



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Posgrado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud
Facultad de Química
Maestría en Investigación Clínica Experimental en Salud
Bioquímica Clínica

**Búsqueda de variantes genéticas asociadas a depresión mayor en
población Maya-mestiza**

T E S I S

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS**

P R E S E N T A

Erandi Bravo Armenta

Director de Tesis

Dra. Marta Alicia Menjívar Iraheta
Departamento Biología, Facultad de Química-UNAM

Comité Tutor

Dra. Marta Alicia Menjívar Iraheta, Facultad de Química-UNAM
Dra. Laura Adalid Peralta, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Dr. Humberto Nicolini Sánchez, Instituto Nacional de Medicina Genómica.

Ciudad Universitaria, CD. MX. Diciembre 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A Dios, a mi familia y de manera muy especial a mis maestros, a mi tutora la Dra. Marta Menjívar Iraheta, por su invaluable apoyo en mi formación académica y personal, por sus consejos, por compartir sus conocimientos, pero sobre todo por transmitir su pasión por la investigación científica y su ética en el trabajo. A la Dra. Bárbara Peña Espinoza, por sus enseñanzas y su paciencia, por la orientación en los análisis estadísticos, trabajo de laboratorio, revisión de textos y presentaciones.

A mis compañeros del Posgrado ICES sede Mérida gracias por su amistad y compañerismo.

Al Comité Tutor e integrantes del Jurado por sus valiosas aportaciones, correcciones, y comentarios, que mejoraron sustancialmente el presente trabajo.

Gracias a todos los participantes de este estudio, sin ellos esto no hubiera sido posible.

A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Facultad de Química UNAM, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán (HRAEPY), Posgrado en Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud, Unidad Académica de Ciencias y Tecnología de la UNAM en Yucatán por las facilidades otorgadas para la realización del posgrado. Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada (859707).

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	3
ÍNDICE	4
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	6
ABREVIATURAS	7
RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN	10
Enfermedades Mentales	10
Trastorno Depresivo Mayor	11
Definición y criterios	
diagnósticos	11
Epidemiología	16
Trastorno Depresivo mayor y otros	
padecimientos sistémicos	16
Depresión mayor en los cuidadores	18
Suicidio y depresión mayor	19
Etiología	20
Bases genéticas del trastorno depresivo mayor	21
Genética del suicidio	29
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34
JUSTIFICACIÓN	35
HIPÓTESIS	36
OBJETIVOS	37
Objetivo general	37
Objetivos específicos	37
MATERIAL Y MÉTODOS	38
Diseño del estudio	38
Población de estudio	38
Criterios de inclusión	38

Criterios de exclusión	39
Criterios de eliminación	39
Diseño experimental	40
Tamaño de la muestra	41
Datos generales	42
Medidas somatométricas	42
Diagnóstico de patología psiquiátrica	42
Determinaciones bioquímicas	43
Extracción de DNA y análisis genético	43
Análisis estadístico	44
RESULTADOS	45
DISCUSIÓN	56
CONCLUSIONES	62
BIBLIOGRAFÍA	63
ANEXOS	79

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1	47
Tabla 2	53
Tabla 3	54
Tabla 4	55
Tabla 5	55
Figura 1	48
Figura 2	49
Figura 3	50
Figura 4	51

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AST	Aspartato aminotransferasa
ALT	Alanina transaminasa
DSM-5	Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5ta ed
gr	gramos
cm	centímetros
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido
mg/dL	miligramos sobre decilitro
ICC	índice cintura cadera
IMC	índice de masa corporal
PAD	Presión arterial diastólica
mmHg	milímetros de mercurio
PAS	Presión arterial sistólica
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
hrs	horas
HRAEPY	Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán
5-HT	5-Hidroxitriptamina (Serotonina)
min	minutos
seg	segundos
µL	microlitros
mL	mililitro
ng/uL	nanogramos sobre microlitro
pb	pares de bases
rpm	revoluciones por minuto
V	Volts
SDS	duodecil sulfato de sodio

PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
qPCR	PCR en tiempo real
H-W	Hardy Weinberg
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Razón de probabilidades
mmol/L	milimol sobre litro
nm	nanómetros
U/L	unidades sobre litro
NaCl	cloruro de sodio
MgCl ₂	cloruro de magnesio
Na ₂ EDTA	sal de sodio del ácido etilendiamino tetraacético
M	molar
TBE	Tris/Borato/EDTA

RESUMEN

La depresión mayor es la patología psiquiátrica de mayor prevalencia a nivel mundial, de etiología multifactorial, su base genética se caracteriza por la presencia de variantes de riesgo en genes relacionados con la vía serotoninérgica. **Objetivo:** Determinar la asociación de las variantes rs7305115 (*TPH-2*) y rs2428707 (*HTR2C*) con trastorno depresivo mayor en pacientes yucatecos. **Material y métodos:** Estudio descriptivo, comparativo y transversal, en adultos Maya-mestizos, usuarios del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán de diciembre de 2017 a octubre de 2018. La Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) versión 5.0.0. fue el instrumento evaluador de trastorno depresivo mayor. Se extrajo DNA de sangre periférica y se realizó la genotipificación por PCR-RT. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 21, se compararon las variables paramétricas con t-Student y las variables no paramétricas con U-Mann Whitney. Se verificó el equilibrio de Hardy-Weinberg y se compararon las frecuencias alélicas con lo reportado en otras poblaciones mediante una prueba de χ^2 , para el análisis de asociación se empleó la regresión logística multinomial con variables fijas. **Resultados:** Se incluyeron 181 participantes como casos y 171 controles. La prevalencia de depresión mayor fue de 39% y el riesgo de suicidio de 25%. Se genotiparon 352 muestras para el polimorfismo rs7305115 *TPH-2*, las frecuencias genotípicas en población Maya-mestiza fueron: AA (0.38), AG (0.49) y GG (0.13) y las frecuencias alélicas para el alelo A (0.62) y alelo G (0.38), las cuales presentan diferencias estadísticas con la población europea ($P=0.004$) y africana ($P=0.0018$). No se encontró asociación de esta variante con depresión mayor ni con el riesgo suicida. Por otro lado, la variante rs2428707 *HTR2C* mostró las siguientes frecuencias genotípicas: CC (0.93), CT (0.067), y TT (0.03). La distribución alélica fue C (0.96) y T (0.04), siendo estadísticamente diferente con respecto a la población europea ($P=0.026$) y africana ($P=0.0001$), de manera interesante, se encontró asociación de este polimorfismo con depresión mayor bajo el modelo de herencia dominante $OR=2.674$, $95\%IC:1.101-6.496$, ($P=0.039$). Los resultados sugieren que existen variantes genéticas en la población Maya-mestiza que confieren mayor susceptibilidad para el desarrollo del trastorno depresivo mayor. Es necesario hacer más estudios genéticos que ayuden a revelar el fondo genético del trastorno depresivo mayor en esta población, lo cual permitirá ofrecer un manejo terapéutico oportuno que brinde una mejor calidad de vida al paciente.

INTRODUCCIÓN

Enfermedades Mentales

Las enfermedades mentales constituyen el 14% del total de padecimientos reportados a nivel mundial, debido a su cronicidad, costo elevado del tratamiento y la alta tasa de incapacidad son consideradas actualmente uno de los mayores problemas de salud pública (1). Dentro de los principales padecimientos neuropsiquiátricos que generan mayor incapacidad, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se encuentran por orden de frecuencia: la depresión unipolar (11.8%), padecimientos por el uso del alcohol (3.3%), esquizofrenia (2.8%), depresión bipolar (2.4%) y la demencia (1.6%). Trastornos neurológicos como la migraña, epilepsia, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple tiene una pequeña, pero importante contribución (2). Algo que se debe tener en cuenta es que las enfermedades mentales también contribuyen a la mortalidad, a nivel mundial anualmente se le atribuyen 40,000 muertes a padecimientos como la depresión tanto unipolar como bipolar, esquizofrenia y síndrome de estrés postraumático, 182,000 muertes se relacionan con el uso de alcohol y drogas. Aunado a esto, cada año 800,000 personas se suicidan, más de la mitad se encuentran entre los 15 y 44 años de edad, estableciendo al suicidio como la segunda causa de muerte entre los adultos jóvenes (3). Sin embargo, las enfermedades mentales difícilmente aparecen como causa de muerte en los certificados de defunción, por lo que el impacto real de estos padecimientos se encuentra subestimado. Además, es frecuente que se presenten de manera conjunta con otras condiciones médicas, lo que dificulta su adecuado diagnóstico, tratamiento y pronóstico (4). El impacto negativo de las enfermedades mentales es mayor cuando se trata de países en vías de desarrollo como México, debido a las condiciones demográficas, económicas y culturales (5).

En México las enfermedades mentales son la primera causa de incapacidad laboral en mujeres y la segunda causa entre los hombres, se pierden en promedio 27 días productivos al año cuando se trata de un trastorno mental grave y siete días cuando se cataloga la patología mental como moderada (6, 7). De acuerdo con la Encuesta Nacional de Comorbilidad en México la prevalencia de enfermedades mentales entre la población de 18 y 65 años es del 12%, sin embargo, solo el 18.6% acude a algún tipo de servicio de salud en busca de tratamiento. Llama la

atención que las personas con trastornos del afecto recurren con mayor frecuencia a médicos generales, mientras que aquellos con historial de abuso de sustancias acuden con especialistas en salud mental, las personas con dependencia al alcohol son los que más acuden a los servicios de psiquiatría. En promedio el número de visitas al año a cualquier servicio fue de 4.2, siendo el sector de medicina alternativa o complementaria el que mayor número de visitas recibió (44.7), caso contrario de los especialistas en psiquiatría (2.8 visitas), aunado a que solo el 57% de las personas que buscaban atención para su trastorno psiquiátrico había recibido en el último año un tratamiento que podría considerarse mínimamente adecuado a su padecimiento (8). El tiempo que transcurre entre el inicio de la enfermedad mental y el tratamiento médico es de 15 años en promedio para los trastornos del afecto, 25 años para los trastornos de control de impulsos y ansiedad, y más de 25 años en los trastornos por abuso de sustancias (6). El tratamiento frecuentemente es proporcionado por especialistas no médicos (9%), medicina alternativa (6%), médicos generales (4.7%), sólo el 1.7% por psiquiatras (9).

Trastorno Depresivo Mayor

Definición y Criterios Diagnósticos

El trastorno depresivo mayor es una de las enfermedades mentales más comunes, a lo largo de la historia se le ha reconocido como una condición distintiva y seria, donde el desaliento y la anergia, que se asemejan a la tristeza normal, son sus síntomas cardinales, pero difiriendo con esta en: duración, severidad y en ocasiones la falta de un evento desencadenante bien establecido (10). Actualmente se le define como un síndrome heterogéneo en donde se presentan episodios clínicos, de más de dos semanas de duración, con un estado anímico persistentemente negativo o anhedonia y diversos síntomas que afectan los dominios cognitivo, psicológico y somático. Los criterios diagnósticos se encuentran establecidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales actualmente en su 5ta edición (DSM-5) y estos síntomas no deben ser causados por otras condiciones como lo son el consumo de sustancias, otros trastornos psiquiátricos o una enfermedad subyacente como pueden ser: trastornos

metabólicos, deficiencias nutricionales, padecimientos neurodegenerativos, enfermedades cardiovasculares, respiratorias, cáncer, entre otras (11).

A continuación se muestran los criterios diagnósticos para el trastorno depresivo mayor de acuerdo al DSM-5 (11).

Criterios diagnósticos del Trastorno Depresivo Mayor de acuerdo al DSM-5

Presentar cinco o más síntomas, donde al menos uno sea del criterio “A”, durante las últimas dos semanas

Criterio “A”

1. Sentimientos de tristeza
2. Marcada disminución del interés o placer en la mayoría de las actividades

Criterio “B”

1. Pérdida significativa o aumento de peso/apetito
 2. Insomnio o somnolencia excesiva
 3. Agitación o retardo psicomotriz
 4. Fatiga o pérdida de energía
 5. Sentimientos de inutilidad o culpa excesiva
 6. Disminución de la concentración, dificultad para tomar decisiones
 7. Pensamientos recurrentes de muerte, ideación, planeación o intento suicida
-

La entrevista clínica es el procedimiento esencial en el diagnóstico del trastorno depresivo mayor y debe realizarse con un enfoque amplio, no solo debe considerarse el recuento de la sintomatología. Esto se debe a que un gran número de enfermedades mentales se pueden caracterizar por la falta de afecto positivo, ánimo bajo y sintomatología asociada de carácter cognitivo, físico y de comportamiento (12). Además, distinguir entre la sintomatología depresiva que ocurre de manera normal ante situaciones adversas y aquella que es parte del trastorno depresivo mayor puede ser difícil. Con base en que diferentes factores pueden afectar el desarrollo, curso y gravedad de este padecimiento, es por lo que se recomienda evaluar las características del episodio como lo son: duración, número e intensidad de los síntomas, el impacto en la función y en el desarrollo social de la persona. Así como la coexistencia de otros

padecimientos tanto psiquiátricos como sistémicos. Uno de los diagnósticos diferenciales con el trastorno depresivo mayor que presenta mayor grado de dificultad es el trastorno bipolar que cursa con síntomas depresivos. Por lo tanto, es frecuente que se utilicen escalas como instrumentos de medida de la gravedad de la depresión y de su respuesta al tratamiento. Las escalas pueden ser hetero-evaluadas, que son aquellas en las que el evaluador pregunta sobre cada uno de los ítems y los evalúa, o las autoevaluables, donde los cuestionarios pueden ser leídos por el entrevistador o por el propio paciente, sin embargo, el paciente es el que elige cuál de los ítems refleja mejor su estado. Las escalas más utilizadas en los trabajos de investigación para evaluar depresión son: la escala de Hamilton, el inventario de Beck y la escala de depresión de Montgomery-Asberg, las cuales se encuentran validadas en español.

La escala de depresión de Hamilton (HDRS) es la escala más empleada para evaluar la intensidad o gravedad de la depresión, tanto en la clínica como en la investigación. No es una escala diagnóstica, se aplica en pacientes previamente diagnosticados con trastorno depresivo mayor. El tiempo que evalúa corresponde con el momento en que se aplica para la mayoría de los ítems. Se publicó por primera vez en 1960 por Max Hamilton, la versión original contaba con 21 ítems, posteriormente el mismo autor la reduce a 17 ítems, siendo esta versión la más utilizada y validada en español. En 1966 se publica otra de 24 ítems. Esta escala proporciona una puntuación global de la gravedad del cuadro depresivo, catalogándola en ligera (8-13), moderada (14-18) grave (19 a 22) y muy grave (≥ 23). A partir de 1980 fue considerada como la escala de referencia para evaluar otras escalas además de servir de criterio para determinar la respuesta antidepressiva de un tratamiento. La respuesta al tratamiento se define cuando hay una disminución igual o mayor al 50% de la puntuación inicial, la respuesta parcial si disminuye entre 25 y 49% y la falta de respuesta cuando la reducción es menos del 25%. Sin embargo, uno de los principales problemas en el diagnóstico de depresión es que no existe una sola encuesta que sea universalmente aceptada, posterior a la versión III del DSM la descripción de alguno de los ítems se volvió confusa y desactualizada, lo que dificultaba entrenar al personal no especialista en su aplicación, lo que comprometía la reproducibilidad de los estudios. Es por ello que se crearon versiones auto aplicadas, versiones computarizadas y guías estructuradas para su aplicación además de un sistema de puntuación consensado (13). La sensibilidad de la escala de Hamilton es de 0.875 y su especificidad es del 0.99 (14). Por otro lado, el Inventario de Depresión de Beck

(BDI) es una de las escalas más utilizadas, es un instrumento autoaplicable, tiene por objetivo detectar la presencia de síntomas depresivos y cuantificar la gravedad de los mismos. La versión original fue publicada en el año de 1961, ha tenido dos revisiones, la primera en 1978 (BDI-IA) y la segunda en 1996 (BDI-II). Respecto a la versión anterior (BDI-IA), el BDI-II reemplazó los ítems de pérdida de peso, cambio en la imagen corporal, preocupación somática y dificultades en el trabajo, los cuales se consideraron menos sensibles para identificar síntomas de depresión severa, por otros de nueva creación como la agitación, sentimientos de inutilidad, dificultad de concentración y pérdida de energía. Además, se modificaron los ítems de pérdida de apetito e insomnio para que se pudieran evaluar tanto las disminuciones como los aumentos del apetito, sueño y se introdujeron modificaciones en varias de las afirmaciones usadas para valorar otros síntomas. En esta segunda revisión el marco temporal se extendió a dos semanas. Se encuentra validada en español en todas sus versiones, sin embargo, al ser una escala autoaplicada los resultados pueden verse afectados por el nivel de educación, nivel socioeconómico y el sexo del paciente (15). Otra de las escalas es la de Montgomery-Asberg (MADRS), la cual fue publicada en 1979, su objetivo es identificar con mayor sensibilidad los cambios que se presentan en el trastorno depresivo mayor, surge de la necesidad de medir estos cambios en los ensayos clínicos de diversas moléculas antidepresivas. La escala consta de 10 ítems, tiene elementos en común con la escala de Hamilton, ambas son escalas heteroaplicadas, se centra en los aspectos cognitivos, afectivos y somáticos, pero no le da tanta prioridad a este último componente, por lo que la hace de mayor utilidad en pacientes adultos mayores o en personas con enfermedades concomitantes (16). Esta puede ser administrada por personal no especialista con un adecuado entrenamiento, tiene mayor precisión para determinar la gravedad del episodio, además se ha resaltado su mayor sensibilidad al cambio, lo que le confiere ventajas sobre la escala de Hamilton en el contexto de los estudios clínicos. Tiene una sensibilidad 0.72 y la especificidad 0.989 (14). La severidad del trastorno depresivo mayor se obtiene al sumar los valores de cada ítem, sin embargo, los puntos de corte no están claramente definidos, por lo que se ha generalizado la estratificación de la severidad del episodio depresivo, proponiéndose algunos puntos de corte de la siguiente manera: 35 o más puntos depresión severa, 20 a 34 puntos depresión moderada, 7 a 19 puntos depresión leve, y 6 o menos puntos en recuperación. Desde el año 2002 la escala Montgomery-Asberg se encuentra validada en español (17).

Otras herramientas empleadas en la investigación psiquiátrica son las entrevistas psiquiátricas estructuradas, las cuales tienen un diseño breve y conciso de los síntomas de los principales trastornos psiquiátricos, estos no sustituyen a la entrevista psiquiátrica, sin embargo, permiten la obtención de información y facilitan la fiabilidad diagnóstica a través de la estandarización del proceso de evaluación y aumentan la validez facilitando la aplicación de los criterios diagnósticos del DSM-IV y la indagación sistemática de síntomas que de otro modo podrían pasar inadvertidos (18). La selección del instrumento evaluador depende del tipo de investigación que se desea realizar. Entre los más utilizados está:

-Structured Clinical Interview para trastornos del eje I (SCID-I), su aplicación tiene una duración de entre una a dos horas y esta diseñada para ser aplicada por profesionales de la salud mental, desde 2016 se cuenta con la versión basada en el DSM-V.

-La Composite International Diagnostic Interview (CIDI), que está diseñada para ser aplicada por entrevistadores no psiquiatras, se desarrollo a partir del Diagnostic Interview Schedule (DIS) y del Present State Examination (PSE-9). El objetivo fundamental del CIDI es posibilitar la realización, a nivel internacional de exploraciones psicopatológicas fiables en estudios epidemiológicos, aunque también se pretende que pueda ser utilizada en otros campos de la investigación en salud mental e incluso en la clínica (12).

-El Mini-International Neuropsychiatric interview (MINI) que es una entrevista altamente estructurada, desarrollada por psiquiatras de Estados Unidos y Europa, está basada en la Clasificación Internacional de las Enfermedades en su 10ma edición (CIE-10) y en el DSM-IV, desde el año 2000. Se cuenta con una versión validada en español. Fue diseñada para estudios clínicos multicéntricos y epidemiológicos, con una duración aproximada en la aplicación de 15 a 20 minutos, puede ser aplicada no necesariamente por especialistas, sino por personal previamente entrenado. El desempeño del MINI es similar al del CIDI y el SCID, que son entrevistas más largas. La sensibilidad y especificidad del MINI es de 0.94 y 0.79 respectivamente al compararla contra el CIDI, con respecto al SCID obtuvo una sensibilidad 0.96 y una especificidad de 0.88, en ambos casos fue equivalente a las entrevistas más largas (19, 20). Esta diseñado en módulos para diagnosticar 17 padecimientos psiquiátricos, las preguntas se contestan con respuesta de “sí” y “no”. Las preguntas de cribado de cada modulo predicen el diagnóstico completo en 2/3 partes de los casos. El MINI ha mostrado una gran exactitud para el

diagnóstico del trastorno depresivo mayor, así como para ansiedad generalizada y trastorno de pánico tanto en la consulta psiquiátrica como en la consulta de primer contacto (21). Los padecimientos psiquiátricos que explora son: trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, riesgo suicida, episodio maniaco, trastorno de angustia, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo, estado de estrés postraumático, dependencia y abuso de alcohol, dependencia y abuso de sustancias, trastorno psicótico, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno antisocial de la personalidad.

Epidemiología

Alrededor del mundo se calcula que hay aproximadamente 300 millones de personas que viven con depresión mayor, su prevalencia durante la vida varía en los diferentes países, desde el 3% en Japón hasta el 17.1% en Estados Unidos (22). Mientras que, en México, es del 9.2%, de acuerdo con los datos reportados por la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica, la cual se realizó entre los años 2001 y 2002 en población urbana. Esta misma encuesta reportó en el Estado de Yucatán una prevalencia de 5% para las mujeres y del 2% para los hombres (9).

Pese a que se puede presentar en ambos sexos, afecta con mayor frecuencia a las mujeres (20%), en quienes los síntomas generalmente se incrementan con la edad, sin embargo, aunque la frecuencia en los hombres es más baja (12%) en comparación con las mujeres, los hombres tienen mayor mortalidad asociada a suicidio. Aparte del sexo otros factores de riesgo identificados son el no contar con una pareja y el nivel educativo bajo. El trastorno depresivo mayor se presenta en todas las etnias, sin embargo, en algunas se incrementa su prevalencia, como lo pone de manifiesto la National Survey of Drug Use and Health (NSDUH) en 2012, donde los Indios Americanos y los nativos de Alaska tienen mayor prevalencia que los asiáticos y los afroamericanos no hispanos (23, 24).

Trastorno Depresivo Mayor y otros padecimientos sistémicos

Aunque el diagnóstico del trastorno depresivo mayor es primordialmente clínico, con base en criterios diagnósticos bien establecidos, es frecuente que se presente en

comorbilidad con otros padecimientos sistémicos e incluso con otras enfermedades psiquiátricas, lo cual puede dificultar y retrasar su diagnóstico y tratamiento adecuado, ya que pueden compartir parte de la sintomatología.

La importancia de la asociación entre el trastorno depresivo mayor y otros padecimientos radica en el hecho que modifica el pronóstico y la sobrevida de la enfermedad crónica, como en el caso de las enfermedades cardíacas y el cáncer (25, 26). Esto probablemente se encuentra en relación a que genera menores tasas de adherencia al tratamiento tanto farmacológico como dietético, lo que impacta directamente en las tasas de mortalidad, hospitalizaciones recurrentes, presencia de complicaciones y el aumento en los costos generados por la atención médica, como se ha visto en el caso de los pacientes con insuficiencia cardíaca que cursan con trastorno depresivo mayor cuya mortalidad a un año se eleva al doble cuando se comparan con aquellos que no lo presentan (27, 28).

Otros padecimientos en los que se puede apreciar un aumento de la frecuencia de la depresión mayor en comparación con la población general, son los pacientes que cursan con dolor crónico, donde la depresión mayor es 3.4 veces más frecuente, en el caso de la diabetes 2.2 y 2.8 cuando se trata de obesidad (1, 29).

En los pacientes neurológicos el trastorno depresivo mayor es la comorbilidad psiquiátrica de mayor frecuencia, se puede presentar con manifestaciones conductuales como apatía, abulia, aislamiento, hostilidad al medio y agresividad. La epilepsia es uno de los padecimientos neurológicos donde el trastorno depresivo mayor se encuentra de manera concomitante hasta en el 23.1% de los pacientes y puede anteceder hasta tres años al inicio de la epilepsia (30). La mortalidad por suicidio entre los pacientes con epilepsia es tres veces más alta que en la población general (31). Un estudio poblacional en Inglaterra muestra que el 25% de los pacientes con epilepsia presentan ideación suicida y 10% ha tenido intentos suicidas (32). En el caso de los pacientes con cefaleas hay un aumento en la presencia de comorbilidad psiquiátrica, por ejemplo en la migraña la depresión se presenta en el 34% de los casos, impactando de manera significativa el pronóstico y la respuesta al tratamiento, debido a que estos pacientes tienden al abuso de la medicación analgésica y a la cronificación de la cefalea (33). Después de un ictus el trastorno afectivo más frecuente es la depresión, al menos un tercio de los supervivientes padecerá de un síndrome depresivo,

tanto en la fase aguda como en la fase crónica del ictus (34). Mientras que la mitad de los pacientes con esclerosis múltiple la presentarán en algún momento durante la evolución de la enfermedad (35).

Trastorno Depresivo Mayor en los cuidadores

Se le llama cuidador principal a aquella persona que asume la responsabilidad total de brindar la atención y apoyo diario a una persona que se le considera dependiente, habitualmente por causa de una enfermedad seria, la dependencia puede ser de tipo físico, donde hay una pérdida del control de las funciones somáticas o puede presentarse una dependencia de tipo mental en la que hay pérdida de las habilidades para la toma de decisiones y resolución de problemas de la vida diaria. De tal forma que el cuidador principal se encarga de satisfacer las necesidades físicas básicas como lo son alimentación, alojamiento, transporte, cuidado personal, así como las sociales y afectivas. Además de participar de manera activa en la toma de decisiones médicas, la administración de fármacos y el manejo de equipos médicos en casa (36).

El papel de cuidador principal puede ser llevado a cabo por personal que cuente con una formación profesional para realizar ese tipo de funciones, usualmente un profesional del área de la salud, considerado como cuidador formal. Sin embargo, lo que ocurre habitualmente es que los cuidados de larga duración son proporcionados por un miembro de la familia, un amigo o conocido del paciente que asume esta función, a estos cuidadores se les considera como informales (37).

El desempeñarse como cuidador principal puede tener repercusiones en áreas tan importantes como la laboral, social, económica y en la salud física y mental de quien desempeña esta función, lo cual ha sido puesto de manifiesto en diversos estudios (38, 39). Esto se debe a que el cuidador tiende a administrar su tiempo en función de las necesidades del paciente dependiente, en lugar de las propias, llegando a postergar su propia realización además, hay un aumento en el estrés psicológico, el cual se puede manifestar como desesperanza, ira, culpa, sensación de pérdida del control, ansiedad, sentimientos de tristeza, depresión y sobrecarga, donde el cuidador dice sentirse agobiado o abrumado (40).

La depresión mayor entre los cuidadores principales es uno de los aspectos negativos que se presentan con mayor frecuencia, algunos estudios la reportan hasta en una tercera parte de los cuidadores informales (39). Esto puede tener importantes repercusiones debido a que habitualmente el cuidador tiende a ser olvidado durante la atención médica, la cual se centra en el paciente y es difícil que reciba la ayuda médica y soporte que requiere.

Suicidio y Trastorno Depresivo Mayor

El trastorno depresivo mayor es un padecimiento que puede presentar un desenlace fatal, es un factor de riesgo conocido para el suicidio, el cual actualmente se le considera un problema de salud pública, de acuerdo con la OMS el suicidio representa el 2% de las muertes que ocurren a nivel mundial, anualmente cerca de un millón de personas se suicidan en el mundo. El comportamiento suicida comprende desde la ideación suicida, el atentado contra si mismo y la consumación del acto (41). Entre el año 2000 y 2012 la tasa de suicidio disminuyó a nivel mundial en 8.8%, sin embargo, en México en ese mismo periodo se presentó un incremento del 10.6%. El INEGI en 2013 reportó que el suicidio fue la tercera causa de muerte en los jóvenes de ambos sexos entre los 15 y 19 años, la cuarta para las edades de 20 a 29 años. Con respecto a la distribución del suicidio en el país, existen dos zonas de riesgo: el sur-sureste (Quintana Roo, Campeche, Tabasco y Yucatán) y el norte (Aguascalientes, Baja California Sur, Sonora y Chihuahua) (6). En 2016 la tasa nacional de suicidio fue de 5.1 por cada 100,000 habitantes, mientras que el estado de Yucatán ocupa el segundo lugar a nivel nacional con una tasa de 10.1 (42). Uno de los mayores problemas a los que nos enfrentamos en México es que es poco lo que conocemos sobre esta conducta, no se cuenta con reportes sobre la distribución urbana/rural del suicidio ni datos en relación con su distribución en los diferentes grupos étnicos. Algo que llama la atención especialmente es que en la Península de Yucatán, una zona de alta incidencia en suicidio, los tres estados que la conforman comparten un componente ancestral único, el Maya, a diferencia del resto del país, lo que sugiere que en esta región la conducta suicida tiene una importante influencia genética (43). Dentro de los factores de riesgo para el suicidio que reporta la literatura internacional están:

1. La presencia de trastornos mentales previos, entre el 90 y 95% de las personas que se suicidan tienen alguna enfermedad mental.
2. Antecedente de conducta suicida, el riesgo de tener otro intento suicida después de ser hospitalizado por esta causa es del 30% y el riesgo de consumar el suicidio puede llegar al 10% en estos pacientes.
3. Factores psicológicos como la presencia de desesperanza, anhedonia e impulsividad, así como antecedentes familiares de suicidio o fallas en el sistema que regula la serotonina son factores de riesgo importantes, así como los eventos negativos o estresantes de la vida (41, 44).

Etiología

El trastorno depresivo mayor es una de las enfermedades mentales que se ha estudiado de manera más exhaustiva en las últimas décadas, sin embargo, no se ha podido determinar con certeza su etiología, se sabe que existen factores ambientales, bioquímicos y genéticos implicados. La exposición a condiciones ambientales estresantes como el maltrato infantil, conflictos interpersonales, la desigualdad y adversidad social aumentan el riesgo de presentarla, existe suficiente evidencia que relaciona al estrés y la depresión mayor, especialmente cuando este se da en etapas tempranas de la vida, incrementa la posibilidad de presentarla en etapas posteriores (45, 46).

Bioquímicamente los neurotransmisores aminérgicos, serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), norepinefrina y dopamina, están implicados en la fisiología de la depresión, ya que controlan circuitos cerebrales que regulan el estado de ánimo, la reactividad al estrés psicológico, el autocontrol, la motivación, la conducta y la cognición. La serotonina se produce en el sistema nervioso central en los núcleos del rafe, desde donde las neuronas envían sus proyecciones hacia el caudado, putamen, globo pálido, amígdala, corteza entorrinal, tálamo y neocorteza. La síntesis de norepinefrina se lleva a cabo en el locus coeruleus, lanzando proyecciones que alcanzan el tegmento lateral del mesencéfalo, hipocampo, amígdala, corteza entorrinal, tálamo y neocorteza. La dopamina por su parte es sintetizada en la parte compacta de la sustancia negra y en el área del tegmento ventral, se

proyecta desde la sustancia negra hacia el caudado y desde el tegmento ventral al núcleo accumbens y la corteza prefrontal (47). La serotonina y la noradrenalina tienen una fuerte influencia en los patrones de conducta y función mental, mientras que la dopamina está involucrada en la función motriz y la recompensa del placer. Mediante la realización de estudios postmortem, farmacológicos, de depleción de triptófano y de imagen, se ha puesto de manifiesto la importancia del papel que desempeña la serotonina en la génesis de la depresión, en todos ellos se ha demostrado que se encuentra en desequilibrio. En estudios de imagen funcionales mediante tomografía por emisión de positrones con 2-fluorodesoxi-D-glucosa como radioligando, ha mostrado que la depresión se asocia con hipometabolismo del lóbulo frontal y se acompaña por hipermetabolismo de ciertas regiones límbicas (48). Se han demostrado alteraciones funcionales entre los pacientes respondedores al tratamiento antidepresivo y los que son refractarios, en particular estos últimos muestran anomalías adicionales en las conexiones del tálamo anterior con la corteza del cíngulo subgenual, la corteza orbitofrontal y el hipocampo (49). Mediante estimulación profunda se reduce la sobreactividad de la corteza del cíngulo subgenual en pacientes con depresión refractaria al tratamiento con antidepresivos, el resultado es el alivio de los síntomas depresivos (50).

Bases genéticas del Trastorno Depresivo Mayor

En las últimas cuatro décadas mediante la realización de estudios en familias y especialmente en gemelos, se ha ido elucidando el papel que desempeña la genética en la etiología del trastorno depresivo mayor. La heredabilidad en gemelos monocigotos es del 31 al 42%, lo que pone de manifiesto que se trata de una enfermedad compleja y que no sigue un patrón de herencia mendeliano (51-53). En estudios de genes candidatos diversos polimorfismos en los genes que codifican en la vía serotoninérgica se han implicado en un riesgo incrementado para la depresión. El transportador de serotonina (5-HTT), el cual aclara el neurotransmisor en la hendidura sináptica y tiene un papel crucial en la duración del efecto serotoninérgico. La variante más estudiada es un polimorfismo bialélico en el gen *5-HTT* ligado a la región del promotor (5-HTTLPR serotonin transported linked

promoted region) con un alelo largo que aumenta la actividad transcripcional y un alelo corto que la reduce, el cual se ha propuesto debido a que incrementa la susceptibilidad para depresión en general y empeora el desenlace cuando el trastorno depresivo se encuentra asociado a enfermedades físicas. Además de estar implicado en el trastorno depresivo mayor se le ha relacionado con trastorno de ansiedad y comportamiento suicida (52-54).

La señalización serotoninérgica también se encuentra regulada por los genes que codifican para los receptores de serotonina y algunas variantes de estos genes se han asociado al trastorno depresivo mayor. Como en el caso del gen del receptor presináptico para la serotonina 2A (*5-HTR2A*) donde el alelo C de la variante rs6313 (102T/C) se ha relacionado con menor expresión del receptor 5-HTR2A y con trastorno depresivo mayor, así como con pacientes que presentan intentos suicidas (55, 56). La variante rs6296 (861G/C) del gen que codifica para el receptor HTR1B, se ha asociado con depresión mayor e intento suicida (57, 58). El receptor postsináptico 5-HTR2C es una proteína G transmembrana que se expresa ampliamente en el sistema nervioso central, el gen que lo codifica está localizado en el cromosoma Xq24, media la liberación de dopamina en el cerebro y se encarga de regular funciones como la cognición, la alimentación, la saciedad y el estado de ánimo; su disregulación contribuye al desarrollo de diversas patologías psiquiátricas entre las que se encuentra el trastorno depresivo mayor, ansiedad y comportamiento compulsivo. El polimorfismo rs2428707 T/C se trata de una variante intrónica, se ha asociado a mayor riesgo suicida en mujeres del estado de Tabasco, siendo uno de los pocos estudios genéticos sobre la vía serotoninérgica que se han realizado en población mexicana, en nuestro país, ya que la mayoría de los estudios genéticos se han realizado en población caucásica y asiática, y las poblaciones mexicanas que anteriormente se habían estudiado correspondían a mexicanos de Los Ángeles California. Si bien en este estudio no se evaluó la asociación con trastorno depresivo mayor, la conducta suicida se asocia a este, además de compartir alteraciones en esta vía como parte de la etiología de ambos fenotipos (59). Es por este motivo que se decidió estudiar esta variante en la población Maya-mestiza. La otra variante seleccionada fue el rs7305115 del gen que codifica para la triptófano hidroxilasa 2 (*TPH2*), la enzima limitante en la biosíntesis de la serotonina y se expresa en neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe, mientras que la

isoforma 1 de esta misma enzima se expresa predominantemente en tejidos periféricos. En particular la variante rs7305115 A/G del gen *TPH2*, el cual se encuentra localizado en el cromosoma 12q21.1 y que genera un cambio sinónimo, esta variante al igual que el anterior se encontró asociado a conducta suicida tanto en hombres como mujeres en el Estado de Tabasco (60). Hasta este momento no encontramos en la literatura reportes de estudios genéticos realizados en la Península de Yucatán que evalúen la vía serotoninérgica tanto en población Maya-mestiza que curse con depresión mayor como en aquella con conductas suicidas, lo cual es importante por tratarse de una de las zonas en nuestro país con una de las tasas más altas en dichas patologías y compartir un componente ancestral único.

Estudios de asociación del genoma completo

Una de las metodologías más recientemente empleadas al estudiar la genética de diversas enfermedades mentales son los estudios de asociación del genoma completo (GWAS), en los que mediante el uso de matrices de genotipación se puede determinar la mayoría de las variaciones comunes del DNA (frecuencia alélica menor >5%) de una persona y se pueden estudiar grandes muestras poblacionales (61). Además de identificar loci de riesgo, permiten vislumbrar nuevas vías biológicas implicadas en la génesis de la patología estudiada, permitiendo entender los posibles mecanismos moleculares tras de ellas (62). Con respecto a los primeros estudios de GWAS que se realizaron en el trastorno depresivo mayor no se obtuvieron resultados alentadores como los que se habían obtenido al estudiar otras enfermedades mentales como lo es la esquizofrenia (63). Estudios posteriores dentro de los que destacan el estudio CONVERGE (China Oxford and Virginia Commonwealth University Experimental Research on Genetic Epidemiology) Consortium en donde se estudiaron a mujeres de la población china con cuadros de depresión severa y recurrente. Dos polimorfismos en el cromosoma 10 mostraron asociación, el primero de ellos cerca del gen *SIRT1* (rs12415800) y el segundo en un intrón del gen *LHPP* (rs35936514), ambas variantes replicaron en muestras independientes en población china, sin embargo, no así al

evaluarlos en población europea (64). El gen *SIRT1* codifica para la proteína sirtuina 1, que está implicado en la génesis de la mitocondria, se ha reportado que el aumento de DNA mitocondrial puede ser un marcador molecular de trastorno depresivo mayor (65).

Por otro lado el estudio de GWAS realizado por el Social Science Genetic Association Consortium (SSGAC) en población caucásica, en el que se analizaron múltiples cohortes con cuadros más heterogéneos de depresión (66), encontró la asociación de síntomas depresivos con dos variantes, el primero para el gen *KSR2* (supresor de quinasa de ras 2) y en el gen *DCC* que codifica para el receptor transmembrana (netrina 1) involucrado en el crecimiento axonal (67). La compañía 23andMe realizó un estudio de GWAS también en población caucásica basados en autoreportes de sus clientes, donde se cuestionaban si habían sido diagnosticados o tratados por trastorno depresivo mayor, posteriormente realizaron un metanálisis con el estudio de GWAS del Psychiatric Genomics Consortium y en una tercera etapa los resultados fueron replicados en una muestra adicional de clientes de la compañía (68). Se encontraron 17 variantes en 15 regiones con asociación significativa, dos de ellos replicaron en la muestra independiente, el primer locus en el gen *MEF2C* (myocyte enhancer factor 2C) que codifica para un factor de transcripción que tiene un importante papel en el aprendizaje y memoria, el segundo locus en el gen *TMEM161B* (transmembrane protein 161B) implicada en el crecimiento neuronal (69).

Los resultados moderados que se han obtenido mediante los estudios de GWAS en depresión mayor pueden ser explicados en parte porque estamos ante una patología altamente poligénica, donde múltiples variantes genéticas contribuye en una pequeña proporción al riesgo y donde la heredabilidad del padecimiento es del 30 al 40%, con factores ambientales que contribuyen en mayor parte. En los estudios de GWAS de rasgos con alta poligenicidad (>0.1%) muestran en promedio 8 veces menos capacidad de descubrimiento al compararlos con aquellos rasgos de baja poligenicidad (<0.1%), la depresión mayor tiene la más alta poligenicidad observada (0.6%), de tal forma que los rasgos altamente poligénicos requieren de decenas de millones de participantes para identificar el 90% de los SNPs con un nivel significativo en el genoma completo, con los retos que esto implicaría (70).

Los estudios de GWAS también han puesto en evidencia la asociación significativa que existe de miles de loci con un gran número de rasgos, lo que sugiere la existencia de un pleiotropismo que se define como la presencia de asociaciones estadísticamente significativas con más de un rasgo, esto podría explicar la comorbilidad que existe entre distintos rasgos, lo que pone en manifiesto que se comparten mecanismos genéticos en común (71). Por ejemplo, mediante un estudio de GWAS de inestabilidad emocional, la cual se define como oscilaciones rápidas de un afecto intenso, con dificultad para regular estas oscilaciones o los consecuentes comportamientos que se derivan de ellas (72). En donde se incluyeron 53,525 casos y 60,443 controles tomados del UK Biobank, se encontraron cuatro loci (cromosoma 8, 9, 14 y 18) asociados de manera independiente a la inestabilidad emocional y que esta es un rasgo asociado con una fuerte correlación genética a trastorno depresivo mayor ($r_g=0.60$, $SE=0.07$, $p=8.95 \times 10^{-17}$) y una pequeña pero significativa correlación genética con esquizofrenia ($r_g=0.11$, $SE=0.04$, $p=0.01$) y trastornos de ansiedad ($r_g=0.28$, $SE=0.14$, $p=0.04$), no se encontró asociación con trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención e hiperactividad o trastorno de estrés postraumático (73).

Los estudios de GWAS han permitido identificar subconjuntos de genes y variantes genéticas causales detrás de los padecimientos poligénicos, una vez que la arquitectura genética de un rasgo se ha identificado, el efecto de la asociación de diversos alelos de riesgo puede ser usada para construir puntuaciones de riesgo poligénicos, que ayuden a identificar a aquella población que tiene un mayor riesgo para un padecimiento determinado (74). Uno de los sesgos más importantes que se encuentra al aplicar estos constructos es la falta de diversidad en las poblaciones estudiadas para los estudios genéticos, el 80% de los participantes en estos estudios son descendientes europeos, 14% asiáticos y solo el 6% de otros grupos poblacionales (75). La variación en las frecuencias de los alelos de riesgo en las diversas poblaciones como resultados de eventos demográficos, como migraciones o cuellos de botella. Además de los ajustes que se realizan a estas puntuaciones basados en el desequilibrio de ligamiento debido a los limitados paneles de haplotipos que se utilizan como referencia (76). Lo anterior puede contribuir a una mala estimación del riesgo en individuos de otra ancestría o en población mestiza.

Mediante el empleo de las puntuaciones de riesgo poligénico se ha visto que la presencia de síntomas depresivos en la adolescencia temprana (12.5-13.5 años de edad) se asocian a depresión mayor (OR,1.24; 95% IC, 1.06-1.46; $p<0.007$), pero además a trastornos del neurodesarrollo como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (OR,1.32; 95% IC, 1.13-1.54; $p<0.001$) y a esquizofrenia (OR,1.22; 95% IC, 1.04-1.43; $p<0.01$). Mientras que, si la sintomatología depresiva se presentaba en la adolescencia tardía (16.5-17.5 años de edad) únicamente presentaba asociación de riesgo con depresión mayor (OR,1.27; 95% IC, 1.09-1.48; $p<0.003$). Estos datos ponen en evidencia que en algunos casos de trastorno depresivo mayor, dependiendo la edad de inicio de la sintomatología depresiva el componente del neurodesarrollo juega un papel importante, así como en las comorbilidades (77).

Recientemente The Brainstorm Consortium ha tratado de establecer el grado en el que se sobrelapa el riesgo genético entre las enfermedades psiquiátricas y los padecimientos neurológicos, encontrando que existe una correlación significativa especialmente entre el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, el trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor y esquizofrenia. En contraste al evaluar los padecimientos neurológicos, solamente la migraña mostró una correlación significativa con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, el trastorno depresivo mayor y el síndrome de Tourette (78).

Variantes en el número de copias

En la arquitectura genética de las enfermedades mentales además de las variantes comunes, las variantes raras también pueden tener un impacto importante a la hora de conferir el riesgo de presentarlas, dentro de estas se encuentran las variantes en el número de copia (VNC) que incluyen deleciones, inserciones o duplicaciones mayores a 1kb y la frecuencia con la que se presenta en la población es menor al 1% (61). Estas variantes raras se han asociado a trastornos del neurodesarrollo como el trastorno del espectro autista y la esquizofrenia donde se presentan el doble de veces en los casos cuando se comparan contra los controles (79, 80). El trastorno depresivo mayor comparte factores de riesgo genético con la esquizofrenia y es frecuente que se presente en comorbilidad con otros trastornos del

neurodesarrollo (81). Sin embargo, se ha visto que estas VNC parecen contribuir menos en los padecimientos psiquiátricos no catalogados como alteraciones del neurodesarrollo, como lo es el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor. En uno de los estudios más grandes realizado en 407,074 participantes sin alteraciones del neurodesarrollo, caucásicos, que fueron seleccionados de UK Biobank en donde 53 VNC asociadas con trastornos del neurodesarrollo se asociaron con trastorno depresivo mayor, posterior a las pruebas de corrección tres de estas VNC mantuvieron la asociación (duplicación 1q21.1, duplicación en el síndrome de Prader Willi, duplicación 16p11.2). No se observó asociación de estas VNC y la severidad de la sintomatología depresiva. Sin embargo, aún son necesarios futuros estudios no solo en población caucásica (82).

Inflamación y trastorno depresivo mayor

Otra de las vertientes que se ha estudiado al tratar de dilucidar los mecanismos moleculares que están atrás del trastorno depresivo mayor, es el papel que juega el sistema inmune. Se ha visto que pacientes con trastorno depresivo mayor presentan niveles elevados de citosinas, reactantes de fase aguda, moléculas de adhesión y mediadores inflamatorios como lo son las prostaglandinas (83, 84). Una explicación para esta relación es que la inflamación se trata de respuestas ancestrales ante el conflicto social, donde se podía salir herido al ser atacado físicamente por otro y abrir una ruta a la infección, en un tiempo que esto era mortal (85). A través de la identificación de los sustratos genéticos comunes se puede revelar los mecanismos moleculares que existen tras esta interacción. Recientemente se ha empezado a revelar la naturaleza plástica de los genes implicados en la inflamación y como estos pueden ser influenciados por eventos adversos en la infancia y predisponer posteriormente a presentar trastorno depresivo mayor (86). El gen de la interleucina 1-beta (*IL-1 β*) es uno de los que más se han estudiado, es altamente polimórfico, el SNP 511 C/T (rs16944) se ha encontrado que en los pacientes homocigotos para el alelo de “baja producción” 511C se asocia a síntomas depresivos de mayor severidad y tienen una respuesta menos favorables al tratamiento con fluoxetina cuando se compara con los

portadores del alelo 511T, además también presentan una menor respuesta a paroxetina (87, 88). En población china se asocio a un inicio más temprano de la depresión, así como en pacientes con distimia. Cuando el alelo C se encuentra en desequilibrio de ligamiento con el polimorfismo T-31C en la región promotora para el gen de la IL-1 β , que influencia las interacciones DNA-proteína, se asocia a trastorno depresivo mayor recurrente (89).

La interleucina 6 (IL-6), la cual es secretada por monocitos y macrófagos a nivel periférico y por astrocitos y microglía en el sistema nervioso central, se le ha asociado a trastorno depresivo mayor (90). En el polimorfismo rs1800795 G174C *IL-6*, los homocigotos para el alelo C tiene un marcado incremento de la sintomatología depresiva durante el tratamiento con interferón alfa y en pacientes con cáncer de mama se asocia a la presencia en conjunto de fatiga, dolor, alteraciones en el sueño y depresión (91, 92). Por otra parte la interleucina 10 (IL-10) la cual es considerada una citosina anti inflamatoria, reduce los niveles de IL-6 entre otras citosinas proinflamatorias, el polimorfismo G1082A, el alelo A se considera de “baja producción”, a los homocigotos para este alelo se les ha asociado a trastorno depresivo mayor y trastorno bipolar, con un incremento en los rasgos psicóticos e intentos suicidas (93). Además de encontrarlo asociado a la depresión posterior a un evento cerebrovascular (94).

La proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MPC-1) conocida por movilizar monocitos periféricos al sistema nervioso central, resultado en una reacción inflamatoria. Se ha encontrado que el polimorfismo G2518A, el alelo A que se le considera de “baja producción”, se ha asociado al desarrollo de trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos y en aquellos pacientes con trastorno bipolar que son homocigotos para este alelo tienen un mayor número de intentos suicidas y más síntomas psicóticos (95).

El factor de necrosis tumoral alfa el polimorfismo rs1800629 G-308A, el alelo G que es de “baja producción” se asoció a un riesgo incrementado con depresión mayor, depresión mayor en la vejez, así como depresión en trastorno bipolar (93, 96, 97). En estudios de GWAS el polimorfismo rs769178 *FNT α* fue el único que se asoció a trastorno depresivo mayor y mantuvo su significancia estadística posterior a la corrección con múltiples pruebas (98). Se ha identificado que las vías que más de asocian al trastorno depresivo mayor son la de las moléculas de adhesión celular, así como la vía de señalización de los

canales de calcio que se han relacionado con diversos fenotipos psiquiátricos dentro de los que se incluye el trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor y esquizofrenia. La señalización del calcio se ha visto alterada con niveles bajos de FNT α y de la sintetasa del oxido nítrico (99).

Mediante estudios de expresión génica se ha visto que todos los pacientes deprimidos tienen niveles más elevados de IL-1 β , IL-6, factor inhibidor de macrófagos (MIF) y FNT α , así como niveles más bajos de citosinas antiinflamatorias como lo es la IL-4 al ser comparados contra los controles. Los pacientes que respondían menos a los tratamientos antidepresivos son aquellos con los niveles más altos de IL-1 β , MIF y FNT α ; aquellos que presentan buena respuesta se observa una normalización en los niveles de IL-6 (100).

Las variantes genéticas del sistema inmune que incrementan el riesgo para trastorno depresivo mayor, también lo hacen con otras condiciones médicas como obesidad, diabetes y síndrome metabólico, lo cual podría explicar la comorbilidad existente con ellas. La importancia de entender la forma en que influyen el sistema inmune y determinan el desarrollo del trastorno depresivo mayor radica en la posibilidad de establecer biomarcadores que permitan identificar a los individuos vulnerables, además de desarrollar nuevas opciones terapéuticas.

Genética del suicidio

En la conducta suicida están implicadas determinantes de tipo biológico, social, cultural, psicológicas y familiares. El riesgo genético para esta conducta ha quedado evidenciado por estudios de familias, gemelos y de adopción, tiene una heredabilidad del 45% (101). El 90% de las personas que se intentan suicidar presentan algún trastorno psiquiátrico como trastornos del ánimo o abuso de sustancias. La heredabilidad del suicidio en parte puede estar dado por estos trastornos psiquiátricos, sin embargo, existe una herencia propia de la conducta suicida (102). La genética del suicidio es de tipo poligénica, donde un gran número de variantes contribuyen en una pequeña proporción en el riesgo. Siendo las metodologías más empleadas para su investigación los estudios de asociación de genes

candidatos y los estudios de GWAS. Por muchos años los estudios de asociación en genes candidatos se han centrado en la vía serotoninérgica, debido a su importante papel en la fisiopatología de la conducta suicida, principalmente de la enzima triptófano hidroxilasa, que es la enzima limitante en la síntesis de la serotonina, el transportador de la serotonina y las distintas isoformas y subtipos de los receptores para la serotonina.

La triptófano hidroxilasa (TPH) es la enzima limitante en la síntesis de la serotonina (5-HT), existen dos isoformas, la TPH1 que se sintetiza principalmente a nivel periférico y la TPH2 que se sintetiza a nivel neuronal. Los genes que codifican para ambas isoformas han sido objeto de amplios estudios, en cuanto a la isoforma TPH1 se ha estudiado el polimorfismo A218C localizado cerca del sitio de unión del factor de transcripción GATA, el alelo A se encontró con mayor frecuencia entre los que habían tenido un intento suicida al compararlo contra aquellos participantes que no lo habían intentado. Al estudiar el polimorfismo A779C localizado en el intrón 7 y el A6526G localizado en la región promotora, en ambos casos el genotipo AA fue predictivo para intento suicida durante el año de observación del estudio y ambos se asociaron a intentos previos de alta letalidad (103). Por otra parte, uno de los estudios que siguió una cohorte de 1255 participantes caucásicos durante 22 años encontró asociación entre la variante rs10488683 del gen *TPHI* con intento suicida, confiriendo al alelo G el riesgo, siendo independiente del sexo, psicopatología y situaciones de adversidad en la infancia (104).

En 2004 se reportó el primer polimorfismo de la isoforma *TPH2* asociado a suicidio consumado en población alemana, el rs1386494 C/T, posteriormente este mismo polimorfismo se le relacionó con ideación suicida asociada a medicamentos (105, 106). Las siguientes variantes se han encontrado asociadas a suicidio consumado en personas con depresión rs4448731, rs6582071, rs4641527 y el rs1386497 (107).

En cuanto a los genes de los diferentes receptores de serotonina implicados, el gen para el receptor *5-HT1A*, situado en el cromosoma 5, se ha encontrado que el polimorfismo rs6295 C1019G localizado en la región promotora, juega un papel importante en la depresión y conducta suicida. Aquellos que han tenido un intento suicida tienen cuatro veces más

posibilidades de ser portadores del genotipo GG (108). En población iraní el alelo G reportó tener una mayor frecuencia entre las víctimas de suicidio comparadas con el grupo control (109). De igual manera el gen para el receptor *HTR1B*, que se encuentra localizado en el cromosoma 6, se ha encontrado que la variante A161T en la región promotora podría tener un papel en el suicidio (110). El gen que codifica para el receptor *5-HT2A* también ha sido relacionado con la conducta suicida. La variante rs6313 T102C/C102C se ha asociado con intento suicida en sujetos alcohólicos (111).

El transportador de la serotonina (5-HTT) tiene un importante papel en regular la señalización a nivel de la sinapsis, por lo que su gen localizado en el cromosoma 17 ha sido estudiado ampliamente. La variante rs4795541, que consiste en un alelo corto (S) y uno largo (L), siendo este último más eficiente para transcribir el gen, ha sido ampliamente estudiado, aunque con resultados divergentes. Algunos estudios han asociado al alelo S con suicidio, mientras que otros no han encontrado esta relación (101). Otros genes que se han estudiado son los del receptor dopaminérgico D2 (DRD2), donde la variante -141 C Ins/Del se ha asociado a suicidio en alcohólicos en Alemania e intento suicida en la población japonesa (112). Además en esta última también se encontró asociación entre la variante Taq1A (rs1800497) con intento suicida (113). Se había pensado que esta variante pertenecía al gen DRD2, sin embargo, ahora se sabe que es una variante del gen *ANKK1*, localizada adyacente a DRD2. Recientemente la variante rs1800497 del gen *ANKK1* también se ha asociado a intento suicida en población mexicana, incrementando tres veces su riesgo (114).

El gen que codifica para la catecol-o-metiltransferasa (*COMT*), la cual es la principal enzima implicada en la inactivación de catecolaminas, el polimorfismo rs4680 Val158Met en el exón 4, se le ha relacionado con varios desordenes psiquiátricos, entre ellos el suicidio. Este polimorfismo afecta la capacidad funcional de la enzima para catabolizar proteínas sinápticas, el genotipo Val/Val se asocia a una actividad enzimática 38% mayor que la que presentan los homocigotos Met/Met. Aún cuando a este variantes se le ha asociado con conducta suicida, también hay resultados contradictorios (115). También se ha reportado como una posible causa de la conducta suicida el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, donde

se han estudiado dos factores principales: los mecanismos de retroalimentación a través de los receptores de glucocorticoides y la hormona liberadora de corticotropina (CRH) (116). La variante rs4792887 del gen que codifica para el receptor 1 de la hormona liberadora de corticotropina (*CRHR1*) el alelo T confiere un riesgo para intento suicida ($p=0.002$) (117). Los genes involucrados en los procesos neurotróficos como el del factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*), el polimorfismo rs6265 Val66Met, donde el alelo Met se ha asociado a conducta suicida en el contexto de varios trastornos psiquiátricos como esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión en distintos grupos étnicos (caucásicos, chinos y japoneses) (118-120). El rs962369 del *BDNF* ($p=0.0015$) también se ha asociado a la ideación suicida durante el tratamiento con escitalopram y amitriptilina (121). El gen del receptor neurotrófico de tirosin cinasa 2 (*NTKR2*), donde cinco variantes se han asociado a historia de conducta suicida en pacientes con depresión en dos muestras independientes de participantes alemanes (122).

El primer estudio de GWAS en ideación suicida se realizó en 180 participantes, de los cuales 90 eran casos y presentaban trastorno depresivo mayor como comorbilidad y se encontraban en tratamiento con escitalopram, se evaluaron 109,365 variantes de los cuales el rs11628713 en el gen *PAPLN* que codifica para la papilina, una glicoproteína de la matriz extracelular, alcanzó la significancia estadística (123). En el estudio de GWAS de ideación suicida en pacientes con trastorno depresivo mayor en tratamiento con nortriptilina o escitalopram (GENDEP) el marcador genético que presentó una asociación sugestiva (8.28×10^{-7}) con un incremento en el riesgo suicida fue con el rs11143230 del gen que codifica para la guanina deaminasa (*GDA*) (121). Estudios posteriores donde se aumentaron los tamaños de las muestras se lograron identificar variantes que alcanzan una significancia estadística (5×10^{-8}) requerida en este tipo de estudios, en 2010 se realizó un estudio de GWAS entre 5815 participantes con trastorno bipolar y 2922 participantes con trastorno depresivo mayor, no se encontraron asociaciones significativas en la cohorte de pacientes con trastorno bipolar, sin embargo, en los pacientes con trastorno depresivo mayor la variante rs2576377 del gen *ABI3BP* mostró una asociación estadísticamente significativa ($p=2.55 \times 10^{-8}$) con intento suicida (124). En el primer estudio de GWAS que se realizó con

participantes que habían muerto por suicidio y se comparó con controles que habían presentado muerte súbita, se identificaron 19 genes con una posible asociación al suicidio, sin embargo, la mayoría de estos genes nunca antes habían sido previamente estudiados y en muchos casos se desconocían sus funciones (125). Los mismos autores posteriormente realizaron otro estudio con pacientes que habían tenido un intento suicida no letal (n=577) y los compararon contra controles psiquiátricos y voluntarios sanos (n=1233). Ninguno de las variantes logro la significancia requerida para un estudio de GWAS al asociarlo con la conducta suicida, dentro de los genes que alcanzaron una asociación sugestiva ($p < 1 \times 10^{-5}$) dos de ellos se encontraban asociados a la respuesta inflamatoria (*ADAMTS14*, *PSME2*) y uno de ellos al desarrollo de las neuronas motoras en el tallo cerebral (*TBX20*) (126). Otros estudios de GWAS han empleado las puntuaciones de riesgo poligénico, las cuales pueden mostrar las asociaciones que se producen entre diversos polimorfismos con efectos menores y en algunos casos es posible emplear muestras pequeñas. Sin embargo, estos estudios tampoco han alcanzado la significancia requerida. Otro estudio en el que además de las puntuaciones de riesgo poligénico utilizó 600 tríos, conformados por los padres biológicos y un hijo con intento suicida, sin embargo no encontraron variantes con valores significativos, por otro lado, al utilizar las puntuaciones de riesgo poligénico se encontraron asociaciones en 750 genes implicados en el neurodesarrollo, además de que existía un solapamiento de los genes con intento suicida y esquizofrenia (127). Hasta el momento los resultados que se han encontrado en los estudios de GWAS no han sido satisfactorios, debido a que en la mayoría no se alcanzan asociaciones a un nivel significativo y en aquellos estudios que llegan a mostrar alguna asociación han fallado al tratar de replicar los resultados en distintas poblaciones.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El trastorno depresivo mayor es actualmente una de las enfermedades mentales con mayor prevalencia a nivel mundial, siendo una de las principales causas de incapacidad, además de modificar el pronóstico y la sobrevida cuando se presenta como comorbilidad en otros padecimientos. Por lo que representa un problema de salud pública, ya que incrementa los costos de tratamiento tanto para las instituciones como para el paciente y su familia. En nuestro país actualmente representa la primera y segunda causa de incapacidad para mujeres y hombres, respectivamente, en población económicamente activa, además de que puede tener un desenlace fatal como es el suicidio, el estado de Yucatán actualmente presenta una de las tasas de suicidio más altas a nivel nacional.

En diversos estudios se ha puesto de manifiesto que los pacientes con diferentes condiciones médicas como son las neurológicas, cardíacas y oncológicas entre otras, tienen mayor riesgo que la población general para presentar la depresión mayor como una enfermedad asociada. Sin embargo, el subdiagnóstico es alto, a pesar de ser un factor que afecta directamente la calidad de vida del paciente y su entorno familiar, condiciona modificaciones en el apego a los tratamientos y programas de rehabilitación. Esto genera mayor discapacidad y eleva los costos de atención médica por una mayor demanda de consulta y hospitalizaciones. Además de ser una condición que frecuentemente se presenta como parte del síndrome de desgaste que sufren cuidadores a cargo de estos pacientes, para los cuales no se cuentan con programas de detección oportuna y tratamiento, con las consecuencias que esto puede traer.

Hasta el momento actual no se cuenta con estudios sobre los factores genéticos que predisponen a este comportamiento en nuestra población.

JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento no se ha estudiado en nuestra entidad los condicionantes genéticos que contribuyen a que exista una mayor prevalencia de trastorno depresivo mayor entre la población Maya-mestiza. El poder determinar las variantes genéticas en la vía serotoninérgica que incrementan el riesgo para trastorno depresivo mayor en la población Maya-mestiza que acude los diferentes servicios de la consulta externa contribuirá a desarrollar estrategias de diagnóstico y tratamiento temprano, lo que se traduciría en menores costos de atención médica para la institución, el paciente y su familia. Además de ayudar a detectar a pacientes con conductas de riesgo suicida lo que permitirá canalizarlos de manera temprana a psiquiatría y otros especialistas en la materia. Con la ventaja que se les estaría brindando a nuestra población una medicina personalizada, lo que pondría al Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán a la vanguardia y como una institución líder en la región.

HIPÓTESIS

Ho

La población Maya-mestiza que acude al servicio de consulta externa en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán y que presenta trastorno depresivo mayor, no presenta las variantes genéticas de riesgo rs7305115 *TPH-2* y rs2428707 *HTR2C* que codifican para la vía serotoninérgica.

Hi

La población Maya-mestiza que acuden al servicio de consulta externa del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán y presentan trastorno depresivo mayor, son portadores de las variantes genéticas de riesgo rs7305115 *TPH-2* y rs2428707 *HTR2C* que codifican para la vía serotoninérgica.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación de las variantes genéticas rs7305115 (*TPH-2*) y rs2428707 (*HTR2C*) con trastorno depresivo mayor en la población Maya-mestiza que acude a la consulta externa en el Hospital de Alta Especialidad de la Península de Yucatán.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar si los alelos de riesgo asociados a trastorno depresivo mayor en la población Maya-mestiza corresponden con los obtenidos en otros estudios realizados en población mexicana.
2. Conocer la frecuencia de la depresión mayor entre los usuarios que acuden a la consulta externa del HRAEPY y las características de la población.
3. Conocer la frecuencia de riesgo suicida en la población estudiada.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Es un estudio descriptivo, comparativo y transversal que se realizó en la consulta externa del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, el cual fue aprobado por el comité de investigación y ética de dicha institución. Los participantes fueron informados de los objetivos del proyecto y en todos los casos se contó con la firma del consentimiento informado correspondiente.

Población de estudio

Pacientes y acompañantes mayores de 18 años que acudieron a los diferentes servicios de consulta externa y personal de salud (médicos, personal de enfermería y trabajadores sociales) que laboraban en los diferentes turnos y servicios del HRAEPY y que cumplían con criterios de inclusión, el tiempo de muestreo fue del 01 febrero de 2018 al 31 octubre de 2018. Con base en el resultado obtenido en el instrumento evaluador, MINI versión en español 5.0.0, DSM-IV (ver ANEXO I) los participantes fueron estratificados en casos por cumplir con los criterios de depresión mayor y como controles, aquellos que no codificaron para ninguna patología psiquiátrica.

Criterios de Inclusión

1. Participantes mayores de 18 años
2. Sin distinción de sexo
3. Originarios de la Península de Yucatán y con al menos un apellido Maya o que alguno de los padres o abuelos tengan un apellido Maya

4. Aceptar participar en el estudio, con previo consentimiento informado firmado
5. Adecuada comprensión del idioma español en caso de tener el idioma Maya como primera lengua

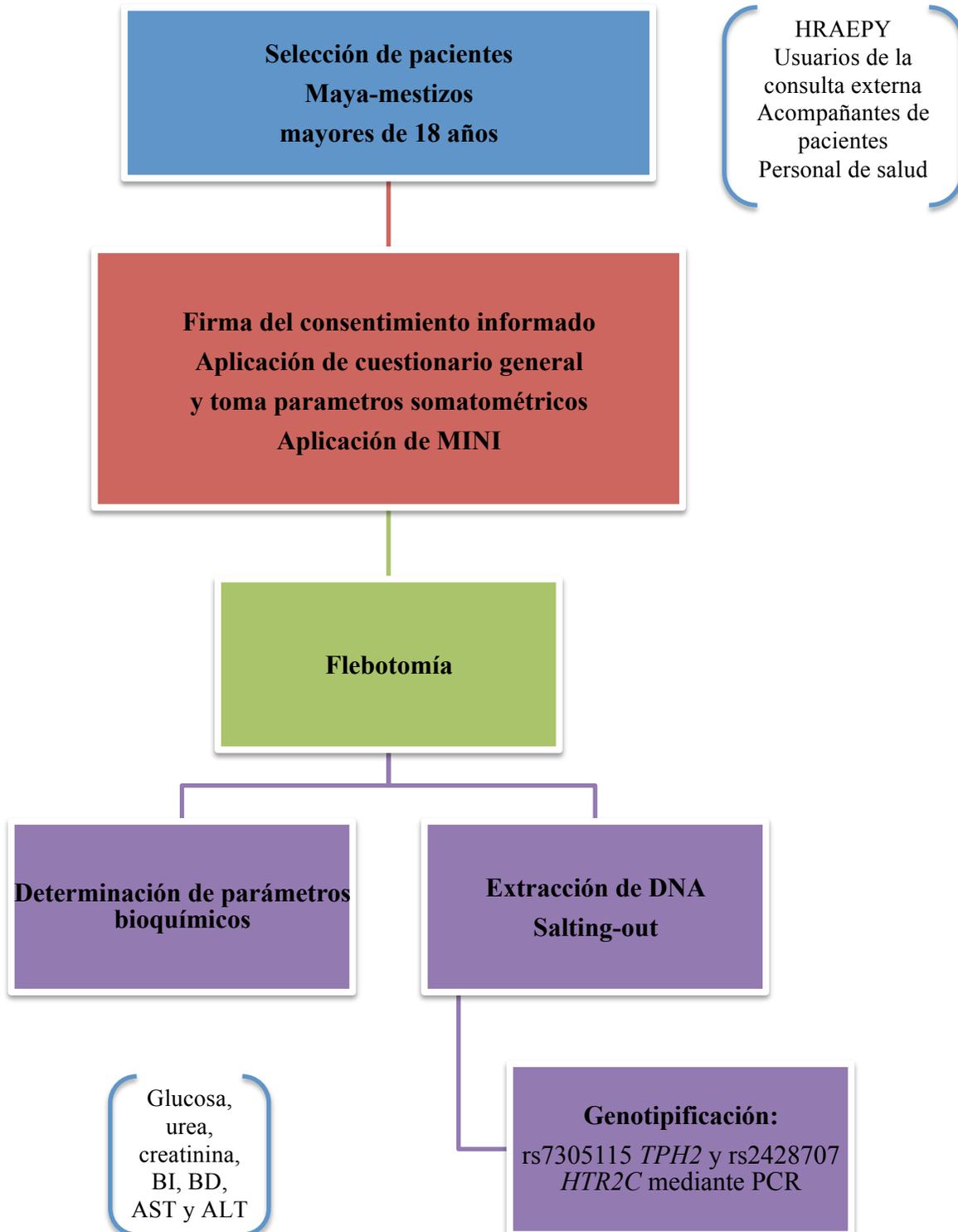
Criterios de exclusión

1. No contar con el consentimiento informado firmado por el participante
2. Participantes cuyo estado neurológico les incapacite contestar los cuestionarios como pacientes con cualquier tipo de afasia, estados demenciales, discapacidad cognitiva
3. Participantes con diagnóstico de alguna patología sistémica que pueda manifestarse con sintomatología similar a la que se presenta en el trastorno depresivo mayor como hipotiroidismo, anemia, diabetes tipo 2 descontrolada, entre otras
4. Pacientes que codifiquen para otra patología psiquiátrica diferente a depresión mayor y riesgo suicida

Criterios de eliminación

1. Participantes que decidan retirarse del estudio

Diseño Experimental



Tamaño de la muestra

Primera etapa (análisis descriptivo)

El tamaño de la muestra fue calculado con la fórmula de poblaciones finitas (Daniel 2002)

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{(N - 1) \cdot e^2 + Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}$$

N= Población adulta del estado de Yucatán INEGI 2015 (1,370,672 habitantes)

Z= Nivel de confianza 95% (1.96)

P= prevalencia de depresión mayor en México de acuerdo a la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica (9.2%).

e= Error estándar 0.05

$$n = \frac{1370670 \cdot 1.96^2 \cdot 0.092 \cdot (1 - 0.092)}{(1370670 - 1) \cdot 0.05^2 + 1.96^2 \cdot 0.092 \cdot (1 - 0.092)}$$

n= 126

Más el 15% de perdidas

n= 145

Segunda etapa (Análisis de asociación).

El número de casos y controles se calculó empleando el software de uso libre Quanto 1.1 <http://biostats.usc.edu/software> (Gauderman & Morrison, 2006) considerando un poder estadístico de 80%, con base a las frecuencias reportadas en el estudio de Tabasco (60, 128) y un OR esperado de 1.5.

SNP GEN	Frecuencia alélica (%)	Modelo Dominante (n) **	Modelo Recesivo (n) **
rs7305115	A 62.0	569	408
TPH-2	G* 38.0		
rs2428707	C 96.0	611	10218
HTC2C	T* 4.0		

De la misma forma, al obtener los resultados del análisis de asociación es posible realizar el cálculo del poder estadístico tomando en cuenta el OR obtenido y la frecuencia alélica en la población. Debido al bajo efecto de las variantes, los estudios de asociación requieren tamaños grandes de muestra, especialmente cuando se consideran rasgos complejos como la depresión mayor. En este estudio se obtuvo un OR mayor a 1.5 que permitió disminuir el tamaño de muestra para alcanzar validez estadística.

Datos generales

Se aplicó un cuestionario de datos generales donde se consignaron las variables sociodemográficas, antecedentes médicos relevantes y se determinó el estado funcional mediante la escala de valoración funcional de Karnofsky, con el objetivo de conocer la capacidad de cada participante para realizar sus actividades cotidianas con independencia.

Medidas somatométricas

Las medidas somatométricas fueron realizadas por evaluadores previamente entrenados. A cada participante se le midió la cintura (cm), cadera (cm), talla (mt) y peso (kg), posteriormente se realizó en cálculo del índice cintura-cadera (ICC) e índice de masa corporal (IMC). Se midió la presión arterial después de 10 minutos de reposo y estando el participante en posición sedente, con el baumanómetro digital Marca Omron ® por duplicado.

Diagnóstico de patología psiquiátrica

Se llevó a cabo la identificación de pacientes que presentaban patología psiquiátrica mediante la aplicación del MINI versión en español 5.0.0 DSM-IV, se seleccionó este instrumento evaluador debido a que es una entrevista diagnóstica estructurada de breve duración que explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y la

CIE-10. Las patologías psiquiátricas diagnosticadas fueron: trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, riesgo de suicidio, episodio maníaco e hipomaniaco, trastorno de angustia, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo, estado por estrés postraumático, dependencia y abuso de alcohol, dependencia y abuso de sustancias, trastorno psicótico, trastorno del ánimo con síntomas psicóticos, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno antisocial de la personalidad. Tanto el cuestionario de datos generales y el MINI se aplicaron por el mismo observador en una sola intervención.

Aquellos participantes a los que les diagnosticó una patología psiquiátrica y no estaban recibiendo tratamiento médico por parte de un especialista en la materia, se enviaron al servicio de psiquiatría para recibir tratamiento y seguimiento.

Determinaciones bioquímicas

En todos los participantes se llevó a cabo la extracción de sangre venosa periférica con sistema de vacío en un tubo sin anticoagulante de 5 ml con gel separador, se centrifugaron las muestras y se obtuvo el suero, en el cual se realizaron las siguientes determinaciones bioquímicas mediante el método colorimétrico enzimático estandarizado de: glucosa sérica, creatinina (Cr), urea, bilirrubina directa (BD) e indirecta (BI), aspartato aminotransferasa (TGO) y alanino aminotransferasa (TGP).

Extracción de DNA y análisis genético

En la misma toma de muestra se tomó una segunda muestra de sangre periférica venosa que fue conservada en dos tubos con EDTA de 5 ml cada uno y se empleó para la extracción de DNA, la cual se llevó a cabo a partir de sangre total utilizando el método de purificación salina de Miller et al., 1988 con algunas modificaciones. El DNA se cuantificó por espectrofotometría, utilizando un espectrofotómetro *MultiskanGo*, se verificó la integridad del DNA mediante una electroforesis en un gel de agarosa al 1.5% a 90 V por 30 min. Se realizó la dilución de la muestra de DNA (20ng/μL). La genotipificación por

discriminación alélica de los polimorfismos (rs7305115 y rs2428707) se realizó en el equipo de PCR en tiempo real QuantStudio-5 de Applied Biosystems. El programa fue: 60°C por 30 seg, 95 °C por 10 min y posteriormente 40 ciclos de desnaturalización 95°C por 15seg y alineación 60°C por 1min. Como control de calidad, el 10% de las muestras fueron genotipificadas por duplicado.

Análisis Estadístico

El análisis de los datos obtenidos se realizó a través de estadística descriptiva y se aplicaron pruebas de normalidad (Kolmogorov-smirnof, QQ-plot). Se utilizaron medidas de tendencia central (media y desviación estándar) para datos con distribución normal, y se obtuvieron mediana y cuartiles para los datos con distribución no normal. La comparación de casos vs controles se utilizó la t de Student para las variables continuas con distribución normal, los datos que no cumplían con la prueba de normalidad se analizaron a través de la prueba U de Mann Whitney. La prueba de Chi² se empleó para comparar las variables categóricas. Se utilizó la prueba de Hardy-Weinberg para determinar si las frecuencias genotípicas se encontraban en equilibrio, las frecuencias alélicas de los polimorfismos estudiados se compararon entre casos y controles y con otras poblaciones mediante una prueba de Chi², se aplicó análisis de regresión logística uni y multivariado para estudiar los efectos de los factores de riesgo, tomando la depresión mayor como variable dependiente se emplearán variables fijas como edad, sexo, puntuación de Karnofsky y nivel socioeconómico. El nivel de confianza fue de 95% con 5% de error. El análisis se realizó en el programa estadístico SPSS 21.

RESULTADOS

Características sociodemográficas

Se reclutaron un total de 391 participantes, 181 fueron considerados como casos (148 mujeres y 33 hombres) y 171 como controles (110 mujeres y 61 hombres), 39 participantes fueron excluidos. Todos los participantes eran originarios de la Península de Yucatán (93% Yucatán, 5% Quintana Roo y 2% Campeche), la edad media de los participantes fue de 42.4 ± 11.68 años.

La distribución de escolaridad fue primaria completa (23%), secundaria (26%), bachillerato (12%), licenciatura (36%) y analfabetas (3%).

La distribución de las ocupaciones fue ama de casa (42%), actividades dentro del sector primario las cuales se refieren a agricultura, pesca, apicultura, ganadería (11%), al sector secundario que comprende actividades como la artesanía, la industria y la construcción (6%) y finalmente en el sector terciario conformado por proveedores de servicios dentro del ramo administrativo, turismo, transporte, actividad comercial, entre otras (33%) y sin ocupación el resto (8%).

El nivel socioeconómico de los participantes fue en su mayoría bajo (78%), medio (21%) y alto solo el 1%.

El 69% vivía con una pareja (63% casados y 6% en unión libre), solteros (22%), divorciados o separados (7%) y viudos (2%).

La religión practicada por la mayoría de los entrevistados fue la católica (76%), otros credos (21%) y sin religión (3%).

El consumo de tabaco se presentó en el 8% de la muestra y el de alcohol en el 25%, solo el 29% refería practicar alguna actividad deportiva.

El motivo por el cual los participantes acudían al HRAEPY fue que el 30% eran pacientes usuarios de los servicios de consulta externa, 37% se identificaron con el rol de cuidador primario de algún paciente, 13% solo eran acompañantes y 20% correspondía a personal de salud (enfermeras, médicos adscritos, internos de pregrado y residentes, así como trabajadoras sociales) de las diferentes áreas y servicios del hospital.

El 59% de los pacientes y cuidadores acudían a la consulta externa de neurología, el 41% restante se distribuía en los servicios de medicina interna, cardiología, geriatría, urología, neumología, nefrología, psiquiatría y gastroenterología.

La función de cuidador primario fue desempeñada en el 98% de los entrevistados por un familiar en primer grado (73% mujeres y 27% hombres), con una edad media de 43.7 ± 10.9 años, el lazo de filiación entre el cuidador primario y el paciente era en línea vertical en el 49% (hija o hijo), en el 37% era el cónyuge y otro familiar en el 14% restante.

Entre las características sociodemográficas que diferían entre los casos y el grupo control fue la distribución por sexos de los participantes ($p=0.0004$), los años de escolaridad ($p=0.010$), el nivel socioeconómico ($p=0.023$), la puntuación obtenida en la escala de funcionalidad de Karnofsky de los participantes encuestados ($p=0.0001$).

No se encontraron otras diferencia estadísticamente significativas en las características sociodemográficas, parámetros somatométricos y bioquímicos. (Ver tabla 1)

Tabla 1.**Características sociodemográficas y bioquímicas de la población estudiada**

	Casos	Controles	P
N(mujer/hombre)	181(148/33)	171(110/61)	0.0004
Edad (años)	43.3±11.6	41.7±11.6	0.179
Nivel socioeconómico			
Nivel 1	2%	5%	0.546
Nivel 2	71%	54%	0.019
Nivel 3	20%	16%	0.580
Nivel 4	8%	23%	0.006
Nivel 6		1%	1.000
Escolaridad (años)	9(6, 12)	9(6, 16)	0.010
Karnofsky del entrevistado	100(90, 100)	100(100, 100)	0.0001
Karnofsky del paciente a cargo del cuidador	70(50, 80) n=74	70(60, 80) n=70	0.278
Religión Católica	73%(132)	80%(137)	0.335
Tabaquismo	7%	8%	1.000
Alcoholismo	20%	27%	0.317
IMC (Kg/m ²)	29.53 ±5.2	29.2 ±5.1	0.505
Peso (Kg)	68.3 ±13	69.97 ±14.7	0.288
Talla (m)	1.52(1.48, 1.56)	1.54(1.48, 1.60)	0.013
Cadera (cm)	102(95, 110)	103(96, 110)	0.749
Cintura (cm)	91.48 ±11.7	92.8 ±12.3	0.308
ICC	0.90(0.85,0.93)	0.90(0.86,0.94)	0.273
PAS (mmHg)	120(110,120)	110(110,120)	0.756
PAD (mmHg)	70(60, 80)	70(70, 80)	0.672
Glucosa (mg/dl)	84.1(75, 97.6)	84.7(75.6, 94.7)	0.632
Creatinina (mg/dl)	0.59(0.47, 0.72)	0.62(0.51, 0.75)	0.641
Urea (mg/dl)	22(17.4, 26.3)	20.3(16.3, 24.6)	0.044
BD (UI)	0.10(0.10,0.20)	0.10(0.10,0.20)	0.676
BI (UI)	0.16(0.12,0.28)	0.16(0.07,0.25)	0.509
ALT (UI)	11(8, 17)	10(7, 16)	0.484
AST (UI)	15(12, 21.3)	16(12, 21)	0.967

Tabla 1 Características de la población estudiada. Los datos están presentados en porcentajes, media± SD, mediana y el rango intercuartílico. IMC: Índice de masa corporal, ICC: Índice cintura cadera, PAS: Presión arterial sistólica, PAD: Presión arterial diastólica, BD: Bilirrubina directa, BI: Bilirrubina indirecta, ALT: Alaninoaminotransferasa, AST: Aspartatoaminotransferasa. Kg: kilogramo, m: metro, cm: centímetros, mmHg: milímetros de mercurio, mg/dL: miligramos por decilitro, UI: unidades internacionales. P<0.05 Pruebas empleadas: Normalidad prueba Kolmogoro-Smirnov, Chi², t de Student y U de Mann-Whitney.

Frecuencia de Trastorno Depresivo Mayor y Riesgo Suicida

La frecuencia de trastorno depresivo mayor fue de 39% (151 participantes), en comorbilidad con otra psicopatología se encontraban el 22% (86 participantes) y 17% (65 participantes) codificaron únicamente para trastorno depresivo mayor. Asociados a este se presentó: el riesgo suicida (45%), seguido por el trastorno de ansiedad generalizado (13%), agorafobia (11%), trastorno de angustia (8%), abuso y dependencia de alcohol (6%), y trastorno obsesivo compulsivo (5%).

De los 151 participantes que codificaron para trastorno depresivo mayor, solo el 30% ya contaba con diagnóstico previo realizado por un especialista en psiquiatría, mientras que el 70% restante fueron diagnosticados al aplicar el instrumento evaluador, MINI.

De los participantes con diagnóstico previo de depresión mayor (30%), solo el 67% se encontraba con tratamiento (77% con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, 13% con antidepresivos tricíclicos, 10% con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y noradrenalina).

Frecuencia del trastorno depresivo mayor en población Maya-mestiza

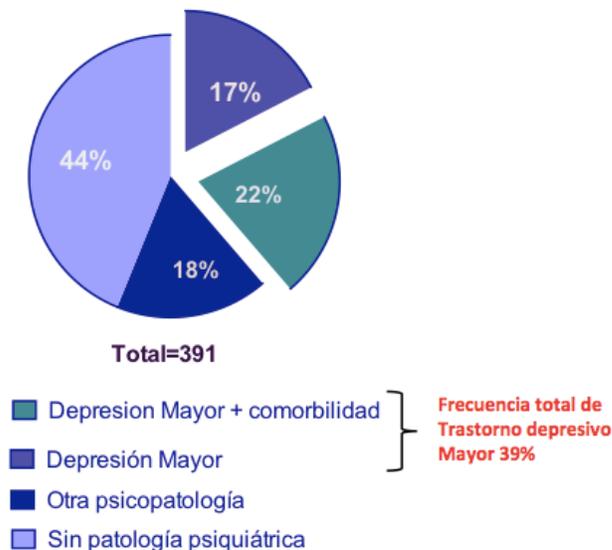


Figura 1. Se muestran los resultados de la prueba MINI para el diagnóstico de depresión

Cuando se estudia la frecuencia de trastorno depresivo mayor de acuerdo al papel que desempeñaban los participantes como pacientes, cuidadores y personal de salud encontramos que en el grupo de pacientes su frecuencia fue del 49%, en los cuidadores informales fue del 43% y entre el personal de salud fue del 18%, menor a lo reportado en los otros dos grupos. Al comparar la frecuencia de trastorno depresivo mayor entre los tres grupos hay una diferencia significativa entre el grupo de los cuidadores y el personal de salud ($p=0.0002$) y entre este último grupo y el de pacientes ($p=0.0001$), no se encontraron diferencias en la frecuencia reportada entre los pacientes y sus cuidadores ($p=0.4781$).

Frecuencia de trastorno depresivo mayor en los diferentes grupos

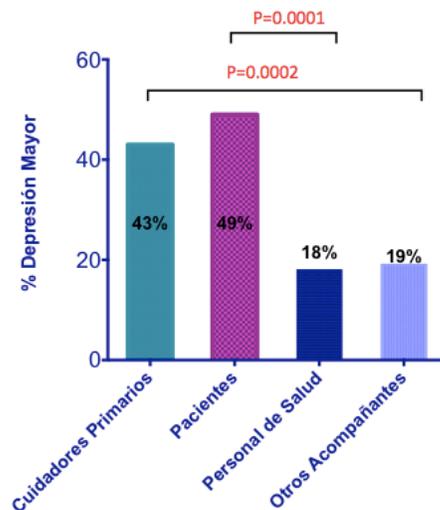


Figura-2 Frecuencia de trastorno depresivo mayor de acuerdo con el rol desempeñado. Se empleó la prueba de Chi2, con una significancia estadística ($p<0.05$).

La frecuencia de riesgo suicida en la población total fue de 25%, el 70% de los participantes que codificaron para riesgo suicida tenían el antecedente de al menos un intento de suicidio a lo largo de su vida. El 69% de los participantes con riesgo suicida presentaban depresión mayor, en el 3% se asociaba a otra psicopatología y el 28% solo presentaba el riesgo suicida sin asociarse a otro padecimiento psiquiátrico.

Frecuencia de riesgo suicida en población Maya-mestiza

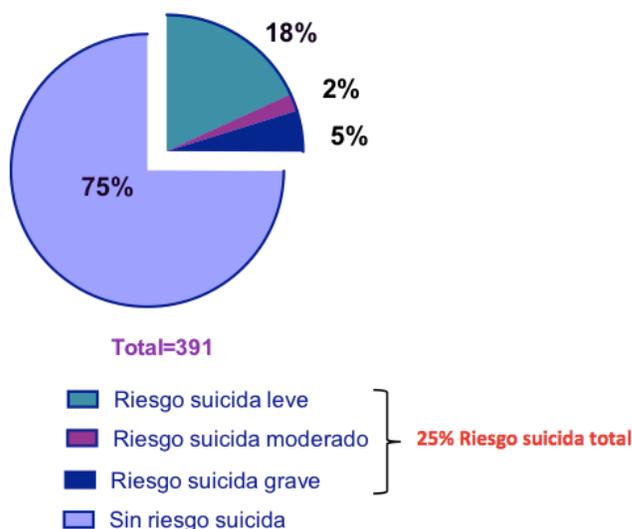


Figura-3 La frecuencia de riesgo suicida en la población Maya-mestiza de acuerdo con los resultados del MINI, calificándose como riesgo leve aquel que obtuvo de 1 a 5 puntos, moderado de 6 a 9 puntos y grave 10 o más puntos.

El riesgo suicida entre los participantes que se desempeñaban como cuidadores fue del 25%, estratificándose como riesgo leve (1 a 5 puntos) en 18%, moderado (6 a 9 puntos) en 2% y grave (10 o más puntos) en el 5%. Por otro lado, en los pacientes el riesgo suicida fue del 32%, con un riesgo leve del 22%, moderado del 4% y riesgo grave del 6%. En el

personal de salud se encontró una frecuencia de riesgo suicida del 18%, dentro de los cuales el riesgo leve fue del 15%, moderado del 1.5% y grave del 1.5%.

Al comparar la frecuencia de riesgo suicida entre el grupo de los pacientes y el personal de salud se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0338$). No se encontró diferencia en la frecuencia de riesgo suicida entre los cuidadores y el personal de salud ($p=0.3017$). Hubo una diferencia significativa entre los cuidadores y aquellos acompañantes que no ejercían esta función ($p=0.016$).

Frecuencia de Riesgo Suicida en los diferentes grupos

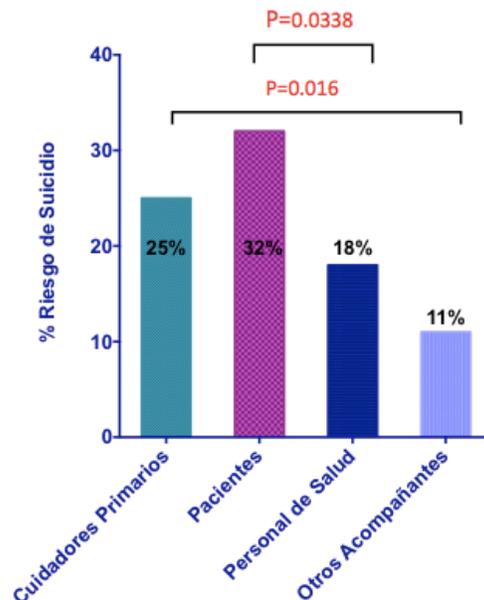


Figura-4 Frecuencia de riesgo suicida de acuerdo con rol desempeñado. Se realizó prueba de Chi², la significancia estadística ($p<0.05$)

Análisis Genético

Se realizó la genotipificación de 352 muestras (181 casos y 171 controles) para la variante rs7305115 *TPH-2* siendo A el alelo silvestre y G el alelo de riesgo. Se verificó el cumplimiento del equilibrio de Hardy Weinberg tanto en los casos como en los controles. Las frecuencias genotípicas en la población Maya-mestiza fueron: AA: 0.38, AG: 0.50, y GG: 0.12. Las frecuencias alélicas en la población estudiada fueron: alelo A: 0.62 y alelo G: 0.38. La distribución de las frecuencias alélicas fue la misma en los casos y controles, A: 0.62 y G: 0.38.

Para ver si la población Maya-mestiza presentaba diferencias con otras poblaciones se tomaron en cuenta los resultados de estudios realizados en Tabasco, siendo la única población en México donde se han investigado estas mismas variantes genéticas, así como los resultados del 1000 Genomas, se realizó una prueba de Chi². No se encontraron diferencias significativas con los datos reportados en la población del Estado de Tabasco (200 pacientes con intento suicida y 263 controles), donde las frecuencias alélicas obtenidas entre los casos: alelo A: 0.62 y el alelo G: 0.38 ($p=0.8838$) y en los controles: alelo A: 0.54, G: 0.46, ($p=0.3166$)

Al comparar las frecuencias alélicas de la población Maya-mestiza con las reportadas en el proyecto 1000 Genomas se encontró una diferencia significativa con la población europea ($p=0.004$) y la africana ($p=0.0018$).

Frecuencia genotípica de la variante rs7305115 *TPH-2*

N	352	181	171
Genotipo	Población Maya-mestiza	Casos	Controles
AA	0.38 (n=134)	0.37 (n=67)	0.37 (n=63)
AG	0.50 (n=176)	0.51 (n=92)	0.49 (n=84)
GG	0.12 (n=42)	0.12 (n=22)	0.14 (n=24)
Equilibrio H-W	p= 0.1443	p= 0.2149	p= 0.4135

Tabla-2 Frecuencias genotípicas para la variante genética rs7305115 *TPH-2* AA: homocigoto silvestre, AG: heterocigoto, GG: homocigoto de riesgo. Equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W) ($p > 0.05$), se empleo la prueba de Chi2 para comparar las frecuencias genotípicas ($p < 0.05$).

La segunda variante estudiada fue la rs2428707 *HTR2C*, se realizó la genotipificación en igual número de muestras (181 casos y 171 controles) siendo C el alelo silvestre y T el alelo de riesgo. Se verificó el cumplimiento del equilibrio de Hardy Weinberg. Las frecuencias genotípicas en la población Maya-mestiza fueron: CC: 0.93, CT: 0.067 y TT: 0.03. Las frecuencias alélicas en la población estudiada fueron para el alelo C: 0.96 y para el alelo T: 0.04. En el grupo de casos las frecuencias para el alelo C: 0.94 y para el alelo T: 0.06 y en el grupo control las frecuencias alélicas para el alelo C: 0.98 y para el alelo T: 0.02. Al realizar la comparación, mediante una prueba de Chi2, las frecuencias obtenidas en la población Maya-mestiza no presentaron diferencias significativas con los datos reportados en la población del Estado de Tabasco (187 participantes con intento suicida y 223 controles).

Cuando se compararon las frecuencias reportadas en el proyecto 1000 Genomas con los datos de la población Maya-mestiza se encontraron diferencias con la población europea ($p=0.0262$) y africana ($p=0.0001$).

Frecuencias genotípicas de la variante genética rs2428707 *HTR2C*

N	352	181	171
Genotipo	Población Maya-mestiza	Casos	Controles
CC	0.93 (n=327)	0.90 (n=163)	0.96 (n=164)
CT	0.06 (n=21)	0.09 (n=16)	0.04 (n=7)
TT	0.01(n=4)	0.01 (n=2)	0
Equilibrio H-W	p= 0.3902	p= 0.4536	p= 0.8142

Tabla-3 Frecuencias genotípicas para la variante genética rs2428707 *HTR2C* CC: homocigoto silvestre, CT: heterocigoto, TT: homocigoto de riesgo. Equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W) ($p>0.05$), se empleo la prueba de Chi2 para comparar las frecuencias genotípicas ($p<0.05$).

Asociación de trastorno depresivo mayor y riesgo suicida con las variantes rs7305115 *TPH-2* y rs2428707 *HTR2C*

Para analizar la asociación de las variantes rs7305115 *TPH-2* y rs2428707 *HTR2C* con depresión mayor, así como con riesgo suicida, se realizó una regresión logística considerando como covariables el sexo, escolaridad, nivel socioeconómico y Karnofsky del entrevistado.

La variante rs7305115 *TPH-2* al asociarla con depresión mayor no se encontró un riesgo incrementado bajo el modelo dominante (OR=0.768, 95%IC:0.478-1.234, $p=0.274$), ni bajo el modelo recesivo (OR=1.490, 95%IC:0.761-2.916, $p=0.245$).

Al asociarla a la conducta suicida no se encontró mayor riesgo bajo el modelo dominante (OR=1.257, 95%IC:0.749-2.111, $p=0.387$), ni bajo el modelo recesivo (OR=0.946, 95%IC:0.447-2.000, $p=0.884$).

rs7035115 TPH-2

	Modelo de Herencia	OR (95% IC)	p
Trastorno Depresivo Mayor	Dominante	0.768 (0.478 – 1.234)	0.274
	Recesivo	1.490 (0.761 – 2.916)	0.245
Riesgo suicida	Dominante	1.257 (0.749 – 2.11)	0.387
	Recesivo	0.946 (0.447 – 2.000)	0.946

Tabla -4 Asociación de la variante rs7035115 TPH-2 con trastorno depresivo mayor y riesgo suicida. Prueba estadística de regresión logística multinomial, covariables: sexo, nivel socioeconómico, Karnofsky del entrevistado y escolaridad.

Con respecto al rs2428707 *HTR2C* se encontraron resultados interesantes, el ser portador del alelo de riesgo (T) se asoció a un incremento en el riesgo para trastorno depresivo mayor (OR=2.674, 95%IC:1.101-6.496, p=0.039) bajo el modelo de herencia dominante. Sin embargo, no se encontró asociación con riesgo suicida (OR=1.225, 95%IC:0.457-3.283, p=0.687).

rs2428707 HTR2C

	Modelo de Herencia	OR (95% IC)	P
Depresión Mayor	Dominante	2.674 (1.101 – 6.496)	0.039
Riesgo suicida	Dominante	1.257 (0.457 – 3.283)	0.687

Tabla -5 Asociación de la variante rs2428707 HTR2C con trastorno depresivo mayor y riesgo suicida. Prueba estadística de regresión logística multinomial, covariables: sexo, nivel socioeconómico, Karnofsky del entrevistado y escolaridad.

DISCUSIÓN

En la presente investigación encontramos que la frecuencia de depresión mayor en la población Maya-mestiza fue del 39% en el total de los participantes, llama la atención que al estratificar la muestra por grupos encontramos que los pacientes presentan un 49% de depresión mayor, sin embargo, las cifras son igual de alarmantes en los cuidadores (43%) y en aquellos acompañantes que no eran cuidadores primarios (19%), el personal de salud no esta exento (18%). En todos los casos es mayor a lo reportado por la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica (8), donde para el Estado de Yucatán arroja una prevalencia del 5% para las mujeres y del 2% para los hombres. Sin embargo, debemos de tener en cuenta ciertas consideraciones que pueden explicar esta disparidad en los resultados, primero se debe tomar en consideración que la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica se realizó en población urbana, no pertenecientes a ninguna institución de salud, mientras que en este trabajo la población Maya-mestiza que se evaluó estaba conformada por usuarios de una institución de salud pública y tienen mayor riesgo para presentar trastorno depresivo mayor al ser pacientes con enfermedades crónicas, cuidadores tanto formales (personal de salud) como informales (habitualmente familiares). En diversos estudios en pacientes que cursan con patologías crónicas se ha reportado una frecuencia incrementada de trastorno depresivo mayor y esta varía en distintas patologías estudiadas (25, 30, 34, 35, 129, 130). En el caso de los pacientes participantes de nuestro estudio, la frecuencia del trastorno depresivo mayor fue mayor a lo reportado en la literatura mundial y aunque todos eran portadores de patologías crónicas y una gran proporción eran usuarios del servicio de neurología (59%), sus enfermedades eran de diversas etiologías y afectaban diversos sistemas, por lo que tenían diferente riesgo para trastorno depresivo mayor. Lo heterogéneo de los padecimientos incluidos en el grupo de pacientes debe de tenerse en consideración al momento de comparar nuestros resultados con aquellos estudios donde se ha evaluado la frecuencia del trastorno depresivo mayor en pacientes con una patología sistémica única.

En cuanto a los cuidadores primarios no formales, que en este estudio estuvo conformado por familiares en primer grado (98%), el perfil del cuidador de este trabajo

concuerta con lo reportado en la literatura mundial, donde este papel tiende a ser desempeñado por una mujer, de edad media, ama de casa, de baja escolaridad y las filiaciones más frecuentes con el paciente dependiente son las de hija o esposa (36, 131). La frecuencia de depresión mayor en este grupo fue similar a lo reportado en la literatura internacional, especialmente en el estudio realizado por Domínguez en España entre cuidadores de pacientes con múltiples patologías donde la frecuencia de depresión mayor fue del 39% y sintomatología depresiva se encontró en el 64.96% de los cuidadores evaluados (132). Debe tenerse en consideración que el instrumento evaluador fue la escala de Hamilton para trastorno depresivo mayor, mientras que nosotros utilizamos el MINI y únicamente consideramos aquellos participantes que cumplieran los criterios de trastorno depresivo mayor (38, 132-135). En nuestro estudio el grado de funcionalidad del paciente dependiente no fue un factor que presentara diferencias estadísticamente significativas ($p=0.278$) entre aquellos cuidadores que cursaban con trastorno depresivo mayor y los que no la presentaban, ya que se podría esperar que a menor estado funcional del paciente dependiente, mayor frecuencia de trastorno depresivo mayor del cuidador por la sobrecarga que podría generar tener bajo el cuidado un paciente con menor independencia y requerir de mayores cuidados. En este estudio no se evaluó la sobrecarga en los cuidadores, lo que podría ser una de las limitantes, ya que la sobrecarga que experimenta el cuidador en otros estudios ha demostrado ser un factor de riesgo para trastorno depresivo mayor y ansiedad y es algo que se deberá tomar en consideración al realizar estudios futuros (136, 137).

En cuanto al grupo de personal de salud, al cual se le considera de cuidadores formales, la frecuencia de depresión mayor fue similar a lo reportado en otros estudios, ejemplo claro es el realizado por da Silva en Brasil en donde la frecuencia de trastorno depresivo mayor también fue del 18% entre el personal de salud de centros de primer nivel de atención médica (médicos, enfermeras y trabajadores sociales), aunque el HRAEPY es un centro de tercer nivel la población evaluada guarda una conformación similar a la reportada por da Silva (138). En estudios donde se ha evaluado personal de enfermería en centros hospitalarios la frecuencia de trastorno depresivo mayor fue del 19% (139). Mientras que en personal médico en unidades de emergencia de Turquía fue del 15.1%, en

general la frecuencia del trastorno depresivo mayor entre personal médico en los diferentes estudios se reporta entre el 10 y el 15% (140-143). Existe una diferencia significativa al comparar la frecuencia del trastorno depresivo mayor entre el grupo de personal médico y los cuidadores informales ($p=0.0002$), estas diferencias pueden ser debidas a que los cuidadores formales cuentan con una preparación para realizar esta labor, lo que les permite manejar de una mejor manera niveles más elevados de estrés en comparación con los cuidadores informales, reciben una retribución económica, además que ejercen este papel como parte de su profesión a partir de una vocación de servicio (144, 145). Pese a estos factores que pueden ser protectores para el desarrollo del trastorno depresivo mayor en el personal de salud cuando se compara las frecuencias obtenidas con la población general de nuestro país hay una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0078$).

La frecuencia de riesgo suicida en la población Maya-mestiza fue del 25% para el total de la muestra, encontrando que el 19% tenía el antecedente de un intento suicida a lo largo de su vida, esta cifra es siete veces mayor a lo reportado por Borges en el análisis sobre la conducta suicida en México que se basa en lo reportado por la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica y la Encuesta Mexicana de Salud Mental Adolescente, donde la prevalencia de intento suicida alguna vez en la vida para la población de 30 a 65 años fue de 2.6%, siendo el grupo con una prevalencia más elevada el de 12 a 17 años con 4.26% (146). La población Maya-mestiza evaluada en este estudio está conformada por grupos poblacionales que tienen una frecuencia elevada de trastorno depresivo mayor en comparación con la población general, lo cual se puede asociar a este incremento en la conducta suicida, aunado a que tener algunos padecimientos neurológicos también incrementa este riesgo (32). La frecuencia de riesgo suicida en la población Maya-mestiza aumentó en el grupo de pacientes hasta 32%, en cuidadores informales se mantuvo en 25% y en el personal de salud 18%. No se encontró una diferencia significativa al comparar entre el riesgo suicida de los cuidadores informales y los formales ($p=0.3027$). Se debe de considerar que hay algunas diferencias en la metodología empleada, mientras que el instrumento para evaluar la conducta suicida en población Maya-mestiza fue el MINI, en la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica se utilizó una versión computarizada de

la Entrevista Internacional Compuesta de Diagnóstico, lo que podría generar un sesgo. En un estudio realizado en China entre pacientes de consulta externa en hospitales generales, donde emplearon el MINI, encontraron que la prevalencia de trastorno depresivo mayor fue de 3.7% y de riesgo suicida en el último mes fue de 2.3%, estos resultados contrastan con los obtenidos en el grupo de pacientes en la población Maya-mestiza donde encontramos una frecuencia mayor (147).

En la población Maya-mestiza el 69% de los participantes con riesgo suicida presentaban depresión mayor, el 3% asociado a otra psicopatología (trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de angustia, estrés postraumático, abuso y dependencia de alcohol) y el 28% solo presentaban el riesgo suicida sin estar asociado a otra enfermedad psiquiátrica. Esto es de llamar la atención, ya que si bien la asociación de conducta suicida con la enfermedad mental es similar con lo reportado en México de acuerdo a la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica, donde el 75.41% de la población adulta con conducta suicida tenían el antecedente de un padecimiento psiquiátrico, en los hombres predominaron los trastornos por abuso de sustancias (70%) y en mujeres los trastornos de ansiedad (56.74%) (146). Sin embargo, en esta investigación el trastorno psiquiátrico que más se asoció a riesgo suicida fue el trastorno depresivo mayor.

Diversas variantes genéticas en la vía serotoninérgica se han relacionado con un riesgo aumentado para trastorno depresivo mayor y conducta suicida, en estudios realizados en China con la variante rs7305115 *TPH2* se encontró que el ser portador del alelo G incrementaba el riesgo para trastorno depresivo mayor, así como para conducta suicida en comparación con aquellos portadores del alelo silvestre (A), el cual además presentaba un efecto protector para conducta suicida (148, 149). En la población Maya-mestiza no se replicaron estos hallazgos, ya que el ser portador del alelo G no incremento el riesgo para depresión mayor bajo el modelo dominante (OR=0.768, 95%IC:0.478-1.234, p=0.274), ni bajo el modelo recesivo (OR=1.490, 95%IC:0.761-2.916, p=0.245). Lo mismo sucedió con la conducta suicida tanto con el modelo dominante (OR=1.257, 95%IC:0.749-2.111, p=0.387), como con el modelo recesivo (OR=0.946, 95%IC:0.447-2.000, p=0.884). Cabe señalar que las frecuencias alélicas en la población Maya-mestiza para el alelo G y el alelo

A, no presentaron diferencias con lo reportado para la población asiática de acuerdo al Proyecto 1000 Genomas (150).

El gen que codifica para el receptor postsináptico HTR2C se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma X en la posición 24, cuenta con seis exones y cinco intrones (151) Alteraciones en la función del receptor HTR2C se ha asociado a diversas enfermedades psiquiátricas, entre ellas al trastorno depresivo mayor y la respuesta a los fármacos antidepresivos, diversas variantes en el gen han demostrado conferir un mayor riesgo para presentarla (152-154). El receptor HTR2C media la activación del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal en respuesta a la serotonina en el sistema nervioso central (155). En variantes como la rs6318 (Cys23Ser) se ha visto que el someter a hombres portadores del alelo Ser23 C de esta variante a estrés en un laboratorio, condiciona un incremento del doble en los niveles de cortisol plasmático ante el enojo y la tristeza al compararlos con los portadores del alelo Cys23 G(156).

En cuanto a la variante rs2428707 *HTR2C*, que es una variante intrónica, hasta el momento no hay estudios sobre los mecanismos moleculares que favorezcan su asociación ya sea con trastorno depresivo mayor o conducta suicida, por lo que se requiere de estudios futuros. Esta variante se ha estudiado en conducta suicida en población europea: eslava, italiana y alemana, sin encontrar una asociación significativa (157, 158). En población mexicana en Comalcalco, Tabasco se ha reportado en mujeres como una variante de riesgo para conducta suicida (128). En la presente investigación se encontró que incrementa el riesgo para depresión mayor (OR=2.674, 95%IC:1.101-6.496, p=0.039) bajo el modelo de herencia dominante. La importancia de esta asociación radica en que hasta el momento no hay reportes que asocien a esta variante con trastorno depresivo mayor. No se encontró asociación con riesgo suicida (OR=1.225, 95%IC:0.457-3.283, p=0.687). Las frecuencias genotípicas y alélicas en la población Maya-mestiza son similares a lo reportado en la literatura internacional con población, asiática, americana y población mexicana, presentando diferencias con la población europea (p=0.0262) y africana (p=0.0001) (150).

En las dos variantes evaluadas no se encontró una asociación con riesgo suicida, pese a que ambos se han descrito asociados a esta condición en población mexicana

(Tabasco), esto puede deberse a que el objetivo principal de esta investigación fue el trastorno depresivo mayor, el tamaño de la muestra de participantes con conducta suicida no es lo suficientemente grande para tener el poder estadístico necesario para evidenciar esta asociación, por lo que se requieren realizar más estudios en el futuro. Consideramos que los resultados obtenidos hasta este punto de la investigación, con hallazgos que difieren a lo reportado hasta el momento en la literatura mundial, pone de manifiesto la susceptibilidad diferente ante la enfermedad, trastorno depresivo mayor, en la población mestiza de la Península de Yucatán. La cual cuenta con una genética amerindia dada en mayor proporción por el componente ancestral Maya (43), aunque este componente también se encuentra en otras poblaciones, como en el caso de la población de Tabasco, disminuye de manera significativa en los estados vecinos a la Península de Yucatán (43). De allí la importancia de ampliar los estudios genéticos en esta región buscando otras variantes genéticas asociadas al trastorno depresivo mayor y la conducta suicida.

CONCLUSIONES

La frecuencia de depresión mayor en la población Maya-mestiza conformada por cuidadores, pacientes y personal de salud de un centro hospitalario de tercer nivel es mayor a lo reportado en la población general en nuestro país y a lo reportado en la literatura internacional especialmente en el grupo de pacientes.

La comorbilidad psiquiátrica más frecuente fue la de trastorno depresivo mayor y riesgo suicida en la población Maya-mestiza, por lo que se requieren de programas dirigidos a estos grupos poblacionales enfocados a un diagnóstico y tratamiento temprano, ayudando de esta manera a prevenir desenlaces fatales.

Se encontró la asociación de la variante rs2428707 *5HTR2C* con depresión mayor en esta población, lo cual no se había reportado en estudios previos, poniendo en evidencia que existen variantes genéticas en la población Maya-mestiza que le confieren mayor susceptibilidad para el desarrollo de depresión mayor, sugiriendo que es necesario hacer más estudios que ayuden a revelar el fondo genético de la depresión mayor en esta población, al igual que de la conducta suicida.

BIBLIOGRAFÍA

1. M P. No health without mental health. In: V P, editor. *The Lancet* 2007. p. 859-77.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442.
3. Nobles AL, Glenn JJ, Kowsari K, Teachman BA, Barnes LE. Identification of Imminent Suicide Risk Among Young Adults using Text Messages. *Proc SIGCHI Conf Hum Factor Comput Syst.* 2018;2018.
4. Rehm J, Shield KD. Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2019;21(2):10.
5. Forero DA, Vélez-van-Meerbeke A, Deshpande SN, Nicolini H, Perry G. Neuropsychiatric genetics in developing countries: Current challenges. *World J Psychiatry.* 2014;4(4):69-71.
6. Rafael L, Hector G-D, Francisco G-L. La carga de enfermedad, lesiones, factores de riesgo y desafíos para el sistema de salud en México. *Salud Pública México;* 2013. p. 580-94.
7. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP, et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA.* 2004;291(21):2581-90.
8. Borges G, Medina-Mora ME, Wang PS, Lara C, Berglund P, Walters E. Treatment and adequacy of treatment of mental disorders among respondents to the Mexico National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry.* 2006;163(8):1371-8.
9. Medina-Mora M, Borges G, Lara C. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados de la encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica en México. *Salud Mental;* 2003. p. 1-16.
10. Holtzheimer PE, Mayberg HS. Stuck in a rut: rethinking depression and its treatment. *Trends Neurosci.* 2011;34(1):1-9.
11. Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 5th ed ed. Washington, DC: American Psychiatric Press.; 2013.
12. J.L. V-B, S. HC, L. G. La entrevista estructurada en psiquiatría. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* Vol XIII, No 44, . 1993;XIII:29-38.

13. Williams JBW. *Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future.* . *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, . 2001;251:6-12.
14. P M, K W, J C. Validation of the Hamilton Depression Rating scale and Montgomery and Asberg rating scales in terms of AGE-CAT depression cases. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2000;15:1113-9.
15. Wang YP, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Braz J Psychiatry*. 2013;35(4):416-31.
16. MF H. Rating depression severity in the elderly physically ill patient: reliability and factor structure of the Hamilton and the Montgomery-Åsberg depression ratings scales. . *Int J Geriatr Psychiatry*. 1988;13:257-61.
17. A L, L C, A L, R D-R, X B, E B. Validación de las versiones en español de la Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:493-9.
18. Montoya Gonzalez LE, Restrepo Bernal DP, Mejía-Montoya R, Bareño-Silva J, Sierra-Hincapié G, Torres de Galvis Y, et al. [Sensitivity and specificity between the Composite International Diagnostic Interview Version 3.0 (World Mental Health, CIDI) and the Standardised Clinical Evaluation version I (SCID-I) in a mental health survey of the city of Medellin, 2012]. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2016;45(1):22-7.
19. DV S, Y L, KH S, O A, J J, E W, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:22-33 quiz 4-57.
20. Pettersson A, Boström KB, Gustavsson P, Ekselius L. Which instruments to support diagnosis of depression have sufficient accuracy? A systematic review. *Nord J Psychiatry*. 2015;69(7):497-508.
21. de Azevedo Marques JM, Zuardi AW. Validity and applicability of the Mini International Neuropsychiatric Interview administered by family medicine residents in primary health care in Brazil. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30(4):303-10.
22. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):617-27.

23. Yohn CN, Gergues MM, Samuels BA. The role of 5-HT receptors in depression. *Mol Brain*. 2017;10(1):28.
24. Kessler R, Ustün T. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *International Journal Methods Psychiatry Research*. 2004;13:93-121.
25. Satin JR, Linden W, Phillips MJ. Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer*. 2009;115(22):5349-61.
26. Doyle F, Conroy R, McGee H, Delaney M. Depressive symptoms in persons with acute coronary syndrome: specific symptom scales and prognosis. *J Psychosom Res*. 2010;68(2):121-30.
27. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med*. 2000;160(14):2101-7.
28. Glazer KM, Emery CF, Frid DJ, Banyasz RE. Psychological predictors of adherence and outcomes among patients in cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil*. 2002;22(1):40-6.
29. Ohayon MM, Schatzberg AF. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):39-47.
30. Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;80(6):590-9.
31. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol*. 2012;72(2):184-91.
32. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol*. 2007;6(8):693-8.
33. Penzien DB, Rains JC, Lipchik GL, Creer TL. Behavioral interventions for tension-type headache: overview of current therapies and recommendation for a self-management model for chronic headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2004;8(6):489-99.

34. Towfighi A, Ovbiagele B, El Husseini N, Hackett ML, Jorge RE, Kissela BM, et al. Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(2):e30-e43.
35. Corallo F, Lo Buono V, Genovese R, Palmeri R, Di Cara M, Rifici C, et al. A complex relation between depression and multiple sclerosis: a descriptive review. *Neurol Sci*. 2019.
36. Bell JF, Whitney RL, Young HM. Family Caregiving in Serious Illness in the United States: Recommendations to Support an Invisible Workforce. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(S2):S451-S6.
37. Schulz R, Czaja SJ. Family Caregiving: A Vision for the Future. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018;26(3):358-63.
38. Lu YF, Austrom MG, Perkins SM, Bakas T, Farlow MR, He F, et al. Depressed mood in informal caregivers of individuals with mild cognitive impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2007;22(4):273-85.
39. Ornstein K, Gaugler JE. The problem with "problem behaviors": a systematic review of the association between individual patient behavioral and psychological symptoms and caregiver depression and burden within the dementia patient-caregiver dyad. *Int Psychogeriatr*. 2012;24(10):1536-52.
40. Pinquart M, Sörensen S. Differences between caregivers and noncaregivers in psychological health and physical health: a meta-analysis. *Psychol Aging*. 2003;18(2):250-67.
41. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Cha CB, Kessler RC, Lee S. Suicide and suicidal behavior. *Epidemiol Rev*. 2008;30:133-54.
42. INEGI. Estadísticas de Mortalidad. Base de datos 2016.
43. Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Fernández-López JC, Zakharia F, Sikora M, Contreras AV, et al. Human genetics. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science*. 2014;344(6189):1280-5.
44. Cavanagh JT, Carson AJ, Sharpe M, Lawrie SM. Psychological autopsy studies of suicide: a systematic review. *Psychol Med*. 2003;33(3):395-405.

45. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(6):693-710.
46. Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychological bulletin*. 2014;140:774.
47. Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;45:54-63.
48. Kennedy SH, Evans KR, Krüger S, Mayberg HS, Meyer JH, McCann S, et al. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158(6):899-905.
49. Seminowicz DA, Mayberg HS, McIntosh AR, Goldapple K, Kennedy S, Segal Z, et al. Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. *Neuroimage*. 2004;22(1):409-18.
50. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005;45(5):651-60.
51. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000;157(10):1552-62.
52. Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. *Mol Psychiatry*. 2003;8(7):646-53.
53. Kim JM, Stewart R, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Yoon JS. Modification by two genes of associations between general somatic health and incident depressive syndrome in older people. *Psychosom Med*. 2009;71(3):286-91.
54. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003;301(5631):386-9.

55. Polesskaya OO, Sokolov BP. Differential expression of the "C" and "T" alleles of the 5-HT_{2A} receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *J Neurosci Res.* 2002;67(6):812-22.
56. Zalsman G, Patya M, Frisch A, Ofek H, Schapir L, Blum I, et al. Association of polymorphisms of the serotonergic pathways with clinical traits of impulsive-aggression and suicidality in adolescents: a multi-center study. *World J Biol Psychiatry.* 2011;12(1):33-41.
57. Huang YY, Oquendo MA, Friedman JM, Greenhill LL, Brodsky B, Malone KM, et al. Substance abuse disorder and major depression are associated with the human 5-HT_{1B} receptor gene (HTR1B) G861C polymorphism. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28(1):163-9.
58. Fehr C, Grintschuk N, Szegedi A, Anghelescu I, Klawe C, Singer P, et al. The HTR1B 861G>C receptor polymorphism among patients suffering from alcoholism, major depression, anxiety disorders and narcolepsy. *Psychiatry Res.* 2000;97(1):1-10.
59. Oquendo MA, Galfalvy H, Sullivan GM, Miller JM, Milak MM, Sublette ME, et al. Positron Emission Tomographic Imaging of the Serotonergic System and Prediction of Risk and Lethality of Future Suicidal Behavior. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(10):1048-55.
60. López-Narváez ML, Tovilla-Zárate CA, González-Castro TB, Juárez-Rojop I, Pool-García S, Genis A, et al. Association analysis of TPH-1 and TPH-2 genes with suicidal behavior in patients with attempted suicide in Mexican population. *Compr Psychiatry.* 2015;61:72-7.
61. Bray NJ, O'Donovan MC. The genetics of neuropsychiatric disorders. *Brain Neurosci Adv.* 2019;2.
62. Bray NJ, Hill MJ. Translating Genetic Risk Loci Into Molecular Risk Mechanisms for Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2016;42(1):5-8.
63. Ripke S, Wray NR, Lewis CM, Hamilton SP, Weissman MM, Breen G, et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2013;18(4):497-511.
64. consortium C. Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature.* 2015;523(7562):588-91.

65. Cai N, Chang S, Li Y, Li Q, Hu J, Liang J, et al. Molecular signatures of major depression. *Curr Biol*. 2015;25(9):1146-56.
66. Okbay A, Baselmans BM, De Neve JE, Turley P, Nivard MG, Fontana MA, et al. Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analyses. *Nat Genet*. 2016;48(6):624-33.
67. Baba K, Yoshida W, Toriyama M, Shimada T, Manning CF, Saito M, et al. Gradient-reading and mechano-effector machinery for netrin-1-induced axon guidance. *Elife*. 2018;7.
68. Hyde CL, Nagle MW, Tian C, Chen X, Paciga SA, Wendland JR, et al. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nat Genet*. 2016;48(9):1031-6.
69. Sanz R, Ferraro GB, Fournier AE. IgLON cell adhesion molecules are shed from the cell surface of cortical neurons to promote neuronal growth. *J Biol Chem*. 2015;290(7):4330-42.
70. Watanabe K, Stringer S, Frei O, Umićević Mirkov M, de Leeuw C, Polderman TJC, et al. A global overview of pleiotropy and genetic architecture in complex traits. *Nat Genet*. 2019;51(9):1339-48.
71. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, Sklar P, McCarthy MI, Brown MA, et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet*. 2017;101(1):5-22.
72. Marwaha S, He Z, Broome M, Singh SP, Scott J, Eyden J, et al. How is affective instability defined and measured? A systematic review. *Psychol Med*. 2014;44(9):1793-808.
73. Ward J, Strawbridge RJ, Bailey MES, Graham N, Ferguson A, Lyall DM, et al. Genome-wide analysis in UK Biobank identifies four loci associated with mood instability and genetic correlation with major depressive disorder, anxiety disorder and schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2017;7(11):1264.
74. De La Vega FM, Bustamante CD. Polygenic risk scores: a biased prediction? *Genome Med*. 2018;10(1):100.
75. Popejoy AB, Fullerton SM. Genomics is failing on diversity. *Nature*. 2016;538(7624):161-4.

76. Vilhjálmsón BJ, Yang J, Finucane HK, Gusev A, Lindström S, Ripke S, et al. Modeling Linkage Disequilibrium Increases Accuracy of Polygenic Risk Scores. *Am J Hum Genet.* 2015;97(4):576-92.
77. Rice F, Riglin L, Thapar AK, Heron J, Anney R, O'Donovan MC, et al. Characterizing Developmental Trajectories and the Role of Neuropsychiatric Genetic Risk Variants in Early-Onset Depression. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(3):306-13.
78. Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, Duncan L, et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science.* 2018;360(6395).
79. Kirov G, Pocklington AJ, Holmans P, Ivanov D, Ikeda M, Ruderfer D, et al. De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2012;17(2):142-53.
80. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science.* 2007;316(5823):445-9.
81. Cooper SA, McLean G, Guthrie B, McConnachie A, Mercer S, Sullivan F, et al. Multiple physical and mental health comorbidity in adults with intellectual disabilities: population-based cross-sectional analysis. *BMC Fam Pract.* 2015;16:110.
82. Kendall KM, Rees E, Bracher-Smith M, Legge S, Riglin L, Zammit S, et al. Association of Rare Copy Number Variants With Risk of Depression. *JAMA Psychiatry.* 2019.
83. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006;27(1):24-31.
84. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(1):46-56.
85. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(1):22-34.
86. Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S, Pariante CM, Mondelli V. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Mol Psychiatry.* 2016;21(5):642-9.

87. Yu YW, Chen TJ, Hong CJ, Chen HM, Tsai SJ. Association study of the interleukin-1 beta (C-511T) genetic polymorphism with major depressive disorder, associated symptomatology, and antidepressant response. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(6):1182-5.
88. Tadić A, Rujescu D, Müller MJ, Kohnen R, Stassen HH, Szegedi A, et al. Association analysis between variants of the interleukin-1beta and the interleukin-1 receptor antagonist gene and antidepressant treatment response in major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(1):269-76.
89. Borkowska P, Kucia K, Rzezniczek S, Paul-Samojedny M, Kowalczyk M, Owczarek A, et al. Interleukin-1beta promoter (-31T/C and -511C/T) polymorphisms in major recurrent depression. *J Mol Neurosci*. 2011;44(1):12-6.
90. Chocano-Bedoya PO, Mirzaei F, O'Reilly EJ, Lucas M, Okereke OI, Hu FB, et al. C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumor necrosis factor α receptor 2 and incident clinical depression. *J Affect Disord*. 2014;163:25-32.
91. Bull SJ, Huezo-Diaz P, Binder EB, Cubells JF, Ranjith G, Maddock C, et al. Functional polymorphisms in the interleukin-6 and serotonin transporter genes, and depression and fatigue induced by interferon-alpha and ribavirin treatment. *Mol Psychiatry*. 2009;14(12):1095-104.
92. Udina M, Moreno-España J, Navinés R, Giménez D, Langohr K, Gratacòs M, et al. Serotonin and interleukin-6: the role of genetic polymorphisms in IFN-induced neuropsychiatric symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(9):1803-13.
93. M C, B A, E C, S P, B D. Cytokine polymorphisms in the pathophysiology of mood disorders. *CNS Spectr*. 2009;14(8):419-25.
94. Kim JM, Stewart R, Kim SW, Shin IS, Kim JT, Park MS, et al. Associations of cytokine gene polymorphisms with post-stroke depression. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13(8):579-87.
95. Altamura AC, Mundo E, Cattaneo E, Pozzoli S, Dell'osso B, Gennarelli M, et al. The MCP-1 gene (SCYA2) and mood disorders: preliminary results of a case-control association study. *Neuroimmunomodulation*. 2010;17(2):126-31.

96. Cerri AP, Arosio B, Viazzoli C, Confalonieri R, Teruzzi F, Annoni G. -308(G/A) TNF-alpha gene polymorphism and risk of depression late in the life. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;49 Suppl 1:29-34.
97. Dunn LB, Aouizerat BE, Langford DJ, Cooper BA, Dhruva A, Cataldo JK, et al. Cytokine gene variation is associated with depressive symptom trajectories in oncology patients and family caregivers. *Eur J Oncol Nurs.* 2013;17(3):346-53.
98. Bosker FJ, Hartman CA, Nolte IM, Prins BP, Terpstra P, Posthuma D, et al. Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data. *Mol Psychiatry.* 2011;16(5):516-32.
99. Raison CL, Miller AH. The evolutionary significance of depression in Pathogen Host Defense (PATHOS-D). *Mol Psychiatry.* 2013;18(1):15-37.
100. Cattaneo A, Ferrari C, Uher R, Bocchio-Chiavetto L, Riva MA, Pariante CM, et al. Absolute Measurements of Macrophage Migration Inhibitory Factor and Interleukin-1- β mRNA Levels Accurately Predict Treatment Response in Depressed Patients. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19(10).
101. Mirkovic B, Laurent C, Podlipski MA, Frebourg T, Cohen D, Gerardin P. Genetic Association Studies of Suicidal Behavior: A Review of the Past 10 Years, Progress, Limitations, and Future Directions. *Front Psychiatry.* 2016;7:158.
102. Brent DA, Mann JJ. Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005;133C(1):13-24.
103. Galfalvy H, Huang YY, Oquendo MA, Currier D, Mann JJ. Increased risk of suicide attempt in mood disorders and TPH1 genotype. *J Affect Disord.* 2009;115(3):331-8.
104. Brezo J, Bureau A, Mérette C, Jomphe V, Barker ED, Vitaro F, et al. Differences and similarities in the serotonergic diathesis for suicide attempts and mood disorders: a 22-year longitudinal gene-environment study. *Mol Psychiatry.* 2010;15(8):831-43.
105. Zill P, Büttner A, Eisenmenger W, Möller HJ, Bondy B, Ackenheil M. Single nucleotide polymorphism and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene in suicide victims. *Biol Psychiatry.* 2004;56(8):581-6.
106. Musil R, Zill P, Seemüller F, Bondy B, Meyer S, Spellmann I, et al. Genetics of emergent suicidality during antidepressive treatment--data from a naturalistic study on a

large sample of inpatients with a major depressive episode. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(7):663-74.

107. Lopez de Lara C, Brezo J, Rouleau G, Lesage A, Dumont M, Alda M, et al. Effect of tryptophan hydroxylase-2 gene variants on suicide risk in major depression. *Biol Psychiatry.* 2007;62(1):72-80.

108. Serretti A, Drago A, De Ronchi D. HTR2A gene variants and psychiatric disorders: a review of current literature and selection of SNPs for future studies. *Curr Med Chem.* 2007;14(19):2053-69.

109. Samadi Rad B, Ghasemi A, Seifi M, Samadikuchaksaraei A, Baybordi F, Danaei N. Serotonin 1A receptor genetic variations, suicide, and life events in the Iranian population. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;66(4):337-43.

110. Zouk H, McGirr A, Lebel V, Benkelfat C, Rouleau G, Turecki G. The effect of genetic variation of the serotonin 1B receptor gene on impulsive aggressive behavior and suicide. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B(8):996-1002.

111. Wrzosek M, Łukaszkiwicz J, Serafin P, Jakubczyk A, Klimkiewicz A, Matsumoto H, et al. Association of polymorphisms in HTR2A, HTR1A and TPH2 genes with suicide attempts in alcohol dependence: a preliminary report. *Psychiatry Res.* 2011;190(1):149-51.

112. Suda A, Kawanishi C, Kishida I, Sato R, Yamada T, Nakagawa M, et al. Dopamine D2 receptor gene polymorphisms are associated with suicide attempt in the Japanese population. *Neuropsychobiology.* 2009;59(2):130-4.

113. Johann M, Putzhammer A, Eichhammer P, Wodarz N. Association of the -141C Del variant of the dopamine D2 receptor (DRD2) with positive family history and suicidality in German alcoholics. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005;132B(1):46-9.

114. Genis-Mendoza AD, López-Narvaez ML, Tovilla-Zárate CA, Sarmiento E, Chavez A, Martinez-Magaña JJ, et al. Association between Polymorphisms of the DRD2 and ANKK1 Genes and Suicide Attempt: A Preliminary Case-Control Study in a Mexican Population. *Neuropsychobiology.* 2017;76(4):193-8.

115. Tovilla-Zárate C, Juárez-Rojop I, Ramón-Frias T, Villar-Soto M, Pool-García S, Medellín BC, et al. No association between COMT val158met polymorphism and suicidal behavior: meta-analysis and new data. *BMC Psychiatry.* 2011;11:151.

116. McGirr A, Diaconu G, Berlim MT, Pruessner JC, Sablé R, Cabot S, et al. Dysregulation of the sympathetic nervous system, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and executive function in individuals at risk for suicide. *J Psychiatry Neurosci*. 2010;35(6):399-408.
117. Wasserman D, Sokolowski M, Rozanov V, Wasserman J. The CRHR1 gene: a marker for suicidality in depressed males exposed to low stress. *Genes Brain Behav*. 2008;7(1):14-9.
118. Kim B, Kim CY, Hong JP, Kim SY, Lee C, Joo YH. Brain-derived neurotrophic factor Val/Met polymorphism and bipolar disorder. Association of the Met allele with suicidal behavior of bipolar patients. *Neuropsychobiology*. 2008;58(2):97-103.
119. Vincze I, Perroud N, Buresi C, Baud P, Bellivier F, Etain B, et al. Association between brain-derived neurotrophic factor gene and a severe form of bipolar disorder, but no interaction with the serotonin transporter gene. *Bipolar Disord*. 2008;10(5):580-7.
120. Hong CJ, Huo SJ, Yen FC, Tung CL, Pan GM, Tsai SJ. Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and mood disorders, age of onset and suicidal behavior. *Neuropsychobiology*. 2003;48(4):186-9.
121. Perroud N, Uher R, Ng MY, Guipponi M, Hauser J, Henigsberg N, et al. Genome-wide association study of increasing suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. *Pharmacogenomics J*. 2012;12(1):68-77.
122. Kohli MA, Salyakina D, Pfennig A, Lucae S, Horstmann S, Menke A, et al. Association of genetic variants in the neurotrophic receptor-encoding gene NTRK2 and a lifetime history of suicide attempts in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(4):348-59.
123. Laje G, Allen AS, Akula N, Manji H, John Rush A, McMahon FJ. Genome-wide association study of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of depressed outpatients. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(9):666-74.
124. Perlis RH, Huang J, Purcell S, Fava M, Rush AJ, Sullivan PF, et al. Genome-wide association study of suicide attempts in mood disorder patients. *Am J Psychiatry*. 2010;167(12):1499-507.

125. Galfalvy H, Zalsman G, Huang YY, Murphy L, Rosoklija G, Dwork AJ, et al. A pilot genome wide association and gene expression array study of suicide with and without major depression. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14(8):574-82.
126. Galfalvy H, Haghighi F, Hodgkinson C, Goldman D, Oquendo MA, Burke A, et al. A genome-wide association study of suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2015;168(7):557-63.
127. Sokolowski M, Wasserman J, Wasserman D. Polygenic associations of neurodevelopmental genes in suicide attempt. *Mol Psychiatry*. 2016;21(10):1381-90.
128. Molina-Guzman G, González-Castro TB, Hernández Díaz Y, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, Guzmán-Priego CG, et al. Gender differences in the association between. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:559-66.
129. Kim M, Kim YS, Kim DH, Yang TW, Kwon OY. Major depressive disorder in epilepsy clinics: A meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2018;84:56-69.
130. Patten SB, Beck CA, Williams JV, Barbui C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology*. 2003;61(11):1524-7.
131. Moreno-Gaviño L, Bernabeu-Wittel M, Álvarez-Tello M, Gómez MR, Colombo PB, M. Cassani Garza *ea*. Sobrecarga sentida por la figura del cuidador principal en una cohorte de pacientes pluripatológicos. *Atención Primaria*. 2008;40:193-8.
132. Domínguez JA, Ruiz M GJ, Gallego E, Valero J, M.T. I. Ansiedad y depresión en cuidadores de pacientes dependientes. *Semergen*. 2012;38:16-23.
133. Fletcher BS, Paul SM, Dodd MJ, Schumacher K, West C, Cooper B, et al. Prevalence, severity, and impact of symptoms on female family caregivers of patients at the initiation of radiation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):599-605.
134. Bolkhir A, Loiselle MM, Evon DM, Hayashi PH. Depression in primary caregivers of patients listed for liver or kidney transplantation. *Prog Transplant*. 2007;17(3):193-8.
135. Berg A, Palomäki H, Lönnqvist J, Lehtihalmes M, Kaste M. Depression among caregivers of stroke survivors. *Stroke*. 2005;36(3):639-43.
136. del-Pino-Casado R, Palomino-Moral PA, Frías-Osuna A. The Association of Satisfaction and Perceived Burden With Anxiety and Depression in Primary Caregivers of Dependent Elderly Relatives. *Res Nurs Health*. 2015;38(5):384-91.

137. López-Martínez C, Frías-Osuna A, Del-Pino-Casado R. [Sense of coherence and subjective overload, anxiety and depression in caregivers of elderly relatives]. *Gac Sanit.* 2019;33(2):185-90.
138. da Silva AT, Lopes CS, Susser E, Menezes PR. Work-Related Depression in Primary Care Teams in Brazil. *Am J Public Health.* 2016;106(11):1990-7.
139. Glass DC, McKnight JD, Valdimarsdottir H. Depression, burnout, and perceptions of control in hospital nurses. *J Consult Clin Psychol.* 1993;61(1):147-55.
140. Erdur B, Ergin A, Turkcuer I, Parlak I, Ergin N, Boz B. A study of depression and anxiety among doctors working in emergency units in Denizli, Turkey. *Emerg Med J.* 2006;23(10):759-63.
141. Gong Y, Han T, Chen W, Dib HH, Yang G, Zhuang R, et al. Prevalence of anxiety and depressive symptoms and related risk factors among physicians in China: a cross-sectional study. *PLoS One.* 2014;9(7):e103242.
142. Wada K, Yoshikawa T, Goto T, Hirai A, Matsushima E, Nakashima Y, et al. Association of depression and suicidal ideation with unreasonable patient demands and complaints among Japanese physicians: a national cross-sectional survey. *Int J Behav Med.* 2011;18(4):384-90.
143. Schwenk TL, Gorenflo DW, Leja LM. A survey on the impact of being depressed on the professional status and mental health care of physicians. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(4):617-20.
144. Camacho Estrada L, Hinostra Arvizu G, Jimenez Mendoza A. Sobrecarga del cuidador primario de personas con deterioro cognitivo y su relación con el tiempo de cuidado. *Enferm univ* 2010;7(4):35-41.
145. Nava MG. Profesionalización, vocación y ética de enfermería. *Enfermería neurológica.* 2012;11:62.
146. Borges G, Orozco R, Benjet C, ME M-M. Suicidio y conductas suicidas en México: retrospectiva y situación actual. *Salud Publica Mex.* 2010;52:292-304.
147. Li H, Luo X, Ke X, Dai Q, Zheng W, Zhang C, et al. Major depressive disorder and suicide risk among adult outpatients at several general hospitals in a Chinese Han population. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186143.

148. Zhang Y, Zhang C, Yuan G, Yao J, Cheng Z, Liu C, et al. Effect of tryptophan hydroxylase-2 rs7305115 SNP on suicide attempts risk in major depression. *Behav Brain Funct.* 2010;6:49.
149. Wang X, Wang Z, Wu Y, Hou Z, Yuan Y, Hou G. Tryptophan hydroxylase 2 gene is associated with cognition in late-onset depression in a Chinese Han population. *Neurosci Lett.* 2015;600:98-103.
150. The 1000 Genomes Project [Internet]. EMBL-EBI. 2008-2015.
151. dbSNP [Internet]. U.S. National Library of Medicine.
152. J BMJFMJMPW, panel Aloo. 5HT 2C receptor agonists exhibit antidepressant-like properties in the anhedonia model of depression in rats. *European Psychopharmacology.* 1996;6(3):169-75.
153. Serretti A, Artioli P, De Ronchi D. The 5-HT_{2C} receptor as a target for mood disorders. *Expert Opin Ther Targets.* 2004;8(1):15-23.
154. Lerer B, Macciardi F, Segman RH, Adolfsson R, Blackwood D, Blairy S, et al. Variability of 5-HT_{2C} receptor cys23ser polymorphism among European populations and vulnerability to affective disorder. *Mol Psychiatry.* 2001;6(5):579-85.
155. Heisler LK, Pronchuk N, Nonogaki K, Zhou L, Raber J, Tung L, et al. Serotonin activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis via serotonin 2C receptor stimulation. *J Neurosci.* 2007;27(26):6956-64.
156. Brummett BH, Kuhn CM, Boyle SH, Babyak MA, Siegler IC, Williams RB. Cortisol responses to emotional stress in men: association with a functional polymorphism in the 5HT_{2C} gene. *Biol Psychol.* 2012;89(1):94-8.
157. Serretti A, Mandelli L, Giegling I, Schneider B, Hartmann AM, Schnabel A, et al. HTR_{2C} and HTR_{1A} gene variants in German and Italian suicide attempters and completers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B(3):291-9.
158. Stefulj J, Büttner A, Kubat M, Zill P, Balija M, Eisenmenger W, et al. 5HT-2C receptor polymorphism in suicide victims. Association studies in German and Slavic populations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004;254(4):224-7.

159. Montori VM, Kleinbart J, Newman TB, Keitz S, Wyer PC, Moyer V, et al. Tips for learners of evidence-based medicine: 2. Measures of precision (confidence intervals). *CMAJ*. 2004;171(6):611-5.
160. Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 2009;460(7256):748-52.
161. O'Donovan MC, Owen MJ. The implications of the shared genetics of psychiatric disorders. *Nat Med*. 2016;22(11):1214-9.
162. Mandelli L, Petrelli C, Serretti A. The role of specific early trauma in adult depression: A meta-analysis of published literature. *Childhood trauma and adult depression*. *Eur Psychiatry*. 2015;30(6):665-80.
163. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci*. 1999;2(10):861-3.
164. Rodríguez-López ML, Martínez-Magaña JJ, Cabrera-Mendoza B, Genis-Mendoza AD, García-Dolores F, López-Armenta M, et al. Exploratory analysis of genetic variants influencing molecular traits in cerebral cortex of suicide completers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2019.

ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado

 	“Búsqueda de variantes genéticas asociadas a enfermedades mentales en población yucateca”	
---	--	---

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN (2017-024)

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Proyecto: “Búsqueda de variantes genéticas asociadas a enfermedades mentales en población yucateca”

Nombre del investigador responsable	Dra. Marta Alicia Menjivar Iraheta
Dirección	Laboratorio de Genómica de la Diabetes, PC&TY-Facultad de Química-UNAM; Investigación-HRAEPY.
Teléfono de contacto	Teléfono: 999-688-53-04; Extensión 7620, Teléfono999-942-76-00; Extensión: 54402.

El documento que se expone a continuación cumple con lo dispuesto por el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud. Artículos 1o., 2o., fracción VII, 3o. fracción IX, 4o., 7o.,13 apartado "A" fracciones I, IX, X, apartado "B" fracciones I y VI, 96, 97,98, 99, 100, 101, 102, 103 y demás relativos a la Ley General de Salud.

Queremos invitarlo a formar parte del proyecto **Búsqueda de variantes genéticas asociadas a enfermedades mentales en población yucateca**, que será desarrollado por investigadoras de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México y del Hospital de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, preocupadas por el alarmante alza de personas que son afectadas de depresión en nuestro país. Esta enfermedad se caracteriza por tristeza, tener animo bajo, no disfrutar las cosas que antes te gustaban, tener problemas para concentrarse, no poder dormir en la noche o dormir de más, perder el apetito o comer de más. La finalidad de este estudio es conocer el número de personas afectadas y la herencia de la depresión en la población yucateca. Para lo cual mediremos sus concentraciones de azúcar (glucosa), hemoglobina y hormona estimulante de tiroides, también se buscará en su sangre la herencia que pudiera relacionarse con la posibilidad a padecer depresión, sus resultados serán muy valiosos porque con ellos contribuiremos a prevenir la depresión a nuestros descendientes.

El objetivo del estudio es Evaluar el efecto de los polimorfismos en los genes TPH-2 y HTR2C en pacientes con depresión, ya que es una enfermedad que afecta en la disminución de la calidad de vida de las personas que la presentan.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN-HRAEPY
Registro no. CONBIOETICA-31-CEI-002-20170731
Fecha de aprobación: 22 de febrero de 2018
Vigencia: 22 de febrero de 2018 a 21 de febrero de 2019

1 de 6

Antes de que usted acepte participar en este estudio, se le presenta este documento de nombre “Consentimiento Informado”, que tiene como objetivo comunicarle de los posibles riesgos y beneficios para que usted pueda tomar una decisión informada y voluntaria.

El consentimiento informado le proporciona información sobre el estudio al que se le está invitando a participar, por ello es de suma importancia que lo lea cuidadosamente antes de tomar alguna decisión y si usted lo desea, puede comentarlo con quien desee (un amigo, un familiar de confianza, etc.) Si usted tiene preguntas puede hacerlas directamente a su médico tratante o al personal del estudio quienes le ayudarán a resolver cualquier duda.

Una vez que tenga conocimiento sobre el estudio y los procedimientos que se llevarán a cabo, se le pedirá que firme esta forma para poder participar en el estudio. Su decisión de que es voluntaria, lo que significa que usted es totalmente libre de ingresar a o no en el estudio. Podrá retirar su consentimiento en cualquier momento y sin tener que explicar las razones sin que esto signifique una disminución en la calidad de la atención médica que se le brinde, ni afectará la relación con su médico. Si decide no participar, usted puede platicar con su médico sobre los cuidados médicos regulares. Su médico puede retirarlo o recomendarle no participar en caso de que así lo considera.

Este estudio representará un recurso de investigación útil para conocer cuáles son los factores de herencia involucrados en el desarrollo de la depresión en población yucateca que implicará:

Toma de una muestra de sangre, mediante punción venosa del brazo de un volumen de aproximadamente 15 ml para que con su sangre se hagan 3 cosas:

(1) La extracción de material genético (ADN) para el estudio de los genes especificados en el protocolo “Búsqueda de polimorfismos y mutaciones en genes relacionados con la aparición de depresión, en población indígena yucateca”.

(2) Es probable que en un futuro se descubran nuevos genes relacionados con la “Depresión”, por ello se le solicita que autorice al investigador a almacenar su muestra para el estudio de otros genes que se puedan descubrir en el futuro. Si usted acepta autorizar este almacenamiento, se eliminarán de la muestra todos los vínculos con su identidad, antes de guardarla, y no será posible llegar a conocer su identidad a partir de ella. Esta muestra sólo se utilizará para estudiar genes importantes implicados en la Depresión y no se realizarán otros estudios con ella.

(3) Evaluación de azúcar, hemoglobina y hormona estimulante de tiroides.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN-HRAEPY
Registro no. CONBIOÉTICA-31-CEI-002-20170731
Fecha de aprobación: 22 de febrero de 2018
Vigencia: 22 de febrero de 2018 a 21 de febrero de 2019

- Usted también puede aceptar que en dicha muestra de sangre donde se extraerá el material de herencia (ADN) se realicen otros estudios para estudiar otras enfermedades diferentes.
- Si usted acepta sólo los estudios de herencia descritos en el punto 1, su muestra se destruirá después de completar la prueba. Si usted acepta que se guarde esa muestra para futuros estudios como se describe en el punto 2, el investigador garantiza que guardará y utilizará la muestra hasta que ya no quede más. Una vez separada la muestra no podrá ser destruida, pero no se podrá relacionar con usted.
- Usted debe otorgar su consentimiento informado por escrito, indicando qué parte del estudio genético acepta y firmando este documento, antes de la obtención del material genético.

Procedimiento

Si acepta a participar en el estudio, tendrá lugar lo siguiente:

1. Se le examinará físicamente, tomarán medidas de peso, estatura, para determinar el Índice de Masa Corporal (IMC) y presión arterial.
2. Se someterá a un análisis de laboratorio en el cual le harán una extracción de sangre (el equivalente a 3 tubos de 5mL cada uno). Le pedirán que mantenga un ayuno de al menos 8 horas
3. Le solicitarán que responda a unos cuestionarios para evaluar su estado de ánimo, hábitos de consumo de tabaco, alcohol, nivel de estrés y actividad física. En el mismo cuestionario le pedirán algunos datos personales y antecedentes de enfermedades.

Riesgos

Los riesgos de la extracción de sangre incluyen molestias temporales ocasionadas por la punción con la aguja y/o hematomas.

Beneficios

Se le entregarán al participante los resultados bioquímicos (glucosa, química sanguínea, hormona estimulante de tiroides) en un sobre cerrado, el paciente tomará la decisión que le expliquen en ese momento los resultados obtenidos, sin embargo el especialista clínico encargado de las entrevistas canalizará a los participantes que requieran una mayor atención clínica con el especialista correspondiente, todos los participantes recibirán atención médica de acuerdo a los resultados

encontrados. Los resultados bioquímicos y las entrevistas realizadas a cada participante serán resguardadas en la carpeta correspondiente al proyecto de investigación bajo resguardo de la Unidad de Medicina Personalizada de la UNAM en el HRAEPY.

Confidencialidad

Usted tiene derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La información será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto es con la finalidad de proteger la integridad del estudio.

No se revelará la identidad de las personas que participen en el estudio en ningún informe o publicación que se genere a partir de este trabajo.

Entiendo que puedo decidir no participar en este estudio; si lo hago, no seré penalizado, ni perderé beneficio alguno al que tenga derecho como paciente del HRAEPY.

¿A quién puedo llamar si tengo preguntas sobre este proyecto?

Si usted tiene preguntas acerca de la recolección de muestras, sus derechos en este proyecto o sobre el almacenamiento de las mismas, puede llamar a la Facultad de Química, UNAM Investigación-HRAEPY con la Dra. Marta Menjivar Iraheta al teléfono 999-942-76-00; Extensión: 54402 o al Hospital de Alta especialidad de la Península de Yucatán con la Dra. Erandi Bravo Armenta al teléfono 999-942-76-00; Extensión: 52208.

La decisión que usted tome no afectará en lo absoluto el tratamiento que recibe por parte de hospital actualmente, ni en el trato de las personas involucradas en su cirugía, ya que la investigación es independiente de la atención que se le brinda en esta Institución.

Si tiene alguna duda sobre el proceso expresado en este escrito no dude exponerla hasta resolver todas sus interrogantes; de la misma manera tiene todo el derecho de abandonar su participación en la investigación en el momento que usted lo decida sin que esto lo perjudique.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO DEL SUJETO

- ✓ Mi participación en este estudio de investigación es voluntaria. Puedo decidir no ser parte o retirarme del estudio de investigación en cualquier momento sin sanciones ni pérdida de beneficios a los cuales tengo derecho.
- ✓ Si cumplo con los criterios y deseo ser parte de este estudio en investigación, mi médico puede inscribirme en el estudio de investigación.
- ✓ El estudio de investigación puede suspenderse en cualquier momento sin mi consentimiento
- ✓ Se me ha dado la oportunidad de hacerle preguntas a mi investigador del estudio acerca de este estudio. Hasta ahora, mis preguntas han sido respondidas a mi entera satisfacción.
- ✓ Se me ha informado lo siguiente:
 - Cuánto tiempo estaré en el estudio de investigación
 - Procedimientos y las pruebas que se realizarán durante el estudio de investigación
 - Los posibles riesgos de participar en este estudio de investigación
 - Los datos obtenidos potencialmente pueden ser divulgados con fines científicos manteniendo el anonimato de mi persona

Reiterando, el propósito de este estudio me ha sido explicado a mi entera satisfacción y todas mis dudas han sido resueltas. Yo, voluntariamente acepto participar en este estudio. Estoy enterado de que los datos obtenidos en esta investigación pueden ser publicados y difundidos con fines científicos, siempre manteniéndolos anónimos.

“Búsqueda de variantes genéticas asociadas a enfermedades mentales en población yucateca”

Indique con una cruz en cuál de los siguientes puntos otorga su consentimiento de participar

- Estoy de acuerdo con la toma de muestra sanguínea**
- Estoy de acuerdo con que la muestra sea almacenada**
- Otorgo mi consentimiento para el uso de mi material genético**

Participante (Nombre con letra de molde)	Firma	Fecha dd/mmm/aaaa
--	-------	----------------------

Testigo # 1 (Nombre con letra de molde)	Firma	Fecha dd/mmm/aaaa
---	-------	----------------------

Relación del testigo con el participante

Dirección del testigo # 1

Testigo # 2 (Nombre con letra de molde)	Firma	Fecha dd/mmm/aaaa
---	-------	----------------------

Relación del testigo con el participante

Dirección del testigo # 2

Dra. Marta Alicia Menjivar Iraheta Firma del investigador responsable Teléfono: (999) 942-7600 Extensión: 54402
--

Anexo 2.

Cuestionario de recolección de datos generales

Búsqueda de variantes genéticas asociadas a enfermedades mentales en población yucateca.

Fecha de la entrevista: _____ Expediente HRAEPY: _____

Código proyecto: _____

Nivel socioeconómico: _____

Nombre: _____

Dirección: _____

Edad (años cumplidos): _____ Fecha de nacimiento: _____

Telefono: _____

Edo Civil: 1 (soltero) 2 (casado) 3 (viudo) 4 Divorciado 5(Unión libre) 6 (Separado)

Escolaridad: 1 (sin estudios) 2 (Primaria incompleta) 3 (Primaria Completa) 4 (Secundaria incompleta) 5 (Secundaria completa) 6 Preparatoria incompleta 7 Preparatoria completa

8 Licenciatura incompleta 9 Licenciatura completa 10 Posgrado

Ocupación: _____

() Paciente () Cuidador () Personal de salud (enfermera, MIP, MPSS, MB)

() Otro

Genero (F) (M) Religión: _____

TA _____ mmHg Peso: _____ Kg Talla: _____ mt
Cintura _____ cm

Cadera _____ cm IMC: _____

Tabaquismo (SÍ) (NO) Alcoholismo (SI) (NO) Actividad Física (SI) (NO)

Servicio tratante: _____

Diagnósticos: _____

Medicamentos y dosis que usa regularmente:

Karnofsky_____

Escala de Karnofsky

- 100 Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad.
- 90 Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad.
- 80 Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad.
- 70 Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo.
- 60 Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo.
- 50 Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día.
- 40 Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. Encamado más del 50% del día.
- 30 Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo.
- 20 Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo.
- 10 Moribundo.

Anexo 3. MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional

Instrucciones:

Las oraciones escritas en «letra normal» deben leerse «palabra por palabra» al paciente con el objetivo de regularizar la evaluación de los criterios diagnósticos.

Las oraciones escritas en «MAYÚSCULAS» no deben de leerse al paciente. Éstas son las instrucciones para asistir al entrevistador a calificar los algoritmos diagnósticos.

Las oraciones escritas en «**negrita**» indican el período de tiempo que se explora. El entrevistador debe leerlas tantas veces como sea necesario. Sólo aquellos síntomas que ocurrieron durante el período de tiempo explorado deben ser considerados al codificar las respuestas.

Respuestas con una flecha (\Rightarrow) indican que no se cumple uno de los criterios necesarios para el diagnóstico. En este caso el entrevistador debe pasar directamente al final del módulo, rodear con un círculo «NO» en todas las casillas diagnósticas y continuar con el siguiente módulo.

Los síntomas que son mejor explicados por una causa médica o por el uso de alcohol o drogas no deben codificarse sí en la MINI.

b. ¿Ha tenido alguna vez un periodo de por lo menos dos meses, sin depresión o sin falta de interés en la mayoría de las cosas y ocurrió este periodo entre dos episodios depresivos?

SÍ NO
EPISODIO DEPRESIVO MAYOR RECIDIVANTE

Episodio depresivo mayor con síntomas melancólicos (opcional)

(⇒ SIGNIFICA: IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS, RODEAR CON UN CÍRCULO **NO** EN CADA UNA Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

A5 a. ¿CODIFICÓ **SÍ** EN **A2**?

Sí No

b. ¿Durante el periodo más grave del episodio depresivo actual, perdió la capacidad de reaccionar a las cosas que previamente le daban placer o le animaban?

Sí No

Si **NO**: ¿Cuándo algo bueno le sucede, no logra hacerle sentirse mejor, aunque sea temporalmente?

¿CODIFICÓ **SÍ** EN **A5a** O **A5b**? **Sí No⇒**

A6 Durante las últimas 2 semanas, cuando se sintió deprimido o sin interés en la mayoría de las cosas:

a. ¿Se sentía deprimido de una manera diferente al tipo de sentimiento que ha experimentado cuando alguien cercano a usted se ha muerto?

Sí No

b. ¿Casi todos los días por lo general se sentía peor en las mañanas?

Sí No

c. ¿Casi todos los días, se despertaba por lo menos dos horas antes de lo habitual, y tenía dificultades para volver a dormirse?

Sí No

d. ¿CODIFICÓ SÍ EN A3c (ENLENTECIMIENTO O AGITACIÓN MOTORA)?

Sí No

e. ¿CODIFICÓ SÍ EN A3a (ANOREXIA O PERDIDA DE PESO)?

Sí No

f. ¿Se sentía excesivamente culpable o era su sentimiento de culpa desproporcionado con la realidad de la situación?

Sí No

¿CODIFICÓ SÍ EN 3 O MÁS RESPUESTAS SE A6?

<p>SÍ NO</p> <p>EPISODIO DEPRESIVO MAYOR CON SINTOMAS MELANCÓLICOS ACTUAL</p>

B. Trastorno distímico

(⇒SIGNIFICA: IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS, RODEAR CON UN CÍRCULO **NO** EN CADA UNA Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

SI LOS SINTOMAS DEL PACIENTE ACTUALMENTE CUMPLEN LOS CRITERIOS DE UN EPISODIO DEPRESIVO MAYOR, NO EXPLORE ESTE MODULO.

B1 ¿En los últimos 2 años, se ha sentido triste, desanimado o deprimido la mayor parte del tiempo?

Sí No⇒

B2 ¿Durante este tiempo, ha habido un periodo de 2 meses o más, en el que se haya sentido bien?

Sí

No⇒

B3 Durante el periodo de tiempo que se sintió deprimido la mayor parte del tiempo:

a. ¿Cambió su apetito notablemente?

Sí No

b. ¿Tuvo dificultad para dormir o durmió en exceso?

Sí No

c. ¿Se sintió cansado o sin energía?

Sí No

d. ¿Perdío la confianza en sí mismo?

Sí No

e. ¿Tuvo dificultad para concentrarse o tomar decisiones?

Sí No

f. ¿Tuvo sentimientos de desesperanza?

Sí No

¿CODIFICÓ SÍ EN 2 O MÁS RESPUESTAS DE B3?

Sí No⇒

B4 ¿Estos síntomas de depresión, le causaron gran angustia o han interferido con su función en el trabajo, socialmente o de otra manera importante?

Sí No⇒

¿CODIFICÓ SÍ EN B4?

<p>SÍ NO TRASTORNO DISTIMICO ACTUAL</p>

C. Riesgo de suicidio

Durante este último mes:

C1 ¿Ha pensado que estaría mejor muerto, o ha deseado estar muerto?

Sí No 1 punto

C2 ¿Ha querido hacerse daño?

Sí No 2 puntos

C3 ¿Ha pensado en el suicidio?

Sí No 6 puntos

C4 ¿Ha planeado como suicidarse?

Sí No 10 puntos

C5 ¿Ha intentado suicidarse?

Sí No 10 puntos

A lo largo de su vida:

C6 ¿Alguna vez intentó suicidarse?

Sí No 4 puntos

¿CODIFICÓ SÍ EN POR LO MENOS UNA RESPUESTA?

SÍ	NO
RIESGO DE SUICIDIO	
1-5 puntos	Leve <input type="checkbox"/>
6-9 puntos	Moderado <input type="checkbox"/>
≥10 puntos	Alto <input type="checkbox"/>

D. Episodio (hipo)maníaco

(⇒ SIGNIFICA: IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS, RODEAR CON UN CÍRCULO **NO** EN CADA UNA Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

D1 a. ¿Alguna vez ha tenido un periodo de tiempo en el que se ha sentido exaltado, eufórico, a tan lleno de energía, o seguro de sí mismo, que esto le ha ocasionado problemas u otras

personas han pensado que usted no estaba en su estado habitual? (No considere periodos en los que ha estado intoxicado con drogas o alcohol.) **Sí No**

SI EL PACIENTE PARECE CONFUNDIDO O NO ENTIENDE A LO QUE SE REFIERE CON "EXALTADO" O "EUFORICO", CLARIFÍQUESELO DE LA SIGUIENTE MANERA:

Lo que queremos decir con "exaltado" o "eufórico" es un estado de satisfacción alto, lleno de energía, en el que se necesita dormir menos, en el que los pensamientos se aceleran, en el que se tienen muchas ideas, en el que se aumenta la productividad, la creatividad, la motivación o el comportamiento impulsivo.

SI **SÍ**:

b. ¿En este momento se siente "exaltado", "eufórico" o lleno de energía?

Sí No

D2 a. ¿Ha estado alguna vez persistentemente irritado durante varios días, de tal manera que tenía discusiones, peleaba o le gritaba a personas fuera de su familia? ¿Ha notado usted o los demás, que ha estado más irritable o que reacciona de una manera exagerada, comparada con otras personas, en situaciones que incluso usted creía justificadas?

Sí No

SI **SÍ**:

b. ¿En este momento se siente excesivamente irritable?

Sí No

¿CODIFICÓ **SÍ** EN **D1a** O EN **D2a**?

Sí No⇒

D3 SI D1b O D2b = SÍ: EXPLORAR SOLAMENTE EPISODIO **ACTUAL**

SI D1b Y D2b = NO: EXPLORAR EL EPISODIO **PASADO** MÁS SINTOMÁTICO

Durante el tiempo en el que se sentía exaltado, lleno de energía, o irritable notó que:

a ¿Sentía que podía hacer cosas que los demás no podían?

Sí No

b ¿Necesitaba dormir menos (¿p. Ej., se sentía descansado con pocas horas de sueño)?

Sí No

c ¿Hablaba usted sin para y tan de prisa que los demás tenían dificultad para entenderle?

Sí No

d ¿Sus pensamientos pasaban tan de prisa por su cabeza que tenía dificultad para seguirlos?

Sí No

e ¿Se distraía tan fácilmente, que la menor interrupción le hacía perder el hilo de lo que está haciendo o pensando?

Sí No

f ¿Estaba tan activo, tan inquieto físicamente que los demás se preocupaban por usted?

Sí No

g ¿Quería involucrarse en actividades tan placenteras, que ignoró los riesgos o consecuencias (p. Ej., se embarcó en gastos descontrolados, condujo imprudentemente o mantuvo actividades sexuales indiscretas)?

Sí No

¿CODIFICÓ SÍ EN 3 O MÁS RESPUESTAS DE D3 (O 4 O MÁS RESPUESTAS SI D1a ES NO [EPISODIO PASADO] O SI D1b ES NO [EPISODIO ACTUAL])?

Sí No

D4 ¿Duraron estos síntomas al menos 1 semana y le causaron problemas que estaban fuera de su control, en la casa, en el trabajo, en la escuela, o fue usted hospitalizado a causa de estos problemas?

Sí No

EL EPISODIO EXPLORADO ERA: ↓ ↓

MANÍACO HIPOMANÍACO

¿CODIFICÓ **NO** EN D4?

ESPECIFICAR SI EL EPISODIO ES ACTUAL O PASADO

SÍ NO EPISODIO HIPOMANÍACO <input type="checkbox"/> ACTUAL <input type="checkbox"/> PASADO
--

¿CODIFICÓ **SÍ** EN D4?

ESPECIFICAR SI EL EPISODIO ES ACTUAL O PASADO

SÍ NO EPISODIO HIPOMANÍACO <input type="checkbox"/> ACTUAL <input type="checkbox"/> PASADO
--

E. Trastorno de angustia

(⇒SIGNIFICA: RODEAR CON UN CÍRCULO NO EN E5 Y PASAR DIRECTAMENTE A F1)

E1 a ¿En más de una ocasión, tuvo una crisis o ataques en los cuales se sintió súbitamente ansioso, asustado, incómodo o inquieto, incluso en situaciones en la cual la mayoría de las personas no se sentirían así?

Sí No⇒

b ¿Estas crisis o ataques alcanzan su máxima expresión en los primeros 10 minutos?

Sí No⇒

E2 ¿Alguna vez estas crisis o ataques o ocurrieron de una manera inesperada o espontánea u ocurrieron de forma impredecible o sin provocación?

Sí No

E3 ¿Ha tenido una de estas crisis seguida por un período de un mes o más en el que temía que otro episodio recurriera o se preocupaba por las consecuencias de la crisis?

Sí No

E4 **Durante la peor crisis que usted puede recordar:**

a ¿Sentía que su corazón le daba un vuelco, latía más fuerte o más rápido?

Sí No

b ¿Sudaba o tenía las manos húmedas?

Sí No

c ¿Tenía temblores o sacudidas musculares?

Sí No

d ¿Sentía que le faltaba el aliento o dificultad para respirar?

Sí No

e ¿Tenía sensación de ahogo o un nudo en la garganta?

Sí No

f ¿Notaba dolor o molestias en el pecho?

Sí No

g ¿Tenía náuseas, molestias en el estómago o diarreas repentinas?

Sí No

h ¿Se sentía mareado, inestable, aturdido o a punto de desvanecerse?

Sí No

i ¿Le parecía que las cosas a su alrededor eran irreales, extrañas, indiferentes, o no

le parecían familiares, o se sintió fuera o separado de su cuerpo o de partes de su cuerpo?

Sí No

j ¿Tiene miedo de perder de perder el control o de volverse loco?

Sí No

k ¿Tenía miedo de que se estaba muriendo?

Sí No

l ¿Tenía alguna parte de su cuerpo adormecida o con hormigueo?

Sí No

m ¿Tenía sofocaciones o escalofríos?

Sí No

E5 ¿CODIFICÓ **SÍ** EN E3 Y POR LO MENOS EN 4 DE E4?

<p>SÍ NO TRASTORNO DE ANGUSTIA DE POR VIDA</p>
--

E6 SI E5 = NO ¿CODIFICÓ SÍ EN ALGUNA RESPUESTA DE E4?

SÍ NO
CRISIS ACTUAL CON
SÍNTOMAS
LIMITADOS

SI E6 = SÍ, PASA A F1.

E7 ¿En el pasado mes, tuvo estas crisis en varias ocasiones (2 o más), seguidas de miedo persistente a tener otra?

SÍ NO
TRASTORNO DE
ANGUSTIA ACTUAL

F. Agorafobia

F1 ¿Se ha sentido particularmente incómodo o ansioso en lugares o situaciones donde podría tener una crisis o ataque, o síntomas de una crisis como los que acabamos de discutir, o situaciones donde no dispondría de ayuda o escapar pudiera resultar un tanto difícil: como estar en una multitud, permanecer en fila, estar solo fuera de casa, permanecer solo en casa, viajar en autobús, tren o automóvil?

Sí No

SI F1 = NO, RODEE CON UN CIRCULO NO EN F2.

F2 ¿Teme tanto estas situaciones que las evita, sufre en ellas o necesita estar acompañado para enfrentarlas?

Sí No

Agorafobia actual

¿CODIFICÓ NO EN F2 (AGORAFOBIA ACTUAL)
Y
CODIFICÓ SÍ EN E7 (TRASTORNO DE ANGUSTIA ACTUAL)

SÍ NO
TRASTORNO DE
ANGUSTIA sin
agorafobia ACTUAL

¿CODIFICÓ SÍ EN F2 (AGORAFOBIA ACTUAL)
Y
CODIFICÓ SÍ EN E7 (TRASTORNO DE ANGUSTIA ACTUAL)

SÍ NO
TRASTORNO DE
ANGUSTIA con
agorafobia ACTUAL

¿CODIFICÓ SÍ EN F2 (AGORAFOBIA ACTUAL)
Y
CODIFICÓ NO EN E5 (TRASTORNO DE ANGUSTIA
DE POR VIDA)

SÍ NO
AGORAFOBIA ACTUAL
sin historia de trastorno
de angustia

G. Fobia social (trastorno de ansiedad social)

(⇒SIGNIFICA: IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS, RODEA CON UN CÍRCULO NO EN CADA UNA Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

G1 ¿En el pasado mes, tuvo miedo o sintió vergüenza de que lo estén observando, de ser el centro de atención o temió una humillación? Incluyendo cosas como el hablar en público, comer en público o con otros, el escribir mientras alguien le mira o el estar en situaciones sociales?

Sí No⇒

G2 ¿Piensa usted que este miedo es excesivo o irracional?

Sí No⇒

G3 ¿Teme tanto a estas situaciones sociales que las evita, o sufre en ellas?

Sí No⇒

G4 ¿Este miedo interfiere con su trabajo normal o en el desempeño de sus actividades sociales o es la causa de intensa molestia?

<p>SÍ NO FOBIA SOCIAL (trstorno de ansiedadsocial) ACTUAL</p>

H Trastorno obsesivo-compulsivo

(⇒SIGNIFICA: IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS, MARCAR CON UN CÍRCULO NO Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

H1 ¿Este último mes, ha estado usted molesto con pensamientos recurrentes, impulsos o imágenes no deseadas, desagradables, inapropiadas, intrusas o angustiosas? (p. ej., la idea de estar sucio, contaminado o tener gérmenes, o miedo de contaminar a otros, o temor de hacerle daño a alguien sin querer, o temor que actuaría en función de algún impulso, o tiene temores o supersticiones de ser el responsable de que las cosas vayan mal, o se obsesiona con pensamientos, imágenes o impulsos sexuales; o acumula o colecciona sin control, o tiene obsesiones religiosas)

Sí No⇒H4

(NO INCLUIR PREOCUPACIONES EXCESIVAS POR PROBLEMAS DE LA VIDA COTIDIANA. NO INCLUIR OBSESIONES DIRECTAMENTE RELACIONADAS CON TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN, CONDUCTAS SEXUALES, PROBLEMAS PATOLÓGICOS RELACIONADOS CON EL JUEGO, ALCOHOL O ABUSO DE DROGAS, PORQUE EL PACIENTE PUDIERA DERIVAR PLACER DE LA ACTIVIDAD Y PUDIERA QUERER EVITARLA SIMPLEMENTE POR LAS CONSECUENCIAS NEGATIVAS)

H2 ¿Estos pensamientos volvían a su mente aun cuando trataba de ignorarlos o de librarse de ellos?

Sí No⇒H4

H3 ¿Cree usted que estos pensamientos son producto de su propia mente y que no le son impuestos desde el exterior?

Sí No

obsesiones

H4 ¿En el pasado mes, ha hecho usted algo repetidamente, sin ser capaz de evitarlo, como lavar o limpiar en exceso, contar y verificar las cosas una y otra vez o repetir, coleccionar, ordenar las cosas o realizar otros rituales supersticiosos?

Sí No

compulsiones

¿CODIFICÓ SÍ EN H3 O EN H4?

Sí No⇒

H5 ¿Reconoce usted que estas ideas obsesivas o actos compulsivos son irracionales, absurdos o excesivos?

Sí No⇒

H6 ¿Estas obsesiones o actos compulsivos interfieren de manera significativa con sus actividades cotidianas, con su trabajo, con sus relaciones sociales, o le ocupan más de una hora diaria?

<p>SÍ NO TRASTORNO OBSESIVO/COMPULSIVO ACTUAL</p>
--

I Estado de estrés postraumático (opcional)

(⇒ SIGNIFICA: IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS, MARCAR CON UN CÍRCULO NO Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

II ¿Ha vivido o ha sido testigo de un acontecimiento extremadamente traumático, en el cual otras personas han muerto y/u otras personas o usted mismo han estado amenazadas de muerte o en su integridad física?

EJEMPLOS DE ACONTECIMIENTOS TRAUMÁTICOS: ACCIDENTES GRAVES, ATRACO, VIOLACIÓN, ATENTADO TERRORISTA, SER TOMADO DE REHÉN, SECUESTRO, INCENDIO, DESCUBRIR UN CADÁVER, MUERTE SÚBITA DE ALGUIEN CERCANO A USTED, GUERRA O CATÁSTROFE NATURAL

Sí No⇒

I4 Durante el último mes:

a ¿Ha tenido usted dificultades para dormir?

Sí No

b ¿Ha estado particularmente irritable o le daban arranques de coraje?

Sí No

c ¿Ha tenido dificultad para concentrarse?

Sí No

d ¿Ha estado nervioso o constantemente en alerta?

Sí No⇒

e ¿Se ha sobresaltado fácilmente por cualquier cosa?

Sí No

¿CODIFICÓ SÍ EN 2 O MÁS RESPUESTAS DE I3?

Sí No⇒

I5 ¿En el transcurso de este mes, han interferido estos problemas en su trabajo, en sus actividades sociales o han sido causa de gran ansiedad?

<p>SÍ NO ESTADO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO ACTUAL</p>
--

J Abuso y dependencia de alcohol

(⇒SIGNIFICA:IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS,RODEAR CON UN CÍRCULO NO EN CADA UNA Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

J1 ¿En los últimos 12 meses, ha tomado 3 o más bebidas alcohólicas en un período de 3 horas en tres o más ocasiones?

Sí No⇒

J2 **En los últimos 12 meses:**

a ¿Necesitaba beber más para conseguir los mismos efectos que cuando usted comenzó a beber?

Sí No

b ¿Cuando reducía la cantidad de alcohol, temblaban sus manos, sudaba, o se sentía agitado? ¿Bebía para evitar estos síntomas o para evitar la resaca (p. ej., temblores, sudoraciones o agitación)? CODIFICAR SÍ, SI CONTESTÓ SÍ EN ALGUNA.

Sí No

c ¿Durante el tiempo en el que bebía alcohol, acababa bebiendo más de lo que en un principio había planeado?

Sí No

d ¿Ha tratado de reducir o dejar de beber alcohol pero ha fracasado?

Sí No

e ¿Los días en los que bebía, empleaba mucho tiempo en procurarse alcohol, en beber y en recuperarse de sus efectos?

Sí No

f ¿Pasó menos tiempo trabajando, disfrutando de sus pasatiempos, o estando con otros, debido a su consumo de alcohol?

Sí No

g ¿Continuó bebiendo a pesar de saber que esto le causaba problemas de salud, físicos o mentales?

Sí No

¿CODIFICÓ SÍ EN 3 O MÁS RESPUESTAS DE J2?

SÍ⇒ NO DEPENDENCIA AL ALCOHOL ACTUAL

J3 En los últimos 12 meses:

a ¿Ha estado usted varias veces intoxicado, embriagado, o con resaca en más de una ocasión, cuando tenía otras responsabilidades en la escuela, el trabajo o la casa? ¿Esto le ocasionó algún problema? CODIFIQUE SÍ SÓLO SI ESTO LE HA OCASIONADO PROBLEMAS.

Sí No

b ¿Ha estado intoxicado en alguna situación en la que corría un riesgo físico, por ejemplo conducir un automóvil, una motocicleta, una embarcación, utilizar una máquina, etc.)?

Sí No

c ¿Ha tenido problemas legales debido a su uso de alcohol, por ejemplo un arresto, perturbación del orden público?

Sí No

d ¿Ha continuado usted bebiendo a pesar de saber que esto le ocasionaba problemas con su familia u otras personas?

Sí No

¿CODIFICÓ SÍ EN 1 O MÁS RESPUESTAS DE J3?

SÍ	NO
ABUSO DE ALCOHOL ACTUAL	

K. Trastornos asociados al uso de sustancias psicoactivas no alcohólicas

(⇒ SIGNIFICA: IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS, RODEAR CON UN CÍRCULO NO EN CADA UNA Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

Ahora le voy a enseñar/leer una lista de sustancias ilícitas o medicinas.

K1 a ¿En los últimos 12 meses, tomó alguna de estas sustancias, en más de una ocasión, para sentirse mejor o para cambiar su estado de ánimo?

Sí **No⇒**

RODEE CON UN CÍRCULO TODAS LAS SUSTANCIAS QUE HAYA USADO:

Estimulantes: anfetaminas, speed, cristal, dexedrina, ritalina, píldoras adelgazantes. **Cocaína:** inhalada, intravenosa, crack, speedball.

Narcóticos: heroína, morfina, Dilaudid, opio, Demerol, metadona, codeína, Percodan, Darvon.

Alucinógenos: LSD (ácido), mescalina, peyote, PCP (polvo de ángel, peace pill), psilocybin, STP, hongos, éxtasis, MDA, MDMA.

Inhalantes: pegamento, éter, óxido nitroso (laughing gas), amyl o butyl nitrate (poppers).

Marihuana: hachís, THC, pasto, hierba, mota, reefer.

Tranquilizantes: Qualude, Seconal («reds»), Valium, Xanax, Librium, Ativan, Dalmane, Halción, barbitúricos, «Miltown», Tranquimazin, Lexatin, Orfidal.

Otras sustancias: esteroides, pastillas dietéticas o para dormir sin receta. ¿Cualquier otra sustancia?

ESPECIFIQUE LA/S SUSTANCIA/S MÁS USADA/S:

b. SI EXISTE USO CONCURRENTE O SUCESIVO DE VARIAS SUSTANCIAS O DROGAS, ESPECIFIQUE QUÉ DROGA/CLASE DE DROGA VA A SER EXPLORADA EN LA ENTREVISTA A CONTINUACIÓN:

SÓLO UNA DROGA/CLASE DE DROGA HA SIDO UTILIZADA.

SÓLO LA CLASE DE DROGA MÁS UTILIZADA ES EXPLORADA.

CADA DROGA ES EXAMINADA INDIVIDUALMENTE.

(FOTOCOPIAR K2 Y K3 SEGÚN SEA NECESARIO.)

K2 Considerando su uso de (NOMBRE DE LA DROGA/CLASE DE DROGAS SELECCIONADA), en los últimos 12 meses:

a ¿Ha notado que usted necesitaba utilizar una mayor cantidad de (NOMBRE DE LA DROGA/CLASE DE DROGA SELECCIONADA) para obtener los mismos efectos que cuando comenzó a usarla?

Sí No

b ¿Cuándo redujo la cantidad o dejó de utilizar (NOMBRE DE LA DROGA/CLASE DE DROGA SELECCIONADA) tuvo síntomas de abstinencia? (dolores, temblores, fiebre, debilidad, diarreas, náuseas, sudaciones, palpitaciones, dificultad para dormir, o se sentía agitado, ansioso, irritable o deprimido)? Utilizó alguna/s droga/s para evitar enfermarse (síntomas de abstinencia) o para sentirse mejor?

CODIFICAR SÍ, SI CONTESTÓ SÍ EN ALGUNA

Sí No

Otras sustancias: esteroides, pastillas dietéticas o para dormir sin receta. ¿Cualquier otra sustancia?

ESPECIFIQUE LA/S SUSTANCIA/S MÁS USADA/S:

b. SI EXISTE USO CONCURRENTES O SUCESIVO DE VARIAS SUSTANCIAS O DROGAS, ESPECIFIQUE QUÉ DROGA/CLASE DE DROGA VA A SER EXPLORADA EN LA ENTREVISTA A CONTINUACIÓN:

SÓLO UNA DROGA/CLASE DE DROGA HA SIDO UTILIZADA.

SÓLO LA CLASE DE DROGA MÁS UTILIZADA ES EXPLORADA.

CADA DROGA ES EXAMINADA INDIVIDUALMENTE.

(FOTOCOPIAR K2 Y K3 SEGÚN SEA NECESARIO.)

K2 Considerando su uso de (NOMBRE DE LA DROGA/CLASE DE DROGAS SELECCIONADA), en los últimos 12 meses:

a ¿Ha notado que usted necesitaba utilizar una mayor cantidad de (NOMBRE DE LA DROGA/CLASE DE DROGA SELECCIONADA) para obtener los mismos efectos que cuando comenzó a usarla?

Sí No

b ¿Cuándo redujo la cantidad o dejó de utilizar (NOMBRE DE LA DROGA/CLASE DE DROGA SELECCIONADA) tuvo síntomas de abstinencia? (dolores, temblores, fiebre, debilidad, diarreas, náuseas, sudaciones, palpitaciones, dificultad para dormir, o se sentía agitado, ansioso, irritable o deprimido)? Utilizó alguna/s droga/s para evitar enfermarse (síntomas de abstinencia) o para sentirse mejor?

CODIFICAR SÍ, SI CONTESTÓ SÍ EN ALGUNA

Sí No

Considerando su uso de (NOMBRE DE LA CLASE DE DROGA SELECCIONADA), en los últimos 12 meses:

K3 a ¿Ha estado intoxicado o con resaca a causa de (NOMBRE DE LA DROGA/CLASE DE DROGA SELECCIONADA), en más de una ocasión, cuando tenía otras responsabilidades en la escuela, en el trabajo o en el hogar? ¿Esto le ocasionó algún problema? (CODIFIQUE SÍ, SÓLO SI LE OCASIONÓ PROBLEMAS)

Sí No

b ¿Ha estado intoxicado con (NOMBRE DE LA DROGA/CLASE DE DROGA SELECCIONADA) en alguna situación en la que corriese un riesgo físico (p. ej., conducir un automóvil, una motocicleta, una embarcación, o utilizar una máquina, etc.)?

Sí No

c ¿Ha tenido algún problema legal debido a su uso de drogas, por ejemplo, un arresto o perturbación del orden público?

Sí No

d ¿Ha continuado usando (NOMBRE DE LA DROGA/CLASE DE DROGA SELECCIONADA) a pesar de saber que esto le causaba problemas con su familia u otras personas?

Sí No

¿CODIFICÓ SÍ EN 1 O MÁS RESPUESTAS DE K3? ESPECIFICAR LA/S DROGA/S:

<p style="text-align: center;">SÍ NO</p> <p style="text-align: center;">ABUSO DE SUSTANCIAS ACTUAL</p>
--

L. Trastornos psicóticos

(⇒SIGNIFICA:IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS,RODEAR CON UN CÍRCULO NO EN CADA UNA Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

PIDA UN EJEMPLO PARA CADA PREGUNTA CONTESTADA AFIRMATIVAMENTE. CODIFIQUE SÍ SOLAMENTE PARA AQUELLOS EJEMPLOS QUE MUESTRAN CLARAMENTE UNA DISTORSIÓN DEL PENSAMIENTO O DE LA PERCEPCIÓN O SI NO SON CULTURALMENTE APROPIADOS. ANTES DE CODIFICAR, INVESTIGUE SI LAS IDEAS DELIRANTES CALIFICAN COMO «EXTRAÑAS» O RARAS.

LAS IDEAS DELIRANTES SON «EXTRAÑAS» O RARAS SI: SON CLARAMENTE ABSURDAS, IMPROBABLES, INCOMPENSIBLES, Y NO PUEDEN DERIVARSE DE EXPERIENCIAS DE LA VIDA COTIDIANA.

LAS ALUCINACIONES SON «EXTRAÑAS» O RARAS SI: UNA VOZ HACE COMENTARIOS SOBRE LOS PENSAMIENTOS O LOS ACTOS DE LA PERSONA, O DOS O MÁS VOCES CONVERSAN ENTRE SÍ.

Ahora le voy a preguntar acerca de experiencias poco usuales que algunas personas pueden tener.

L1 a ¿Alguna vez ha tenido la impresión de que alguien le espiaba, o conspiraba contra usted, o que trataban de hacerle daño?

NOTA: PIDA EJEMPLOS PARA DESCARTAR UN VERDADERO ACECHO.

No Sí Sí extraños

b Si SÍ: ¿Actualmente cree usted esto?

No Sí Sí extraño ⇒L6

L2 a ¿Ha tenido usted la impresión de que alguien podía leer o escuchar sus pensamientos, o que usted podía leer o escuchar los pensamientos de otros?

No Sí Sí extraños

b Si SÍ: ¿Actualmente cree usted esto?

No Sí Sí extraño ⇒L6

L3 a ¿Alguna vez ha creído que alguien o que una fuerza externa haya metido pensamientos ajenos en su mente o le hicieron actuar de una manera no usual en usted? ¿Alguna vez ha tenido la impresión de que está poseído?

ENTREVISTADOR/A: PIDA EJEMPLOS Y DESCARTE CUALQUIERA QUE NO SEA PSICÓTICO.

No Sí Sí extraños

b Si SÍ: ¿Actualmente cree usted esto?

No Sí Sí extraño ⇒L6

L4 a ¿Alguna vez ha creído que le envían mensajes especiales a través de la radio, el televisor o el periódico, o que una persona que no conocía personalmente se interesaba particularmente por usted?

No Sí Sí extraños

b Si SÍ: ¿Actualmente cree usted esto?

No Sí Sí extraño ⇒L6

b Si SÍ: ¿Actualmente cree usted esto?

No Sí Sí extraño ⇒L6

L2 a ¿Ha tenido usted la impresión de que alguien podía leer o escuchar sus pensamientos, o que usted podía leer o escuchar los pensamientos de otros?

No Sí Sí extraños

b Si SÍ: ¿Actualmente cree usted esto?

No Sí Sí extraño ⇒L6

L3 a ¿Alguna vez ha creído que alguien o que una fuerza externa haya metido pensamientos ajenos en su mente o le hicieron actuar de una manera no usual en usted? Alguna vez ha tenido la impresión de que está poseído?

ENTREVISTADOR/A: PIDA EJEMPLOS Y DESCARTE CUALQUIERA QUE NO SEA PSICÓTICO.

No Sí Sí extraños

b Si SÍ: ¿Actualmente cree usted esto?

No Sí Sí extraño ⇒L6

L4 a ¿Alguna vez ha creído que le envían mensajes especiales a través de la radio, el televisor o el periódico, o que una persona que no conocía personalmente se interesaba particularmente por usted?

No Sí Sí extraños

b Si SÍ: ¿Actualmente cree usted esto?

No Sí Sí extraño ⇒L6

L5 a ¿Consideran sus familiares o amigos que algunas de sus creencias son extrañas o poco usuales?

ENTREVISTADOR/A: PIDA EJEMPLOS. CODIFIQUE SÍ SÓLO SI LOS EJEMPLOS SON CLARAMENTE IDEAS DELIRANTES NO EXPLORADAS EN LAS PREGUNTAS L1 A L4, POR EJEMPLO, DELIRIOS SOMÁTICOS, RELIGIOSOS O DE GRANDEZA, CELOS, CULPA, RUINA O DESTITUCIÓN, ETC.

No Sí Sí extraños

b Si SÍ: ¿Actualmente, consideran los demás sus ideas como extrañas?

No Sí Sí extraños

L6 a ¿Alguna vez ha escuchado cosas que otras personas no podían escuchar, como voces?

No Sí Sí extraños

LAS ALUCINACIONES SON CODIFICADAS COMO «EXTRAÑAS» SOLAMENTE SI EL PACIENTE CONTESTA SÍ A LO SIGUIENTE:

Si SÍ: ¿Escuchó una voz que comentaba acerca de sus pensamientos o sus actos, o escuchó dos o más voces conversando entre sí?

Sí

b Si SÍ: ¿Ha escuchado estas cosas en el pasado mes?

No SÍ SÍ extraño ⇒L8b

L7 a ¿Alguna vez, estando despierto, ha tenido visiones o ha visto cosas que otros no podían ver?

NO SÍ

L12 ¿CODIFICÓ SÍ EXTRAÑO EN 1 O MÁS PREGUNTAS «a»? o ¿CODIFICÓ SÍ (EN VEZ DE SÍ EXTRAÑO) EN 2 O MÁS PREGUNTAS «a»?
VERIFIQUE QUE LOS DOS SÍNTOMAS OCURRIERAN DURANTE EL MISMO PERÍODO DE TIEMPO o ¿CODIFICÓ SÍ EN L11?

SÍ NO
TRASTORNO PSICÓTICO DE POR VIDA

L13 a ¿CODIFICÓ SÍ EN 1 O MÁS PREGUNTAS DE L1b A L7b Y CODIFICÓ SÍ EN EPISODIO DEPRESIVO MAYOR (ACTUAL) o EPISODIO MANÍACO (ACTUAL O PASADO)?

NO⇒ SÍ

b SI CODIFICÓ SÍ EN L1EA:

Anteriormente me dijo que usted tuvo un período/s en el que se sintió (deprimido[a]/exaltado[a]/particularmente irritable). Estas creencias o experiencias que me acaba de describir (SÍNTOMAS CODIFICADOS SÍ DE L1b a L7b) ¿Se limitaban exclusivamente a los períodos en los que se sintió deprimido(a)/exaltado(a)/irritable?

SÍ NO
TRASTORNO DEL ESTADO DE ANIMO CON SINTOMAS PSICÓTICOS ACTUAL

M. Anorexia nerviosa

(⇒SIGNIFICA:IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS,RODEAR CON UN CÍRCULO NO EN CADA UNA Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

M1 a ¿Cuál es su estatura?

pies pulgadas

cm

b ¿En los últimos 3 meses, cuál ha sido su peso más bajo?

libras

kg

c ¿ES EL PESO DEL PACIENTE INFERIOR AL PESO MÍNIMO CORRESPONDIENTE A SU ESTATURA (VER TABLA A CONTINUACIÓN)?

Sí No⇒

En los últimos 3 meses:

M2 ¿A pesar de su bajo peso, evitaba engordar?

Sí No⇒

M3 ¿A pesar de estar bajo peso, temía ganar peso o ponerse gordo/a?

Sí No⇒

M4 a ¿Se consideraba gordo, o que una parte de su cuerpo era demasiado gorda?

Sí No

b ¿Influyó mucho su peso o su figura en la opinión que usted tenía de sí mismo?

Sí No

c ¿Pensaba usted que su bajo peso era normal o excesivo?

Sí No

M5 ¿CODIFICÓ SÍ EN UNA O MÁS RESPUESTAS DE M4?

Sí No⇒

M6 SÓLO PARA MUJERES: ¿En los últimos 3 meses, dejó de tener todos sus períodos menstruales, aunque debió tenerlos (cuando no estaba embarazada)?

Sí No⇒

PARA MUJERES: ¿CODIFICÓ SÍ EN M5 Y M6?

PARA HOMBRES: ¿CODIFICÓ SÍ EN M5?

SÍ NO ANOREXIA NERVIOSA ACTUAL

TABLA UMBRAL DE ESTATURA/PESO MÍNIMO (estatura sin zapatos; peso sin ropa)

Mujer estatura/peso

<i>cm</i>	144.8	147.3	149.9	152.4	154.9	157.5	160	162.6	165.1	167.6	170.2	172.7	175.3	177.8
<i>kg</i>	38	39	39	40	41	42	43	44	45	46	47	49	50	51

Hombre estatura/peso

<i>cm</i>	154.9	157.5	160.0	162.6	165.1	167.6	170.2	172.7	175.3	177.8	180.3	182.9	185.4	188
<i>kg</i>	47	48	49	50	51	51	52	53	54	55	56	57	58	59

Los umbrales de pesos anteriormente mencionados son calculados con un 15 % por debajo de la escala normal de la estatura y sexo del paciente como es requerido por el DSM-IV. Esta tabla refleja los pesos con un 15 % por debajo del límite inferior de la escala de distribución normal de la Metropolitan Life Insurance Table of Weights.

N. **Bulimia nerviosa**

(⇒ SIGNIFICA: IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS, RODEAR CON UN CÍRCULO NO EN CADA UNA Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

N1 ¿En los últimos 3 meses, se ha dado usted atracones, en los cuales comía grandes N cantidades de alimentos en un período de 2 horas?

Sí No⇒

N2 ¿En los últimos 3 meses, se ha dado usted al menos 2 atracones por semana?

Sí No⇒

N3 ¿Durante estos atracones, se siente descontrolado comiendo?

Sí No⇒

N4 ¿Hace usted algo para compensar o evitar ganar peso como consecuencia de estos atracones, como vomitar, ayunar, practicar ejercicio, tomar laxantes, enemas, diuréticos (pastillas de agua) u otros medicamentos?

Sí No⇒

N5 ¿Influye grandemente en la opinión que usted tiene de sí mismo su peso o la figura de su cuerpo?

Sí No⇒

N6 ¿CUMPLEN LOS SÍNTOMAS DEL PACIENTE CON LOS CRITERIOS DE ANOREXIA NO SÍ NERVIOSA?

Sí No⇒ Ir a N8

N7 ¿Ocurren estos atracones solamente cuando está por debajo de (____ libras/kg)?
(ENTREVISTADOR/A: ESCRIBA EN EL PARÉNTESIS EL PESO MÍNIMO DE

ESTE PACIENTE EN RELACIÓN A SU ESTATURA, BASADO EN LA TABLA DE ESTATURA/PESO QUE SE ENCUENTRA EN EL MÓDULO DE ANOREXIA NERVIOSA.)

Sí No

N8 ¿CODIFICÓ SÍ EN N5 O CODIFICÓ NO EN N7 O SALTÓ A N8?

SÍ NO BULIMIA NERVIOSA ACTUAL
--

¿CODIFICÓ SÍ EN N7?

SÍ NO ANOREXIA NERVIOSA TIPO COMPULSIVO/PURGATIV O ACTUAL
--

O. Trastorno de ansiedad generalizada

(⇒ SIGNIFICA: IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS, RODEAR CON UN CÍRCULO NO EN CADA UNA Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

O1 a ¿Se ha sentido excesivamente preocupado o ansioso debido a varias cosas durante los últimos 6 meses?

Sí No⇒

b ¿Se presentan estas preocupaciones casi todos los días?

Sí No⇒

CODIFICAR SÍ, SI LA ANSIEDAD DEL PACIENTE ES RESTRINGIDA EXCLUSIVAMENTE, O MEJOR EXPLICADA POR CUALQUIERA DE LOS TRASTORNOS PREVIAMENTE DISCUTIDOS.

O2 ¿Le resulta difícil controlar estas preocupaciones o interfieren para concentrarse en lo que hace?

Sí No⇒

O3 CODIFIQUE NO SI LOS SÍNTOMAS SE LIMITAN A RASGOS DE CUALQUIERA DE LOS TRASTORNOS PREVIAMENTE EXPLORADOS.

En los últimos 6 meses cuando estaba ansioso, casi todo el tiempo:

a ¿Se sentía inquieto, intranquilo o agitado?

Sí No

b ¿Se sentía tenso?

Sí No

c ¿Se sentía cansado, flojo o se agotaba fácilmente?

Sí No

d ¿Tenía dificultad para concentrarse, o notaba que la mente se le quedaba en blanco?

Sí No

e ¿Se sentía irritable?

Sí No

f ¿Tenía dificultad durmiendo (dificultad para quedarse dormido, se despertaba a media noche o demasiado temprano, o dormía en exceso)?

Sí No

¿CODIFICÓ SÍ EN 3 O MÁS RESPUESTAS DE O3?

<p style="text-align: center;">SÍ NO</p> <p style="text-align: center;">TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA ACTUAL</p>
--

P. Trastorno antisocial de la personalidad (opcional)

(⇒ SIGNIFICA: IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS Y RODEAR CON UN CÍRCULO NO)

P1 **Antes de cumplir los 15 años:**

a ¿Faltaba a la escuela o se escapaba y dormía fuera de casa con frecuencia?

Sí No

b ¿Mentía, hacía trampa, estafaba o robaba con frecuencia?

Sí No

c ¿Iniciaba peleas o incitaba a otros, los amenazaba o los intimidaba?

Sí No

d ¿Destruía cosas deliberadamente o empezaba fuegos?

Sí No

e ¿Maltrataba a los animales o a las personas deliberadamente?

Sí No

f ¿Forzó a alguien a tener relaciones sexuales con usted?

Sí No

¿CODIFICÓ SÍ EN 2 O MÁS RESPUESTAS DE P1?

Sí No⇒

NO CODIFIQUE SÍ, SI LA CONDUCTA ES SÓLO POR MOTIVOS POLÍTICOS O RELIGIOSOS.

P2 Después de cumplir los 15 años:

a ¿Se ha comportado repetidamente de una forma que otros considerarían irresponsable, como no pagar sus deudas, ser deliberadamente impulsivo o deliberadamente no trabajar para mantenerse?

Sí No

b ¿Ha hecho cosas que son ilegales incluso si no ha sido descubierto (p. ej., destruir la propiedad, robar artículos en las tiendas, hurtar, vender drogas o cometer algún tipo de delito)?

Sí No

c ¿Ha participado repetidamente en peleas físicas (incluyendo las peleas que tuviera con su cónyuge o con sus hijos)?

Sí No

d ¿Ha mentido o estafado a otros con el objetivo de conseguir dinero o por placer, o mintió para divertirse?

Sí No

e ¿Ha expuesto a otros a peligros sin que le importara?

Sí No

f ¿No ha sentido culpabilidad después de hacerle daño a otros, maltratarlos, mentirles o robarles, o después de dañar la propiedad de otros?

Sí No

¿CODIFICÓ SÍ EN 3 O MÁS RESPUESTAS DE P2?

SÍ NO

**TRASTORNO ANTISOCIAL
DE LA PERSONALIDAD DE
POR VIDA**

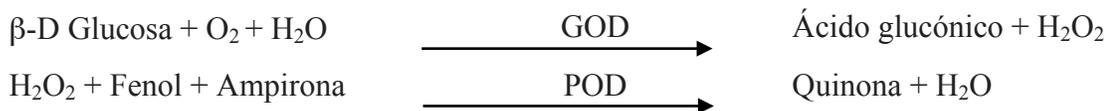
ESTO CONCLUYE LA ENTREVISTA

Anexo 4

Determinaciones Bioquímicas

Glucosa

Para su determinación, la glucosa es oxidada a ácido glucónico en presencia de la enzima glucosa oxidasa (GOD). El peróxido de hidrógeno (H₂O₂) producido en esta reacción, se detecta mediante un aceptor cromogénico de oxígeno, fenol-ampirona en presencia de peroxidasa (POD):

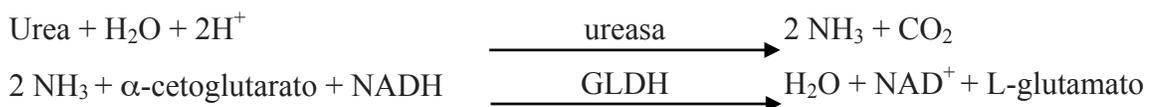


Condiciones del ensayo: 505nm longitud de onda, cubeta 1cm y temperatura 37°C

Valores de referencia: Suero o plasma 60-110mg/dL (3.33-6.10 mmol/L)

Urea

Es excretada del organismo por los riñones por lo que su determinación es importante para el diagnóstico de algunas enfermedades renales y metabólicas
Fundamento: Para su determinación la ureasa cataliza la hidrólisis de la urea presente en la muestra, en amoníaco (NH₃) y anhídrido carbónico (CO₂). El amoníaco formado se incorpora al α-cetoglutarato por acción del glutamato deshidrogenasa (GLDH) con oxidación paralela de NADH a NAD. La disminución de la concentración de NAD⁺ en el medio es proporcional a la concentración de la muestra a analizar



Condiciones del ensayo: 340nm longitud de onda, cubeta 1cm y temperatura 37°C
Valores de referencia: suero 15-45mg/dL, orina 20-35gr/24hrs

Creatinina

Se basa en la reacción de la creatinina con el picrato alcalino que produce un complejo rojizo descrito por Jaffé. El intervalo de tiempo elegido para las lecturas permite eliminar gran parte de las interferencias conocidas del método. La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de creatinina de la muestra a analizar

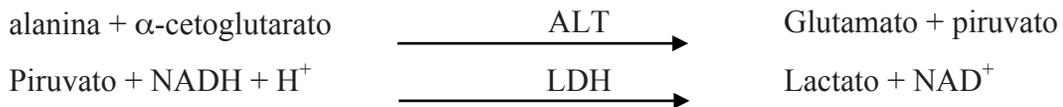
Condiciones del ensayo: 492nm longitud de onda, cubeta 1cm y temperatura 37°C

Valores de referencia: suero o plasma en hombres 0.7-1.4mg/dL y mujeres 0.6-1.1mg/dL

Alanina aminotransferasa (ALT)

La ALT es una enzima intracelular que se encuentra principalmente en el hígado, se encuentra elevado en enfermedades hepáticas

Fundamento: La ALT cataliza la transferencia reversible de un grupo amino de la alanina al α -cetoglutarato con formación de glutamato y piruvato. El piruvato producido es reducido a lactato en presencia de lactato deshidrogenasa (LDH) y NADH:

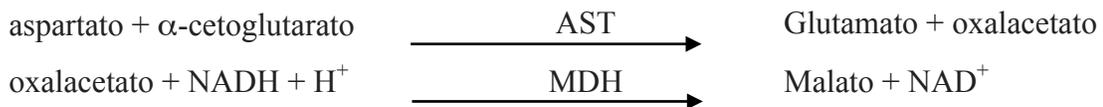


Condiciones del ensayo: 340nm longitud de onda, cubeta 1cm y temperatura 37°C

Valores de referencia: suero en hombres 40U/L y mujeres 32U/L

Aspartato aminotransferasa (AST)

Enzima intracelular que se encuentra en niveles altos en el músculo del corazón, las células del hígado y en menor cantidad en otros tejidos, un nivel elevado de AST no es específico de enfermedad hepática, por lo que se emplea con otras enzimas como ALT. Fundamento: La AST cataliza la transferencia reversible de un grupo amino del aspartato al α -cetoglutarato con formación de glutamato y oxalacetato. El oxalacetato producido es reducido a malato en presencia de malato deshidrogenasa (MDH) y NADH



Condiciones del ensayo: 340nm longitud de onda, cubeta 1cm y temperatura 37°C

Valores de referencia: suero en hombres 38UI/L y mujeres 31UI/L

Bilirrubinas

La bilirrubina es un compuesto de la degradación de la hemoglobina, es captada por el hígado para su conjugación y excreción en la bilis. La alteraciones hepatocelulares u obstrucciones en la vía biliar, pueden provocar hiperbilirrubinemia.

Fundamento: la bilirrubina reacciona específicamente con el ácido sulfanílico diazotado produciendo un pigmento rojo-violáceo (azobilirrubina) que se mide fotocolorimétricamente a 530 nm. La bilirrubina conjugada (directa) reacciona directamente con el diazorreactivo, mientras que la no conjugada requiere de la presencia de un desarrollados acuoso para que posibilite la reacción, por lo que se agrega benzoato de cafeína para que reaccione el total de la bilirrubina.

Condiciones del ensayo: 530nm longitud de onda en espectrofotómetro o 520-550 nm en fotocolorímetro con filtro verde , cubeta 1cm y temperatura ambiente (25°C)

Valores de referencia: suero en hombres 38UI/L y mujeres 31UI/L

Anexo 5

Técnica de extracción de DNA de Miller modificada

- 1.- En un tubo Falcon de 15 ml se mezclan 2ml de sangre total, 5ml de sacarosa tritón 2X y 3ml de agua estéril, mezclar por inversión.
- 2.- Incubar en hielo por 20 minutos, teniendo cuidado de mezclar cada tres minutos.
- 3.- Centrifugar a 2500 rpm durante 15 minutos a 4 °C.
- 4.- Decantar el sobrenadante y se limpia la boquilla con gasa estéril.
- 5.- Lavar el botón con 3 ml de sacarosa tritón 1X y mezclar hasta deshacer el pellet.
- 6.- Centrifugar a 2500 rpm por 15 minutos a 4 °C.
- 7.-Decantar el sobrenadante y limpiar la boquilla con gasas estériles, debe quedar un pellet de color rosa pálido, en caso de no ser así realizar un segundo lavado con sacarosa tritón 1X.
- 8.- Agregar 800 µl de buffer de lisis, 45 µl de SDS al 10% y 20 µl de proteinasa K.
- 9.- Incubar con agitación suave toda la noche a 37 °C a baño María.
- 10.- Agregar NaCl saturado 480 µl y agitar vigorosamente.
- 11.- Centrifugar a 3000 rpm durante 20 minutos a 4 °C.
- 12.- Incubar en hielo durante 20 minutos.
- 13.- Transferir el sobrenadante a otro tubo Falcon de 15 ml.
- 14.- Agregar 3 ml de etanol al 100% frio y mezclar por inversión.
- 15.- Sacar el DNA con una pipeta sellada.
- 16.- Lavar el DNA en 200µl etanol al 70%.
- 17.- Dejar secar.
- 18.- Depositar el DNA en 200µl de agua grado biología molecular a 37 °C.
- 19.- Cuantificar el DNA con espectrofotometria y verificar su integridad mediante el uso de gel de agarosa al 1.5% con electroforesis.
- 20.- Almacenar a -2 °C.

Anexo 6

Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR)

La técnica de amplificación de DNA mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) consiste en amplificar in vitro un fragmento específico de DNA, para lo cual es necesario conocer al menos parcialmente la secuencia del mismo.

La reacción consta de tres pasos:

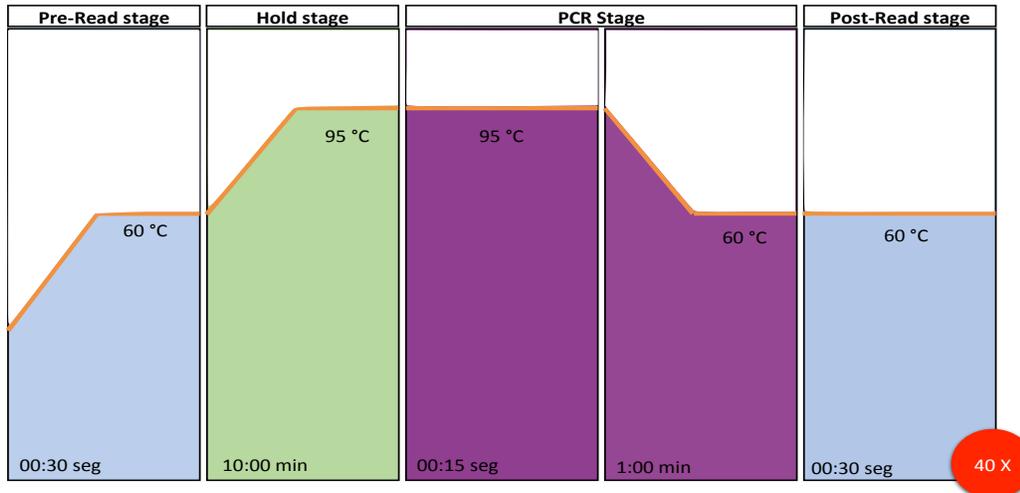
- 1.- Desnaturalización: Se consigue elevando la temperatura en el tubo de reacción hasta 94 °C, durante un minuto.
- 2.- Alineamiento: Se desciende la temperatura entre 40 °C y 60 °C, la duración de este paso oscilan entre ½ minuto y dos minutos.
- 3.- Extensión: Se vuelve a aumentar la temperatura hasta los 72 °C y se deja actuar la Taq polimerasa durante 1 o 2 minutos.

Estos tres pasos constituyen un ciclo, el cual se repite de 30 a 40 veces en un termociclador y permite obtener como resultado de la amplificación millones de copias del fragmento de interés. En la RT-PCR los procesos de amplificación y detección se realiza de manera simultánea, mediante la detección de fluorescencia se puede medir la cantidad de DNA sintetizado en cada ciclo, ya que la cantidad de fluorescencia emitido es directamente proporcional a la cantidad de DNA formado. Los termocicladores para realizar la RT-PCR incorporan un lector de fluorescencia, entre los sistemas empleados de detección se encuentran sondas marcadas con dos tipos de fluorocromos, uno funciona como donador y el otro como aceptor. El proceso se basa en la transferencia de energía fluorescente mediante resonancia (FRET) entre las dos moléculas. Las más empleadas son las sondas de hidrólisis, también llamadas Taq man, las cuales son secuencias de oligonucleótidos marcados con un fluorocromo donador en el extremo 5' que emite fluorescencia al ser excitado y un aceptor en el extremo 3' que absorbe la fluorescencia liberada por el donador cuando se encuentran próximas y la sonda esta intacta. Durante la amplificación del DNA diana la sonda se hibrida con su cadena complementaria, la DNA polimerasa de *Thermus aquaticus*, con actividad

5' exonucleasa, hidroliza el extremo 5' de la sonda y produce la liberación del fluorocromo donador

Anexo 7

Programa del termociclador para la PCR



Programa empleado en el termociclador QuantStudio 5 Real -Time PCR System de Applied Biosystems: 60°C por 30 seg, 95 °C por 10 min y posteriormente 40 ciclos de desnaturalización 95°C por 15seg y alineación 60°C por 1min.

Reactivos de la reacción de PCR

Reactivo	Concentración	Volumen/muestra
Master Mix	2X	10 µL
Agua	-	8.5 µL
Sonda Taqman	40X	0.5 µL
DNA	20ng/µL	1 µL
Volumen final		20 µL

Polimorfismos estudiados

Gen	SNP	Ubicación	Secuencia	Alelo de Riesgo	Alelo Ancestral
TPH2	rs7305115	Chr 12	ATGGCTCAGATCCCCTCTACACCCC[A/G]	A	G
			GAACCGTGAGTACCTACATTAAAGC	VIC	FAM
5HTC2C	rs2428707	Chr X	TAGCTGATACACACTGTTTTAGAAC[C/T]	C	T
			ATAGCTTTACTCAAATAATTTTAT	VIC	FAM

Anexo 6

Preparación de reactivos

Buffer de lisis nuclear

Reactivos: 1.21 g de Tris base, 23.4g de NaCl y 0.75g de Na₂EDTA.

Preparación: Pesar los reactivos en la balanza de precisión, colocarlos en un matraz de aforo y aforar a 500 ml con agua destilada, esterilizar a 110 °C durante 15 minutos. Se almacena a temperatura ambiente.

Cloruro de sodio saturado

Reactivos: 350g de NaCl

Preparación: Se disuelven los 350g de NaCl en un litro de agua destilada, hasta lograr que se solubilice. Se almacena a temperatura ambiente.

6.3 Sacarosa- Triton 2X

Reactivos: 219g de sacarosa, 2.03 MgCl₂, 2.42g de Tris base y 10 ml de tritón 100X.

Preparación: Los reactivos solidos se agregan en un vaso de precipitado, se agrega 400 ml de agua estéril y se agita en placa magnética hasta disolverse, cuidando de no generar espuma. Se traslada a un matraz de aforado, se agregan los 10 ml de tritón 100X, se continua agitando y finalmente se afora a 1000 ml con agua estéril. Para finalizar se filtra y almacena en frasco estéril en refrigeración.

Gel de agarosa al 1.5%

Reactivos: 0.75g de agarosa, 50 ml de buffer TBE 1X y 5µl gel green (colorante).

Preparación: Tanto la agarosa como el buffer TBE 1X se colocan en un matraz Erlenmeyer, colocar en el horno de microondas hasta que se disuelva la agarosa, cuidando de que no entre en ebullición, aproximadamente 60 segundos. Dejar que la mezcla alcance un temperatura tolerable al tacto, agregar el gel green, mezclar bien y vaciarlo a la placa antes de que inicie el proceso de gelificación, cuidar que no se formen burbujas de aire.

Buffer TBE 5X

27g de Tris base, 13.75g de ácido bórico, 10mL de EDTA 0.5M pH 8.0

Preparación: Aforar con agua destilada a 500 mL y filtrar. Almacenar a temperatura ambiente.

Buffer de carga para DNA

25mg de azul de bromofenol al 0.25%, 25 mg de cianol-xileno al 0.25% y 1.5g de ficoll 400 al 15%.

Preparación: Disolver en 10 mL de agua