

MÁS ALLÁ DE LA ESTADÍSTICA: GENÓMICA Y LA CONSTRUCCIÓN GENÉTICA DE LA DEPRESIÓN

BEYOND STATISTICS: GENOMICS AND THE GENETIC CONSTRUCTION OF DEPRESSION

AILIN DELVITTO

UBA-CONICET, ARGENTINA
delvitto.ailin@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5175-3289>

MARÍA ALEJANDRA PETINO ZAPPALA

UBA-CONICET, ARGENTINA
ale.petino.z@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3168-5025>

NICOLÁS JOSÉ LAVAGNINO

UBA-CONICET, ARGENTINA
nlavagnino@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-9737-3820>

SANDRA CAPONI

Universidad Federal de Santa Catarina, BRASIL
sandracaponi@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8180-944X>

Abstract. The global increase in the incidence of depression has sparked debates about a potential “epidemic”. Within this context, there is academic criticism directed at the current state of psychiatric practice and knowledge, particularly concerning the validity of depression diagnostic criteria. Precision Psychiatry, combined with Disease Genomics, emerges as a potential solution to enhance diagnostic accuracy. Our research involves a methodological and epistemological analysis of the biological bases of depression as framed by Disease Genomics, focusing on the strategies used to study depression and their relationship to the development of diagnostic and treatment technologies. We found a scenario where non-significant associations between genetic variants and depression diagnosis in initial genomic studies were interpreted as methodological failures and challenges in statistical power. Consequently, efforts have aimed at increasing statistical power through statistical strategies, conceptualizing depression as a genetically-based condition, albeit simplified and decontextualized. This focus on identifying specific genetic bases is also justified by the goal of developing more precise diagnoses and more effective treatments. Finally, we pose the question of whether these strategies truly aim to clarify the boundaries of diagnosis, heavily criticized for pathologizing “normal” human suffering, or rather to deepen this trend towards a more biologically and genetically oriented understanding of depression.

Keywords: disease genomics • precision psychiatry • depression • genetic bases of depression • depression genomics • depression genetics



1. Introducción

En las últimas décadas, se ha observado un incremento notable en la prevalencia de los diagnósticos de trastornos depresivos a nivel mundial (Friedrich 2017; GBD 2015; Kessler & Bromet 2013; Liu et al. 2019; WHO 2017). En paralelo, sucede una tendencia similar en el aumento de la venta y uso de antidepresivos (OECD 2023; Shorter 2008; Summerfield 2006). Esta tendencia ha continuado durante la pandemia de Covid-19, afectando especialmente a mujeres y niños (COVID-19 Mental Disorders Collaborators 2021; Deng et al. 2023; Kauhanen et al. 2023). Ante esta situación, se han dado discusiones acerca de la posible existencia de una “epidemia de depresión” (Monterde Fuertes 2022a; Wakefield & Damazeux 2016; Stucchi-Portocarrero 2017). La configuración de la depresión como un problema de salud mental global destaca su impacto en el funcionamiento psicológico y fisiológico de las personas, lo que conllevaría a una discapacidad funcional importante y convertiría a la depresión en una de las principales causas de carga de enfermedad a nivel global (WHO 2017). Surge entonces una preocupación por el aumento de diagnósticos de depresión, que incluye críticas y resistencias en diversos niveles. Las críticas van desde cuestionamientos a la validez de las herramientas diagnósticas y la consecuente sobrediagnóstico, a la denuncia de la medicalización del sufrimiento inherente a la experiencia humana (Caponi 2009; Cooper 2004; Frances 2013; Wakefield 2016). En este contexto, diversas voces sugieren que la denominada “epidemia de la depresión” no parecería existir en un sentido epidemiológico estricto (Monterde Fuertes 2022b; Shorter 2008; Stucchi-Portocarrero 2017). En lugar de ello, plantean que más bien refleja cuestiones relativas al estado interno de la práctica y el conocimiento psiquiátrico.

La depresión suele estar caracterizada por profesionales de la salud mental en base a la presencia de un estado de ánimo depresivo, anhedonia, intereses disminuidos, deterioro de la función cognitiva, sentimientos excesivos de culpa y falta de valía, dificultades de concentración, pensamientos suicidas y síntomas vegetativos como trastornos del sueño o del apetito (Dell’Acqua et al. 2023; Otte et al. 2016). Desde esta perspectiva, la depresión es considerada una afección con una base biológica compleja donde diversos factores, como variantes genéticas patogénicas, la alteración en la función de ciertos neurotransmisores y factores ambientales, interactúan entre sí causando el trastorno. Sin embargo, a pesar de que se han utilizado abundantes recursos en investigaciones sobre las bases biológicas de la depresión, ningún mecanismo conocido hasta el momento puede explicar todos los aspectos de la enfermedad (Otte et al. 2016). Al mismo tiempo, los recursos invertidos en determinar el impacto de los determinantes sociales que afectan el sufrimiento psíquico poco han aumentado y presentan desigualdades entre países ricos y pobres (Leiva-Peña; Rubí-González; Vicente-Parada 2021). Aun cuando existen muchas investigaciones en el área de ciencias sociales que ponen en evidencia el impacto de los determinantes so-

ciales en la salud mental, estos estudios son sistemáticamente desconsiderados por la psiquiatría biológica, hoy hegemónica (Caponi 2021; Levin 2018). De hecho, en la actualidad, se asignan considerables recursos a investigaciones que buscan identificar biomarcadores para la depresión (Strawbridge; Young; Cleare 2017; Malik et al. 2021). Estas investigaciones tienen como propósito general esclarecer la distinción entre trastorno y condición no patológica, contribuyendo de esta manera a la validación de los diagnósticos y tratamientos. En este contexto, en los últimos años se han incrementado las investigaciones genómicas que buscan dilucidar las bases genéticas subyacentes a la depresión en el marco de la Psiquiatría de Precisión. Esas investigaciones proponen que una mejor comprensión de la base biológica de los trastornos mentales y su variación individual serviría al desarrollo de tecnologías de diagnóstico más confiables y la generación de tratamientos individualizados más efectivos (Cuthbert & Insel 2013; Insel 2014).

La investigación genómica de la depresión plantea desafíos para la Genómica de Enfermedades (Levinson et al. 2014; Mullins & Lewis 2017). Pese a que suele considerarse que la depresión tiene causas genéticas, basada principalmente en una heredabilidad estimada del 37% (Sullivan et al. 2000), los primeros estudios genómicos dedicados a esta enfermedad no tuvieron resultados prometedores (Levinson et al. 2014; Mullins & Lewis 2017). Estos resultados se consideraron no exitosos dado que, hasta 2015, no se habían encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre la depresión y variantes genéticas específicas (ver por ejemplo: Hek et al. 2013, PGC-MDD 2013, Wray et al. 2012). Dicha falta de bases genómicas claras de la depresión se ha atribuido a la alta prevalencia de la enfermedad, su heterogeneidad y la complejidad de su etiología (Levinson et al. 2014; Mullins & Lewis 2017; Schwabe et al. 2019). Ante estas dificultades, lejos de abandonar la búsqueda de bases genómicas para la depresión, se proponen estrategias metodológicas para aumentar el poder estadístico, y en consecuencia incrementar la probabilidad de encontrar variantes genéticas puntuales asociadas a la depresión (Levinson et al. 2014; Mullins & Lewis 2017; Schwabe et al. 2019). El aumento del poder estadístico se lograría, por un lado, mediante el aumento del tamaño muestral de los estudios; y por otro, reduciendo la heterogeneidad de las manifestaciones de la depresión mediante la selección de subgrupos más homogéneos.

Abby Lippman señaló hace tres décadas una tendencia en las sociedades occidentales según la cual “las diferencias individuales se han reducido a los códigos de ADN, y la mayoría de los trastornos, comportamientos y variaciones fisiológicas se han definido, al menos en parte, como de origen genético” (Lippman 1991, p.19, traducción propia). Este fenómeno, marcado por la expansión del campo de la genética y su influencia en diversos aspectos de la vida cotidiana, incluida por supuesto la atención médica, fue conceptualizado críticamente como “genetización” por la autora (Lippman 1991; 1992; 1998). Más recientemente, Michael Arribas-Ayllon revisó

este concepto, sugiriendo que el énfasis actual en la gestión del riesgo ha relajado el determinismo genético y que la situación puede caracterizarse mejor con el término “genomificación” (Arribas-Ayllon 2016). Tanto la genetización como la genomificación están estrechamente vinculadas con la creciente expansión de las tecnologías genómicas médicas y las industrias asociadas, así como con el papel central que desempeña la información genética en la comprensión de la variación humana en el contexto de la Medicina de Precisión. En este contexto, este artículo se propone realizar un análisis crítico de las características metodológicas y epistemológicas presentes en la investigación genómica actual sobre la depresión. También, busca comprender cómo estas formas particulares de conceptualizar la depresión se enmarcan en el contexto actual de creciente medicalización y farmacologización de los trastornos mentales en el marco de la Medicina de Precisión.

Nuestro recorrido argumental incluye una breve revisión de los desafíos que enfrenta el diagnóstico actual de la depresión. A continuación, exploramos cómo la Psiquiatría de Precisión en conjunto con la Genómica de Enfermedades se proponen como posibles soluciones a estos problemas. En las secciones posteriores, realizamos un análisis metodológico y epistemológico de las bases biológicas de la depresión tal como las configura la Genómica de Enfermedades y examinamos los posibles sesgos asociados. Nos centramos especialmente en las estrategias estadísticas utilizadas para definir la depresión en términos genómicos y su relación con el desarrollo de tecnologías de diagnóstico y tratamiento. Finalmente, discutimos el escenario caracterizado y sus implicancias en un contexto de Medicina de Precisión.

2. Problemas actuales con el diagnóstico de depresión

Ante el creciente número de diagnósticos positivos de depresión, y la sospecha de una posible sobrediagnóstico, han surgido cuestionamientos sobre la validez de las herramientas diagnósticas utilizadas (Caponi 2009; Horwitz & Wakefield 2007; Monterde Fuertes 2022a; 2022b; Shorter 2008; Wakefield 2016). En la práctica clínica psiquiátrica actual, el diagnóstico de un episodio depresivo se realiza mayormente según los criterios de la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5, por sus siglas en inglés). El DSM es publicado por la Asociación Estadounidense de Psiquiatría, en 1952 en su primera versión; y ha sido desarrollado como una herramienta diagnóstica que, en su formato actual, se basa en una taxonomía de síntomas y comportamientos observados y reportados por pacientes. Este manual proporciona criterios diagnósticos y una clasificación estandarizada de los trastornos mentales, destinados a ser utilizados tanto en el ámbito clínico como en el de investigación. Respecto a la depresión, la discusión se ha centrado en la validez del diagnóstico establecido en el DSM y se han destacado diversos aspectos

que requieren una revisión crítica y continua. Según el DSM-5,¹ para el diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor (TDM) se requiere la presencia de cinco o más de un total de nueve síntomas específicos donde el estado de ánimo depresivo o la anhedonia deben estar presentes, y el episodio no debe atribuirse a efectos fisiológicos de sustancias o afecciones médicas. Además, estos síntomas deben causar malestar significativo o deterioro en la vida social, laboral u otras áreas (Asociación Americana de Psiquiatría 2013). Dada la necesidad de sólo cinco de los nueve síntomas para el diagnóstico, se configuran múltiples combinaciones posibles generando varios “tipos” diferentes de TDM. Con estos criterios, se identifican hasta 1497 combinaciones posibles de síntomas para un diagnóstico de TDM (Ostergaard; Jensen; Bech 2011; Zimmerman et al. 2015). En principio, según algunas posturas críticas, esta heterogeneidad de “tipos” de TDM obstaculiza la comprensión de las bases biológicas subyacentes al trastorno y el desarrollo de tratamiento más precisos (Ostergaard; Jensen; Bech 2011).

Además, dado que el DSM-5 establece criterios para el diagnóstico de TDM relativamente amplios y descontextualizados, existe el riesgo de incluir a personas que están experimentando respuestas emocionales normales ante eventos estresantes o desafiantes. La eliminación de la exclusión del diagnóstico de TDM por duelo en el DSM-5 ejemplifica esta tendencia (Wakefield & Horwitz 2016). Dicha exclusión reconocía que los síntomas depresivos leves son una respuesta esperable durante un periodo de duelo tras la muerte de un ser querido. La inclusión del diagnóstico de TDM por duelo, junto con la del Trastorno por Duelo Prolongado en la última revisión del DSM-5, han generado inquietudes sobre la medicalización del duelo, es decir que las personas que experimentan este proceso puedan ser clasificadas como enfermas (Levy Yeyati 2022). Etiquetar a las personas como depresivas sin considerar las circunstancias subyacentes puede conllevar un tratamiento innecesario con medicamentos antidepresivos que, en muchos casos, presentan efectos secundarios no deseados. En este sentido, las críticas hacen hincapié en que los criterios diagnósticos no abordan de manera adecuada las dimensiones contextuales y sociales que influyen en la experiencia de la depresión, lo que plantea interrogantes sobre su aplicabilidad (Caponi 2009; Horwitz & Wakefield 2007; Wakefield & Horwitz 2016). Otra preocupación relevante, que se ve exacerbada en un contexto de medicalización del riesgo, es la influencia de las compañías farmacéuticas en el sobrediagnóstico y la promoción de sus medicamentos antidepresivos (Frances 2013). La industria farmacéutica ha ocupado un papel central desde principios de la década de los años 90 del Siglo XX: patrocinado la investigación psiquiátrica y psicofarmacológica; incidiendo de modo indirecto en la formación y la práctica clínica de los prescriptores, médicos generales, psiquiatras, pediatras o ginecólogos; sosteniendo económicamente a organizaciones de usuarios y de profesionales; pagando ensayos clínicos de psicofármacos; contratando *ghostwriters*,² entre otras intervenciones (Whitaker & Cosgrove

2015; Moncrief 2008). Como afirma James Davies: “Dado que el DSM abarca casi cualquier tipo de sufrimiento, su difusión es un buen negocio: aumenta las tasas de diagnóstico y, con ellas, las recetas” (Davies 2021, p.10, traducción propia).

Si bien aquí hemos destacado los problemas y las críticas al diagnóstico psiquiátrico actual de la depresión; un diagnóstico puede, en primer lugar, desempeñar un papel en desestigmatizar la enfermedad y poner fin a la odisea diagnóstica de quienes buscan comprender sus sufrimientos y validar sus experiencias personales. Además, un diagnóstico preciso permite guiar la terapia de manera más efectiva. Por otro lado, el diagnóstico también puede brindar apoyo y protección a las personas que experimentan estos tipos de padecimientos. Por ejemplo, un diagnóstico posibilita acceder a beneficios en el ámbito escolar o a través de sistemas de seguros, lo que puede ayudar a mitigar el estigma social y el juicio negativo que a menudo acompañan a quienes padecen estas condiciones (Bolton 2013). Encontrar un balance entre estos aspectos positivos y los peligros del sobrediagnóstico requiere, entonces, un cuidadoso análisis de los criterios diagnósticos y sus supuestos ontológicos, epistemológicos y metodológicos.

3. El avance de la Psiquiatría de Precisión y la Genómica de Enfermedades como una posible solución a los problemas de diagnóstico de depresión

Frente al escenario que hemos descrito, parte de la Psiquiatría contemporánea ha considerado necesario mejorar la precisión en el diagnóstico de la depresión. Una estrategia sería superar estas limitaciones a través de aumentar la capacidad para representar de manera adecuada los sistemas neurobiológicos y conductuales subyacentes, abordando tanto la etiología como la fisiopatología de los distintos trastornos, incluyendo la depresión. Esta posible solución implica adoptar la tendencia general observada en la Medicina de Precisión: una especificación detallada de los aspectos biológicos, incluyendo los genéticos, neurobiológicos, moleculares y celulares de las enfermedades (Cuthbert & Insel 2013; Insel 2014). Además, tiene como objetivo la generación de tratamientos individualizados para distintos “fenotipos moleculares” o subtipos de las diferentes patologías. Según quienes promueven este enfoque, los tratamientos personalizados aumentarían la efectividad y reducirían la probabilidad de efectos secundarios comparados con aquellos tratamientos dirigidos a la población en general. Entonces, la Psiquiatría de Precisión implica la utilización de la Genómica, las imágenes cerebrales y la aplicación de tecnologías emergentes, como la Bioinformática y la Inteligencia Artificial, con el propósito de identificar biomarcadores que no sólo guíen el proceso de diagnóstico, sino que también permitan adaptar de ma-

nera personalizada las estrategias terapéuticas para cada individuo (Gómez-Carillo et al. 2023). La investigación genómica realizada en este contexto busca explorar las conexiones entre los perfiles genómicos individuales y los trastornos mentales. Al asumir que el genoma de cada persona influye tanto en la susceptibilidad a estas afecciones como en la respuesta a tratamientos específicos, el objetivo es identificar marcadores genéticos para personalizar el diagnóstico y terapéutica.

En consonancia con esta perspectiva, se ha desarrollado el proyecto *Research Domain Criteria* (RDoC), una iniciativa establecida por el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos en 2009, como un medio para incorporar los principios de la Medicina de Precisión a la Psiquiatría (Insel 2014). Su objetivo principal es desarrollar un sistema de clasificación de los trastornos mentales y explicar las diversas manifestaciones que según señalan trascienden las categorías actuales (Insel et al. 2010). La lógica subyacente a este enfoque es que los aspectos biológicos no sólo contribuyen a las características universales de la fisiología humana, sino que también desempeñan un papel crucial en la variación individual. Además, asumen que los trastornos mentales son fundamentalmente trastornos cerebrales y que pueden caracterizarse adecuadamente en términos de disfunción cerebral objetiva (Insel & Cuthbert 2015). El enfoque parece alinearse entonces con el modelo neuro-reductivo para los problemas de salud mental, una corriente influyente y controvertida dentro de la Psiquiatría actual (De Haan 2020; Rose 2016). Aunque se han publicado avances en esta línea de investigación para la depresión (Dell'Acqua et al. 2023; Woody & Gibb 2015), en su mayoría aún no se han reflejado significativamente en la práctica clínica psiquiátrica (Gómez-Carillo et al. 2023).

En este escenario, la Genómica de la depresión busca posicionarse como fundamental para comprender la compleja interacción entre la predisposición individual y el desarrollo del trastorno. Se asume que el genoma de cada persona juega un rol crucial tanto en la susceptibilidad a la depresión como en la respuesta a los diferentes tratamientos. Así, las investigaciones en este campo se enfocan en la identificación de marcadores genéticos asociados con la presencia y severidad de la depresión, lo que permitiría personalizar aún más el diagnóstico y tratamiento, adaptándolo a las necesidades específicas de cada paciente.

4. Las estrategias de la Genómica de Enfermedades para depresión

Como ya señalamos, lo primero que resalta de nuestro análisis de la literatura es que los estudios genómicos iniciales realizados sobre la depresión no lograron resultados “prometedores”, a pesar de contar con tamaños de muestra comparables a estudios exitosos en otras patologías, incluyendo trastornos mentales (Levinson et al. 2014;

Mullins & Lewis 2017). La metodología predominante que utilizan las investigaciones es la de estudios de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés). Buscan establecer relaciones estadísticas entre variantes genéticas, llamadas polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, por sus siglas en inglés), y la variación observada en rasgos específicos (en este caso, la manifestación de un cuadro depresivo).³ De esta forma, se pueden detectar SNPs candidatos a causar la variación observada entre los individuos, en este caso, la manifestación de un cuadro depresivo. No obstante, hasta 2015 no se habían encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre la depresión y variantes genéticas específicas (véase por ejemplo: Hek et al. 2013, Wray et al. 2012, PGC-MDD 2013). Estos resultados no satisfactorios fueron atribuidos a diversas particularidades de la depresión como la alta prevalencia, la baja heredabilidad comparada a otros trastornos mentales, como también la complejidad y heterogeneidad de su etiología (Levinson et al. 2014; Mullins & Lewis 2017; Schwabe et al. 2019). La complejidad de sus bases biológicas en la literatura analizada refiere particularmente a una naturaleza poligénica, es decir multiplicidad de alelos de riesgo que podrían tener efectos más pequeños en comparación con las variantes encontradas para otras enfermedades. En otras palabras, se plantea que las personas afectadas pueden presentar diversas combinaciones de alelos de riesgo, mientras que las personas sanas también pueden portar algunas de estas variantes genéticas pero que en ellas no alcanzan a generar un fenotipo patológico, volviendo dificultoso el análisis genómico de la depresión. Además, se señala como problemática para la investigación genómica la existencia de múltiples manifestaciones de la depresión, ya sea que se consideren un fenómeno de distribución continua o discretizado en subtipos. Aportarían a esta heterogeneidad de la depresión las diferencias entre género, la aparición temprana o tardía de los síntomas y la variante atípica de la enfermedad, por ejemplo.

A partir de estas dificultades los grupos de investigación desarrollaron dos estrategias metodológicas para aumentar el poder estadístico de los estudios y, así, avanzar en la investigación genómica de la depresión (Levison et al. 2014; Mullins & Lewis 2017; Schwabe et al. 2019). Sin embargo, cada una de estas propuestas se basa en un entendimiento distinto de la naturaleza de la depresión. Por un lado, una de las propuestas considera a la depresión como un continuo de gravedad sintomatológica distribuido normalmente en la población, pero con una base genética común. En este caso, la estrategia consiste en aumentar el poder estadístico de las investigaciones mediante el aumento del tamaño de la muestra poblacional maximizando la cantidad de participantes en los estudios. Según la segunda propuesta, se considera que las diversas expresiones o subtipos de la depresión representan entidades distintas con bases genéticas diversas, más que meros umbrales diferentes. En este enfoque, la estrategia apunta a reducir la heterogeneidad de las muestras analizando por separado grupos de personas con subtipos de depresión homogéneos. Aunque, en ambos

casos, el objetivo es, ante la falta de resultados positivos, aumentar el poder estadístico de los análisis de asociación entre variantes genómicas (SNPs) y la depresión (Levison et al. 2014; Mullins & Lewis 2017; Schwabe et al. 2019), la forma en que se conceptualiza el cuadro es marcadamente diferente y contiene distintos supuestos de base. A continuación, desarrollaremos un análisis de los supuestos detrás de cada propuesta y su implementación, e intentaremos delinear parte de sus posibles sesgos y limitaciones.

4.1. Depresión como fenómeno continuo: aumento del tamaño muestral

La primera estrategia de investigación genómica aquí analizada caracteriza a la depresión como un fenómeno continuo con supuestas bases genómicas comunes en todo su espectro, y se enfoca en maximizar el poder estadístico de los estudios mediante el aumento del tamaño muestral. Para ello, las investigaciones flexibilizan los criterios de diagnóstico para la inclusión de casos en los estudios (fenotipado mínimo). Por ejemplo, al combinar datos de diferentes modalidades de evaluación del fenotipo como diagnóstico clínico, entrevista y autoinforme. Además, amplían la gama de síntomas y niveles de gravedad considerados como depresión, incluso sin diagnóstico formal (fenotipado ampliado). En esta estrategia, se asume que la depresión sigue una distribución continua y normal de gravedad en la población, y el TDM representa su extremo más grave. Es decir que los distintos síntomas sólo reflejan distintos niveles de gravedad en una única entidad etiológica, no distintas etiologías. Un caso ejemplar de esta estrategia se observa en la investigación de Howard et al. (2019), donde incorporan principalmente casos de depresión autodiagnosticados a través respuestas a un cuestionario como criterios de inclusión:

Dentro del Biobanco UK utilizamos la definición amplia de depresión (...). En resumen, los casos y controles de la depresión amplia se definieron por la respuesta de los participantes a las preguntas '¿Alguna vez has visto un médico general para los nervios, la ansiedad, la tensión o la depresión?' o '¿Alguna vez has visto un psiquiatra para nervios, ansiedad, tensión o depresión?' (Howard et al. 2019, p.353, traducción propia).

Además, la investigación de Howard et al. (2019) combina bases de datos y análisis de investigaciones previas como las de Hyde et al. (2016) y Wray et al. (2018), incluyendo la desarrollada por la empresa de genómica personalizada *23andme*. Es decir que esta estrategia representa una amalgama de criterios diagnósticos que se combina con un enfoque de meta-análisis utilizando numerosas cohortes distintas, con el propósito de aumentar la muestra de manera efectiva. Para el desarrollo de esta estrategia las mismas bases de datos se utilizan en diferentes investigaciones de forma secuencial. Este movimiento resulta problemático en términos estadísticos, dado que podría llevar a un sesgo confirmatorio y distorsionar la interpretación de

los resultados al buscar encontrar significancia donde inicialmente no la hubo (Lord et al. 2004). Esto aumenta el riesgo de obtener falsos positivos, lo cual hace que los p-valores obtenidos mediante este tipo de análisis no sean confiables. Ejemplos adicionales de esta estrategia se encuentran en las investigaciones de Howard et al. (2018), Levey et al. (2021) y Giannakopoulou et al. (2021).

Dado este escenario, las estrategias de fenotipado ampliado y fenotipado mínimo presentan ciertos supuestos que merecen consideración crítica, ya que sus implicaciones incluyen preocupaciones sobre posibles sesgos en la investigación de las bases genómicas de la depresión. La estrategia de fenotipo ampliado, al incluir individuos con síntomas depresivos pero sin un diagnóstico clínico, podría introducir casos que no representan adecuadamente la enfermedad, afectando la especificidad de los resultados y su interpretación. Por ejemplo, se estima que la mitad de los casos incluidos en las investigaciones mediante estas herramientas diagnósticas representan falsos positivos (Flint 2023). Por otro lado, el fenotipado mínimo, al relajar los criterios diagnósticos, podría incorporar personas con otros trastornos o sintomatología no relacionada, dificultando la identificación precisa de las bases genéticas de la depresión. Así, surge el interrogante sobre si la combinación de modalidades de diagnóstico de la depresión, como diagnóstico clínico, entrevista y autoinforme, es capaz de captar una misma entidad psicopatológica subyacente (Schwabe et al. 2019). En esta línea, se presenta un posible sesgo relacionado con errores en la clasificación de casos, ya que la combinación de datos fenotípicos de diferentes consorcios puede llevar a complicaciones psicométricas debido a factores como propiedades específicas de los cuestionarios o características de la persona encuestada no pertinentes para la enfermedad (van den Berg et al. 2014). También, las muestras conformadas a partir de consorcios o biobancos podrían estar enriquecidas con casos más leves de depresión, lo que podría limitar la representatividad de la muestra (Levinson et al. 2014). Simultáneamente, existe un posible sesgo de no considerar factores no genéticos, por ejemplo condiciones socioeconómicas, factores ambientales o estado de salud, en el reclutamiento de sujetos durante la formación de los biobancos. Varios estudios han mostrado este fenómeno en el *UK Biobank*, que es uno de los biobancos más destacados a nivel mundial y muy utilizado en estas investigaciones (Fry et al. 2017; Schoeler et al. 2023).

Un ejemplo claro de la estrategia que estamos analizando es el estudio de Levey et al. (2021), que utilizó una muestra inequívocamente grande de 1,2 millones de participantes mediante la estrategia de fenotipado mínimo. En dicho estudio se reconoce abiertamente la existencia de posibles sesgos y la pérdida de especificidad: “[r]econocemos limitaciones en nuestro estudio. Maximizar el poder estadístico disponible para este análisis tiene el costo de aceptar abordajes más amplios de fenotipado de biobancos, que pueden reducir la especificidad de los hallazgos para el fenotipo central de depresión” (Levey et al. 2011, p.11, traducción propia). La pre-

misa de estas investigaciones es que, aun ante mediciones imprecisas del fenotipo y la posibilidad de contaminación⁴ de la muestra, podrían identificarse asociaciones con ciertos loci relacionados con el riesgo genético de depresión. Entonces, si bien estas investigaciones reconocen limitaciones y sesgos, siguen avanzando en privilegiar el estudio de las bases genéticas de la depresión, a pesar de las problemáticas metodológicas involucradas y las posibles consecuencias. Específicamente, si se están considerando adecuadamente los compromisos entre el aumento de poder estadístico y la disminución de la especificidad, y cuáles son las implicaciones de esto para la investigación de la depresión.

Por otro lado, esta estrategia asume homogeneidad en la naturaleza de la depresión. Lo que podría generar problemas al combinar categorías diagnósticas o al extender el fenotipo de depresión para incluir entidades fenotípicas diversas que podrían diferir en sus bases biológicas. Por ejemplo, los estudios que utilizan como casos un fenotipo de depresión ampliado caracterizado por síntomas depresivos presuponen que las bases biológicas de los síntomas depresivos generales y del TDM se superponen. Sin embargo, según algunas investigaciones esta suposición no siempre es válida (Flint 2023). La inclusión de estos casos en los estudios es una potencial fuente de contaminación en la definición de los casos, lo que conlleva a una reducción de la especificidad de la supuesta señal genética y a problemas en la interpretación de las asociaciones encontradas (Cai et al. 2020). La pérdida de especificidad resultante tiene como efecto negativo que no es posible determinar si la señal genética identificada es atribuible al TDM o a síntomas depresivos generales. Se dificulta entonces la utilización de estos hallazgos para comprender las bases biológicas de este trastorno, volviendo más difusos los límites entre sufrimiento no patológico y depresión. En consecuencia, su aplicación en el desarrollo de tecnologías de diagnóstico y terapia se ve comprometida.

Considerando las críticas generales al diagnóstico actual de la depresión sobre su incapacidad de discernir entre desorden depresivo y sufrimiento humano no patológico (Horwitz & Wakefield 2007; Caponi 2009; Wakefield & Horwitz 2016), surge la pregunta: ¿contribuye esta estrategia a una delimitación precisa del umbral entre lo patológico y no patológico? O, por el contrario, ¿acentúa la tendencia existente, ampliando indiscriminadamente lo patológico, exacerbando su medicalización, e incluyendo, ahora también, la genetización de aspectos “normales” de la experiencia humana?

4.2. Muchas depresiones: reducción de la heterogeneidad a partir de subtipos de depresión

La segunda estrategia busca reducir la heterogeneidad fenotípica mediante la construcción de subtipos homogéneos de depresión. Contrariamente a la estrategia ana-

lizada en la sección anterior, supone que los distintos síntomas de depresión reflejan diferentes entidades psicopatológicas más que umbrales diferentes. Se presume entonces que la categoría de depresión engloba subtipos con diversas etiologías biológicas y arquitecturas genéticas diferentes. La variabilidad clínica en la depresión podría surgir de mecanismos subyacentes diferentes, expresados mediante vías biológicas parcial o totalmente distintas. Quienes han aplicado esta estrategia sostienen que reducir la variabilidad del fenotipo implica mayor homogeneidad genética subyacente, compensando la correspondiente disminución del tamaño de la muestra (Schwabe et al. 2019). En el artículo de Nguyen et al. (2022) se reconoce inicialmente la heterogeneidad inherente a la depresión y se explora un posible correlato genético:

El trastorno de depresión mayor (TDM) es un trastorno heterogéneo; sin embargo, el grado en que los factores genéticos distinguen a los subgrupos de pacientes con TDM (heterogeneidad genética) sigue siendo incierto. Este estudio buscó evidencia de heterogeneidad genética en el TDM. Utilizando la cohorte del Biobanco del Reino Unido, los autores definieron 16 subtipos de TDM dentro de ocho grupos de comparación (síntomas vegetativos, gravedad de los síntomas, trastorno de ansiedad comórbido, edad de inicio, recurrencia, tendencias suicidas, discapacidad y depresión posparto). (Nguyen et al. 2022, p.1667, traducción propia).

Ejemplos adicionales de esta estrategia se encuentran en investigaciones como las de CONVERGE Consortium (2015) y Thalamuthu et al. (2021).

Similar a la estrategia anteriormente analizada, existen sesgos relacionados con la selección de muestras y el contexto de los datos empleados. La inclusión de diferentes fuentes de datos y la combinación de consorcios pueden dar lugar a problemas de comparabilidad, al introducir disparidades en la forma en que se recolectan y evalúan los datos fenotípicos. Por ejemplo, esta limitación se explicita en la investigación de Hall et al. (2018). Además, la factibilidad de esta estrategia es dudosa, ya que pocos conjuntos de datos genómicos de gran tamaño incluyen mediciones exhaustivas de características potencialmente relevantes, como perfiles sintomáticos específicos, que posibilitarían estratificar la muestra en subtipos de depresión. Respecto a esta estrategia también surgieron debates acerca del criterio más apropiado para lograr una estratificación precisa de la depresión, que permitiría identificar subtipos más homogéneos. Dentro de los posibles criterios se suelen mencionar la edad de inicio, gravedad de los síntomas, recurrencia, tendencias suicidas y/o género de la persona, entre otros. En esta discusión, emergen posturas opuestas sobre si es posible detectar estos subtipos genéticamente distintos de la depresión, con algunos autores cuestionando la viabilidad y utilidad de esta estrategia (Hall et al. 2018; Flint 2023).

La estrategia de investigación genómica que divide a la depresión en subtipos, aquí desarrollada, también plantea inquietudes vinculadas a la conceptualización de

la enfermedad. Construir subtipos específicos de depresión implica asumir que la diversidad fenotípica se debe a diferentes entidades genéticas subyacentes. Sin embargo, este enfoque podría simplificar en exceso la complejidad de la depresión, al reducir toda diferencia a una base genética. Esto ignora las diversas manifestaciones y experiencias individuales de la enfermedad, así como las posibles interacciones entre factores biológicos y ambientales. Cabe destacar que, como mencionamos anteriormente, no existe un consenso general sobre el presupuesto de que las diferentes presentaciones de la depresión corresponden a diferencias en su arquitectura genética (Flint 2023).

Finalmente, cabe mencionar que esta estrategia permite también reconfigurar los diagnósticos en torno a características moleculares para las que luego podrían desarrollarse fármacos y tratamientos específicos, una de las principales promesas de la Medicina de Precisión (Avisar & Schreiber 2002; Ross & Guinsburg 2003). En particular en las afecciones psiquiátricas, la promesa de encontrar “marcadores objetivos” surge como una forma de detectar y tratar rápidamente a los pacientes de acuerdo al subtipo particular. La idea de que existen diferentes tipos de depresión con distintas bases fisiológicas, pero con solapamiento en los síntomas, justifica la búsqueda de estos marcadores y el diseño de tratamientos personalizados para cada tipo (Avisar & Schreiber 2002). Tales medicamentos usualmente son de alto costo y pueden representar un mercado lucrativo (Ross & Guinsburg 2003). Aunque por el momento las aplicaciones de la genómica al tratamiento de enfermedades psiquiátricas se basan en predecir la respuesta a medicamentos de uso común (Bousman et al. 2021), no se pueden obviar los intereses de la industria farmacéutica en la molecularización y biologización de los diagnósticos (Jutel & Nettleton 2011).

4.3. Desafíos epistemológicos en la investigación genómica de la depresión: más allá de las estrategias metodológicas

Ante la existencia de dos estrategias opuestas para el estudio genómico de la depresión, nos preguntamos en qué medida las aproximaciones planteadas miden la misma entidad. A diferencia de lo que sucede para rasgos físicos externos como la estatura o el color de ojos, la depresión no puede ser observada de manera directa. Por lo tanto, para cuantificar y estudiar la depresión es necesario primero establecer un modelo subyacente a priori desconocido y luego operacionalizarlo (Schwabe et al. 2019). Sin embargo, en nuestro análisis de los estudios genómicos de la depresión hemos encontrado que la discusión conceptual sobre qué es la depresión y cuáles son sus bases etiológicas se da en un segundo lugar, quedando supeditada a estrategias metodológicas que buscan aumentar el poder estadístico de los estudios. A pesar de contener supuestos opuestos sobre cómo funcionan las bases biológicas de la depresión, las dos estrategias metodológicas surgen ante el fracaso de las primeras investigaciones,

y se presentan como formas válidas y necesarias para aproximarse a la depresión. Pero teniendo en cuenta las profundas diferencias sobre la naturaleza misma de la depresión que dichas estrategias conllevan, cabe poner en duda si son compatibles. Aun ante este panorama de poca claridad conceptual y metodológica, quienes defienden la Psiquiatría de Precisión y sus potenciales beneficios reconocen la importancia de los modelos subyacentes y la calidad de los datos de entrada utilizados en la investigación para su aplicación clínica. Sostienen que de ambos aspectos depende la precisión y la utilidad clínica de las tecnologías derivadas de estas investigaciones (Fusar-Poli et al. 2023).

Por otra parte, más allá de las diferencias en la conceptualización general de la depresión, ambas estrategias coinciden en caracterizar a la enfermedad mediante explicaciones centradas en la presencia de elementos genómicos específicos, principalmente variantes genéticas individuales. La acción de estas variantes de depresión es descontextualizada, separada de su contexto biológico, ambiental y social. De esta manera, la descripción de la depresión se reduce a cambios en la función de genes individuales, ignorando las complejas interacciones entre factores genéticos, biológicos, ambientales y sociales que contribuyen a su desarrollo y expresión. Así, se favorece la búsqueda de un conjunto de genes considerados de manera aislada y en paralelo como unidades funcionales dentro de las explicaciones de la depresión. Es decir, a pesar de que la depresión es considerada una enfermedad de bases biológicas complejas, la Genómica de Enfermedades la construye descontextualizada y simplificada, privilegiando el nivel genético.

4.4. El supuesto de heredabilidad como inicio de la construcción genética de la depresión

Resulta esencial comprender que la investigación genómica de la depresión se basa en estudios realizados hace más de 20 años que estimaron una heredabilidad (h^2) del 30% al 40% (Sullivan et al. 2000). Este valor sitúa a la depresión como uno de los trastornos mentales con menor h^2 calculada; en comparación con, por ejemplo, la esquizofrenia con 80% (Sullivan et al. 2003). La h^2 es un cálculo estadístico utilizado para estimar la contribución relativa de la genética y el ambiente a la variación fenotípica observada en un rasgo de interés dentro de una población. Originalmente desarrollado para ser utilizado en experimentos destinados a mejorar el rendimiento de los cultivos en el ámbito agrícola, dado que define qué tan susceptible es un rasgo de ser modificado a través de selección en un cierto contexto. Estos cálculos se aplicaron posteriormente a fenotipos humanos, empleando principalmente dos métodos: (a) análisis de semejanzas y diferencias entre mellizos monocigóticos (MZ) y dicigóticos (DZ), y (b) análisis de correlación de caracteres cuantitativos en diferentes grados de parentesco (Penchaszadeh 2016). Ambos métodos fueron utilizados en el

metaanálisis de Sullivan et al. (2000), que estimó la h^2 de la depresión citada actualmente en las investigaciones genómicas analizadas. Sin embargo, la noción de h^2 en estudios que abordan la salud y comportamiento humano ha sido objeto de numerosas críticas (Sarkar 1998; Rose 2006; Courgeau 2017; Lewontin; Rose; Kamin 1987; Robette 2022; Moore & Shenk 2016). Estas discusiones cuestionan la validez de los supuestos subyacentes y las interpretaciones simplistas en el campo de la genética humana (Robette 2022), especialmente en el contexto de estudios de gemelos (Joseph 2013). A continuación, sin ser exhaustivos, se desarrollarán brevemente alguna de estas discusiones.

Por un lado, cabe destacar la confusión entre análisis de causalidad y análisis de varianza (Moore & Shenk 2016). Dado el tipo de datos examinados, la metodología empleada y los cálculos realizados, la h^2 no puede informar sobre las causas de un fenotipo en la población, sino sólo sobre la contribución de “lo genético” y “lo ambiental” a la variación de ese fenotipo (Penchaszadeh 2016). Así, una alta h^2 no implica necesariamente que los principales factores en el desarrollo del rasgo sean factores genéticos. Por ejemplo, en una población sin variación ambiental, donde todos experimentan las mismas condiciones, la heredabilidad se estimaría en un 100 %, ya que la variación en el rasgo proviene únicamente de factores genéticos. Sin embargo, esta alta heredabilidad no implica que el rasgo esté completamente determinado por factores genéticos; más bien, indica la proporción de variación atribuible a estos factores con respecto a la variación total observada en la población estudiada. Desafortunadamente, la h^2 ha sido frecuentemente malinterpretada, siendo utilizada erróneamente como un indicador de causas genéticas en los trastornos mentales bajo investigación (Penchaszadeh 2016).

Además, debe hacerse hincapié en que la h^2 no es una propiedad universal y no constituye una característica constante de un rasgo. Más bien, es una medida específica de la población examinada en un momento específico, por lo que carece de la capacidad para ser extrapolada de manera generalizada a otras poblaciones (Rose 2006). Otro aspecto sujeto a críticas es el supuesto de modelo aditivo poligénico utilizado en la estimación de la h^2 (Moore & Shenk 2016). Este modelo presupone la ausencia de interacciones entre factores genéticos y ambientales, sugiriendo que las influencias genéticas en el desarrollo de los rasgos pueden separarse de su contexto. Adicionalmente, se ha cuestionado la aplicabilidad de la hipótesis del entorno aleatorio, en la que se asume que los factores ambientales se distribuyen de forma independiente y homogénea con respecto a la variación genética; un supuesto muy difícil de aplicar en la estimación de h^2 para la mayoría de los rasgos de comportamiento humano. No obstante, la co-transmisión de factores genéticos y ambientales puede sesgar las estimaciones de h^2 , especialmente para los rasgos cognitivos y culturales donde la homogamia es a menudo la regla (Courgeau 2017; Robette 2022).

Además de estas críticas al modelo de h^2 en estudios del comportamiento hu-

mano, se ha debatido también la validez de los estudios de gemelos como metodología de estimación de h^2 , ya que se asume que los MZ y DZ experimentan entornos similares, aunque la evidencia empírica indica que los MZ tienden a vivir en entornos sociales más parecidos que los DZ, desafiando el supuesto de igualdad de entorno (Joseph 2013; Moore & Shenk 2016). Quienes defienden los estudios de gemelos reconocen que los entornos de los gemelos MZ son más parecidos que los de los gemelos DZ. Sin embargo, sugieren que, para que el modelo siga siendo válido, sólo es necesario que los factores ambientales directamente relacionados con el rasgo objeto de estudio sean los mismos. De este modo, desvían las posibles críticas a la hipótesis de la igualdad del entorno. Esta es la hipótesis que proponen Sullivan et al. (2000), para la depresión, que como cabe recordar es un rasgo del cual no se conoce la etiología, por lo que se vuelve difícil afirmar que todos los factores relevantes ambientales son iguales o equivalentes. Por lo tanto, el uso de la heredabilidad en genética humana, especialmente en estudios de gemelos, debe abordarse con cautela y un reconocimiento de sus limitaciones en la comprensión de la complejidad de los trastornos mentales.⁵

Aun cuando reconocen que los estudios previos no han sido satisfactorios, varios de los estudios que apelan a las estrategias mencionadas en los puntos 4.1 y 4.2 aluden directamente a la estimación de h^2 para justificar la insistencia en la investigación genómica como principal medio para comprender la depresión, sin cuestionar la validez de este estimador. Así, a pesar de estas consideraciones críticas, la estimación de h^2 para depresión ha funcionado como el inicio de la fundamentación empírica de la conceptualización de la depresión como un rasgo eminentemente biológico con bases genéticas a ser encontradas.

5. Modelo Neuro-reductivo y desarrollo de fármacos en la investigación genómica de la depresión

En las investigaciones que se establecen correlaciones entre depresión y genes, se vinculan estos hallazgos con circuitos o vías cerebrales como bases de la depresión (ver por ejemplo: Giannakopoulou et al. 2021, Howard et al. 2018, 2019, Hyde et al. 2016, Levey et al. 2021 y Thalamuthu et al. 2022). Las técnicas que utilizan las investigaciones para configurar el vínculo gen candidato con vías cerebrales implican recurrir a anotaciones funcionales previas para detectar la participación de ese gen en diferentes vías moleculares asociadas o a través del análisis de expresión de los genes candidatos en el cerebro y/o sistema nervioso. Esta tendencia se alinea con el modelo neuro-reductivo que concibe los trastornos mentales como afectaciones cerebrales o desórdenes de circuitos cerebrales (De Haan 2020; Rose 2016). En este modelo los factores psicológicos, socioculturales y condiciones materiales adquieren

relevancia condicional en función de su influencia sobre el cerebro, sugiriendo que su importancia se condiciona a su impacto en aspectos biológicos. El correlato de estos supuestos es que las investigaciones se enfocan en identificar los mecanismos neurales subyacentes a los trastornos mentales, con el objetivo de desarrollar tratamientos más efectivos. Es así que a partir de esta forma de concebir a los trastornos mentales la investigación genómica se orienta a identificar genes o variantes asociados a funciones cerebrales susceptibles de ser modificadas por fármacos. La siguiente cita ilustra el camino descrito anteriormente en la investigación genómica de la depresión:

[e]ncontramos un conjunto de SNPs específicamente asociados con la función cognitiva, en el contexto del TDM. Muchos de estos SNPs se expresan en el cerebro, y el análisis funcional de los resultados apunta a procesos fisiológicos centrales implicados en el desarrollo neuronal, la neuroprotección y el mantenimiento de una cognición óptima, ofreciendo así posibles dianas terapéuticas. Potencialmente, este fenotipo cognitivo —si se confirma en futuros análisis— representa un subgrupo en el TDM, con características biológicas únicas. (Thalamuthu et al. 2022, p.11, traducción propia).

La conceptualización reductiva de los trastornos mentales no es novedosa. Las tendencias que describimos representan una nueva iteración de procesos preexistentes que, incluso sin recurrir a la Genómica, también han resultado en un abordaje centrado en los psicofármacos. A partir de los años 1980s y 1990s, por ejemplo, el consumo de ISRS (Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina) se ha expandido bajo el supuesto, nunca demostrado, de que estas drogas vendrían a subsanar un déficit neuroquímico, específicamente un déficit de concentración de serotonina, que sería la causa biológica del padecimiento.⁶ Ante estos avances del modelo neuro-reductivo se ha planteado que concebir los trastornos mentales exclusivamente como enfermedades cerebrales, y priorizar los tratamientos farmacológicos, acarrea el problema de convertir a nuestros padecimientos y sufrimientos en objetivos de desarrollo de medicamentos (Frances 2013; Wakefield 2016). Este problema se ha agudizado con la introducción de la genómica, en que nuevos supuestos se superponen a los supuestos reductivos previos no cuestionados.

5.1. Dispositivos tecnológicos de intervención en la Genómica de la depresión

Hasta aquí, hemos descrito un escenario donde parecería que la caracterización estadística de la depresión realizada por los estudios genómicos subsume otro tipo de aproximaciones. Así, las discusiones conceptuales acerca de cómo se presenta el fenómeno y cuáles son sus bases etiológicas quedan enmarcadas en estrategias metodológicas que buscan en primer lugar aumentar el poder estadístico de los estudios. Este

proceso lleva consigo una tendencia a definir o comprender a la depresión en función de variantes genómicas específicas que participarían de alguna vía cerebral y serían causa de la depresión. En este caso, la conceptualización de la relación genotipo-enfermedad como lineal entre variantes genéticas aisladas, vía cerebral y depresión facilita la producción de dispositivos tecnológicos de intervención para la prevención, diagnóstico y tratamiento, especialmente tecnologías de tipo genómica vinculada a la Medicina de Precisión (Delvitto & Lavagnino 2023).

De hecho, gran parte de los artículos científicos analizados suelen ser explícitos respecto a que sus objetivos comprenden el desarrollo de intervenciones tecnológicas en un contexto de Medicina de Precisión. Por ejemplo, en la investigación de Nguyen et al. (2022) se explicita:

La heterogeneidad etiológica perjudica la efectividad de los tratamientos. Nuestros hallazgos de heterogeneidad ubicua de subtipos dentro de la depresión mayor subrayan el potencial del desarrollo de drogas y optimización de tratamientos en subgrupos de pacientes para alcanzar la psiquiatría de precisión. (Nguyen et al. 2022, pp.1673-1674, traducción propia).

Además, se hace evidente que las intervenciones tecnológicas desempeñan un papel significativo en estas investigaciones, ya que incluyen en sus diseños experimentales la búsqueda de aplicaciones a la práctica clínica. Se destaca la investigación de Howard et al. (2019) que analiza las interacciones gen-fármaco y busca descubrir blancos para la creación de medicamentos:

Los 269 genes putativos que se identificaron como significativamente asociados (...) con la depresión (...) se examinaron para detectar interacciones conocidas (incluidas interacciones agonísticas, agonistas parciales, antagonísticas, moduladoras, de unión y de bloqueo) con medicamentos recetados en la Base de Datos de Interacción Génica de Medicamentos v3.0. (dgidb.genome.wustl.edu). Se identificaron un total de 560 interacciones entre 57 genes y 514 medicamentos. (...) El mayor número de interacciones fármaco-gen (...) se observó entre psicodélicos (N05, que incluye antipsicóticos y ansiolíticos) y el receptor de dopamina D2 (DRD2). (Howard et al. 2019, p.350, traducción propia).

Otro caso ilustrativo se presenta en la evaluación de la relación gen-fármaco dentro de la investigación de Levey et al. (2021). En un contexto donde la industria farmacéutica ha contribuido al sobrediagnóstico y la farmacologización excesiva de las problemáticas de salud mental, surge una tendencia preocupante que busca expandir su mercado al convertir el sufrimiento y las emociones normales en condiciones médicas tratables con sus productos, generando así considerables ganancias económicas (Frances 2013; Rosenberg 2006). Ante el panorama aquí descrito, cabe preguntarnos: ¿prevalece en este escenario la búsqueda de conocimiento y explicaciones para

el bienestar de las personas afectadas por la depresión, o se prioriza la creación de tecnologías diagnósticas y terapéuticas comercializables para generar ganancias en el mercado? ¿Cómo afecta ello la forma en que los diagnósticos se (re)configuran?

6. Consideraciones finales

La Psiquiatría contemporánea atraviesa una de sus recurrentes crisis, y justamente uno de los debates actuales se enfoca especialmente en su paradigma bio-reduccionista (Levín 2018; Rose 2016). Este enfoque tiende a simplificar la complejidad inherente a los trastornos mentales al reducirlos a un componente único: el factor biológico, dando lugar al predominio de una perspectiva biomédica (Levín 2018). En esta perspectiva, se busca caracterizar los trastornos mentales como fisiopatologías cerebrales y su correlato genético directo, que en definitiva promueve su corrección a través de tratamientos farmacológicos. Según Nikolas Rose (2016) hay una triple crisis de la Psiquiatría: en sus sistemas diagnósticos, en sus modelos explicativos y en sus capacidades terapéuticas. Esta triple crisis impacta significativamente en la relación de la Psiquiatría con la investigación científica. En este contexto, Silvia Wikinski (2020) señala que la investigación sobre la causa de los trastornos mentales, haciendo énfasis en la depresión, ha experimentado transformaciones a lo largo del tiempo: desde la focalización en aminoácidos excitatorios, glucocorticoides y factores neurotróficos en los años 1990s, hasta la atención reciente en Genética, Genómica, Epigenética y el estudio de las redes neuronales. Estas tendencias reflejan las prioridades y paradigmas predominantes en la investigación biológica en general, más que las particularidades de los fenómenos estudiados. Este recorrido refleja el esfuerzo por consolidar la legitimidad de la Psiquiatría mediante una emulación de la Medicina convencional (Caponi 2021; Rosenberg 2006; Rose 2013; 2016). Como resultado, se tiende a considerar las afecciones psiquiátricas como entidades específicas de naturaleza somática (Rosenberg 2006) y cada vez más, de base genética. Así, el aumento de las explicaciones de base biológica en la comprensión de los trastornos mentales ha generado una aproximación hacia otras afecciones médicas, trasladando el enfoque causal de otras disciplinas médicas a la Psiquiatría. A pesar de ello, la secuencia causal del pensamiento médico, heredada de la infectología, ha resultado evasiva en el ámbito psiquiátrico (Wikinski 2008; 2020). Sin embargo, la Psiquiatría de Precisión se inspira en el éxito de la Medicina de Precisión en oncología y cardiología, y espera poder trasladarlo a su campo de acción (Gómez-Carrillo et al. 2023).

En este contexto, hemos delineado un escenario donde las asociaciones no significativas entre variantes genéticas y depresión en la investigación genómica se han interpretado comúnmente como fracasos metodológicos y desafíos en términos de poder estadístico. En consecuencia, han buscado aumentar el poder mediante estra-

tegrías estadísticas, conceptualizando la depresión como un fenómeno de base genética simplificada. Sin embargo, estas propuestas divergen en su comprensión de la naturaleza de la depresión, y aunque se plantean ambas como necesarias y complementarias, surgen dudas sobre si miden la misma entidad. El punto es que ambas estrategias estadísticas utilizadas en la investigación genómica de la depresión simplifican y descontextualizan las bases biológicas de la enfermedad, a pesar de su reconocida complejidad. Así, abonan a la construcción genética de la depresión y se alinean con una visión neuro-reductiva de los trastornos mentales. Estas investigaciones, entonces, se enfocan en identificar los mecanismos neurales subyacentes a la depresión y sus bases genéticas específicas, con el objetivo de configurarlas como blancos para fármacos. Estas características de la investigación genómica de la depresión contribuyen al proceso que configura algunos de nuestros padecimientos y sufrimientos de la vida cotidiana como patologías a ser tratadas con fármacos específicos.

Una posible explicación alternativa a la falta de resultados positivos en la Genómica de la depresión, que aparece minoritariamente en la literatura, es que no se incluyen en los estudios la interacción genotipo-ambiente (Woody & Gibb 2015). Esta perspectiva sugiere que abarcar la complejidad de los trastornos mentales, como la depresión, no es posible sin tener en cuenta el contexto y los determinantes sociales que contribuyen a la producción de estos sufrimientos, incluyendo los antecedentes e historias socioculturales de las personas (Fusar-Poli et al. 2023). No obstante, desde la Genómica se descarta la caracterización precisa de los factores de estrés ambiental en enfermedades mentales. Según el Consorcio Genómico de Psiquiatría (2013), esto se debería a razones presupuestarias al privilegiar recursos para la secuenciación de más individuos. Nosotres entendemos que son los propios supuestos sobre cómo es la naturaleza de los trastornos mentales, sobre todo sus bases biológicas simplificadas y descontextualizadas, lo que explica este olvido. Aunque la interacción genotipo-ambiente se aborda de manera incipiente en algunas investigaciones, ejemplificado en Suppli et al. 2022 y Kazantseva et al. 2023; no es el enfoque predominante en la Genómica de Enfermedades en relación con la depresión. En lugar de ello, prevalece un interés particular en definir la depresión desde una perspectiva mayormente genética. Al respecto, Gomez-Carillo et al. (2023) argumentan que las limitaciones en la traslación clínica de la Psiquiatría de Precisión radican justamente en la falta de abordaje de dimensiones cruciales de estas experiencias, como la autocomprensión, los contextos sociales, las prioridades y preocupaciones personales. Destacan que cuestiones sociales estructurales, como la pobreza, el racismo, la discriminación, la identidad marginada y la vida urbana, están más fuertemente correlacionadas con los problemas de salud mental que los factores que podrían considerarse estrictamente biológicos, como el genoma. La crítica de Gomez-Carillo et al. (2023), que compartimos, plantea un serio problema a la Genómica de la depresión en tanto resulta difícil

incluir los determinantes sociales en el ambiente biologizado de los estudios genómicos que suelen reducir las experiencias y circunstancias de las personas a aspectos moleculares.

En contraste con la medicina convencional, que frecuentemente utiliza marcadores biológicos para explicar la etiología de los distintos trastornos, las explicaciones de la depresión siguen una lógica diferente. Ante la ausencia de marcadores biológicos en el estudio de la depresión, la red causal o trama explicativa se construye retrospectivamente a partir de la intervención terapéutica, específicamente mediante el uso de antidepresivos (Caponi 2009). Así, la supuesta eficacia de los antidepresivos se utiliza como punto de partida para inferir las causas subyacentes. Por ejemplo, la suposición, ya mencionada, de que la depresión estaría vinculada o causada por una disminución en la concentración o actividad de la serotonina en el cerebro se relaciona directamente con la acción de los antidepresivos ISRS. Así, se argumenta que la legitimación de la depresión, tanto desde una perspectiva epistemológica como ontológica, se establece a través de los fármacos que la tratan y sus efectos (Rosenberg 2006). Paradójicamente, los denominados “antidepresivos”, los fármacos psiquiátricos más recetados actualmente, se prescriben ahora para una variedad de afecciones distintas a la depresión (Rose 2016). A su vez, la perspectiva bio-reduccionista, compartida entre la Psiquiatría y la industria farmacéutica y la biotecnológica, se desarrolla en un contexto socioeconómico que fomenta el individualismo y transforma pacientes en consumidores. Esta visión, anclada en la medicalización y la farmacoterapia, busca afirmar que la terapia farmacológica es la única capaz de corregir una fisiología cerebral dañada (Levin 2018). Sin embargo, aún si la creencia de que el cerebro tiene la clave de los trastornos mentales parece inquebrantable (Insel 2014), su base neural es una hipótesis no demostrada (Rose 2016). En este escenario, las empresas farmacéuticas han influido en los cambios en la nosología psiquiátrica y en las prácticas clínicas, configurado de diversas maneras la visión biológica de los trastornos psiquiátricos, las terapias aceptadas y, por ende, las percepciones y experiencias individuales (Healy 1997; Rosenberg 2006). Se argumenta que la supuesta epidemia de depresión es el resultado de los procesos de farmaceutización⁷ y promoción de la enfermedad (del inglés *disease mongering*)⁸ impulsado por el sector privado (Monterde Fuertes 2022b). Aunque los datos epidemiológicos no permiten afirmar que exista una epidemia de depresión, si indican un aumento del uso de antidepresivos (Monterde Fuertes 2022b).

Las fronteras difusas y en constante expansión del diagnóstico de depresión, junto con la descontextualización del sufrimiento, han favorecido esta tendencia. En este panorama, se revela una delicada tensión entre la necesidad de abordar la depresión y aliviar el sufrimiento, y la posibilidad de que los intereses corporativos guíen las particularidades del caso. Las dos estrategias de investigación genómica de la depresión analizadas en este trabajo parecen alinearse con este último movimiento. La prime-

ra estrategia, al desdibujar los límites entre el sufrimiento en la vida cotidiana, los síntomas depresivos y la depresión, amplía el espectro de lo que se considera patológico y aumenta el número de personas susceptibles de ser medicalizadas. La segunda estrategia, que propone distintos tipos de depresión con bases fisiológicas diversas, pero síntomas similares, justifica la búsqueda de biomarcadores para reconfigurar los diagnósticos en torno a características moleculares (en este caso, genéticas) y diseñar tratamientos personalizados para cada variante, los cuales usualmente son de alto costo y pueden representar un mercado lucrativo alineado con los supuestos de la Medicina de Precisión. Además, podemos observar que la unión entre la investigación de las bases genómicas de la depresión y los intereses del sector privado se hace evidente no sólo en la inclusión del desarrollo de fármacos en los objetivos y diseños experimentales de las investigaciones analizadas, sino también en otros ejemplos concretos, como el estudio llevado a cabo en 2016 por la empresa de pruebas genéticas *23andMe* en colaboración con el Hospital General de Massachusetts y el laboratorio Pfizer con el objetivo de caracterizar las bases genéticas de la depresión y generar tratamientos específicos (Hyde et al. 2016).

Habiendo hecho este recorrido, cabe preguntarnos si la investigación genómica, en su forma actual, realmente aborda las problemáticas asociadas al diagnóstico y tratamiento de la depresión. La aplicación de estrategias que focalizan el riesgo en factores genéticos no sólo contribuye a la tendencia biologizante e individualizante del tratamiento de la depresión, sino que la construyen de manera descontextualizada, ignorando los factores sociales y circunstancias que influyen en su expresión y desarrollo. Así es que esta tendencia parece estar más orientada al desarrollo de tecnologías diagnósticas y terapéuticas que se publicitan como eficientes, efectivas, pero sobre todo serían comercializables para generar ganancias en el mercado farmacéutico. Se vuelve entonces a la pregunta: ¿estas estrategias buscan realmente aclarar los límites del diagnóstico, fuertemente criticados por patologizar el sufrimiento humano “normal”, o avanzan también hacia la patologización del sufrimiento, ahora biologizado y genotizado?

Referencias

- American Psychiatric Association – APA. 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Arribas-Ayllon, M. 2016. After geneticization. *Social science & medicine (1982)* **159**: 132–139. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2016.05.011>
- Avissar, S.; Schreiber, G. 2002. Toward molecular diagnostics of mood disorders in psychiatry. *Trends in molecular medicine* **8**(6): 294–300. [https://doi.org/10.1016/s1471-4914\(02\)02351-1](https://doi.org/10.1016/s1471-4914(02)02351-1)
- Bolton, D. 2013. What is Mental Illness?. In: K. W. M. Fulford; M. Davies; R. G. T. Gipps; G. Graham; J. Z. Sadler; G. Stanghellini; T. Thornton (Eds.), *The Oxford Handbook of*

- Philosophy and Psychiatry*, pp.434-450. Oxford: Oxford University Press.
- Bousman, C. A.; Bengesser, S. A.; Aitchison, K. J.; Amare, A. T.; Aschauer, H.; Baune, B. T.; ...; Müller, D. J. 2021. Review and consensus on pharmacogenomic testing in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* **54**(01): 5–17. <https://doi.org/10.1055/a-1288-1061>
- Cai, N.; Choi, K. W.; Fried, E. I. 2020. Reviewing the genetics of heterogeneity in depression: operationalizations, manifestations and etiologies. *Human molecular genetics* **29**(R1): R10–R18. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa115>
- Caponi, S. 2009. Un análisis epistemológico del diagnóstico de depresión. *Interface – Comunicação, Saúde, Educação* **13**(29): 327–338. <https://doi.org/10.1590/S1414-32832009000200007>
- Caponi, S. 2021. Sobre la llamada revolución psicofarmacológica: el descubrimiento de la clorpromazina y la gestión de la locura. *História, Ciências, Saúde* **28**: 661–683. <https://doi.org/10.1590/S0104-59702021000300003>
- Caponi, S. 2022. Necropolítica y psiquiatrización de la infancia en tiempos de pandemia. *Revista De Psicología Universidad De Antioquia* **13**(2): 1–16. <https://doi.org/10.17533/udea.rp.e346020>
- Chesler, P. 2023. *Mujeres y locura*. Edición en Español. Madrid: La pasión de Mary Read.
- CONVERGE consortium. 2015. Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature* **523**(7562): 588–591. <https://doi.org/10.1038/nature14659>
- Cooper, R. 2004. What is Wrong with the DSM?. *History of Psychiatry* **15**(1): 5–25. <https://doi.org/10.1177/0957154X04039343>
- Courgeau, D. 2017. La génétique du comportement peut-elle améliorer la démographie?. *Revue d'études des Populations* **2**: 17.
- COVID-19 Mental Disorders Collaborators. 2021. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet* **398**(10312): 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)
- Cuthbert, B. N.; Insel, T. R. 2013. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC medicine* **11**: 126. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-126>
- Davies, J. 2021. *Sedated: How Modern Capitalism Created our Mental Health Crisis*. London: Atlantic Books.
- De Haan, S. 2020. An Enactive Approach to Psychiatry. *Philosophy, Psychiatry, & Psychology* **27**(1): 3–25. <https://doi.org/10.1353/ppp.2020.000>
- Dell'Acqua, C.; Palomba, D.; Patron, E.; Messerotti Benvenuti, S. 2023. Rethinking the risk for depression using the RDoC: A psychophysiological perspective. *Frontiers in psychology* **14**: 1108275. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1108275>
- Delvitto, A.; Lavagnino, N.J. 2023. Limitaciones de la complejidad en las ciencias ómicas: simplificación epistemológica en el abordaje de enfermedades. *Principia* **27**(2): 165–194. <https://doi.org/10.5007/1808-1711.2023.e85523>
- Deng, J.; Zhou, F.; Hou, W.; Heybati, K.; Lohit, S.; Abbas, U.; Silver, Z.; Wong, C. Y.; Chang, O.; Huang, E.; Zuo, Q. K.; Moskalyk, M.; Ramaraju, H. B.; Heybati, S. 2023. Prevalence of mental health symptoms in children and adolescents during the COVID-19 pandemic: A meta-analysis. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1520**(1): 53–73. <https://doi.org/10.1111/nyas.14947>
- Flint, J. 2023. The genetic basis of major depressive disorder. *Molecular psychiatry* **28**(6): 2254–2265. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01957-9>

- Frances, A. 2013. *Saving normal: An insider's revolt against out-of-control psychiatric diagnosis, DSM-5, Big Pharma, and the medicalization of ordinary life*. New York: William Morrow & Co.
- Friedrich, M. J. 2017. Depression Is the Leading Cause of Disability Around the World. *JAMA* **317**(15): 1517. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.3826>
- Fry, A.; Littlejohns, T. J.; Sudlow, C.; Doherty, N.; Adamska, L.; Sprosen, T.; ...; Allen, N. E. 2017. Comparison of sociodemographic and health-related characteristics of UK Biobank participants with those of the general population. *American journal of epidemiology* **186**(9): 1026–1034. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx246>
- Fusar-Poli, P.; Manchia, M.; Koutsouleris, N.; Leslie, D.; Woopen, C.; Calkins, M. E.; ...; PSMD EBRA cluster (annex 1). 2022. Ethical considerations for precision psychiatry: A roadmap for research and clinical practice. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* **63**: 17–34. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.08.001>
- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. 2016. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* **388**(10053): 1545–1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)
- Giannakopoulou, O.; Lin, K.; Meng, X.; Su, M. H.; Kuo, P. H.; ...; Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. 2021. The Genetic Architecture of Depression in Individuals of East Asian Ancestry: A Genome-Wide Association Study. *JAMA psychiatry* **78**(11): 1258–1269. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.2099>
- Gómez-Carrillo, A.; Paquin, V.; Dumas, G.; Kirmayer, L. J. 2023. Restoring the missing person to personalized medicine and precision psychiatry. *Frontiers in neuroscience*: **17**; 1041433. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1041433>
- Green, S.; Carusi, A.; Hoeyer, K. 2022. Plastic diagnostics: The remaking of disease and evidence in personalized medicine. *Social science & medicine (1982)* **304**: 112318. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2019.05.023>
- Hall, L. S.; Adams, M. J.; Arnau-Soler, A.; Clarke, T. K.; Howard, D. M.; Zeng; ...; McIntosh, A. M. 2018. Genome-wide meta-analyses of stratified depression in Generation Scotland and UK Biobank. *Translational psychiatry* **8**(1): 9. <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0034-1>.
- Healy, D. 1997. *The antidepressant era*. Cambridge, MA y Londres: Harvard University Press.
- Healy, D. 2015. Serotonin and depression. The marketing of a myth. *BMJ (Clinical research ed.)* **350**: h1771. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1771>.
- Hek, K.; Demirkan, A.; Lahti, J.; Terracciano, A.; Teumer, A.; Cornelis, M. C.; ...; Murabito, J. 2013. A genome-wide association study of depressive symptoms. *Biological psychiatry* **73**(7): 667–678. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.09.033>
- Horwitz, A.; Wakefield, J. 2007. *The Loss of Sadness: How Psychiatry Transformed Normal Sorrow Into Depressive Disorder*. Oxford: Oxford University Press.
- Howard, D. M.; Adams, M. J.; Clarke, T. K.; Hafferty, J. D.; Gibson, J.; Shirali, M.; ...; McIntosh, A. M. 2019. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nature neuroscience* **22**(3): 343–352. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7>
- Howard, D. M.; Adams, M. J.; Shirali, M.; Clarke, T. K.; Marioni, R. E.; Davies, G.; ...; McIntosh, A. M. 2018. Genome-wide association study of depression phenotypes in UK Biobank

- identifies variants in excitatory synaptic pathways. *Nature communications* **9**(1): 1470. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03819-3>
- Hyde, C. L.; Nagle, M. W.; Tian, C.; Chen, X.; Paciga, S. A.; Wendland, J. R.; ...; Winslow, A. R. 2016. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nature genetics* **48**(9): 1031–1036. <https://doi.org/10.1038/ng.3623>
- Insel T. R. 2014. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: precision medicine for psychiatry. *The American Journal of Psychiatry* **171**(4): 395–397. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14020138>
- Insel, T. R.; Cuthbert, B. N. 2015. Medicine. Brain disorders? Precisely. *Science* **348**(6234): 499–500. <https://doi.org/10.1126/science.aab2358>
- Insel, T.; Cuthbert, B.; Garvey, M.; Heinssen, R.; Pine, D. S.; Quinn, K.; Sanislow, C.; Wang, P. 2010. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *The American journal of psychiatry* **167**(7): 748–751. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>
- Joseph, J. 2013. The Use of the Classical Twin Method in the Social and Behavioral Sciences: The Fallacy Continues. *The Journal of Mind and Behavior* **34**(1): 1–39. <http://www.jstor.org/stable/43854465>
- Jutel, A.; Nettleton, S. 2011. Towards a sociology of diagnosis: reflections and opportunities. *Social science & medicine* **73**(6): 793–800.
- Kauhanen, L.; Wan Mohd Yunus, W. M. A.; Lempinen, L.; Peltonen, K.; Gyllenberg, D.; Mishina, K.; Gilbert, S.; Bastola, K.; Brown, J. S. L.; Sourander, A. 2023. A systematic review of the mental health changes of children and young people before and during the COVID-19 pandemic. *European child & adolescent psychiatry* **32**(6): 995–1013. <https://doi.org/10.1007/s00787-022-02060-0>
- Kazantseva, A.; Davydova, Y.; Enikeeva, R.; Mustafin, R.; Malykh, S.; Lobaskova; ...; Khusnutdinova, E. 2023. A Combined Effect of Polygenic Scores and Environmental Factors on Individual Differences in Depression Level. *Genes* **14**(7): 1355. <https://doi.org/10.3390/genes14071355>.
- Kessler, R. C.; Bromet, E. J. 2013. The epidemiology of depression across cultures. *Annual review of public health* **34**: 119–138. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409>
- Leiva-Peña, V.; Rubí-González, P.; Vicente-Parada, B. 2021. Determinantes sociales de la salud mental: políticas públicas desde el modelo biopsicosocial en países latinoamericanos. *Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health* **45**: e158. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2021.158>
- Levey, D. F.; Stein, M. B.; Wendt, F. R.; Pathak, G. A.; Zhou, H.; Aslan, M.; ...; Gelernter, J. 2021. Bi-ancestral depression GWAS in the Million Veteran Program and meta-analysis in >1.2 million individuals highlight new therapeutic directions. *Nature neuroscience* **24**(7): 954–963. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00860-2>
- Levín, S. 2018. *La psiquiatría en la encrucijada*. Buenos Aires: Eudeba.
- Levinson, D. F.; Mostafavi, S.; Milaneschi, Y.; Rivera, M.; Ripke, S.; Wray, N. R.; Sullivan, P. F. 2014. Genetic studies of major depressive disorder: why are there no genome-wide association study findings and what can we do about it?. *Biological psychiatry* **76**(7): 510–512. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.07.029>

- Levy Yeyati, E. 2022. Trastorno por duelo prolongado: un nuevo diagnóstico en el DSM-5TR. *Vertex Revista Argentina De Psiquiatría* **33**(156, abr.-jun.): 51–55. <https://doi.org/10.53680/vertex.v33i156.179>
- Lewontin, R. C.; Rose, S.; Kamin, L. J. 1987. *No está en los genes: racismo, genética e ideología*. 1a ed. Barcelona: Crítica.
- Lippman A. 1991. Prenatal genetic testing and screening: constructing needs and reinforcing inequities. *American journal of law & medicine* **17**(1–2): 15–50.
- Lippman A. 1992. Led (astray) by genetic maps: the cartography of the human genome and health care. *Social science & medicine (1982)* **35**(12): 1469–1476. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(92\)90049-v](https://doi.org/10.1016/0277-9536(92)90049-v)
- Lippman, A. 1998. The politics of health: geneticization versus health promotion. In: S. Sherwin (ed.), *The Politics of Women's Health: Exploring Agency and Autonomy*, pp.64–82. Philadelphia: Temple University Press.
- Liu, Q.; He, H.; Yang, J.; Feng, X.; Zhao, F.; Lyu, J. 2020. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *Journal of psychiatric research* **126**: 134–140. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.08.002>
- Lord, S. J.; GebSKI, V. J.; Keech, A. C. 2004. Multiple analyses in clinical trials: sound science or data dredging?. *Medical journal of Australia* **181**(8): 452.
- Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium; Ripke, S.; Wray, N. R.; Lewis, C. M.; Hamilton, S. P.; Weissman, M. M.; ...; Sullivan, P. F. 2013. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular psychiatry* **18**(4): 497–511. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.21>
- Malik, S.; Singh, R.; Arora, G.; Dangol, A.; Goyal, S. 2021. Biomarkers of Major Depressive Disorder: Knowing is Half the Battle. *Clinical psychopharmacology and neuroscience: the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology* **19**(1): 12–25. <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.1.12>
- McHenry, L. 2010. Of sophists and spin-doctors: industry-sponsored ghostwriting and the crisis of academic medicine. *Mens Sana Monographs* **8**(1): 129. <https://doi.org/10.4103%2F0973-1229.58824>
- Moncrieff, J.; Cooper, R. E.; Stockmann, T.; Amendola, S.; Hengartner, M. P.; Horowitz, M. A. 2023. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Molecular psychiatry* **28**(8): 3243–3256. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>
- Monterde Fuertes, A. 2022a. The Epidemic of Depression: When Science Doesn't Correct Itself. *ArtefaCToS. Revista De Estudios Sobre La Ciencia Y La tecnología* **11**(2): 5–28. <https://doi.org/10.14201/art2022112528>
- Monterde Fuertes, A. 2022b. Disease mongering y la epidemia de la depresión: una revisión histórica del desarrollo del tratamiento psiquiátrico de la depresión y su relación con el proceso de promoción de enfermedades. *Eikasía Revista De Filosofía* (**107**): 57–92. <https://doi.org/10.57027/eikasias.107.297>
- Moore, D. S.; Shenk, D. 2017. The heritability fallacy. Wiley interdisciplinary reviews. *Cognitive science* **8**(1-2): 10.1002/wcs.1400. <https://doi.org/10.1002/wcs.1400>
- Mullins, N.; Lewis, C. M. 2017. Genetics of Depression: Progress at Last. *Current psychiatry reports* **19**(8): 43. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0803-9>
- Nguyen, T. D.; Harder, A.; Xiong, Y.; Kowalec, K.; Hägg, S.; Cai, N.; Kuja-Halkola, R.; ...; Lu, Y. 2022. Genetic heterogeneity and subtypes of major depression. *Molecular psychiatry*

- 27(3): 1667–1675. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01413-6>
- OECD. 2023. *Health at a Glance 2023: OECD Indicators*. Paris: OECD Publishing. <https://doi.org/10.1787/7a7afb35-en>
- Ostergaard, S. D.; Jensen, S. O.; Bech, P. 2011. The heterogeneity of the depressive syndrome: when numbers get serious. *Acta psychiatrica Scandinavica* **124**(6): 495–496. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01744.x>
- Otte, C.; Gold, S. M.; Penninx, B. W.; Pariante, C. M.; Etkin, A.; Fava; ...; Schatzberg, A. F. 2016. Major depressive disorder. *Nature reviews. Disease primers* **2**: 16065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
- Penchaszadeh, V. B. 2016. Reflexiones de un genetista sobre la influencia de los genes en los trastornos psiquiátricos [Reflections of a geneticist on the influence of genes in psychiatric disorders]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)* **XXVII**(129): 357–367.
- Robette, N.; Génin, E.; Clerget-Darpoux, F. 2022. Heritability: What's the point? What is it not for? A human genetics perspective. *Genetica* **150**(3–4): 199–208. <https://doi.org/10.1007/s10709-022-00149-7>
- Rose, S. P. 2006. Commentary: heritability estimates—long past their sell—by date. *International journal of epidemiology* **35**(3): 525–527. <https://doi.org/10.1093/ije/dyl064>
- Rose, N. 2016. Neuroscience and the future for mental health?. *Epidemiology and psychiatric sciences* **25**(2): 95–100. <https://doi.org/10.1017/S2045796015000621>
- Rosenberg, C. E. 2006. Contested boundaries: psychiatry, disease, and diagnosis. *Perspectives in biology and medicine* **49**(3): 407–424. <https://doi.org/10.1353/pbm.2006.0046>
- Ross, J. S.; Ginsburg, G. S. 2003. The Integration of Molecular Diagnostics With Therapeutics. *American Journal of Clinical Pathology* **119**(1): 26–36. doi:10.1309/VMLL66Y5KHKQ35KUE
- Sarkar, S. 1998. The obsession with heritability. In: *Genetics and Reductionism*, pp.71–100. Cambridge Studies in Philosophy and Biology. Cambridge: Cambridge University Press.
- Schoeler, T.; Speed, D.; Porcu, E.; Pirastu, N.; Pingault, J. B.; Kutalik, Z. 2023. Participation bias in the UK Biobank distorts genetic associations and downstream analyses. *Nature Human Behaviour* **7**(7): 1216–1227. <https://doi.org/10.1038/s41562-023-01579-9>
- Schwabe, I.; Milaneschi, Y.; Gerring, Z.; Sullivan, P. F.; Schulte, E.; Suppli, N. P.; ...; Middeldorp, C. M. 2019. Unraveling the genetic architecture of major depressive disorder: merits and pitfalls of the approaches used in genome-wide association studies. *Psychological medicine* **49**(16): 2646–2656. <https://doi.org/10.1017/S0033291719002502>
- Shorter, E. 2008. *Before prozac: The troubled history of mood disorders in psychiatry*. Nueva York: Oxford University Press.
- Strawbridge, R.; Young, A. H.; Cleare, A. J. 2017. Biomarkers for depression: recent insights, current challenges and future prospects. *Neuropsychiatric disease and treatment* **13**: 1245–1262. <https://doi.org/10.2147/NDT.S114542>
- Stucchi-Portocarrero, S. 2017. ¿Realmente existe una “epidemia de depresión”? *Revista de Neuropsiquiatría* **80**(4): 261–264. <https://doi.org/10.20453/rnp.v80i4.3240>
- Sullivan, P. F.; Kendler, K. S.; Neale, M. C. 2003. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of general psychiatry* **60**(12): 1187–1192. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>
- Sullivan, P. F.; Neale, M. C.; Kendler, K. S. 2000. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *The American journal of psychiatry* **157**(10): 1552–1562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>

- Summerfield, D. 2006. Depression: epidemic or pseudo-epidemic?. *Journal of the Royal Society of Medicine* **99**(3): 161–162. <https://doi.org/10.1177/014107680609900323>
- Suppli, N. P.; Andersen, K. K.; Agerbo, E.; Rajagopal, V. M.; Appadurai, V.; Coleman, J. R. I.; ...; Musliner, K. L. 2021. Genome-wide by Environment Interaction Study of Stressful Life Events and Hospital-Treated Depression in the iPSYCH2012 Sample. *Biological psychiatry global open science* **2**(4): 400–410. <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2021.11.003>
- Thalamuthu, A.; Mills, N. T.; Berger, K.; Minnerup, H.; Grotegerd, D.; Dannlowski, U.; ...; Baune, B. T. 2022. Genome-wide interaction study with major depression identifies novel variants associated with cognitive function. *Molecular psychiatry* **27**(2): 1111–1119. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01379-5>
- van den Berg, S. M.; de Moor, M. H.; McGue, M.; Pettersson, E.; Terracciano, A.; Verweij; ...; Boomsma, D. I. 2014. Harmonization of Neuroticism and Extraversion phenotypes across inventories and cohorts in the Genetics of Personality Consortium: an application of Item Response Theory. *Behavior genetics* **44**(4): 295–313. <https://doi.org/10.1007/s10519-014-9654-x>
- Wakefield, J. C. 2016. Diagnostic Issues and Controversies in DSM-5: Return of the False Positives Problem. *Annual Review of Clinical Psychology* **12**(1): 105–132. <https://doi.org/10.1146/annurevclinspsy-032814-112800>
- Wakefield, J.; Demazeux, S. 2016. *Sadness or Depression?: International perspectives on the depression epidemic and its meaning*. Amsterdam: Springer.
- Whitaker, R.; Cosgrove, L. 2015. *Psychiatry under the influence: institutional corruption, social injury, and prescriptions for reform*. Londres: Palgrave MacMillan.
- Wikinski, S. 2008. Psicofármacos y teorías etiopatogénicas en Psiquiatría. Del contexto de descubrimiento al obstáculo epistemológico. *Vertex* **19**(80): 196–200.
- Wikinski, S. 2020. Fisiopatogenia en Psiquiatría: ¿descubrimiento, construcción o descubrimiento + construcción? El “caso” de la depresión. *Vertex Revista Argentina De Psiquiatría* **31**: 155–164.
- Woody, M. L.; Gibb, B. E. 2015. Integrating NIMH Research Domain Criteria (RDoC) into Depression Research. *Current opinion in psychology* **4**: 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2015.01.004>
- World Health Organization. 2017. *Depression and other common mental disorders*. WHO/MSD/MER/2017.2, 1–24.
- Wray, N. R.; Pergadia, M. L.; Blackwood, D. H.; Penninx, B. W.; Gordon, S. D.; Nyholt, D. R.; ...; Sullivan, P. F. 2012. Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned. *Molecular psychiatry* **17**(1): 36–48. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.109>
- Wray, N. R.; Ripke, S.; Mattheisen, M.; Trzaskowski, M.; Byrne, E. M.; Abdellaoui, A.; ...; Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. 2018. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature genetics* **50**(5): 668–681. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0090-3>
- Zimmerman, M.; Ellison, W.; Young, D.; Chelminski, I.; Dalrymple, K. 2015. How many different ways do patients meet the diagnostic criteria for major depressive disorder?. *Comprehensive psychiatry* **56**: 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.09.007>

Notas

¹Algunas de estas críticas han sido realizadas a versiones anteriores del DSM respecto al diagnóstico de depresión. Aún así, consideramos que dada su forma actual se mantienen válidas.

²Esta práctica consiste en publicar artículos científicos escritos por autores anónimos (*ghostwriters*) bajo el nombre de científicos de renombre. De esta forma, las compañías pueden diseñar, llevar a cabo y publicar estudios favorables a la industria farmacéutica camuflando su origen y aumentando su legitimidad (McHenry 2010).

³Este tipo de estudio no puede, sin embargo, asegurar relaciones de causalidad entre las variaciones genéticas y del fenotipo, sino únicamente correlaciones estadísticas.

⁴“Contaminación” en los estudios de GWAS de depresión se refiere a la inclusión de falsos positivos en las muestras a analizar.

⁵Las historias relatadas por diversos pacientes cuya posición actual hacia la psiquiatría es crítica muestran los límites de la asociación entre parentesco, genética y psicopatología. Los relatos nos hablan de madres en profundo sufrimiento psíquico y de hijas que reproducen los patrones de comportamiento de sus madres. Nos dicen que, muchas veces, esos sufrimientos diagnosticados como depresión son en realidad efecto de malestares de género, de conflictos vividos, de soledad, de sentimientos de culpa por ver sufrir a sus madres (Chesler 2023). De ese modo, muchas veces madres e hijas comparten el diagnóstico de depresión, sin que podamos atribuir ese hecho a una etiología psicopatológica heredada por vía genética.

⁶Recientemente, se ha revisado la evidencia actual acerca de la teoría del desequilibrio químico de serotonina en la depresión (Moncrieff et al. 2023). Sin embargo, no se han hallado pruebas convincentes que respalden la idea de que la depresión esté vinculada o causada por una disminución en la concentración o actividad de la serotonina. Su resurgimiento en la década de los 90 se relaciona con un esfuerzo publicitario en la comercialización de los ISRS (Healy, 2015).

⁷El proceso de farmacéuticización se centra en la influencia de las farmacéuticas en los tratamientos y el conocimiento de los problemas médicos; y se refiere a la traducción o transformación de condiciones y capacidades humanas en oportunidades para la intervención farmacéutica (Monterde Fuertes, 2022b).

⁸La promoción de enfermedades, o *disease mongering*, se refiere al proceso de ampliar los límites de las enfermedades tratables con el fin de expandir los mercados para vender tratamientos. Este fenómeno implica la redefinición de la salud y la enfermedad al introducir y ampliar condiciones previamente no medicalizadas. El objetivo es que los tratamientos farmacológicos abarquen estas condiciones recién definidas, lo que resulta en la expansión del mercado farmacéutico con el propósito de obtener beneficios económicos, sin considerar necesariamente cuestiones éticas (Monterde Fuertes, 2022b).

Agradecimientos

Nuestra investigación se realizó con el apoyo del subsidio UBACyT 20020220400246BA otorgado por la Universidad de Buenos Aires, Argentina.