (n = 1.209). La amplificación de ADN genómico se realizó utilizando 50 ng de ADN, 0,25 mM de cada partidor (forward: 5'-GGC GTT GCC GCT CTG AAT GCC-3' y reverse: 5'-CAG GGG AGA TCC TGG GAG AGG T-3'), 200 µM de cada dinucleotido: dATP, dCTP, dGTP, y dTTP, 1,5 mM de MgCl<sub>2</sub> y 0,3 unidades de Taq polimerasa en un volumen total de 20 µL. Las muestras se amplificaron en las siguientes condiciones: un ciclo inicial de 8 min a 95° C seguido por 35 ciclos de denaturación de 30 seg a 95° C, annealing 30 seg a 62° C y extensión 1 min a 72° C. Posteriormente los genotipos de amplificación se resolvieron en una electroforesis con gel de agarosa al 2% y se visualizaron mediante tinción con bromuro de etidio bajo luz UV.

### Análisis estadístico

Todos los análisis de datos se llevaron a cabo empleando el programa Stata 12.1. Debido a la presencia de valores ausentes en algunas de las variables, se realizaron procedimientos de imputación múltiple usando el método *chainedequations*, implementado en el comando *ice* de Stata. Se imputaron 10 conjuntos de datos, sobre cada uno de los cuales se llevaron a cabo los análisis estadísticos, cuyos resultados fueron combinados mediante las reglas de Rubin<sup>36</sup> para obtener los resultados finales del estudio.

Para obtener el modelo predictivo de depresión, sobre cada uno de los conjuntos de datos imputados se procedió a llevar a cabo un análisis de regresión logística binaria. La variable dependiente del modelo fue la presencia de un diagnóstico de depresión a los 12 meses. Como variables predictoras se incluyeron los 8 factores de riesgo identificados en el estudio Predict-D Chile, así como los dos genes. Al momento de calcular los errores estándar se empleó un ajuste robusto con el propósito de dar cuenta del agrupamiento (*clustering*) de los participantes dentro de los centros de atención seleccionados para el estudio.

### Resultados

La muestra que se consideró en el análisis incluyó a 1.990 pacientes que fueron evaluados en el T0 (año 2012) y que fueron parte del seguimiento a los 12 meses del estudio. No obstante, de éstos, sólo se logró obtener una muestra de saliva de 1.758 participantes, y de ellos en sólo 1.607 se logró obtener una muestra suficiente para ser analizada. Finalmente, fueron excluidos 11 participantes que presentaron más de un 5% de omisiones en los datos del estudio, obteniéndose una muestra válida de 1.596 participantes (Figura 1). El tiempo de seguimiento total por participante de la muestra válida osciló entre 365 y 384 días (M = 375,08; DE = 2,78). Los casos incidentes fueron 159 a los 12 meses de seguimiento.

Las características sociodemográficas y genéticas de la muestra se presentan en la Tabla 1. El

76,1% de los participantes eran mujeres, mientras que la mayor proporción de la muestra presentaba un nivel educacional básico o medio. La presencia del genotipo 5HTTLPR (ls) del transportador de serotonina estaba en el 47,0% de la muestra y el genotipo 5HTTLPR2 (ss) en un 35,8%. El polimorfismo uMAOA estaba presente en un 16,8% (Tabla 1).

Los resultados del análisis de regresión logística se presentan en la (Tabla 2). Debido a que esta regresión se llevó a cabo en base a imputaciones múltiples, la significación del estadístico de Wald se evalúa en base a una distribución  $F^{38}$ . La colinealidad de los predictores se evaluó mediante el Factor de Incremento de la Varianza, con valores entre 1,01 y 9,38 ( $M = 2,55$ ), siendo estos valores adecuados para la realización del análisis. La presencia de outliers, en tanto, se descartó mediante el análisis de los residuos estandarizados del modelo, que oscilaron entre -1,15 y 1,81.

Como se observa en la Tabla 2, la capacidad explicativa global del modelo es de  $r^2 = 0,08$ ;  $p < 0,001$ . Las dos variables genéticas no muestran evidencia de relación estadísticamente significativa con la variable depresión a los 12 meses de seguimiento. El sexo femenino se relaciona con un mayor riesgo de presentar depresión en el seguimiento con un OR de 2,368, así como el estar estudiando al momento de la evaluación inicial se asoció a riesgo aumentado de deprimirse en el seguimiento ( $OR = 2,414$ ,  $p = < 0,05$ ). No se encontró correlaciones estadísticamente significativas con las variables sociodemográficas edad, ocupación y tener una relación de pareja al momento de la evaluación inicial. El haber estado expuesto a abuso sexual, maltrato físico o maltrato psicológico no estuvo asociado a mayor riesgo de depresión en el seguimiento, mientras que la presencia de otros eventos vitales estresantes se asoció a un riesgo mayor de presentar depresión cuando se trató de 2 o más eventos. Tampoco se encontró asociación con depresión en las evaluaciones del seguimiento con la presencia de trastorno por estrés postraumático o con trastorno de ansiedad generalizada al inicio del estudio.

**Tabla 1. Características demográficas de los participantes**

|  | n                            | (%)    |
|--|------------------------------|--------|
| Depresión                              |                              |        |
| No                                     | 1.437                        | (90,0) |
| Sí                                     | 159                          | (10,0) |
| Género                                 |                              |        |
| Masculino                              | 381                          | (23,9) |
| Femenino                               | 1.215                        | (76,1) |
| Edad en años                           | ( $M = 46,6$ ; $DE = 16,2$ ) | ----   |
| Escolaridad                            |                              |        |
| Sin escolaridad                        | 57                           | (3,6)  |
| Ed. Básica                             | 713                          | (44,7) |
| Ed. Media                              | 682                          | (42,7) |
| Ed. Técnica                            | 97                           | (6,2)  |
| Ed. Superior                           | 45                           | (2,8)  |
| Ocupación                              |                              |        |
| Trabajando                             | 457                          | (28,6) |
| Cesante                                | 158                          | (9,9)  |
| Jubilado/Incapacitado                  | 178                          | (11,2) |
| Dueña de casa                          | 694                          | (43,5) |
| Estudiando                             | 105                          | (6,8)  |
| Satisfacción con la relación de pareja |                              |        |
| No                                     | 693                          | (43,4) |
| Sí                                     | 903                          | (56,6) |
| Maltrato físico                        |                              |        |
| Nunca                                  | 976                          | (61,2) |
| A veces                                | 348                          | (21,8) |
| A menudo                               | 270                          | (17,0) |
| Maltrato psicológico                   |                              |        |
| Nunca                                  | 1084                         | (68,0) |
| A veces                                | 241                          | (15,1) |
| A menudo                               | 269                          | (16,9) |
| Abuso sexual                           |                              |        |
| No                                     | 1.440                        | (90,3) |
| Sí                                     | 154                          | (9,7)  |
| Acontecimientos importantes            |                              |        |
| Sin eventos                            | 523                          | (32,8) |
| 1 evento                               | 435                          | (27,3) |
| 2 eventos                              | 277                          | (17,3) |
| 3 o más eventos                        | 361                          | (22,6) |
| PTSD 12 meses                          |                              |        |
| No                                     | 1.527                        | (95,7) |
| Sí                                     | 69                           | (4,3)  |
| GAD 12 meses                           |                              |        |
| No                                     | 1.212                        | (98,9) |
| Sí                                     | 14                           | (1,1)  |
| Gen 5HTTLPR                            |                              |        |
| ll                                     | 275                          | (17,2) |
| ls                                     | 749                          | (47,0) |
| ss                                     | 572                          | (35,8) |
| Gen uMAO                               |                              |        |
| Otros                                  | 1.327                        | (83,2) |
| 3/3                                    | 269                          | (16,8) |

n: Número de participantes; %: Porcentaje.

Tabla 2. Resultados análisis de regresión logística (n = 1.596)

|  | OR       | EE    | OR IC 95%   | Wald test  |
|--|----------|-------|-------------|------------|
| Género                                 |          |       |             | 2,99**     |
| Masculino                              | 1,000    |       |             |            |
| Femenino                               | 2,368**  | 0,732 | (1,29-4,34) |            |
| Edad                                   | 1,010    | 0,007 | (0,99-1,02) | -1,11 (NS) |
| Escolaridad                            |          |       |             | 1,59 (NS)  |
| Ed. Media                              | 1,000    |       |             |            |
| Sin escolaridad                        | 0,249    | 0,186 | (0,06-1,07) |            |
| Ed. Básica                             | 0,699    | 0,138 | (0,47-1,03) |            |
| Ed. Técnica                            | 0,689    | 0,267 | (0,32-1,47) |            |
| Ed. Superior                           | 0,676    | 0,382 | (0,22-2,05) |            |
| Ocupación                              |          |       |             | 1,97 (NS)  |
| Trabajando                             | 1,000    |       |             |            |
| Cesante                                | 0,827    | 0,321 | (0,38-1,77) |            |
| Jubilado/incapacitado                  | 1,028    | 0,398 | (0,48-2,20) |            |
| Dueña de casa                          | 1,405    | 0,326 | (0,89-2,21) |            |
| Estudiando                             | 2,414*   | 0,981 | (1,09-5,35) |            |
| Satisfacción con la relación de pareja |          |       |             |            |
| No                                     | 1,000    |       |             |            |
| Sí                                     | 0,892    | 0,170 | (0,61-1,30) |            |
| Maltrato físico                        |          |       |             | 0,70 (NS)  |
| Nunca                                  | 1,000    |       |             |            |
| A veces                                | 1,215    | 0,285 | (0,77-1,92) |            |
| A menudo                               | 0,854    | 0,297 | (0,43-1,69) |            |
| Maltrato psicológico                   |          |       |             | 1,26 (NS)  |
| Nunca                                  | 1,000    |       |             |            |
| A veces                                | 1,249    | 0,330 | (0,74-2,10) |            |
| A menudo                               | 1,644    | 0,528 | (0,88-3,09) |            |
| Abuso sexual                           |          |       |             | 1,12 (NS)  |
| No                                     | 1,000    |       |             |            |
| Sí                                     | 1,608    | 0,420 | (0,96-2,68) |            |
| Acontecimientos importantes            |          |       |             | 2,99*      |
| Sin eventos                            | 1,000    |       |             |            |
| 1 evento                               | 1,408    | 0,347 | (0,87-2,28) |            |
| 2 eventos                              | 1,926*   | 0,497 | (1,16-3,19) |            |
| 3 o más eventos                        | 1,916**  | 0,476 | (1,18-3,12) |            |
| PTSD 12 meses                          |          |       |             | 0,96 (NS)  |
| No                                     | 1,000    |       |             |            |
| Sí                                     | 1,573    | 0,536 | (0,81-3,07) |            |
| GAD 12 meses                           |          |       |             | 0,52 (NS)  |
| No                                     | 1,000    |       |             |            |
| Sí                                     | 0,774    | 0,812 | (0,10-6,07) |            |
| Gen-5HTTLPR                            |          |       |             | 0,79 (NS)  |
| ll                                     | 1,000    |       |             |            |
| ls                                     | 1,384    | 0,358 | (0,83-2,30) |            |
| ss                                     | 1,280    | 0,347 | (0,75-2,18) |            |
| Gen-uMAO                               |          |       |             | 0,61 (NS)  |
| Otros                                  | 1,000    |       |             |            |
| 3/3                                    | 1,150    | 0,265 | (0,73-1,81) |            |
| Constante                              | 0,015*** | 0,008 | (0,00-0,04) |            |

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001. OR: *Odd ratio*; EE: Error estándar; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.



## Discusión

Este estudio es el primero en Chile y uno de los pocos que se han desarrollado internacionalmente que han estudiado variables psicosociales y genéticas que predicen la aparición de depresión con un diseño prospectivo. Esto es de gran valor porque permite evaluar algunos aspectos de la enfermedad en personas sanas que desarrollan un cuadro depresivo en el año siguiente. Eso abre importantes posibilidades para el diseño de programas preventivos selectivos. Por otra parte, la población estudiada es susceptible de ser intervenida con programas diseñados con estos fines.

Los factores psicosociales sexo, nivel educacional, antecedente personal de depresión, peor percepción de salud física y mental, incluidos en este estudio logran predecir la aparición de depresión en la muestra de manera similar a lo publicado en el estudio Predicteuropeo<sup>38</sup>. Asimismo, los factores satisfacción con la relación de pareja y con las condiciones de vida aparecen como variables asociadas a riesgo de presentar depresión. Sin embargo, los dos factores genéticos estudiados no muestran una relación con la incidencia de depresión en la muestra, lo que resulta distinto a lo observado en otros estudios extranjeros, en que el polimorfismo uMAOA se encontró relacionado con la presencia de depresión<sup>31,33</sup> y el polimorfismo el 5-HTTLPR del transportador de serotonina que también mostró ser un factor de riesgo de depresión en otras poblaciones<sup>28</sup>.

Una limitación de nuestro estudio es la alta proporción de pérdidas, que dificulta la extrapolación de nuestros resultados, aún cuando el diseño inicial aseguró una muestra amplia y representativa

de los consultantes en atención primaria.

La literatura ha mostrado la relación de otros polimorfismos de estos genes con depresión o con trastorno bipolar, como es el caso de T941G y el polimorfismo CA de MAOA<sup>31</sup> que sería importante estudiar en el futuro en esta población o en otras similares. Algunos estudios incluyeron análisis del gen del transportador de serotonina junto con variaciones en los genes de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), dado que se ha documentado una interacción entre ambos factores genéticos y el ambiente<sup>26,39</sup>. En el caso del transportador de serotonina, las frecuencias del polimorfismo 5HTTLPR en la población estudiada se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg. Esto es que las frecuencias observadas se deben exclusivamente al azar y no se ven afectadas por otros factores como mutaciones, migraciones y/o selección natural. De esta manera observamos una distribución alélica intermedia para el alelo s de 59,3% situándonos entre población española (49,1%)<sup>40</sup> y china (70,09%)<sup>41</sup>, distante de población caucásica (41,5%)<sup>42</sup> o africana (21,6%)<sup>43</sup>.

A pesar de esto, no podemos desconocer que el número de genes estudiados constituye otra limitación importante. Una amplia lista han aparecido como genes candidatos en los últimos años en estudios transversales, que requerirán ser estudiados como factores predictores en estudios como el presente<sup>25</sup>.

La importancia de este estudio radica en que es el primero en Chile en incorporar factores psicosociales y genéticos que se relacionan con la aparición de depresión a través de un diseño prospectivo, lo que podría ser el primer paso para desarrollar estrategias preventivas en el país.

## Resumen

**Introducción:** Los factores de riesgo asociados a la depresión han sido estudiados ampliamente, pero no se dispone de estudios prospectivos sobre factores que predigan la incidencia de depresión en personas sanas. Tampoco se dispone de una ecuación predictiva que incorpore factores genéticos.

**Método:** Estudio de cohorte, prospectivo con evaluaciones en línea base y a los doce meses, sobre una muestra aleatoria de consultantes en centros de atención primaria de la Provincia de Concepción, Chile ( $n = 1.596$ ). Se midieron 8 factores psicosociales y se realizó genotificación de los polimorfismos para la monoaminoxidasa A, la uMAO, y para la región transportadora del gen del transportador de serotonina, el 5-HTTLPR, gen SLC6A4 del cromosoma 17, como factores genéticos y la variable de resultado fue la presencia/ausencia de depresión a los 12 meses de seguimiento. Se empleó regresión logística binaria. **Resultados:** Las dos variables genéticas no muestran relación estadísticamente significativa con la variable depresión a los 12 meses de seguimiento. Las variables sexo, nivel educacional, satisfacción con las condiciones de vida, antecedente personal de depresión, autopercepción de la salud física y de la salud mental y satisfacción con las relación de pareja se relacionan con la aparición de depresión en el seguimiento. **Conclusiones:** Los resultados permitirán identificar personas vulnerables entre los consultantes de atención primaria que podrían participar de programas preventivos. El estudio de otros genes será necesario para mejorar la capacidad predictiva del modelo.

**Palabras clave:** Depresión, predisposición genética a la enfermedad, genes, atención primaria de salud.

## Referencias bibliográficas

1. Aragonés E, Pinol JL, Labad A, Masdeu RM, Pino M, Cervera J. Prevalence and determinants of depressive disorders in primary care practice in Spain. *Int J Psychiatry Med* 2004; 34: 21-35.
2. Craven MA, Bland R. Depression in primary care: current and future challenges. *Can J Psychiatry* 2013; 58: 442-8.
3. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression: the treatment and management of depression in adults (updated edition) [NICE Clinical Guidelines, no. 90]. Leicester (UK). British Psychological Society. 2009.
4. López AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Measuring the Global Burden of Disease and Risk Factors, 1990-2001. In: López AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL, editors. *Global Burden of Disease and Risk Factors*. Washington (DC) 2006.
5. Ministerio de Salud de Chile. Subsecretaría de Salud Pública y Dpto. de Salud Pública EdM, Pontificia Universidad Católica de Chile. Informe Final Estudio de carga de enfermedad y carga atribuible, Chile. 2007.
6. World Health Organization. Mental Health Action Plan 2013-2020. Geneva: WHO. 2013.
7. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo. La atención primaria de salud, más necesaria que nunca Suiza. 2008.
8. Kohn R, Levav I, de Almeida JM, Vicente B, Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, et al. Mental disorders in Latin America and the Caribbean: a public health priority. *Rev Panam Salud Publica* 2005; 18: 229-40.
9. Alvarado R, Rojas G. Evaluation of the program for detection and treatment of depression in Chilean primary health care centers. *Rev Med Chile* 2011; 139: 592-9.
10. Pence BW, O'Donnell JK, Gaynes BN. The depres-

- sion treatment cascade in primary care: a public health perspective. *Curr Psychiatry Rep* 2012; 14: 328-35.
11. Bell RA, Franks P, Duberstein PR, Epstein RM, Feldman MD, Fernández y García E, *et al.* Suffering in silence: reasons for not disclosing depression in primary care. *Ann Fam Med* 2011; 9: 439-46.
  12. Levav I, Kohn R, Montoya I, Palacio C, Rozic P, Solano I, *et al.* Training Latin American primary care physicians in the WPA module on depression: results of a multicenter trial. *Psychol Med* 2005; 35: 35-45.
  13. Uribe M VB, Saldivia S, Retamales J, Cruzat M, Riosco P, *et al.* Prevalencia de trastornos mentales en el nivel primario de atención en la Comuna de Talcahuano. *Rev Psiquiatría* 1992; 9: 1018-27.
  14. Vicente B, Kohn R, Saldivia S. The prevalence of psychiatric disorders in primary care in Chile. 162nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association. San Francisco USA. 2009.
  15. Simon GE, Fleck M, Lucas R, Bushnell DM, Group L. Prevalence and predictors of depression treatment in an international primary care study. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1626-34.
  16. Vicente B, Kohn R, Riosco P, Saldivia S, Levav I, Torres S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R disorders in the Chile psychiatric prevalence study. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1362-70.
  17. Merry SN, Hetrick SE, Cox GR, Brudevold-Iversen T, Bir JJ, McDowell H. Psychological and educational interventions for preventing depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD003380.
  18. Forsman AK, Schierenbeck I, Wahlbeck K. Psychosocial interventions for the prevention of depression in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Aging Health* 2011; 23: 387-416.
  19. Van der Waerden JE, Hoefnagels C, Hosman CM. Psychosocial preventive interventions to reduce depressive symptoms in low-SES women at risk: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2011; 128: 10-23.
  20. Stice E, Shaw H, Bohon C, Marti CN, Rohde P. A meta-analytic review of depression prevention programs for children and adolescents: factors that predict magnitude of intervention effects. *J Consult Clin Psychol* 2009; 77: 486-503.
  21. National Advisory Mental Health Council Workgroup on Mental Disorders Prevention Research. Priorities for prevention research at NIMH. *Prevention & Treatment* 2001; 4: 17a.
  22. King M, Walker C, Levy G, Bottomley C, Royston P, Weich S, *et al.* Development and validation of an international risk prediction algorithm for episodes of major depression in general practice attendees: the Predict D study. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65: 1368-76.
  23. King M, Weich S, Torres-González F, Svab I, Maroos HI, Neeleman J, *et al.* Prediction of depression in European general practice attendees: the PREDICT study. *BMC Public Health* 2006; 6: 6.
  24. Saldivia S, Vicente B, Marston L, Melipillan R, Nazareth I, Bellon-Saameno J, *et al.* [Development of an algorithm to predict the incidence of major depression among primary care consultants]. *Rev Med Chile* 2014; 142: 323-9.
  25. Schosser A, Kasper S. The role of pharmacogenetics in the treatment of depression and anxiety disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; 24: 277-88.
  26. Quinn CR, Dobson-Stone C, Outhred T, Harris A, Kemp AH. The contribution of BDNF and 5-HTT polymorphisms and early life stress to the heterogeneity of major depressive disorder: a preliminary study. *Aust N Z J Psychiatry* 2012; 46: 55-63.
  27. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, *et al.* Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527-31.
  28. Uher R, McGuffin P. The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the aetiology of mental illness: review and methodological analysis. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 131-46.
  29. Carver CS, Johnson SL, Joormann J, Lemoult J, Cuccaro ML. Childhood adversity interacts separately with 5-HTTLPR and BDNF to predict lifetime depression diagnosis. *J Affect Disord* 2011; 132: 89-93.
  30. Comasco E, Aslund C, Orelund L, Nilsson KW. Three-way interaction effect of 5-HTTLPR, BDNF

- Val66Met, and childhood adversity on depression: a replication study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1300-6.
31. Fan M, Liu B, Jiang T, Jiang X, Zhao H, Zhang J. Meta-analysis of the association between the monoamine oxidase-A gene and mood disorders. *Psychiatr Genet* 2010; 20: 1-7.
  32. Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet* 1998; 103: 273-9.
  33. Rivera M, Gutiérrez B, Molina E, Torres-González F, Bellon JA, Moreno-Kustner B, *et al.* High-activity variants of the uMAOA polymorphism increase the risk for depression in a large primary care sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009; 150B: 395-402.
  34. Huang SY, Lin MT, Lin WW, Huang CC, Shy MJ, Lu RB. Association of monoamine oxidase A (MAOA) polymorphisms and clinical subgroups of major depressive disorders in the Han Chinese population. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 544-51.
  35. Ma J, Yu SY, Liang S, Ding J, Feng Z, Yang F, *et al.* Association between MAOA-u VNTR polymorphism and its interaction with stressful life events and major depressive disorder in adolescents. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2013; 15: 563-8.
  36. Rubin DB. Multiple Imputation for Non-Response in Surveys. New York, NY: John Wiley & Sons. 1987.
  37. Harel O. The estimation of R<sup>2</sup> and adjusted R<sup>2</sup> in incomplete data sets using multiple imputation. *J Appl Statistics* 2009; 36 (10): 1109-18.
  38. Stegenga BT, Nazareth I, Grobbee DE, Torres-Gonzalez F, Svab I, Maarroos HI, *et al.* Recent life events pose greatest risk for onset of major depressive disorder during mid-life. *J Affect Disord* 2012; 136: 505-13.
  39. Grabe HJ, Schwahn C, Mahler J, Appel K, Schulz A, Spitzer C, *et al.* Genetic epistasis between the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and the 5-HTT promoter polymorphism moderates the susceptibility to depressive disorders after childhood abuse. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 36: 264-70.
  40. Cervilla JA, Rivera M, Molina E, Torres-González F, Bellon JA, Moreno B, *et al.* The 5-HTTLPR s/s genotype at the serotonin transporter gene (SLC6A4) increases the risk for depression in a large cohort of primary care attendees: the PREDICT-gene study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141B: 912-7.
  41. Hong CJ, Cheng CY, Shu LR, Yang CY, Tsai SJ. Association study of the dopamine and serotonin transporter genetic polymorphisms and methamphetamine abuse in Chinese males. *J Neural Transm* 2003; 110: 345-51.
  42. Reneman L, Schilt T, de Win MM, Booij J, Schmand B, van den Brink W, *et al.* Memory function and serotonin transporter promoter gene polymorphism in ecstasy (MDMA) users. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 389-99.
  43. Esau L, Kaur M, Adonis L, Arieff Z. The 5-HTTLPR polymorphism in South African healthy populations: a global comparison. *J Neural Transm* 2008; 115: 755-60.

---

Correspondencia:

Benjamín Vicente, MD, PhD  
 Casilla 160-C, Departamento de Psiquiatría y  
 Salud Mental, Universidad de Concepción,  
 Concepción, Chile.  
 Teléfono-fax: 56-41-2312799  
 E-mail: bvcent@udec.cl