



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE QUÍMICA
ESPECIALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**Frecuencia de las variantes genéticas de los
genes TPH-2, HTR2C y BDNF en pacientes
Maya-mestizos y su asociación con depresión
mayor y riesgo suicida**

TESINA
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
**ESPECIALISTA EN BIOQUÍMICA
CLÍNICA**

PRESENTA
WILDO JESUS BATUN MARRUFO

DIRECTORA DE TESINA
DRA. BARBARA ITZEL PEÑA ESPINOZA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Miembros del Jurado

Dra. Virginia Díaz Jiménez (Instituto Nacional de Pediatría)

Dra. Verónica Viñuela Berni (Instituto de Neurobiología-UNAM)

Dra. Marta Menjivar Iraheta (Facultad de Química-UNAM)

M en C. María Guadalupe Ortiz López (Hospital Juárez de México)

M en C Julio Cesar Martínez (Centro Médico Nacional SXXI)

Agradecimientos

A la Dra. Barbara Itzel Peña Espinoza por creer en mí, su paciencia, su ayuda y su valiosa guía en la realización de este trabajo. Le agradezco todas las enseñanzas.

Al Laboratorio de Genómica de la Diabetes del Parque Científico de Yucatán por proporcionarme los reactivos, materiales e instrumentos para la realización de este trabajo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por abrirme sus puertas para lograr este grado académico.

Dedicatoria

Quiero dedicar este trabajo:

A mi amado hermano Esteban Evaristo Batun Marrufo, que se adelantó de esta vida, por él despertó en mí la curiosidad de conocer acerca de la ciencia, un abrazo y todo el cariño donde quiera que se encuentre.

A mi madre Estela Marrufo, sin ella no hubiera logrado cosas que me suceden el día de hoy, por educarme y siempre darme todo lo que estuvo a su alcance y por su gran sacrificio, nunca olvidaré eso madre mía.

A mis hermanitas María Jose Batun y Carolina Batun, siempre han estado en las buenas y en las malas, apoyándome en todo momento. Les agradezco todo el amor que siempre me han brindado, gracias familia.

A mi mejor amigo Carlos Prats, por escucharme y darme palabras reconfortantes cuando más lo necesité.

A mi amigo y confidente Rodolfo Salazar, gracias por contribuir en mis estudios de posgrado y compartirme de su experiencia y sabiduría para lidiar con los problemas del día a día.

Resumen

La depresión mayor (DM) es una enfermedad psiquiátrica que se presenta en comorbilidad con los padecimientos neurológicos, modificando su pronóstico y sobrevida. Es un factor de riesgo conocido para suicidio, donde Yucatán ocupa uno de los primeros lugares a nivel Nacional. Estudios en la población mexicana han relacionado la variante rs7305115 (TPH-2) con suicidio. Este trabajo identificará si las variantes rs7305115 (TPH-2), rs6265 (BDNF) y rs2428707 (5HTC2C) están asociadas con depresión mayor como antesala del suicidio en la población adulta de Yucatán. Estudio descriptivo, comparativo y transversal, en 501 adultos de Yucatán. El diagnóstico de depresión mayor y riesgo suicida fue con los módulos A y C del MINI. Se contó con la autorización del Comité de Ética del HRAEPY y con el consentimiento informado firmado por los participantes. Se realizó la genotipificación con sondas TaqMan®. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 21, se empleó estadística inferencial y comparativa considerando $P < 0.05$ como significativo. Se incluyeron 501 participantes, 70% del sexo femenino. Se encontró una alta frecuencia de riesgo suicida (23.3%): 14.8% riesgo leve, 2.5% moderado y 6% grave. Además, alta frecuencia de depresión mayor (37%). La variante rs2428707 (5HTC2C) se asoció a depresión mayor OR IC95% 2.59 (1.63, 4.1) $P = 0.0001$. Este es el primer trabajo donde se encuentra asociada esta variante genética a depresión mayor. La frecuencia de depresión mayor y riesgo suicida en la población de Yucatán es mayor a lo reportado en la población general de nuestro país y a lo reportado en la literatura internacional, evidenciando la necesidad de programas dirigidos enfocados a un diagnóstico y tratamiento temprano, ayudando de esta manera a prevenir desenlaces fatales. Además, los resultados sugieren que existen variantes genéticas en la población yucateca que

confieren mayor susceptibilidad para el desarrollo de depresión mayor. Es necesario hacer más estudios que ayuden a revelar el fondo genético de la depresión en esta población.

Agradecimiento. PAPIIT IA201822

Índice

| | |
|-------------------------------------|----|
| 1. Introducción..... | 9 |
| 1.1 Antecedentes | 9 |
| 1.2 Planteamiento del problema..... | 21 |
| 2. Hipótesis..... | 22 |
| 3. Objetivo General | 23 |
| 4. Objetivos específicos..... | 23 |
| 5. Metodología..... | 24 |
| 6. Resultados | 29 |
| 7. Discusiones | 35 |
| 8. Conclusiones..... | 38 |
| 9. Referencias bibliográficas | 39 |
| 10. Anexos | 45 |

Índice de abreviaturas

5-HT. 5-Hidroxitriptamina

BDNF. Brain-Derived Neurotrophic Factor (Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro).

CIE-10. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Edición.

DM. Depresión Mayor

DSM-V. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales Quinta Edición).

ENBIARE. Encuesta Nacional de Bienestar Autorreportado.

ENEP. Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica.

HRAEPY. Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán.

MINI. Mini-International Neuropsychiatric Interview.

TPH2. Isoforma 2 de la enzima triptófano hidroxilasa.

1. Introducción

1.1 Antecedentes

La depresión mayor es una enfermedad psiquiátrica heterogénea que afecta a uno de cada cinco individuos a lo largo de su vida y es considerada un problema de salud pública ya que es una de las causas principales de incapacidad y de ausentismo laboral, provocando grandes pérdidas económicas. Tan sólo en 2010 hubo pérdidas por 113 mil millones de euros asociados a trastornos mentales, de los cuales el 60% se destinó a costos de atención y tratamiento, y el 40% restante se consideró como pérdida. Además, la depresión mayor se considera un factor de riesgo para el suicidio (1, 2, 3).

En el mundo se estima que aproximadamente 350 millones de personas tienen depresión y 8 millones del total de muertes registradas se deben a trastornos mentales, incluida la depresión (4). En México el 5.3% de la población padece de depresión, es decir, aproximadamente 3.6 millones de personas han tenido alguna vez en su vida depresión (5).

En México los resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica del año 2005 –ENEP–, reporta que 8.8% de la población adulta mexicana ha presentado, por lo menos, un cuadro depresivo en algún momento de su vida y el 4.8% lo presentó en el transcurso del año previo a la encuesta, lo que da como resultado una elevada utilización de los servicios de salud y un descenso de la productividad laboral (6).

Los factores de riesgo más importantes para la aparición de episodio depresivo mayor en el adulto son: el sexo, la edad, el nivel socioeconómico y el estado civil, encontrándose

mayor en mujeres y en personas de 18 a 65 años y más bajas en personas casadas y con alto nivel socioeconómico (7). De acuerdo con la Encuesta Nacional de Bienestar Autorreportado 2021 (ENBIARE) la proporción de la población adulta mayor de 18 años que presentó síntomas de depresión es de 15.4% en hombres y en mujeres este porcentaje es mayor siendo 19.5% de la población entrevistada (8). Los factores de riesgo en mujeres son diversos, siendo los más relevantes los relacionados a los cambios fisiológicos ocurridos durante la pubertad, la respuesta al estrés y la hiperactividad del sistema límbico (9).

El episodio depresivo mayor es causado por una compleja interacción de factores genéticos y adquiridos, los factores genéticos implicados tienen una heredabilidad de hasta un 37% e incrementan el riesgo de desarrollar la enfermedad dos o tres veces más cuando existen familiares de primer grado afectados (10). La fisiopatología del episodio depresivo mayor involucra diferentes mecanismos que convergen ocasionando alteraciones emocionales y problemas somáticos. Inicialmente se suponía que el mecanismo responsable era el desequilibrio de las monoaminas (principalmente la noradrenalina y la serotonina) en las áreas de sinapsis neuronales; sin embargo, la falta de respuesta al tratamiento a corto plazo y la ineficacia de este, ya que menos del 50% de todos los casos responden adecuadamente, desestimó este mecanismo como el único responsable de la enfermedad (11). Actualmente se ha demostrado la importancia de otros neurotransmisores como desencadenantes de la enfermedad, tal es el caso del glutamato cuya disfunción involucra daño a la plasticidad neuronal, y la hiperactivación del sistema colinérgico que provoca disminución en la actividad del sistema noradrenérgico (8, 9). El

sistema inmune afecta al sistema nervioso central a través de la producción de citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, y TGF- β). Las citocinas proinflamatorias ejercen su efecto depresivo al incrementar la activación del factor liberador de corticotropinas (CRF), acción que causa la hiperactividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), con aumento en los niveles de glucocorticoides. Los glucocorticoides poseen receptores en las células serotoninérgicas que incrementan la recaptura de la serotonina (5-HT) y alteran la función de este sistema, el aumento del cortisol y de los mediadores inmunoinflamatorios disminuye la disponibilidad de triptófano en el cerebro. La homeostasis en la concentración del triptófano se mantiene a través de la vía oxidativa en la que se degrada a varios compuestos neuroactivos en una cascada enzimática conocida como quinurenina (KYN). La vía de la quinurenina del metabolismo del triptófano tiene un papel importante en la mediación de los efectos conductuales de la inflamación. La inhibición de la enzima limitante de la velocidad, la indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), previene el desarrollo de muchos de estos comportamientos preclínicos inducidos por la inflamación. Sin embargo, la desregulación en el equilibrio con incremento de la IDO es una característica patogénica importante de la depresión inducida por inflamación. (10, 11).

Olvera y colaboradores encontraron en un grupo de 1,768 individuos mexicoamericanos de la frontera Estados Unidos - México que la prevalencia de depresión fue del 30% y se evidenció que existe una relación con la obesidad, sexo y nivel de estudios (12).

Yucatán ocupa los primeros lugares a nivel nacional en suicidio; cerca del 5% de las mujeres y el 2% de los hombres presentaron un cuadro depresivo, es importante señalar

que la prevalencia estimada es de 7.3 casos por cada 100 mil habitantes, sin distinción de edad, sexo y/o nivel socioeconómico. La población de la Península de Yucatán, maya-mestizo, tiene una estructura genética distinta al resto de la población mexicana. Según Moreno-Estrada el Maya-mestizo es aquel individuo mexicano que tenga viviendo en el Estado de Yucatán más de tres generaciones, debido a que, en Yucatán, la población está conformada principalmente de Amerindios (50%), Euroasiáticos (45%) y africanos (5%). La población Amerindia se debe principalmente a la etnia Maya, que ha tenido un bajo flujo de deriva génica, por lo que es un grupo poblacional con un componente genético único. (13, 14)

La depresión mayor es considerada una enfermedad multifactorial, participan factores psicosociales, genéticos y bioquímicos. La susceptibilidad genética ha sido poco estudiada en esta patología, los estudios se han centrado en el estrés y otros procesos patológicos como la inflamación que condicionan la aparición de la enfermedad (14,15,16).

La presencia de variantes genéticas puede afectar la respuesta que tienen los receptores a neurotransmisores u otras sustancias biológicamente activas lo que ocasiona un desbalance químico en el cerebro, llevando a una depresión constante y que aumente el riesgo a suicidio (14,17).

Las causas precisas y los mecanismos involucrados en la etiopatogénesis de la depresión mayor no están del todo claros porque existe una baja consistencia y reproducibilidad en los datos encontrados en estudios que asocian la parte genética con la depresión mayor, esto se debe a que las principales variantes genéticas encontradas representan un elevado riesgo solo en presencia de factores de estrés. La depresión mayor puede

aparecer espontáneamente, pero a menudo su aparición es seguida de una experiencia emocional traumática o como síntoma debido a una enfermedad primaria como esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, hipotiroidismo o Enfermedad de Cushing por mencionar algunas (18,19).

Existe evidencia que la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), norepinefrina y dopamina, neurotransmisores aminérgicos, 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. En el sistema nervioso central la principal fuente de serotonina son los núcleos de rafe, desde donde las neuronas envían 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 nigra y en el área del tegmento ventral, se proyecta desde la sustancia nigra hacia el caudado y desde el tegmento ventral al núcleo accumbens. 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. Se ha puesto de manifiesto la importancia del papel que desempeña la serotonina, a través de estudios postmortem, farmacológicos, de depleción de triptófano y de imagen, validando en todos ellos el desequilibrio en la 5-HT. Los estudios de imagen funcionales mediante tomografía por emisión de positrones con 2-fluorodesoxi-D-glucosa como radioligando, han mostrado que la depresión se asocia con

hipometabolismo del lóbulo frontal y se acompaña por hipermetabolismo de ciertas regiones límbicas. Además de que han revelado las alteraciones funcionales entre los pacientes que responden al tratamiento antidepresivo y los que son refractarios, en particular estos últimos muestran anormalidades adicionales en las conexiones que conectan el tálamo anterior con la corteza del cíngulo subgenual, la corteza orbitofrontal y el hipocampo. Demostrando que mediante estimulación profunda se reduce la sobreactividad de la corteza del cíngulo subgenual en pacientes con depresión refractaria al tratamiento con antidepresivos, dando como resultado el alivio de los síntomas depresivos (20).

Diversos estudios sugieren que polimorfismos en el receptor 2C de la serotonina (HTR2C) contribuyen a riesgo suicida; este gen se encuentra en el cromosoma X en la región 24 (Xq24) y consta de 5 intrones y 6 exones abarcando, por lo menos, 230 kb, el polimorfismo rs2428707 consta de un cambio A/G. En población mexicana se ha evaluado la asociación de depresión mayor y riesgo suicida con el polimorfismo rs2428707 del gen HTR2C y se encontró que existe un riesgo incrementado en la conducta suicida en mujeres, sin embargo, hasta este estudio no había más evidencia del papel de esta variante genética en el desarrollo de depresión mayor y/o riesgo suicida (21,22).

Otro gen que ha sido asociado a trastornos mentales como la depresión es el que codifica para el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF), este se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11 (11p14.1). Este factor pertenece a la superfamilia de neurotrofinas, el cual tiene un papel relevante en la proliferación, maduración y mantenimiento de las funciones neuronales. La interacción que existe entre el receptor de

tropomiosina relacionado a la quinasa B (TrkB) con el receptor de neurotrofinas p75 (p75NTR) conduce a una cascada de señalización para la sobrevivencia neuronal, axonal y el crecimiento dendrítico, también se ha asociado a la formación de estructuras sinápticas sus conexiones y la liberación de neurotransmisores, también participa en la neuroplasticidad, es decir, el aprendizaje, la memoria y las emociones. Se ha identificado el polimorfismo rs6265 para este gen, el cual consiste una mutación en el nucleótido 196 (G/A) en el codon 66 del dominio (V66M)(23). La frecuencia de este polimorfismo varía de acuerdo con el origen étnico, en diversos estudios en población del sureste asiático se ha asociado el polimorfismo rs6265 con un riesgo incrementado de suicidio (23,24,25).

Por último, la enzima triptófano hidroxilasa (TPH), involucrada en la síntesis de serotonina (5HT), presenta dos isoformas, TPH1 y TPH2, y es esta última en la que se ha visto una asociación a riesgo suicida en población mexicana; el gen que codifica para TPH2 se localiza en el brazo largo del cromosoma 12 (12q21.1), cuenta con 11 exones y un total de 93.5 kb. Uno de los polimorfismos que se asocia al riesgo suicida en este gen es el rs7305115, consta de un cambio en la base 1077 de A>T en el exón 7. En un estudio previo realizado por López-Narváez y colaboradores se encontró, en individuos de Comacalco, Tabasco, que el polimorfismo rs7305115 del gen TPH2 está asociado a comportamiento suicida (ideación, intento y suicidio consumado), por lo que, este polimorfismo representa un factor de riesgo genético para suicidio (28).

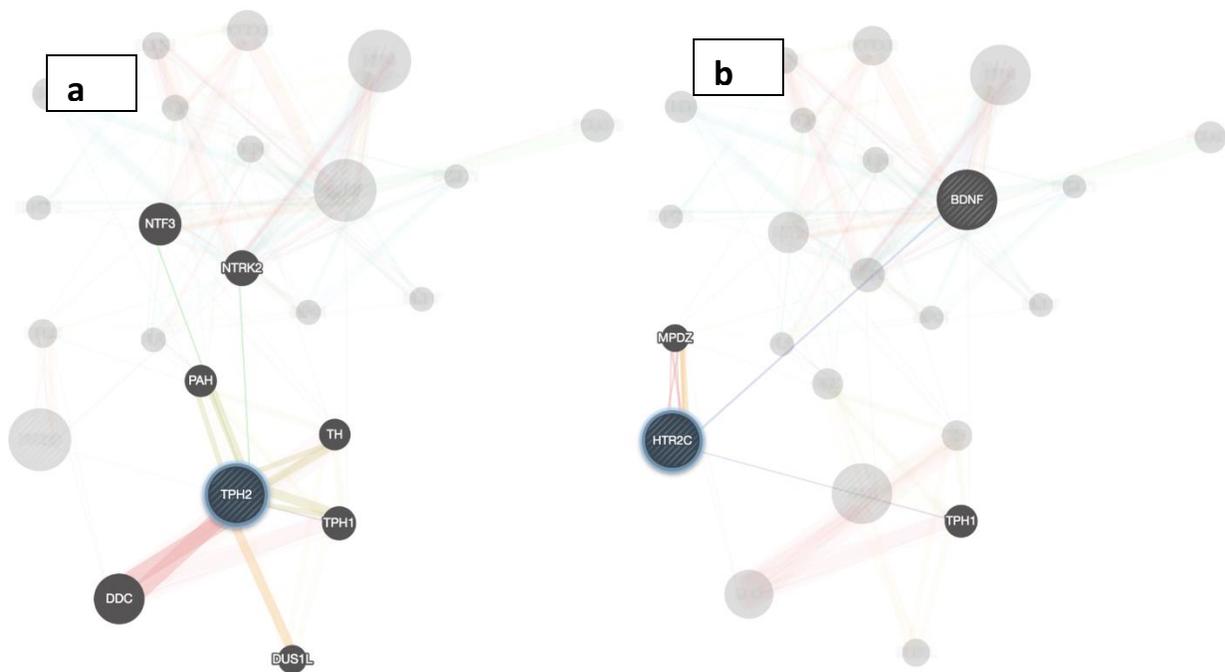


Figura 1. Relación entre genes relacionados a depresión. a) Se muestra que no hay relación entre el gen TPH2 con HTR2C y BDNF. b) Existe una relación entre los genes BDNF y HTR2C (<https://genemania.org/>).

Diagnóstico de depresión mayor

El episodio depresivo mayor es una enfermedad caracterizada por la alteración en el estado de ánimo, cuyas manifestaciones fundamentales son la anhedonia y el ánimo depresivo, suelen coexistir con otros signos y síntomas como lo son: el insomnio o la hipersomnía, la agitación o el retardo psicomotor, el aumento o pérdida del apetito, el aumento o pérdida de peso, el déficit cognitivo, la disminución en la concentración, el déficit de atención y la ideación suicida; es necesario que los síntomas se presenten la mayor parte del tiempo durante al menos dos semanas, y que no sean atribuibles a otras causas orgánicas ni al abuso de sustancias (27).

Los criterios diagnósticos más reconocidos corresponden a los enunciados en el DSM V y el CIE 10 los cuales se mencionan a continuación:

Criterios diagnósticos CIE 10

- A. Duración, al menos dos semanas
 - No es atribuible a abuso de sustancias psicoactivas o trastorno mental orgánico
- B. Presencia de al menos dos de los siguientes síntomas:
 - El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas.
 - Humor depresivo de un carácter claramente anormal para el sujeto presente durante la mayor parte del día y casi todos los días, que se modifica muy poco por circunstancias ambientales y que persiste durante al menos dos semanas.
 - Marcada pérdida de los intereses o de la capacidad de disfrutar de las actividades que anteriormente eran placenteras
 - Falta de vitalidad o aumento de la fatigabilidad
- C. Además, deben estar presentes uno o más de los síntomas de la siguiente lista para que la suma total sea al menos de 4
 - Pérdida de confianza y estimación de sí mismo y sentimientos de inferioridad
 - Reproches hacia sí mismo desproporcionados y sentimientos de culpa excesivos e inadecuada
 - Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio o cualquier conducta suicida
 - Quejas o disminución de la capacidad de concentrarse y de pensar acompañadas de falta de decisiones y vacilaciones
 - Cambios de actividad psicomotriz con agitación o inhibición
 - Alteraciones del sueño de cualquier tipo
 - Cambios del apetito (disminución o aumento) con la correspondiente modificación del peso.
- D. Puede haber o no síndrome somático.
 - Síndrome somático: comúnmente se considera que los síntomas somáticos tienen un significado clínico especial y en otras clasificaciones se les denomina melancólicos o endogenomorfos.

- Pérdida importante del interés o de la capacidad de disfrutar actividades que previamente eran placenteras
- Ausencia de reacciones emocionales ante acontecimientos que habitualmente provocan una respuesta.
- Despertarse por la mañana dos o más horas antes de la hora habitual
- Empeoramiento matutino del humor depresivo
- Presencia de enlentecimiento motor o agitación
- Pérdida marcada del apetito
- Pérdida de peso del al menos 5% en el último mes
- Notable disminución del interés sexual

Criterios diagnósticos de episodio depresivo mayor según DSM V

- A. Presencia de cinco (o más) de los síntomas siguientes síntomas durante un periodo mínimo de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo, al menos uno de los síntomas es estado de ánimo depresivo o pérdida de interés o placer.
1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas.
 2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días.
 3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso, disminución del apetito casi todos los días.
 4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días
 5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días
 6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días
 7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
 8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).

9. Pensamientos de muerte recurrentes (no solo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

La depresión mayor es una enfermedad heterogénea sin un biomarcador claro o estándar de oro para el diagnóstico; por el contrario, se diagnostica en función de los síntomas clínicos, y las escalas de calificación se utilizan para detectar y determinar la gravedad de la enfermedad (28). El inventario rápido de Beck constituye una de las herramientas más estudiadas y empleadas internacionalmente para valorar la sintomatología depresiva, dadas las cualidades psicométricas que ha mostrado (29). Es una de las escalas más populares para diagnosticar y evaluar la severidad de la depresión en adolescentes y adultos, siendo la quinta prueba más utilizada por los profesionales de la salud en su práctica diaria a nivel mundial y el test más utilizado en España (30). El inventario rápido de Beck; es un instrumento que consta de 21 ítems (afectivos, cognitivos, somáticos y volitivos). Ha sido diseñado para diagnosticar y evaluar la gravedad de sintomatología depresiva en adultos y adolescentes con una edad mínima de 13 años, cada ítem se valora de 0 a 3 puntos en función de la alternativa escogida, se encuentran ordenadas de mayor a menor y, tras sumar directamente la puntuación de cada ítem, se puede obtener un puntaje total denominado índice depresivo que varía de 0 a 63, los puntajes totales menores a 13 representan ausencia de la enfermedad depresiva, de 14-19 corresponden a episodio depresivo leve, 20-28 episodio depresivo moderado, y de 29-63 episodio depresivo grave. Un índice depresivo mayor a 14 puntos se considera como criterio de referencia a servicios de salud mental en la mayoría de los casos (29). El inventario rápido

de Beck ha demostrado confiabilidad y validez en la evaluación de los síntomas de la depresión, aplicándose de forma unidimensional en personas sanas y en individuos con múltiples patologías, manteniendo sus altos valores de sensibilidad y especificidad. Un índice depresivo igual o mayor que 14 obtiene índices de rendimiento diagnóstico excelentes para detectar personas con trastornos depresivos en la población general española (100% de sensibilidad y 99% de especificidad) (31). Cuenta con varias ventajas ya que no presenta variaciones al realizarse a personas de diferentes características como lo son el género, grado académico, raza y la etnia; ha sido traducido en diversos idiomas, incluyendo el español, conservando la confiabilidad y validez comparables en ambos idiomas en muestras clínicas y no clínicas. Existen otros criterios de diagnóstico menos reconocidos como The Research Diagnostic Criteria, los criterios de Feighner, el Índice de Diagnóstico de Newcastle, sin embargo, en México el más utilizado y validado es el cuestionario MINI. (32,33)

1.2 Planteamiento del problema

Hasta el momento no se ha estudiado en la población yucateca cuales son las condiciones genéticas que contribuyan a que exista una mayor prevalencia de depresión en los pacientes con una enfermedad crónica degenerativa. El poder determinar las variantes genéticas de riesgo en la vía serotoninérgica para depresión en la población diabética que acude a los servicios del Hospital regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán (HRAEPY) contribuirá a desarrollar estrategias de diagnóstico temprano e iniciar un tratamiento adecuado, por lo que se traducirá en menores costos de atención médica para nuestra institución. Además de mejorar la calidad de vida del paciente. Con la ventaja que se estaría brindando a nuestra población una medicina personalizada, lo que pondría al HRAEPY a la vanguardia y como institución líder en la región.

2. Hipótesis

Hipótesis de investigación: Los polimorfismos de los genes TPH-2, HTR2C y BDNF están asociados a depresión mayor y riesgo suicida en la población Maya.

Hipótesis nula: Los polimorfismos de los genes TPH-2, HTR2C y BDNF no están asociados a depresión mayor y riesgo suicida en la población Maya.

3. Objetivo General

Determinar la frecuencia y asociación de las variantes genéticas de los genes TPH-2, HTR2C y BDNF a depresión mayor y riesgo suicida en la población Maya.

4. Objetivos Específicos

- Determinar la frecuencia de las variantes genéticas rs7305115 del gen TPH-2, rs2428707 del gen HTR2C y rs6265 del gen BDNF en pacientes Mayas con depresión mayor.
- Determinar la asociación de las variantes genéticas rs7305115 del gen TPH-2, rs2428707 del gen HTR2C y rs6265 del gen BDNF en pacientes Mayas con depresión mayor.

5. Metodología

Se trata de un estudio prospectivo, transversal, analítico y observacional de casos y controles.

Tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra se consideró la fórmula para poblaciones finitas partiendo de la frecuencia de depresión mayor en la región.

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

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 con la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica (9.2%).

E = Error estándar 0.05

$$n = \frac{1370670 \cdot 1.96^2 \cdot 0.092 \cdot (1 - 0.092)}{(1370670 - 1) \cdot 0.05^2 + 1.96^2 \cdot 0.092 \cdot (1 - 0.092)} = 126$$

Siendo n = 126, se adicionan el 15% de las pérdidas, por lo cual n = 145.

Criterios de inclusión:

- Personas mayores de 18 años.
- Con diagnóstico de depresión mayor.
- Personas originarias de Yucatán, con al menos 3 generaciones.
- Personas que acepten participar en el estudio, mediante consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Personas que no acepten el interrogatorio de cuestiones sensibles al respecto de su personalidad.
- Personas que conozcan que su ascendencia es predominantemente no yucateca, más allá de 3 generaciones anteriores a ellas.
- Personas que no accedan a la toma de muestras sanguíneas.

Criterios de eliminación:

- Personas que durante alguna fase se retracten de su participación en el estudio.
- Personas que durante alguna fase decidan retirar su consentimiento informado para el uso de sus datos en el estudio.
- Personas que, durante el interrogatorio, presenten dificultades para el lenguaje o para la comprensión del castellano o las preguntas del cuestionario.
- Personas que, por algún motivo, no completen el cuestionario.

Se llevó a cabo el cribado de los pacientes que presentaron síntomas de depresión:

Primero se realizó una prueba de tamizaje (SCL-90); los pacientes que pudieran presentar depresión fueron evaluados con base en las escalas de Hamilton, Beck y Karnofsky, las cuales se aplicaron por personal clínico capacitado en el siguiente orden (los cuestionarios se aplicaron una sola vez a los pacientes):

Se aplicó la escala de Hamilton para depresión, que define una puntuación de 7 a 17 como depresión leve, 18 a 25 como depresión moderada. Se aplicó el cuestionario para enfermedades mentales y la escala de Beck para desesperanza y la escala de Karnofsky para conocer el estado funcional del paciente.(32)

Todas estas escalas de cribado fueron aplicadas para ver cuál de ellas presentó mayor asociación con el diagnóstico de depresión realizado por el personal médico especializado en salud mental.

Después de la aplicación de las encuestas de cribado, se citó al paciente para validar el diagnóstico por el médico especializado en salud mental y para la extracción de sangre periférica con ayuno de 12 h en los individuos diagnosticados con depresión mayor, este muestreo se llevó a cabo de 2019 a 2022. La muestra de sangre se separó en dos tubos, uno se empleó para la determinación a través del método colorimétrico enzimático estandarizado de hemoglobina, glucosa sérica, creatinina, urea, perfil de tiroides y el perfil hepático.

La otra muestra se empleó para la extracción de ADN, 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 y se verificó su integridad

mediante electroforesis en gel de agarosa, el ADN se empleó para la genotipificación de las variantes genéticas rs7305115, rs2428707 y rs6265 de los genes TPH-2, HTR2C y BDNF respectivamente, mediante la técnica de PCR en tiempo real con el uso de sondas Taqman.

Para la genotipificación de las variantes se realizaron diluciones de las muestras de ADN, con agua grado biología molecular, teniendo una concentración final de 20ng/50µL y se llevó a cabo en el equipo QS5 de la marca Applied Biosystem. Se utilizó la técnica de qPCR, es decir reacción en cadena de la polimerasa (por sus siglas en inglés quantitative Polymerase Chain Reaction). Esta técnica consiste en ciclos repetidos de temperaturas los cuales se describe a continuación:

Fase de desnaturalización. En esta fase se alcanza temperaturas entre 94-96 °C para romper los puentes de hidrógeno del ADN.

Fase de alineamiento. En esta fase los primers se unen a las cadenas molde de ADN en la región 3' y las temperaturas en que sucede están entre 45-60 °C.

Fase de extensión. En esta fase se sintetiza una nueva cadena de ADN por acción de la ADN polimerasa, la temperatura a la cual se realiza es 72 °C, porque esta es la temperatura donde la Taq polimerasa alcanza su mayor actividad.

En cada corrida de PCR se realizaron aproximadamente 31 ciclos.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el uso del software SPSS de IBM. Tomando como base a la presencia de depresión se estratificó a la población en dos grupos: casos y controles, se llevó a cabo la descripción de la población. Se calculó la frecuencia de

depresión mayor y riesgo suicida. La prueba de chi cuadrada fue empleada para comparar las variables categóricas. Se utilizó la prueba de Hardy-Weinberg para determinar si las frecuencias genotípicas estaban en equilibrio de ligamiento, las frecuencias alélicas de los polimorfismos estudiados se compararon entre casos y controles y con otras poblaciones (1000genomas) mediante una prueba de Chi², se realizó un análisis de regresión logística uni y multivariado para estudiar los efectos de los factores de riesgo, tomando la depresión mayor como variable dependiente se emplearon como variables fijas la edad, sexo y nivel socioeconómico. El nivel de confianza fue de 95% con 5% de error.

6. Resultados

Este trabajo cuenta con la aprobación del Comité de Ética e Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán (CIHRAEPY-2021-023).

Se estratificó el porcentaje de los pacientes con depresión y riesgo suicida antes y después de pandemia como se muestra en la Tabla 1. Como se observa en la Tabla 1, se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar la frecuencia de depresión y edad al comparar el muestreo precovid y postcovid.

Tabla 1. Porcentaje del muestreo entre los años 2019-2022.

| | Precovid (69%) | Postcovid (31%) | P |
|-----------------------|-----------------------|------------------------|----------|
| Sexo | | | |
| Femenino | 70.6% | 69.7% | 0.87 |
| Masculino | 29.2% | 30.3% | 0.87 |
| Depresión | 32.7% | 46.5% | 0.04 |
| Riesgo suicida | 24.6% | 21.9% | 0.62 |
| Edad (años) | 41 (33,48) | 46 (36,56) | 0.0001 |

Prueba de Chi1, $P < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo ($n=501$)

Con base a la mediana de edad del total de participantes, se estratificó a la población en 2 grupos de edad, con base en esa estratificación no se encontró diferencia en las frecuencias de depresión y riesgo suicida evaluadas (Tabla 2):

Tabla 2. Estratificación de la población por edad ($n=501$).

| | ≤ 41 años | > 41 años | P |
|-----------------------|------------------|---------------------|----------|
| Sexo | | | |
| Femenino | 69.3% | 72.3% | 0.64 |
| Masculino | 30.7% | 27.7% | 0.64 |
| Depresión | 28.7% | 37.2% | 0.22 |
| Riesgo suicida | 23.8% | 26.2% | 0.62 |
| Edad (años) | 34 (29,38) | 49 (44,57) | 0.001 |

Prueba de Chi1, $P < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo

En este trabajo se incluyeron 501 participantes mayores de 18 años. Las características demográficas de la población de estudio se muestran en la Figura 2, la mayoría de la

población estudiada practica la religión católica y está casada, por otra parte, el motivo de consulta ocupa proporciones similares entre la consulta y ser el cuidador.

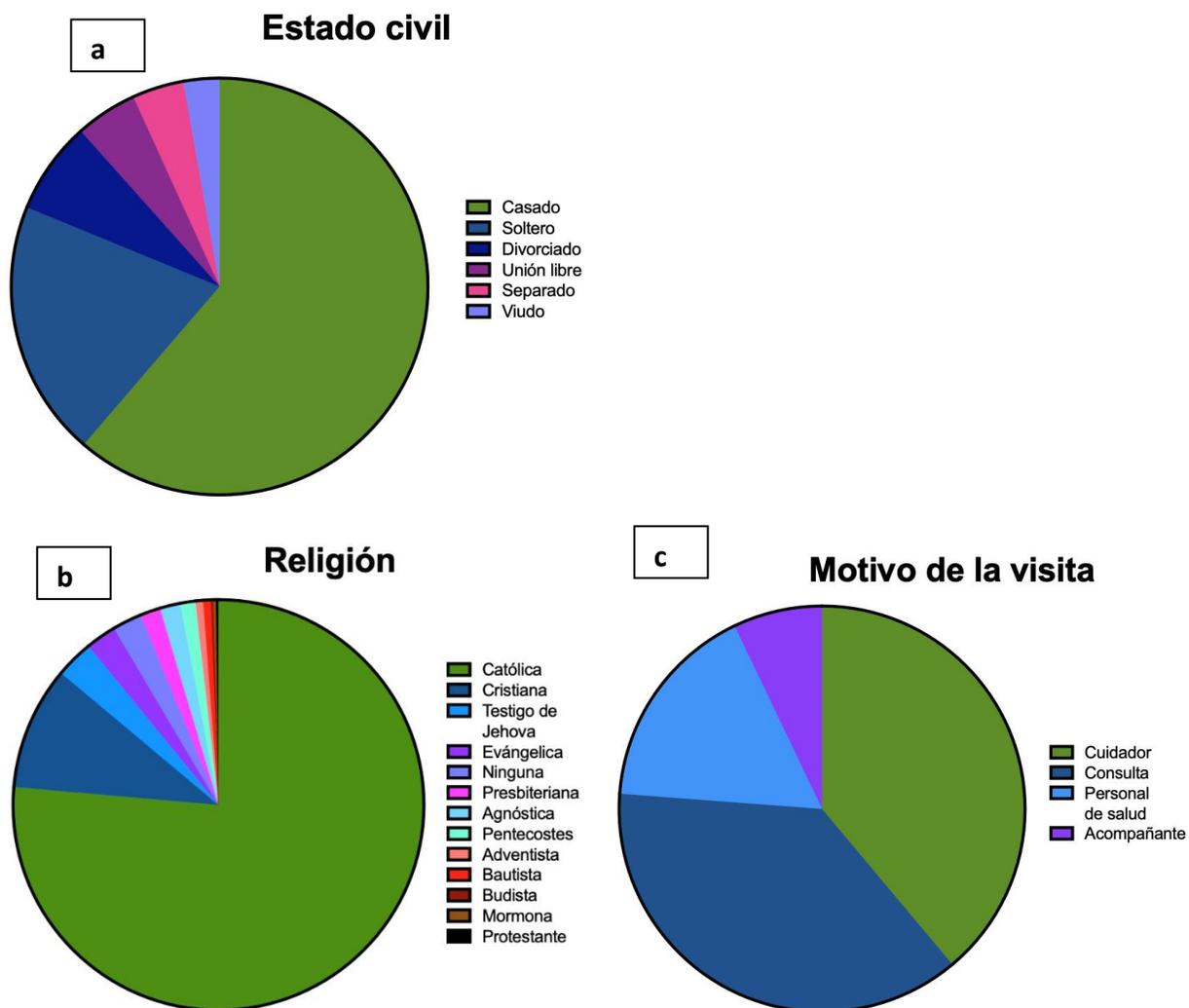


Figura 2. Características demográficas de la población estudiada. a) Distribución de la población según su estado civil, b) Distribución de la población según la religión que practican, c) Distribución de la población según el motivo de su visita a los servicios del HRAEPY.

En cuanto a las características bioquímicas y somatométricas de la población, se descartó la presencia de anemia, diabetes, hipertensión arterial y enfermedades hepáticas, los resultados se muestran en la Tabla.

Tabla 3. Características bioquímicas y somatométricas de la población (n=501).

| | |
|-------------------------------|------------------|
| Edad (años) | 41 (33,48) |
| Escolaridad (años) | 9 (5,12) |
| PAS (mmHg) | 120 (110,130) |
| PAD (mmHg) | 70 (70,80) |
| Cintura (cm) | 91 (83,100) |
| Hb (g/dL) | 13 (12,14) |
| Glucosa (mg/dL) | 86 (77,97) |
| Creatinina (mg/dL) | 0.64 (0.53,0.76) |
| Urea (mg/dL) | 21 (17,25) |
| ALT (UI) | 10 (8,16) |
| AST (UI) | 16 (12,21) |
| TSH (mUI/L) | 2.9 (2.0,4.9) |
| IMC (Kg/m²) | 29 (26,33) |
| ICA | 0.59 (0.53,0.62) |

Los resultados se expresan en mediana (cuartiles 1 y 3). PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; Hb, hemoglobina; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; TSH, hormona estimulante de la tiroides; IMC, índice de masa corporal; ICA, índice cintura-altura.

En la Figura 3 se establece los factores del estilo de vida que llevaba la población estudiada, entre los más frecuentes fue realizar actividad física al menos tres veces por semana con una duración al menos de 30 minutos, sin embargo el consumo de alcohol también fue un factor constante.

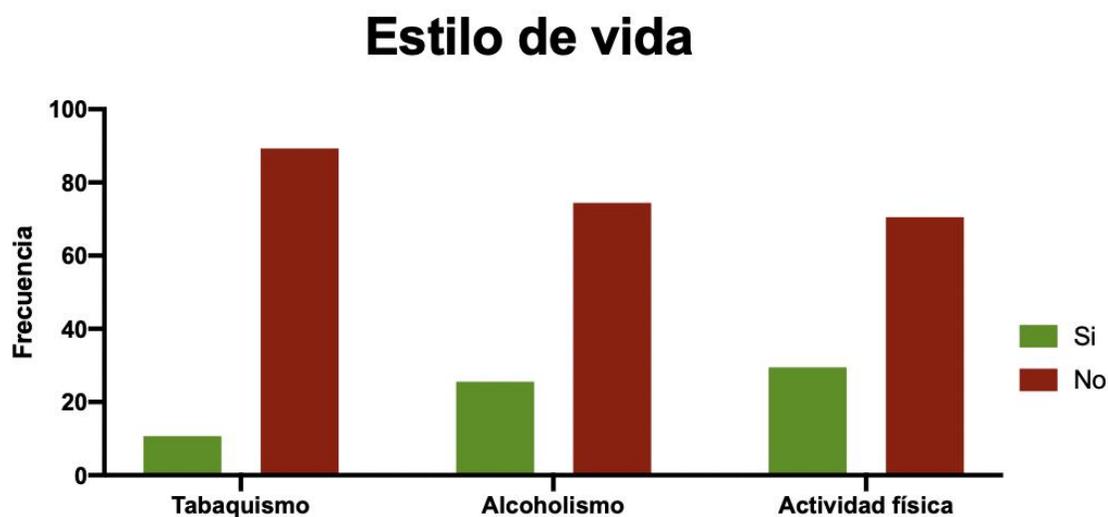


Figura 3. Estilo de vida de la población de estudio (n=501).

Este trabajo hubo una mayor participación de mujeres (70%). La frecuencia de depresión mayor y riesgo suicida en la población estudiada se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Frecuencia de depresión mayor y riesgo suicida.

| | Presente | Ausente |
|-----------------------|----------|---------|
| Depresión | 38.2% | 61.8% |
| Riesgo suicida | 18.2% | 81.8% |

Los resultados se muestran en porcentajes (n=501)

Se estratifico a la población con base al sexo, destacando la elevada frecuencia tanto de depresión como de riesgo suicida en las mujeres como se muestra en la Figura 4.

Frecuencia de depresión mayor y riesgo suicida por sexo

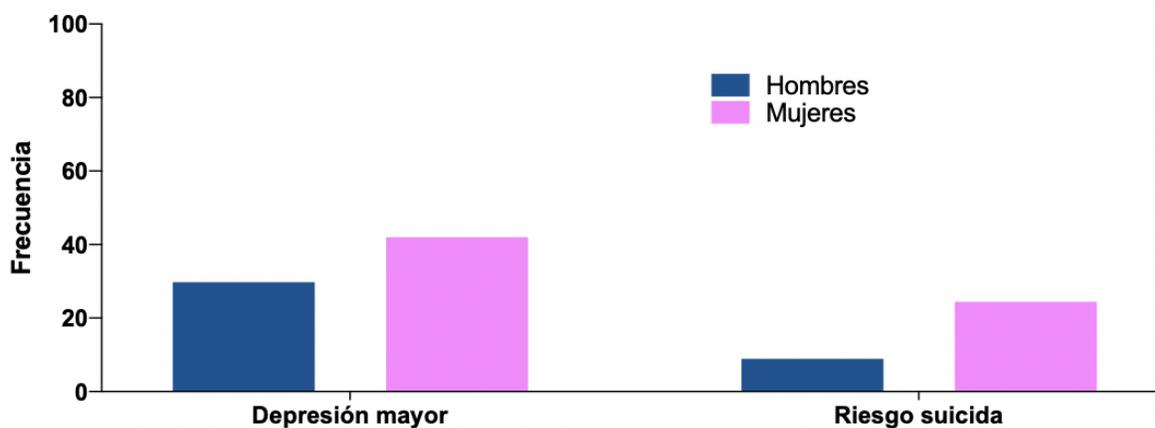


Figura 4. Frecuencia de depresión y riesgo suicida con respecto al sexo (n=501)

Análisis molecular

Se realizó la genotipificación de 501 muestras para las variantes rs7305115, rs2428707 y rs6265 de los genes TPH2, HTR2C y BDNF respectivamente. Se calculó el equilibrio de Hardy-Weinberg con las frecuencias genotípicas, pudiendo comprobar que las tres variantes seleccionadas estaban en equilibrio de ligamiento, posteriormente se procedió a comparar las frecuencias alélicas de la población Maya con otras poblaciones reportadas en el proyecto 1000genomas y GenomAd (Tabla 5). Se encontró una diferencia

significativa en la distribución de las frecuencias alélicas de la variante rs2428707(HTR2C) con respecto a la población africana y de la variante rs6265 (BDNF) contra la población asiática.

Tabla 5. Comparación de las frecuencias alélicas entre la población Maya y las poblaciones del proyecto 1000 Genomas y GenomeAd.

| SNP/Gen | | Frecuencias alélicas (%) | | | | |
|------------------|----------|--------------------------|-----------|---------|---------------------------|---------------------------|
| | | Maya | Americana | Europea | Africana | Asiática |
| rs7305115 | A | 0.62 | 0.51 | 0.58 | 0.6 | 0.55 |
| TPH2 | G | 0.38 | 0.49 | 0.42 | 0.4 | 0.45 |
| | P | | 0.11 | 0.56 | 0.77 | 0.31 |
| rs2428707 | C | 0.88 | 0.92 | 0.89 | 0.4 | 0.99 |
| HTR2C | T | 0.12 | 0.08 | 0.11 | 0.6 | 0.01 |
| | P | | 0.34 | 0.82 | 1x10^{-5*} | 0.65 |
| rs6265 | C | 0.84 | 0.85 | 0.8 | 0.9 | 0.51 |
| BDNF | T | 0.16 | 0.15 | 0.2 | 0.1 | 0.49 |
| | P | | 0.84 | 0.58 | 0.27 | 1x10^{-5*} |

En negritas se indica el alelo de riesgo identificado para depresión mayor y riesgo suicida.
*Chi² P<0.05 Maya vs Población 1000 Genomas.

El análisis de asociación se realizó bajo el modelo de herencia dominante, utilizando un modelo de regresión múltiple y considerando como variables fijas la edad, sexo y nivel socioeconómico para limitar el efecto de las mismas sobre las patologías evaluadas y tener una certeza estadística de la participación de estas variantes genéticas en el aumento de susceptibilidad al desarrollo de depresión y riesgo suicida, es interesante denotar que se encontró asociación con depresión mayor (Tabla 6).

Tabla 6. Asociación de las variantes genéticas con depresión mayor y riesgo suicida.

| SNP/Gen | Depresión Mayor | Riesgo Suicida |
|------------------|-------------------------|-----------------------|
| rs7305115 | 1.0 (0.71, 1.58) | 1.37 (0.76, 2.47) |
| TPH2 | P= 0.762* | P= 0.28* |
| rs2428707 | 2.59 (1.63, 4.1) | 0.62 (0.17, 2.21) |
| HTR2C | P= 0.0001* | P= 0.47* |
| rs6265 | 1.47 (0.79, 2.73) | 1.42 (0.69, 2.94) |
| BDNF | P= 0.220 | P= 0.334 |

* OR-(IC95%), regresión logística multinomial, variables fijas: edad, sexo y nivel socioeconómico, P<0.05.

7. Discusión

La frecuencia de depresión mayor en la población estudiada fue de 38.2% (Tabla 3) que es estadísticamente diferente a lo reportado por la Encuesta Nacional de Bienestar Autorreportado 2021 (ENBIARE) que sitúa a Yucatán en el décimo puesto con una frecuencia de depresión del 16.7%, superior a lo reportado en la última Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica, que señala una prevalencia de depresión de 5% para mujeres y del 2% en hombres del Estado de Yucatán. Por otro lado, es importante señalar que en ENBIARE 2021 los primeros dos puestos en frecuencia de depresión lo ocupan Guerrero y Tabasco con el primer y segundo puesto, sin embargo, la cifra es menor a lo encontrado en este trabajo (32). Es importante señalar que en las encuestas el mayor porcentaje de depresión corresponde a las mujeres, esto sugiere que el sexo es un factor de riesgo para desarrollar depresión mayor. Las estadísticas de depresión también sugieren una relación con la pobreza ya que estos estados están dentro de los primeros diez estados más pobres de México, esto de acuerdo con datos del CONEVAL (33).

Con respecto al riesgo suicida, la frecuencia en esta población de estudio fue de 18.2% (Tabla 3), esta frecuencia es estadísticamente superior a la tasa de suicidios reportada a nivel Nacional (6.2%) y a lo reportado para el estado de Yucatán (10.2%) por el INEGI en el 2021. La frecuencia de suicidio en Yucatán está por debajo de Chihuahua (14%) y Aguascalientes (11.1%) (34), evidenciando la elevada frecuencia encontrada en este trabajo, la cual es superior a lo reportado por las encuestas previas; en este estudio fueron los hombres los que tuvieron el mayor porcentaje de riesgo suicida, que coincide con lo reportado en la literatura, la cual explica que la letalidad de suicidio es mayor en los hombres que en las mujeres, aunque en ellas es más prevalente la depresión no llegan a consumar un acto de suicidio. Es importante indicar que, dentro de los estados con mayor frecuencia de suicidio, Yucatán es el único estado con la mayor tasa de pobreza con 49.5%, contrario a lo que ocurre en Chihuahua y Zacatecas, son lugares con una alta prevalencia de suicidio, pero con una tasa baja de pobreza, por lo que, se pudiera pensar que la pobreza no es un factor de riesgo clave en el desarrollo de suicidio (33). Es importante llevar a cabo estudios que aborden la conjunción de los factores psicosociales,

genéticos y bioquímicos con la finalidad de entender y conocer la etiopatología de esta enfermedad.

En la depresión mayor y el riesgo suicida están involucradas variantes genéticas que afectan las dos principales vías asociadas a estas patologías: serotoninérgica y adrenérgica. La vía serotoninérgica se ha relacionado con un riesgo aumentado para depresión mayor y conducta suicida. Sin embargo, los genes en estas vías presentan una gran cantidad de variantes genéticas, no todas estudiadas y que presentan controversias en los resultados encontrados en distintas poblaciones. En este trabajo al comparar la distribución de las frecuencias alélicas con respecto a otras poblaciones (Tabla 5) se encontró una diferencia significativa con la población africana para el polimorfismo rs2428707 del gen HTR2C ($P=0.00001$) y con la población asiática para el polimorfismo rs6265 para el gen BDNF ($P=0.00001$). En este trabajo las variantes genéticas seleccionadas juegan un papel primordial en la liberación de dopamina en el cerebro y en regular funciones como la cognición, la alimentación, la saciedad y el estado de ánimo. Estas variantes han sido asociadas a ansiedad, comportamiento compulsivo y suicidio.

En este trabajo se buscó la asociación de las variantes genéticas seleccionadas con depresión mayor y riesgo suicida, en el caso de la variante rs7305115 (TPH2) no se encontró asociación con depresión mayor y riesgo suicida en población Maya, este resultado difiere de lo reportado por Lopez-Narvaez y col. 2015, ellos realizaron el estudio en individuos de Comalcalco, Tabasco y encontraron una asociación de la variante rs7305115 (TPH2) con comportamiento suicida ($OR=1.39$, $95\%IC= 1.06-1.81$, $p=0.01$), sin embargo, es importante señalar que el intervalo de confianza es marginal y no señalan si emplearon covariables en este estudio que puedan modificar este intervalo y por ende la asociación (26), hasta el momento no hay otro trabajo en México que reporte a esta variante asociada a depresión o riesgo suicida.

La siguiente variante genética estudiada fue la rs6265 del gen BDNF, los resultados no revelaron asociación con depresión mayor ni riesgo suicida en la población Maya, esto difiere con lo reportado por Gonzalez-Castro y col, los cuales asocian esta variante genética con riesgo suicida en individuos de la Ciudad de México ($p = 0.02$) (35); además,

esta variante genética ha sido asociada con trastorno de ansiedad generalizada en un grupo de individuos de Comalcalco, Tabasco (36) en este trabajo no hubo más del 6% de participantes con ansiedad por lo cual no fue posible explorar si en esta población replicaba esta asociación, por otro lado, existen estudios en individuos coreanos que asocian esta variante genética con algunos desórdenes mentales secundarios a síndrome coronario agudo, en este trabajo no se tiene individuos con comorbilidades (Tabla 2) (37).

Otra variante seleccionada fue la rs2428707 del gen HTR2C la cuál presenta una asociación con depresión mayor, los resultados indican que los portadores de la variante tienen 4.1 veces más riesgo de presentar depresión que aquellos individuos homocigotos para el alelo silvestre (2.59, (1.63-4.1), $P=0.0001$) (Tabla 2), estos resultados son importantes debido a que es el primer trabajo en México y Yucatán en encontrar asociación con depresión mayor, los trabajos previos como el de Molina-Guzman y col. (2017) indicaban una asociación de esta variante con comportamiento suicida (intento de suicidio y suicidio) en individuos de Comalcalco, Tabasco y este es mayor en mujeres (22), este hallazgo es importante considerando que la depresión mayor es una antesala del riesgo suicida. El conocer que variantes genéticas y las vías en las que están involucradas, permitirá no solo conocer la susceptibilidad al riesgo a desarrollar depresión mayor y su consecuencia suicidio, sino que también ayudará a implementar un tratamiento oportuno y personalizado, que a corto, mediano y largo plazo disminuya la frecuencia de depresión mayor y riesgo al suicidio en la población adulta.

8. Conclusiones

- Este es el primer estudio en investigar el componente genético asociado al trastorno depresivo mayor en población Maya.
- Los resultados revelan una alta frecuencia de depresión mayor y riesgo suicida en la población Maya
- Se encontró asociación de la variante genética rs2428707 del gen HTR2C con depresión mayor en la población Maya. Esto confiere una mayor susceptibilidad a desarrollar depresión mayor.
- Existe una relación entre el trastorno depresivo mayor y la conducta suicida. La evaluación genómica será la base para realizar medicina preventiva y terapia personalizada.
- Este trabajo sienta las bases para realizar más estudios que analicen un mayor número de variantes genéticas propias de la población mexicana que permitan encontrar factores de riesgo genético para el desarrollo de depresión mayor y riesgo suicida.

9. Referencias bibliográficas

- 1.- Menard, C., Hodes, G.E., Russo, S.J. (2016). Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*, 321, 138–162.
- 2.- Russo, S.J., Nestler, E.J. (2013). The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat. Rev. Neurosci.*, 14, 609–625.
- 3.- Ismail, Z., Elbayoumi, H., Fischer, C.E., Hogan, D.B., Millikin, C.P., Schweizer, T., et al. (2017). Prevalence of Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Metaanalysis. *JAMA Psychiatry*, 74(1), 58-67. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27893026>
- 4.- Walker, E.R., McGee, R.E., Druss, B.G. (2015). Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 334-41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26131738>
- 5.- Lopez-Leon, S., Janssens, A.C., Gonzalez-Zuloeta Ladd, A.M., Del-Favero, J., Claes, S.J., Oostra, B.A., et al. (2008). Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 13(8), 772-85. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938638>
- 6.- Parker, G., Brotchie, H. (2010). Gender differences in depression. *Int Rev Psychiatry*, 22(5), 429-436. doi: 10.3109/09540261.2010.492391
- 7.- Kasper, S., Hamon, M. (2009). Beyond the monoaminergic hypothesis: agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action. *World J Biol Psychiatry*, 10(2), 117-26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Beyond+the+monoaminergic+hypothesis%3A+a+agomelatine%2C+a+new+antidepressant+with+an+innovative+mechanism+of+action>
- 8.- Sanacora, G., Treccani, G., Popoli, M. (2012). Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*, 62(1), 63-77.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Towards+a+glutamate+hypothesis+of+depression%3A+an+emerging+frontier+of+neuropsychopharmacology+for+mood+disorders>.

9.- Siegel, S., Sanacora, G. (2012). The roles of glutamate receptors across major neurological and psychiatric disorders. *Pharmacol Biochem Behav*, 100(4), 653-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22108650>

10.- Nomoto, H., Baba, H., Satomura, E., Maeshima, H., Takebayashi, N., Namekawa, Y., et al. (2015). Serum brain-derived neurotrophic factor levels and personality traits in patients with major depression. *BMC Psychiatry*, 15, 33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Serum+brain-derived+neurotrophic+factor+levels+and+personality+traits+in+patients+with+major+depression>.

11.- Parrott, J.M., Redus, L., Santana-Coelho, D., Morales, J., Gao, X., O'Connor, J.C. (2016). Neurotoxic kynurenine metabolism is increased in the dorsal hippocampus and drives distinct depressive behaviors during inflammation. *Transl Psychiatry*, 6(10), 918. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Neurotoxic+kynurenine+metabolism+is+increased+in+the+dorsal+hippocampus+and+drives+distinct+depressive+behaviors+during+inflammation>

12.- McKeever, A., Agius, M., Mohr, P. (2017). A Review of the Epidemiology of Major Depressive Disorder and of its consequences for Society and the individual. *Psychiatr Danub*, 29(3), 31-222. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28953767>.

13.- Olvera, R.L., Williamson, D.E., Fisher-Hoch, S.P., Vatcheva, K.P., McCormick, J.B. (2015). Depression, obesity, and metabolic syndrome: prevalence and risks of comorbidity in a population-based representative sample of Mexican Americans. *J Clin Psychiatry*, 76(10), 5-1300. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Depression%2C+obesity%2C+and+metabolic+syndrome%3A+prevalence+and+risks+of+comorbidity+in+a+populationbased+representative+sample+of+Mexican+Americans.+J+Clin+Psychiatry>.

- 14.- Pérez-Padilla, E.A., Cervantes-Ramírez, V.M., Hijuelos-García, N.A., Pineda-Cortés, J.C., Salgado-Burgos, J.C. (2017). Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor. *Rev Biomed*, 28, 89-115.
15. Moreno-Estrada, A., Gignoux, C.R., Fernandez-Lopez, J.C., et al. (2014). Human genetics. The genetics of Mexico recapitulates Native American sub- structure and affects biomedical traits. *Science*, 6189, 1280–1285. doi: 10.1126/science.1251688.
- 16.- Shadrina, M., Bondarenko, E.A., Slominsky, P.A. (2018). Genetics Factors in Major Depression Disease. *Front. Psychiatry*, 9, 334.
- 17.- Zaki, N.F.W., Spence, D.W., Ba Hammam, A.S., Pandi-Perumal, S.R., Cardinali, D.P., Brown, G.M. (2018). Chronobiological theories of mood disorder. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*, 268, 107–118.
- 18.- Postal, M., Appenzeller, S. (2015). The importance of cytokines and autoantibodies in depression. *Autoimmun. Rev.*, 14, 30–35.
- 19.- Felger, J.C., Lotrich, F.E. (2013). Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*, 246, 199–229.
- 20.- Villanueva, R. (2013). Neurobiology of major depressive disorder. *Neural Plast*, 873278.
- 21.- Filatova, E.V., Shadrina, M.I., Slominsky, P.A. (2021). Major Depression: One Brain, One Disease, One Set of Intertwined Processes. *Cells*, 10, 1283. <https://doi.org/10.3390/cells10061283>
- 22.- Hamon, M., & Blier, P. (2013). Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 45, 54-63.
- 23.- Brummett, B.H., Babyak, M.A., Kuhn, C.M., Siegler, I.C., Williams, R.B. (2014). A functional polymorphism in the HTR2C gene associated with stress responses: A validation study. *Biol Psychol*, 103, 317-321.

- 24.- Molina-Guzman, G., González-Castro, T.B., Hernández-Díaz, Y. (2017). Gender differences in the association between HTR2C gene variants and suicidal behavior in a Mexican population: a case control study. *Neuropsychiatr Dis Treat.*, 13, 559-566.
- 25.- Covaceuszach, S., Peche, L.Y., Konarev, P.V., Grdadolnik, J., Cattaneo, A., Lamba, D. (2022). Untangling the Conformational Plasticity of V66M Human proBDNF Polymorphism as a Modifier of Psychiatric Disorder Susceptibility. *Int. J. Mol. Sci.*, 23, 6596. <https://doi.org/10.3390/ijms23126596>
- 26.- Jeon, S.W., Kim, Y.K. (2016). Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness? *World J Psychiatry*, 6(3), 283-93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27679767>
- 27.- Haerian, B.S. (2013). BDNF rs6265 polymorphism and drug addiction: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics*, 14 (16), 2055-2065.
- 28.- López-Narváez, M.L., Tovilla-Zárate, C.A., González-Castro, T.B., et al. (2015). Association analysis of TPH-1 and TPH-2 genes with suicidal behavior in patients with attempted suicide in Mexican population. *Comprehensive psychiatry*, 61, 72-77.
- 29.- Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., et al. (2011). Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, 21(10), 718-79. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21924589>
- 30.- Beck, A.T. (1961). A systematic investigation of depression. *Compr Psychiatry*, 2, 70-163. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13866251>
- 31.- Lee, E.H., Lee, S.J., Hwang, S.T., Hong, S.H., Kim, J.H. (2017). Reliability and Validity of the Beck Depression Inventory-II among Korean Adolescents. *Psychiatry Investig*, 14(1), 30-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Reliability+and+Validity+of+the+Beck+Depression+Inventory-II+among+Korean+Adolescents.+Psychiatry+Investig>

32. Petterson, A., Modin, S., Wahlström, R., Winklerfert Hammarberg, S., Krakau, I. (2018). The Mini-International Neuropsychiatric Interview is useful and well accepted as part of the clinical assessment for depression and anxiety in primary care: a mixed-methods study. *BMC Family Practice*, 19, 19.
33. Freeling, P., Rao, B. M., Paykel, E.S., Sireling, L. I., Burton, R. H. (1985). Unrecognised depression in general practice. *British Medical Journal*, 290, 1880-1883.
- 34.- Lasa, L., Ayuso-Mateos, J.L., Vazquez-Barquero, J.L., Diez-Manrique, F.J., Dowrick, C.F. (2000). The use of the Beck Depression Inventory to screen for depression in the general population: a preliminary analysis. *J Affect Disord*, 57(1-3), 261-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+use+of+the+Beck+Depression+Inventory+to+screen+for+depression+in+the+general+population%3A+a+preliminary+analysis>
- 35.- Wiebe, J.S., Penley, J.A. (2005). A psychometric comparison of the Beck Depression Inventory-II in English and Spanish. *Psychol Assess*, 17(4), 5-481. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16393015>
- 36.- Comunicado de prensa No.772/21. Primera Encuesta Nacional de Bienestar Autorreportado ENBIARE. INEGI. 2021, consultado en <https://www.inegi.org.mx/programas/enbiare/2021/>
37. Hamilton, M. (1960). A Rating Scale for Depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat*, 23, 56.
- 38.- CONEVAL. Mapas y cifras de pobreza estatal 2020. Consultado en <https://www.coneval.org.mx/coordinacion/entidades/Paginas/inicioent.aspx>
- 39.- Comunicado de prensa No.520/21. Estadísticas a propósito del día mundial para la prevención del suicidio (10 de septiembre). Datos nacionales. 2021. Consultado en https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/Suicidios2021_Nal.pdf

40.- Gonzalez-Castro, T.B., Nicolini, H., Lanzagorta, N., Lopez-Narvaez, L., Genis, A., Pool-Garcia, S., Tovilla-Zarate, C.A. (2015). The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met genetic polymorphism in bipolar disorder: a case–control study, comorbidities, and meta-analysis of 16,786 subjects. *Bipolar Disord*, 17, 27–38.

41.- González-Castro, T.B., Pool-García, S., Tovilla-Zárata, C.A., Juárez-Rojo, I.E., López-Narváez, M.L., Fréсан, A., Genis-Mendoza, A.D., Pérez-Hernández, N., Nicolini, H. (2019). Association between BDNF Val66Met polymorphism and generalized anxiety disorder and clinical characteristics in a Mexican population: A case–control study. *Medicine*, 98, 11 (e14838).

42.- Choi, W., Kim, J.W., Kang, H.J., et al. (2022). Interaction effects of diabetes and brain-derived neurotrophic factor on suicidal ideation in patients with acute coronary syndrome. *Sci Rep*, 12, 6602.

10. Anexos

Anexo I: Escala de Desesperanza de Beck

| | | |
|---|---|---|
| 1. Espero el futuro con esperanza y entusiasmo | V | F |
| 2. Puedo darme por vencido, renunciar, ya que no puedo hacer mejor las cosas por mi mismo | V | F |
| 3. Cuando las cosas van mal me alivia saber que las cosas no pueden permanecer tiempo así | V | F |
| 4. No puedo imaginar cómo será mi vida dentro de 10 años | V | F |
| 5. Tengo bastante tiempo para llevar a cabo las cosas que quisiera poder hacer | V | F |
| 6. En el futuro, espero conseguir lo que me pueda interesar | V | F |
| 7. Mi futuro me parece oscuro | V | F |
| 8. Espero más cosas buenas de la vida que lo que la gente suele conseguir por término medio | V | F |
| 9. No logro hacer que las cosas cambien, y no existen razones para creer que pueda en el futuro | V | F |
| 10. Mis pasadas experiencias me han preparado bien para mi futuro | V | F |
| 11. Todo lo que puedo ver por delante de mí es más desagradable que agradable | V | F |
| 12. No espero conseguir lo que realmente deseo | V | F |
| 13. Cuando miro hacia el futuro, espero que seré más feliz de lo que soy ahora | V | F |
| 14. Las cosas no marchan como yo quisiera | V | F |
| 15. Tengo una gran confianza en el futuro | V | F |
| 16. Nunca consigo lo que deseo, por lo que es absurdo desear cualquier cosa | V | F |
| 17. Es muy improbable que pueda lograr una satisfacción real en el futuro | V | F |
| 18. El futuro me parece vago e incierto | V | F |
| 19. Espero más bien épocas buenas que malas | V | F |
| 20. No merece la pena que intente conseguir algo que desee, porque probablemente no lo lograré | V | F |

"FAMILIA" significa únicamente madre, padre, hermanos, hermanas (incluyendo medios hermanos) o niños biológicos (de sangre).
 NO contestar relativamente las preguntas. Responder cada una de las preguntas. Si la pregunta no aplica, marcar NO.

| A lo largo de tu vida | TU | | FAMILIA | | |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | SI | NO | SI | NO | NO LO SE |
| 1.- ¿alguna vez has tenido un tiempo que duró 3 días o más... cuando se sintió inusualmente alegre, irritable, enérgico, o hiperactivo? tanto que se sintió o actuó de una manera que era claramente diferente de su estado normal? | <input type="radio"/> |
| 2.- ¿alguna vez has tenido un tiempo que duró 3 días o más... cuando necesitaba dormir mucho menos de lo habitual (o no dormir en absoluto) sin sentirse cansado, o sentir aún más enérgico que de costumbre? | <input type="radio"/> |
| 3.- durante el mismo tiempo (ya sea 1 ó 2 días), ¿has hablado mucho más de lo habitual, adquieres muchas más actividades o tareas que de costumbre, o de hacer cosas que podría haber metido en problemas - algo que normalmente no harías? (por ejemplo: hiperactividad sexual, gastos desenfrenados, inversiones tontas, y otras conductas de riesgo o imprudentes. | <input type="radio"/> |
| 4.- ¿Alguna vez has sido diagnosticado con alguna enfermedad maniaco-depresiva (o desorden bipolar)? | <input type="radio"/> |
| 5.- ¿Has recibido medicación psiquiátrica o algún tratamiento psiquiátrico para algún problema descrito en las preguntas 1 a la 4? | <input type="radio"/> |
| 6.- ¿alguna vez has tenido un momento en que escuchas voces cuando no hay nadie presente, tienes visiones, o ves cosas que los demás no pueden ver? | <input type="radio"/> |
| 7.- ¿alguna vez has tenido creencias o ideas que otros no comparten o que más tarde descubres que no eran ciertas? (ejemplos: personas que tratan de hacerte daño, algo fuera de ti que tenga el control de sus pensamientos, piensas que tienes poderes únicos o extraordinarios, o crees que la televisión o la radio esta tratando de darte un mensaje especial.) | <input type="radio"/> |
| 8.- ¿alguna vez se ha quedado tu cuerpo en una posición en la que no te puedes mover, has actuado de manera que otras personas piensan que te comportas muy extraño o inapropiadamente, o has dicho cosas que no tienen ningún sentido para otras personas? | <input type="radio"/> |
| 9.- ¿alguna vez te han diagnosticado esquizofrenia? | <input type="radio"/> |
| 10.- ¿alguna vez has recibido medicación psiquiátrica o algún tratamiento psiquiátrico por algún problema descrito en las preguntas 6 a la 9? | <input type="radio"/> |
| 11.- ¿alguna vez te has sentido muy ansioso, temeroso o con pánico, y que los síntomas físicos se van desarrollando e intensificando a lo largo de 10 minutos? (por ejemplo: latidos acelerados del corazón, dolor de pecho, sensación de asfixia, náuseas, sudoración, desmayo, piensas que estas enloqueciendo o que vas a morir) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 11a.- Has tenido más de un ataque como este... y has tenido al menos un período una vez al mes o preocupaciones intensas de padecer otro ataque o de cambiar tus conductas por lo menos durante 1 mes a causa del ataque? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 12.- ¿A menudo tomas más de 4 bebidas en un día (para las mujeres) o más de 5 bebidas en un día (para hombres)? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 13.- ¿Ha estado bajo la influencia del alcohol 3 o más veces en situaciones en las que podrían haber causado un accidente o se han hecho daño? (por ejemplo: manejar alcoholizado, operar maquinaria, haciendo deportes, o usando un arma) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 14.- ¿Has tenido ganas de beber más de lo normal o bebes más seguido para calmar sus nervios? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 15.- ¿alguna vez has querido o has intentado dejar de beber, y te das cuenta que en realidad no puedes dejarlo? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 16.- ¿hay personas que han criticado tu forma de beber? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 17.- ¿alguna vez has tomado un trago en la mañana para calmar tus nervios o para librarte de una resaca? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |

"FAMILIA" significa únicamente madre, padre, hermanos, hermanas (incluyendo medios hermanos) o niños ilegítimos (de sangre).
 NO contestar más de una de las preguntas. Responder cada una de las preguntas. Si la pregunta no aplica, marcar **NO**.

| A lo largo de tu vida | TU | | FAMILIA | | |
|---|-----------------------|-----------------------|---------|----|----------|
| | SI | NO | SI | NO | NO LO SE |
| 18.- En toda tu vida has fumado más de 100 cigarrillos? Incluyendo pipas, cigarrillos y tabaco masticado. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 19.- ¿Alguna vez has tenido un periodo de un mes o más donde fumes cigarrillos diariamente? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 20.- ¿Por lo general fuma su primer cigarrillo dentro de la primera hora después de despertar? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 21.- ¿Has querido dejar de fumar o alguna vez has intentado dejar de fumar y te das cuenta que no puedes dejarlo? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 22.- ¿Te has sentido deprimido, agotado o triste la mayor parte del día, casi todos los días durante 2 semanas o más? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 23.- ¿Has tenido algún periodo de 2 semanas o más en lo que pierdas el interés a tus actividades normales? (Ejemplos: hacer tu trabajo, pasar tiempo con tu familia, disfrutar tus actividades de interés o hobbies, hacer ejercicio o caminar) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 24.- Durante el mismo periodo de tiempo de las preguntas 22 y 23, te has sentido con falta de valor, con mucha culpa, pasas el tiempo pensando en la muerte o en morir, o has tenido pensamientos de lastimarte o incluso quitarte la vida? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 25.- Durante el mismo periodo de tiempo de las preguntas 22 y 23, has tenido un cambio significativo en tu apetito, has experimentado pérdida o ganancia de peso, has tenido cambios en tu patrón normal de sueño o tienes problemas de concentración? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 26.- ¿Alguna vez has tenido pensamientos repetitivos o imágenes exageradas de tus preocupaciones normales que no puedes dejar de pensar en ellos, que te hacen sentir molestia o incomodidad que dura más de una hora o más en un día? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 27.- ¿Alguna vez has tenido que repetir algún comportamiento una y otra vez durante una hora o más al día? (Ejemplo: lavar tus manos, revisar las cerraduras de tu casa o contar cosas en tu cabeza) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 28.- ¿Alguna vez has fumado marihuana más de 21 veces al año? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 29.- ¿Alguna vez has usado drogas recreacionales o de prescripción más de 10 veces para sentirte bien o para sentirte drogado? (Ejemplos: Vicodin, Xanax, cocaína, heroína, crack, amfetaminas, inhalantes, halucinógenos, codeína, PCP, o metanfetaminas) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 30.- ¿Alguna vez has intentado dejar las drogas y te das cuenta que no puedes dejar de hacerlo? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 31.- ¿El consumo de drogas te causa problemas? (Ejemplo: problemas físicos, emocionales, interpersonales, de trabajo, escuela o legales?) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 32.- ¿Alguna vez has experimentado algún evento traumático en el que sientas que tu vida puede estar en peligro? (Ejemplo: accidente automovilístico, desastre natural (terremoto, huracán), abuso sexual, haber participado en una guerra o conflicto armado, ser amenazado con un arma blanca o incluso una pistola, haber observado una muerte violenta (asesinato o suicidio) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 32a. A veces las imágenes o recuerdos fuertes de los eventos traumáticos siguen regresando en flashback, como pensamientos o pesadillas repetidas que usted no puede quitar de encima. Te ha ocurrido alguna vez? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 32b. ¿Has hecho un esfuerzo especial para evitar pensar o hablar sobre lo que pasó, o tratas de mantenerte alejado de las cosas o de las personas que te recordaban esa terrible experiencia? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |
| 32c. Después de esta experiencia, has tenido problemas de sueño, dificultad para concentrarte, inusualmente te sientes irritado, con ataques de ira, excesivamente cauteloso o en guardia, nervioso o te sobresaltas fácilmente? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | |

WJ-03-26-2008

Correcto Incorrecto

Página 3 de 4

"FAMILIA" significa únicamente madre, padre, hermanos, hermanas (incluyendo medios hermanos) o ríftos biológicos (de sangre).
 NO contestar relativamente las preguntas. Responder cada una de las preguntas. Si la pregunta no aplica, marcar NO.

Página 3. Hoja de identificación del cuestionario de detección

| ¿Has sido diagnosticado alguna de estas enfermedades o desórdenes? | | SI | NO |
|--|---|-----------------------|-----------------------|
| Problemas de corazón (Ejemplos: infarto miocárdio, enfermedad de las arterias coronarias) | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Presión sanguínea alta (hipertensión) | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Hiperactividad de tiroides (hipertiroidismo) | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Hipoactividad de tiroides (hipotiroidismo) | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Problemas digestivos (gastrointestinales, enfermedad celíaca) | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Problemas de hígado (hepatitis, ictericia) | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Alta concentración de azúcar en sangre (diabetes mellitus) | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Baja concentración de azúcar en sangre (hipoglucemia) | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Colesterol alto (hipercolesterolemia) | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Problema de articulaciones (tendinitis, artritis, reumatismo) | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Déficit de atención - Desorden de hiperactividad | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Dificultades de aprendizaje | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Desórdenes autoinmunes (lupus eritematoso, miastenia gravis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide) | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Problemas de la vista (glaucoma) | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Cáncer | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| ¿Has sufrido lesiones serias en la cabeza? | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Si respondiste sí, ¿Cuántas veces? | ¿Cuánto tiempo estuviste inconsciente? | | |
| 1 <input type="radio"/> | menos de 60 minutos <input type="radio"/> | | |
| 2 <input type="radio"/> | de 1 a 24 horas <input type="radio"/> | | |
| 3 <input type="radio"/> | de 1 día a 1 semana <input type="radio"/> | | |
| 4 <input type="radio"/> | más de 1 semana <input type="radio"/> | | |
| 5 o más <input type="radio"/> | | | |
| Epilepsia, convulsiones | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Infección o inflamación del cerebro (encefalitis, meningitis) | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Accidente cardiovascular | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Migraña | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Otros desórdenes neurológicos (Parkinson, Huntington, parálisis de Bell) | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Algún otro problema de salud no mencionado | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Anexo III: Escala de Karnofsky

Escala 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.
- 0 Fallecido.

Anexo IV: Inventario Hamilton para depresión

TABLA I. ESCALA DE HAMILTON PARA LA EVALUACIÓN DE LA DEPRESIÓN

- | | |
|--|---|
| <p>1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)</p> <p>0. Ausente</p> <p>1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado</p> <p>2. Estas sensaciones las relatan espontáneamente</p> <p>3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir por la expresión facial, la postura, la voz y la tendencia al llanto</p> <p>4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea</p> <p>2. Sensación de culpabilidad</p> <p>0. Ausente</p> <p>1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente</p> <p>2. Tiene ideas de culpabilidad o medita sobre errores pasados o malas acciones</p> <p>3. Siente que la enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad</p> <p>4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras</p> <p>3. Suicidio</p> <p>0. Ausente</p> <p>1. Le parece que la vida no vale la pena ser vivida</p> <p>2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse</p> <p>3. Ideas de suicidio o amenazas</p> <p>4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio)</p> <p>4. Insomnio precoz</p> <p>0. No tiene dificultad</p> <p>1. Dificultad ocasional para dormir, por ejemplo le toma más de media hora el conciliar el sueño</p> <p>2. Dificultad para dormir cada noche</p> <p>5. Insomnio intermedio</p> <p>0. No hay dificultad</p> <p>1. El paciente se queja de estar desvelado e inquieto durante la noche</p> <p>2. Está despierto durante la noche (cualquier ocasión de levantarse de la cama se clasifica 2, excepto por motivos de evacuar)</p> <p>6. Insomnio tardío</p> <p>0. No hay dificultad</p> <p>1. Se despierta a primeras horas de la madrugada, pero se vuelve a dormir</p> <p>2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama</p> <p>7. Trabajo y actividades</p> <p>0. No hay dificultad</p> <p>1. Ideas y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad (trabajos, pasatiempos)</p> <p>2. Pérdida de interés en su actividad, disminución en la atención, indecisión y vacilación</p> <p>3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso de la productividad</p> <p>4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad. Sólo se compromete en las pequeñas tareas, o no puede realizar estas sin ayuda</p> <p>8. Inhibición psicomotora (lentitud del pensamiento y de la palabra, facultad de concentración disminuida; actividad motora</p> | <p>disminuida)</p> <p>0. Palabra y pensamiento normales</p> <p>1. Ligero retraso en el diálogo</p> <p>2. Evidente retraso en el diálogo</p> <p>3. Dificultad para expresarse</p> <p>4. Incapacidad para expresarse</p> <p>9. Agitación</p> <p>0. Ninguna</p> <p>1. "Juega" con sus manos, cabellos, dedos</p> <p>2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas o los labios, se tira de los cabellos</p> <p>10. Ansiedad psíquica</p> <p>0. No hay dificultad</p> <p>1. Tensión subjetiva e irritabilidad</p> <p>2. Preocupación por las pequeñas cosas</p> <p>3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o el habla</p> <p>4. Expresa sus temores sin que le pregunten</p> <p>11. Ansiedad somática. Signos físicos concomitantes de la ansiedad, tales como: gastrointestinales (boca seca, flatulencia, indigestión, diarrea, retortijones, eructos), cardiovasculares (palpitaciones, cefalea), respiratorios (hiperventilación, suspiros), aumento de frecuencia urinaria y sudoración</p> <p>0. Ausente</p> <p>1. Ligera</p> <p>2. Moderada</p> <p>3. Severa</p> <p>4. Incapacitante</p> <p>12. Síntomas somáticos gastrointestinales</p> <p>0. Ninguno</p> <p>1. Pérdida de apetito, pero come sin necesidad de estímulo. Sensación de pesadez de abdomen</p> <p>2. Dificultad de comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación para sus síntomas gastrointestinales</p> <p>13. Síntomas somáticos generales</p> <p>0. Ninguno</p> <p>1. Pesadez en extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgia. Cefalea. Algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad</p> <p>2. Cualquier síntoma bien definido</p> <p>14. Síntomas genitales, como pérdida de la libido o trastornos menstruales</p> <p>0. Ausente</p> <p>1. Débil</p> <p>2. Grave</p> <p>15. Hipocondría</p> <p>0. No la hay</p> <p>1. Preocupado de sí mismo (corporalmente)</p> <p>2. Preocupado por su salud</p> <p>3. Se lamenta constantemente. Solicita ayuda</p> <p>4. Ideas delirantes hipocondríacas</p> <p>16. Pérdida de peso (completar A o B)</p> <p>A. Según manifestaciones del paciente (primera valoración)</p> <p>0. No hay pérdida de peso</p> <p>1. Probable pérdida de peso asociado con la enfermedad actual</p> <p>2. Pérdida de peso definida (según el enfermo)</p> <p>B. Según pesaje en valoraciones siguientes</p> <p>0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana</p> <p>1. Pérdida de más de 500 g en una semana</p> |
|--|---|

Anexo V: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Frecuencia de las variantes genéticas de los genes TPH-2 y HTR2C en pacientes Maya-mestizos con diabetes tipo 2 y su asociación con depresión mayor

El presente consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe de tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios que esto implica, con el fin de tomar una decisión acertada. Este documento le dará información detallada acerca del estudio de investigación, la cual podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al terminar de leer este documento se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Invitación a participar y descripción del proyecto.

Estimado

Sr(a).

el

Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán le invita a participar en el estudio de investigación que tiene como objetivo determinar la asociación de los polimorfismos TPH-2 y HTR2C con depresión mayor en pacientes con diabetes tipo 2.

Procedimiento del estudio

Toma de una muestra de sangre, mediante punción venosa del brazo de un volumen de aproximadamente 15 ml para que con su sangre se realice la extracción de material genético (ADN) para el estudio de los genes especificados en el protocolo "Identificación de variantes genéticas asociadas a depresión mayor y riesgo suicida en pacientes con diabetes tipo 2".

Riesgos e inconvenientes

El reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud señala que la obtención de muestras biológicas representa un riesgo mínimo dentro de la investigación. Los riesgos de la toma de muestra sanguínea son: posibilidad de sangrado ligero o moretones en el sitio de aplicación. El personal que tendrá esta misión está capacitado para ello, lo que minimiza los riesgos de complicaciones.

Privacidad

Los datos acerca de su identidad y su información médica NO serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos, usted no enfrenta riesgos

mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de sus muestras y de su información.

Beneficios Potenciales

Los potenciales beneficios para usted son la posible detección oportuna de depresión, en cuyo caso, se le canalizará con el médico apropiado para iniciar un manejo integral.

Participación y retiro del estudio

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, con su médico general, o con su derecho a recibir atención médica o cualquier otro servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad de retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán. Se le informará a tiempo si se obtiene nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador puede excluirlo del estudio si usted no completa la entrevista que se le realizará. También podrá ser retirado del estudio en caso de que su médico lo considere necesario para su beneficio.

Confidencialidad y manejo de su información

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas serán codificadas con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá ser devuelta. Es posible que sus muestras biológicas, así como su información médica y/o genética puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos o relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que no estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto. Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 5 años. Los códigos que identifican su muestra estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados, por ley, a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave y solo tendrán acceso los investigadores. Existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- 1) Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si usted requiera tratamiento de emergencia); o
- 2) Es solicitado por la ley.

Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre.

La Comisión de Ética en Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán aprobó la realización de este estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Hospital. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con dicha Comisión de ética que supervisa el estudio para decidir la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice de contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información adicional que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico será informado sobre su participación en el estudio.

Teléfonos de contacto de los investigadores

El investigador responsable del proyecto es la Dra. Marta Alicia Menjivar Iraheta, investigador principal del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Dra. Bárbara Itzel Peña Espinoza investigadora participante de este estudio, M. en C. Erandi Bravo Armenta, investigadora participante de este estudio y M. C. Jesús Enrique Izquierdo Berdugo, investigador participante de este estudio, quienes proporcionarán la información actualizada que se obtenga de esta investigación y garantizarán la confidencialidad de esta información. Si tiene alguna duda sobre el proceso expresado en este escrito no dude exponerla hasta resolver todas sus interrogantes a través de los teléfonos 9999427600, Extensión 54402.