



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE QUÍMICA  
ESPECIALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA

**Asociación de las variantes genéticas de *TPH2*  
(rs7305115), *HTR2C* (rs2428707) y *BDNF*  
(rs6265) con depresión mayor y riesgo suicida  
en los jóvenes de la Ciudad de México**

**TESINA**

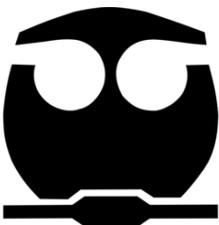
Que para obtener el grado de  
**Especialista en Bioquímica Clínica**

**PRESENTA**

KENIA JOSSELIN ESTRADA ZAVALA

**DIRECTORA DE TESINA**

DRA. BARBARA ITZEL PEÑA ESPINOZA



Ciudad Universitaria, CDMX, 2023



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.

## Miembros del Jurado

Presidente: Dra. Paola Viridiana León Mimila (Facultad de Química- UNAM)

Vocal: M.A.S.S. Miriam Susana Cruz Gómez (IMSS-U.M.F. No.1)

Secretario: Dra. Marta Alicia Menjívar Iraheta (Facultad de Química-UNAM)

1er. Suplente: Dra. Barbara Itzel Peña Espinoza (Facultad de Química-UNAM)

2do. Suplente: Dr. Jesús Norberto Lozano Ruiz Esparza (Facultad de Química-UNAM)

Trabajo realizado en la Facultad de Química, UNAM, edificio F, laboratorio 313.

**Tutor:**



---

**Dra. Barbara Itzel Peña Espinoza**

**Sustentante:**



---

**QBP. Kenia Josselin Estrada Zavala**



Dedicado a:

Abid con quien he  
compartido tantas  
alegrías y desafíos.

Tu apoyo y cariño han  
sido mi mayor  
inspiración.

## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Bárbara Itzel Peña Espinoza, mi tutora de tesis, le agradezco profundamente por haber compartido conmigo su vasto conocimiento y por haberme guiado a lo largo de esta tesina. También por su disponibilidad para atender mis inquietudes en cualquier momento, así como su paciencia, tiempo y su constante apoyo. Además, quiero agradecerle por los gratos momentos que hemos compartido. Su presencia y orientación han sido fundamentales en mi desarrollo académico.

A la Dra. Marta Alicia Menjívar Iraheta, quiero expresarle mi más sincero agradecimiento por sus consejos tanto para este proyecto como para la vida. Sus instalaciones brindaron el ambiente idóneo para esta investigación, y su participación fue clave para el éxito de este trabajo.

A la Dra. María Guadalupe Ortiz López le agradezco su contribución a este proyecto.

Al jurado de examen de grado, Dra. Paola Viridiana León Mimila, Dra. Susana Cruz Gómez, Dra. Marta Alicia Menjívar Iraheta, Dr. Jesús Norberto Lozano Ruiz Esparza. Gracias por sus comentarios y observaciones que contribuyeron en el enriquecimiento de esta tesina.

A Elayne, le agradezco su compañía y sus divertidas ocurrencias que hicieron más ameno nuestro trabajo. Quiero reconocer su apoyo y amistad durante los momentos buenos y también difíciles que enfrentamos no solo en el proyecto, sino en la especialidad en general.

A Rachel agradezco su aportación, especialmente por su orientación en el análisis alimentario.

A los participantes de este proyecto quienes realizaron la donación de su muestra y datos confidenciales, los cuales fueron esenciales no solo para las conclusiones y hallazgos obtenidos sino también para el avance de la ciencia. Agradezco su tiempo, esfuerzo y confianza que depositaron en el proyecto.

Agradezco a mi familia por formar parte de este logro académico, a mis padres por sus consejos y por estar siempre que los necesito, y a mis hermanas por su apoyo incondicional.

A Popis y Shaggy que siempre han sido y serán parte de mi vida.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN** En la actualidad, las enfermedades que afectan la vida cotidiana de las personas, sin necesariamente ser mortales, han adquirido una relevancia destacada. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la depresión es un trastorno mental común que va más allá de la pérdida temporal de ánimo; en su forma mayor (Trastorno de Depresión Mayor), los síntomas son más intensos y duraderos al grado de afectar potencialmente la capacidad funcional de los individuos en su vida diaria. Así mismo, la tendencia suicida caracterizada por pensamientos o comportamientos con intenciones autodestructivas va en incremento en México y el mundo. La etiología de estas patologías es multifactorial, caracterizado por la presencia de un componente ambiental y genético condicionado por el estilo de vida. Esta creciente conciencia sobre la relación entre la salud mental y la calidad de vida destaca en la necesidad de abordar estos desafíos de manera integral, involucrando factores desde sociales, psicológicos, biológicos y genéticos.

**OBJETIVO** Identificar la asociación de las variantes genéticas de *TPH2* (rs7305115), *HTR2C* (rs2428707) y *BDNF* (rs6265) con depresión mayor y riesgo suicida en jóvenes de la Ciudad de México.

**MATERIALES Y MÉTODOS** Se realizó un estudio aleatorio, transversal y comparativo en jóvenes adultos, la presencia de depresión mayor y riesgo suicida se evaluó a través de la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) versión 5.0.0. DSM-IV, un cuestionario para la detección de enfermedades mentales. Se determinaron medidas somatométricas y bioquímicas, así como un análisis dietario. Se genotiparon tres variantes a través de PCR-tiempo real. Los datos fueron analizados en el programa SPSS 21, se realizó la comparación a través de la U-Mann-Whitney (variables no-paramétricas). Se evaluó el equilibrio de Hardy-Weinberg y se compararon las frecuencias alélicas con lo reportado en otras poblaciones mediante una prueba de Chi<sup>2</sup>, las asociaciones se determinaron a través de una regresión logística múltiple.



**RESULTADOS** Se encontró por primera vez la asociación entre la variante genética rs7305115 del gen *TPH2* y depresión mayor (P=0.001 Odds ratio =6.34, IC95%: 2.16-18.56).

**CONCLUSIONES** Se encontró que la variante genética rs7305115 del gen *TPH2* confiere mayor riesgo al desarrollo de depresión en los jóvenes de la ciudad de México, aunado a las deficiencias en el consumo de minerales como el selenio, es necesario el estudio de un mayor número de genes que ayuden la caracterización del riesgo genético de las patologías asociadas a la salud mental y permitan aplicar medicina preventiva.

# ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	x
ABREVIATURAS Y SIGLAS	xi
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Salud Mental	1
1.2 Depresión	3
1.3 Depresión mayor	4
1.4 Riesgo Suicida	5
1.5 Epidemiología en México	7
1.6 Dieta y depresión	9
1.7 La depresión y su asociación con otros padecimientos	13
1.8 Evaluación molecular	17
1.9 <i>TPH2</i> , <i>HTR2C</i> y <i>BDNF</i> en población maya	26
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
3. JUSTIFICACIÓN	29
4. HIPÓTESIS	30
5. OBJETIVO GENERAL	31
5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
6. METODOLOGÍA	32
6.1 Población de estudio	32
6.2 Cálculo de tamaño de muestra	33
6.3 Criterios de inclusión	33
6.4 Criterios de exclusión	33
6.5 Criterios de eliminación	34
6.6 Datos generales	34
6.7 Medidas somatométricas	34
6.8 Diagnóstico de patología psiquiátrica	35
6.9 Determinaciones bioquímicas	35

6.10 Extracción de ADN y Análisis Moleculares	36
6.11 Calidad dietaria	36
6.12 Tabla de operacionalización de variables	37
6.13 Análisis Estadístico	42
7. RESULTADOS	43
7.1 Descripción de la población de estudio	43
7.2 Determinaciones Bioquímicas	49
7.3 Calidad Dietaria	51
7.4 Diagnóstico de Patología psiquiátrica	57
7.5 Análisis moleculares	60
8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	66
9. CONCLUSIONES	80
10. REFERENCIAS	81
11. ANEXOS	98

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Descripción de la variante genética <i>TPH2</i> rs7305115	19
Tabla 2. Descripción de la variante genética <i>HTR2C</i> rs2428707	22
Tabla 3. Descripción de la variante genética <i>BDNF</i> Val66Met	25
Tabla 4. Tabla de operacionalización de variables	37
Tabla 5. Características sociodemográficas de la población de estudio	43
Tabla 6. Características sociodemográficas entre participantes con y sin depresión	45
Tabla 7. Características sociodemográficas entre participantes con y sin riesgo suicida	46
Tabla 8. Características somatométricas de la población de estudio.	47
Tabla 9. Antecedentes heredofamiliares de la población de estudio	47
Tabla 10. Determinaciones bioquímicas	49
Tabla 11. Criterios que indican síndrome metabólico según a la clasificación del Adult Treatment Panel III	50
Tabla 12. Cantidades de macronutrientes dietarios consumidos por la población de estudio	51
Tabla 13. Cantidades de micronutrientes y otros constituyentes dietarios consumidos por la población de estudio	52
Tabla 14. Ingesta de micronutrientes y otros constituyentes dietarios de la población estratificada en participantes con depresión y participantes sin depresión	54
Tabla 15. Frecuencia de alteraciones de la salud mental entre hombres y mujeres de la Ciudad de México	60
Tabla 16. Frecuencias genotípicas y alélicas en la población de estudio	61
Tabla 17. Frecuencias genotípicas y alélicas de la población estratificada en participantes con y sin depresión.	62
Tabla 18. Frecuencias genotípicas y alélicas de la población estratificada en participantes con y sin riesgo suicida.	63
Tabla 19. Comparación de frecuencias alélicas entre individuos de la Ciudad de México y poblaciones del proyecto ALFA	64
Tabla 20. Frecuencia de depresión con base a la presencia de las variantes genéticas de <i>TPH2</i> , <i>HTR2C</i> y <i>BDNF</i>	65
Tabla 21. Frecuencia de riesgo suicida con base a la presencia de las variantes genéticas de <i>TPH2</i> , <i>HTR2C</i> y <i>BDNF</i>	65

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Sistema serotoninérgico.	21
Figura 2. Diagrama general de la metodología	32
Figura 3. Porcentajes de las características de estilo de vida de los participantes del estudio	48
Figura 4. A) Porcentaje de participantes en el estudio que previamente tuvieron COVID. B) Porcentaje de tiempo de recuperación de los participantes que tuvieron COVID previo al estudio	48
Figura 5. Porcentaje de participantes con síndrome metabólico y sus componentes de acuerdo con la clasificación del Adult Treatment Panel III	51
Figura 6. Gráfico de radar del Índice de alimentación Saludable (HEI) de la población de estudio.	55
Figura 7. Gráfico de radar del Índice de alimentación Saludable (HEI) de los participantes con depresión	56
Figura 8. Gráfico de radar del Índice de alimentación Saludable (HEI) de los participantes sin depresión	56
Figura 9. Gráfico de radar del índice de alimentación Saludable (HEI) en el que se integra tanto a los participantes con y sin depresión.	57
Figura 10. Porcentaje de los participantes con depresión actual.	58
Figura 11. Porcentaje de participantes diagnosticados con trastornos distintos a depresión.	58
Figura 12. Porcentaje de participantes con y sin Riesgo Suicida leve, moderado y alto.	59
Figura 13. Porcentaje de participantes previamente diagnosticados con algún trastorno mental	59

## ABREVIATURAS Y SIGLAS

5-HIAA	Ácido 5-hidroxiindolacético
5-HT	5 hidroxitriptamina/serotonina
5-HTP	5-Hidroxitriptófano
AVD	Años asociados a discapacidad
ATP-III	Adult Treatment Panel III
<i>BDNF</i>	Factor neurotrófico derivado del cerebro
CADD	Puntuación de Deriva genética y Selección Natural
EUA	Estados Unidos de América
HEI	Gráfico de radar del Índice de alimentación Saludable
HT2CR	Receptor 5-hidroxitriptamina 2
IDF	International Diabetes Federation
INC	Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
INEGI	Instituto Nacional de Geografía y Estadística
LCR	Líquido cefalorraquídeo

MAF	Alelo de menor frecuencia
MAO	Monoaminoxidasa
TDM	Trastorno Depresivo Mayor
TRH	Hormona liberadora de la tirotrópina
UNAM	Universidad Nacional Autónoma de México
Met	Metionina
OMS	Organización Mundial de la Salud
SNV	Variante de un solo nucleótido
TPH	Triptófano hidroxilasa
Val	Valina
HRAEPY	Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Salud Mental

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la salud mental como “un estado de bienestar en el cual cada individuo desarrolla su potencial, puede afrontar las tensiones de la vida, puede trabajar de forma productiva y fructífera, y puede aportar algo a su comunidad” (Tesoro et al., 2019).

La salud mental suele afectar el logro o progreso de varios objetivos de desarrollo social actuales, como la promoción de la igualdad de género, el empoderamiento de las mujeres, la mejora de la salud materna y la disminución de la mortalidad infantil, entre otras (Prince et al., 2007).

Alrededor del 14% de la carga mundial de morbilidad se ha atribuido a los trastornos neuropsiquiátricos, principalmente debido a la naturaleza crónicamente discapacitante de la depresión y otros trastornos mentales comunes (Prince et al., 2007; Tesoro et al., 2019).

Desafortunadamente, en comparación con otras áreas biomédicas, la investigación de las bases biológicas de los trastornos mentales es un esfuerzo científico relativamente reciente (Forero et al., 2019). Es probable que hasta hace unos años se haya subestimado la importancia de los trastornos mentales debido a una apreciación inadecuada de la conexión entre la enfermedad mental y otras condiciones de salud, pero debido a que estas interacciones involucran proteínas, se confirmó la asociación entre la salud física y la salud mental (Prince et al., 2007).



El interés reciente por las enfermedades mentales también se debe a que en años anteriores los países enfocaban todos sus esfuerzos en el incremento en la esperanza de vida; se logró incrementar la esperanza de vida, pero con discapacidad. El incremento en la esperanza de vida alcanzado conlleva un proceso de pérdidas paulatinas y continuas de la salud en la medida en que avanza la edad y, por ello, es importante identificar las enfermedades que afectan a la población que, sin llevar a la muerte, sí afectan su independencia, funcionalidad y calidad de vida, en este caso las enfermedades mentales ocupan un lugar muy importante en este ámbito (Lozano et al., 2013).

Ahora que se presta más atención a estas enfermedades, se sabe que las tasas de muerte para los trastornos mentales incrementaron en un 4.3% desde 1990 hasta 2016 (Rehm et al., 2019) y se prevé que, una de las tres causas principales de la carga de morbilidad en 2030 incluirá el trastorno depresivo mayor (Mathers et al., 2006).

Los trastornos neuropsiquiátricos en general, constituyen una gran carga para los sistemas de salud pública de todo el mundo, ya que representan alrededor del 30% de los años de vida ajustados por discapacidad asociados a enfermedades no transmisibles (Forero et al., 2019; Mathers et al., 2006).

La prevalencia de estas enfermedades difiere entre las poblaciones. Estudios han demostrado que el impacto negativo de los trastornos neuropsiquiátricos es sustancialmente mayor en los países de ingresos bajos y medios, también llamados países en desarrollo, como México (Forero et al., 2019; Rehm et al., 2019) y que más

del 75% de las personas afectadas en estos países no reciben tratamiento alguno (World Health Organization, 2023).

## **1.2 Depresión**

Según la OMS la depresión o el trastorno depresivo es un trastorno mental común que implica un estado de ánimo deprimido o la pérdida del placer o el interés por actividades durante largos períodos de tiempo. Sin embargo, otros signos que suelen aparecer son angustia, miedo, tristeza, irritabilidad y violencia (Rehm et al., 2019).

La depresión es distinta de los cambios habituales de sentimientos y estados de ánimo que se tienen día a día, ya que pueden verse afectados todos los ámbitos de la vida, incluidas las relaciones de amistad, las familiares y las comunitarias (World Health Organization, 2023).

Las causas de la depresión son diversas y derivan de interacciones complejas entre: factores sociales adversos (discriminación, desigualdad laboral, desempleo, luto, catástrofes, problemas en la escuela o laborales); factores psicológicos (problemas familiares, acoso escolar, abusos en la infancia); factores biológicos (alteraciones en neurotransmisores y hormonas por diferencias sexuales que involucran hormonas tiroideas y suprarrenales, así como hormonas del ciclo menstrual, embarazo, postparto y menopausia, etc.); y factores genéticos que incluyen variantes genéticas las cuales pueden incluso ser heredadas y su expresión podría estar modulada por factores ambientales (Tesoro et al., 2019; World Health Organization, 2023).

Sin embargo, muchas personas con depresión pueden no tener motivo para estar tristes: tienen un trabajo, una casa, amigos, pareja e hijos, manifestando síntomas sin explicación médica aparente. En algunos casos, se presenta la “depresión sonriente” en donde se dificulta identificar quién padece la enfermedad porque ocultan su estado de ánimo real tras falsas muestras de bienestar (Tesoro et al., 2019).

De acuerdo con la OMS, se estima que el 3.8% de la población mundial experimenta depresión (equivalente a aproximadamente 280 millones de personas) afectando más a la mujer que al hombre, y los casos más graves de depresión pueden llevar incluso al suicidio, alcanzando una cifra de más de 700 000 de suicidios al año, siendo la cuarta causa de muerte en las edades de 15 a 29 años (World Health Organization, 2023; Rehm et al., 2019).

### **1.3 Depresión mayor**

El trastorno depresivo mayor (TDM) también conocido como depresión mayor o depresión clínica es una enfermedad mental caracterizada por un estado persistente y abrumador de tristeza profunda, pérdida de interés o placer en actividades, y una serie de síntomas emocionales y físicos que afectan significativamente la vida diaria de una persona (Wang et al., 2023).

A diferencia de la depresión común, los síntomas son más intensos, duraderos y pueden afectar significativamente la capacidad de una persona para funcionar en la vida cotidiana. Para ser diagnosticado como trastorno depresivo mayor, los síntomas deben estar presentes durante al menos dos semanas y cumplir con ciertos criterios

establecidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales publicado por la American Psychiatric Association u otros sistemas de clasificación utilizados en el campo de la salud mental (Tesoro et al., 2019; Wang et al., 2023).

Además de los signos que se incluyen en la depresión, en el TDM suelen presentarse alteraciones en el apetito y/o sueño, deterioro cognitivo, cambios en la función nerviosa autónoma, trastornos del sueño y cambios en el apetito, problemas de concentración y sentimientos de inutilidad o culpa (Wang et al., 2023).

El trastorno depresivo mayor se considera una de las formas más debilitantes de enfermedad mental y se ubica como una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo (Perry et al., 2023). Además, se prevé que sea la segunda causa principal de discapacidad y muerte en la próxima década (Wang et al., 2015; Wang et al., 2023).

#### **1.4 Riesgo Suicida**

La tendencia suicida, o autolesión suicida, es cualquier pensamiento o comportamiento que se toma con alguna intención de morir y comprende un continuo de comportamientos severos crecientes. Un intento de suicidio es cualquier comportamiento de autolesión no fatal pero realizado con alguna intención de morir. Por el contrario, el suicidio es un comportamiento de autoagresión intencional que culminan con la muerte (Nobles et al., 2018; González et al., 2014).

Para este trabajo el riesgo suicida se define como la posibilidad de que una persona con depresión mayor o cualquier otro trastorno mental considere o intente el suicidio

debido a la intensidad de sus síntomas y la desesperanza que pueden sentir (Nobles et al., 2018).

Las personas que quieren suicidarse suelen presentar cambios en las emociones, en los pensamientos, en los hábitos y en el comportamiento habitual. Entre estos cambios podemos encontrar: tristeza, ideas de suicidio, escribir notas de despedida, entrega de posesiones valiosas, aislamiento, incremento de consumo de alcohol, drogas u otras sustancias adictivas, presencia de trastornos del sueño y del apetito, entre otros (Wang et al., 2023).

Sin embargo, el nivel de riesgo aumenta drásticamente a medida que un individuo avanza en pensamientos y comportamientos suicidas: el 34% de los participantes que tienen ideas suicidas continúan con un plan de suicidio, el 72% de las personas con un plan de suicidio lo intentan, y el 26 % de los creadores de ideas sin un plan hacen un intento no planificado (Nobles et al., 2018).

Las personas con depresión mayor tienen un mayor riesgo de suicidio, sin embargo, no todas las personas con depresión mayor llegan a un punto de riesgo suicida (Rehm et al., 2019).

Investigaciones previas han estimado que del 60-90% de las personas que se suicidan tienen síntomas de depresión (Weissmann et al., 2016; Nobles et al., 2018) y que las vidas de al menos el 5% de las personas con trastorno depresivo mayor terminan en suicidio (Lyddon et al., 2013).

El diagnóstico y el tratamiento de la depresión son fundamentales para prevenir el suicidio. Sin embargo, la respuesta a los medicamentos antidepresivos suele ser lenta y frecuentemente inadecuada. Además, aunque los tratamientos antidepresivos reducen el riesgo de suicidio, el mecanismo no está claro (Lyddon et al., 2013).

Hasta ahora, la mayoría de las investigaciones sobre el suicidio en el campo de la psicología se han centrado en identificar los factores de riesgo generales del suicidio como la edad, sexo y antecedentes psiquiátricos (Nobles et al., 2018). No obstante, en un informe muy reciente de la OMS sobre el suicidio, se registraron más de un millón de suicidios al año en todo el mundo (Weissmann et al., 2016).

### **1.5 Epidemiología en México**

En 2010, en México se perdieron 26.2 millones de años de vida saludable, 56% en hombres y 44% en mujeres, de las cuales el 18% de las causas se debieron a trastornos mentales y musculoesqueléticos, siendo en México la depresión mayor la principal causa de años asociados a discapacidad (AVD) (Lozano et al., 2013).

En el caso de las mujeres, la mitad de los AVD se concentraron en las enfermedades mentales (23%) (Lozano et al., 2013). En un estudio llevado a cabo en población mexicana, más del 40% de los sujetos presentaron algún grado de ansiedad y el 41.3% de depresión; de los sujetos que experimentaron ansiedad, el 18.6% también tuvieron depresión o estrés moderado a muy intenso (Pérez et al., 2020).

En la actualidad el INEGI indica que 34.8 millones de personas han experimentado algún episodio depresivo en sus vidas. Y que, de los porcentajes registrados de

personas con depresión, sólo 1.63% toma antidepresivos (Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2022).

Con respecto al suicidio, en México se estima una tasa de 6.5% por cada cien mil habitantes, lo que quizá en términos del número de la población sea un porcentaje bajo; sin embargo, para 2021-2022 representó la segunda causa de muerte entre la población de 15 a 29 años (Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2022).

Los años con mayor número de suicidios en México han sido 2021 y 2022. En el 2021 se reportaron 8,432 casos, que corresponden a 6850 hombres y 1,568 mujeres, mientras que en el año 2022 hubo un total de 8,237 casos que se dividieron en 6,705 hombres y 1,529 mujeres; es importante denotar que la mayor prevalencia de suicidio se presenta en el sexo masculino, llama la atención que la edad de mayor índice de suicidios es de 20 a 29 años (Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2022).

Hasta el 2022, la entidad federativa con mayor número de suicidios ha sido el estado de Yucatán. En ese año contó con el 35.6% de los casos totales del país, lo que equivale a 364 casos de suicidio, de los cuales, 303 fueron de hombres (83.3 %) y 61 de mujeres (16.7%). Por el contrario, la CDMX en el año 2022 ocupó el lugar 23 con 8.2% de los casos de suicidios nacionales, que equivale a 277 que se estratificaron en 209 hombres (75.5%) y 68 mujeres (24.5%) (Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2022).

La depresión y los trastornos de ansiedad representan casi la mitad de estas pérdidas. Es un área de la más alta relevancia pues la carga para los servicios de salud es muy

elevada, se carece de programas establecidos para su detección y tratamiento, no se cuenta con recursos humanos preparados en todos los niveles de atención y, además, la esfera de influencia de los servicios de salud es muy limitada (Lozano et al., 2013).

## **1.6 Dieta y depresión**

Se plantea que la calidad de la dieta puede influir en la aparición de la depresión. Estudios sugieren que nutrientes como el ácido fólico, la vitamina B12, la vitamina B6, los ácidos grasos omega-3, el zinc, el selenio y el magnesio podrían estar vinculados al riesgo a desarrollar depresión. (Ekinci et al., 2023).

Investigaciones indican que la mala calidad de los alimentos, una ingesta inadecuada de proteínas y comidas irregulares están asociadas con un mayor riesgo de depresión (Saeidlou et al., 2021), mientras que un mayor consumo de alimentos como verduras, frutas, huevos, nueces y aceite de oliva con una disminución del riesgo de depresión (Ekinci et al., 2023; Román et al., 2019)

El papel de los micronutrientes en la etiología y la progresión de la depresión aún no está completamente comprendido. Existen indicios de que deficiencias de micronutrientes pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la depresión y varios estudios han explorado ya la suplementación con micronutrientes como complemento de la terapia antidepresiva. (Wang et al., 2018).

Tal es el caso del zinc el cual ha sido ampliamente estudiado en relación con la depresión, recientemente también se ha sugerido que el selenio puede desempeñar

un papel en el desarrollo de la depresión, aunque la evidencia aún es escasa e inconsistente (Wang et al., 2018).

### **1.6.1 Zinc**

El zinc es un oligoelemento esencial para los organismos vivos y desempeña un papel crucial en la replicación del ADN, la transcripción y la síntesis de proteínas (Nowak et al., 2005). Se obtiene a través de la ingesta dietética de alimentos como ostras, carnes rojas y cangrejos. La deficiencia de zinc puede surgir debido a una ingesta reducida, una absorción insuficiente y/o un mayor gasto de zinc (Wang et al., 2018; Grabrucker et al., 2011).

El equilibrio de los niveles de zinc intracelular y extracelular es crucial para mantener la homeostasis del zinc en diversas regiones del cerebro, incluyendo aquellas involucradas en la fisiopatología de la depresión, como el hipocampo, la amígdala y la corteza cerebral (Wang et al., 2018; Maserejian et al., 2012).

Estudios en roedores han vinculado la deficiencia de zinc con síntomas depresivos, así como niveles séricos de zinc bajos en animales más resistentes al tratamiento antidepresivo (Mtyniec et al., 2012; Tamano et al. 2009; Tassabehji et al. 2008; Nowak et al. 2005). En adolescentes, mujeres posmenopáusicas y pacientes en hemodiálisis se ha reportado una asociación positiva entre la deficiencia de zinc y la gravedad de la depresión (Amani et al., 2010; Kim et al., 2015; Stanistawska et al.2014; Roozbeh et al., 2011). Además, se ha observado una relación entre la gravedad del estado depresivo y el grado de deficiencia de zinc (Yosae et al., 2022).

Aunque los mecanismos subyacentes a la asociación entre niveles bajos de zinc sérico y depresión no están claros, se sugiere que podrían implicar la regulación de las vías de neurotransmisores, endocrinas y de neurogénesis (Wang et al., 2018).

Por ejemplo, el zinc, al actuar como antagonista del receptor de glutamato/N-metil-D-aspartato, muestra actividad similar a la de un antidepresivo al inducir la expresión del gen *BDNF* y aumentar el nivel de reserva sináptica de zinc en el hipocampo (Nowak et al. 2005)

La deficiencia de zinc puede incrementar la vulnerabilidad al estrés psicológico al reducir los niveles de neurogénesis y plasticidad, así como mantener el equilibrio electrofisiológico en varias regiones cerebrales (Wang et al., 2018). Aunque se sugiere que el zinc puede tener efectos beneficiosos como monoterapia o terapia complementaria en la depresión, se necesitan más estudios prospectivos para explorar los posibles mecanismos biológicos subyacentes a esta y confirmar su eficacia (Yosae et al., 2022).

### **1.6.2 Selenio**

El selenio es un oligoelemento esencial y vital para el correcto funcionamiento de diversas selenoproteínas involucradas en las defensas antioxidantes en el cerebro y el sistema nervioso (Rayman et al., 2000; Schneider et al. 2023). La cantidad diaria recomendada de selenio actualmente es de 55 µg/día (Wang et al., 2018). La ingesta de selenio depende en gran medida del contenido de selenio en los alimentos, como

nueces de Brasil, carne y despojos (hígado y riñón), ajo, cebolla, brócoli y coliflor, siendo los cereales la principal fuente (Schneider et al. 2023).

Se estima que aproximadamente una de cada siete personas presenta una ingesta baja en selenio en la dieta (Wang et al., 2018). Dada su función neuromoduladora en el cerebro (Pasco et al., 2012), se ha investigado la relación entre los niveles de selenio y la depresión (Sher et al., 2008). Un estudio con roedores encontró una asociación entre la deficiencia de selenio y la disminución de las concentraciones de *BDNF* lo que sugiere un posible efecto antidepresivo del selenio (Wang et al., 2018).

En un estudio más de casos y controles realizado en poco más mil mujeres de entre 20 y 89 años se informó que una menor ingesta de selenio en la dieta (<8,9 µg/día) se asocia con un mayor riesgo de desarrollar un trastorno depresivo mayor (Pasco et al., 2012). Además, otro estudio sugiere que los niveles séricos de selenio influyen en la sintomatología depresiva, cuando se encuentran por debajo y por encima de los niveles séricos de 82 y 85 µg. /L (Conner et al., 2014).

Sin embargo, en una investigación sobre la suplementación con selenio para evaluar su efecto en el estado de ánimo, se encontró que, aunque aumentan significativamente los niveles plasmáticos de selenio, no influye en el estado de ánimo, después de seis meses de suplementación (Rayman et al., 2006).

El selenio, que se incorpora a las yodotironina desyodadas (DIO), es esencial para la síntesis y el metabolismo adecuados de las hormonas tiroideas. A su vez se sabe que

las hormonas tiroideas están asociadas con manifestaciones neuropsiquiátricas, como trastornos del estado de ánimo (Wang et al., 2018).

Niveles altos y bajos de selenio se han vinculado con la desregulación de las vías oxidativas e inflamatorias, ofreciendo posibles explicaciones para la asociación entre selenio y la depresión. Concentraciones bajas de selenio se asocian con niveles elevados de citocinas proinflamatorias, como la interleucina-6, la proteína C reactiva y el factor de diferenciación del crecimiento-5 (Mertens et al., 2015; Prystupa et al., 2017). El selenio parece tener la capacidad de aliviar las vías de señalización inflamatorias (Schneider et al., 2023).

Aunque se requieren más estudios para esclarecer la relación entre el selenio y la depresión, estos hallazgos sugieren múltiples mecanismos plausibles a través de los cuales el selenio podría proteger contra la depresión. (Wang et al., 2018).

## **1.7 La depresión y su asociación con otros padecimientos**

La depresión es un trastorno multifactorial y heterogéneo, cuyas etiologías siguen siendo hasta ahora poco comprendidas, sin embargo, existen algunas otras enfermedades o situaciones que se han relacionado con la depresión. Tal es el caso de la anemia, la alteración de las funciones tiroideas y el estrés (Longfei et al., 2015).

### **1.7.1 Función tiroidea anormal**

Hoy en día se sabe que tanto la insuficiencia como el exceso de hormonas tiroideas pueden ir acompañados de una variedad de manifestaciones neuropsiquiátricas, entre ellas la depresión (Yanan et al., 2021; Zach et al., 1988) y el suicidio (Zhou et al., 2021).

La mayoría de los pacientes con depresión, aunque generalmente se los considera químicamente eutiroideos, tienen alteraciones en la función tiroidea, incluida una ligera elevación de la tiroxina sérica (T4), una respuesta atenuada de la tirotropina (TSH) a la estimulación de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) y una pérdida de la TSH nocturna; y estos cambios generalmente se revierten después del alivio de la depresión (Duval et al., 2021).

Sin embargo, en un estudio realizado en población china se observó que las hormonas tiroideas T3, T4 y TSH eran significativamente más bajas en pacientes con trastorno depresivo mayor que en los controles sanos (Yanan et al., 2021).

A pesar de que las alteraciones en la actividad del eje hipotalámico-pituitario-tiroideo (HPT) y la neurotransmisión de dopamina (DA) están bien documentadas, (Duval et al 2005; Krishnan et al 2008) las conexiones fisiopatológicas entre estos dos sistemas siguen sin estar claras. En general la función tiroidea anormal en el trastorno depresivo mayor (TDM) se ha estudiado ampliamente, pero los resultados aún siguen siendo inconsistentes (Yanan et al., 2021).

### **1.7.2 Anemia**

La relación entre la anemia y la depresión sigue siendo tema de debate (Vulser et al., 2016). Se sugiere que la anemia puede desencadenar síntomas depresivos debido al deterioro funcional (por ejemplo, fatiga, deterioro cognitivo) y que las enfermedades subyacentes, como las enfermedades inflamatorias, podrían contribuir tanto a la depresión como a la anemia (Dorgalaleh et al., 2013).

Un extenso estudio con más de 44 mil adultos europeos que solo tenían diagnóstico de depresión reveló una asociación significativa entre la depresión y la anemia. Los participantes deprimidos mostraron mayores probabilidades de tener anemia, y esta prevalencia aumentó con la gravedad de la depresión, sugiriendo una relación dosis-respuesta (Vulser et al., 2016).

La disminución de los niveles de serotonina, asociada con la depresión y la anemia, podría vincularse con la acción de la citocina proinflamatoria interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), que induce la enzima indoleamina 2,3-dioxigenasa a degradar el triptófano y afectando la eritropoyesis (Sibon et al., 2019). Dado que el triptófano es un precursor de la serotonina, su disminución afecta procesos neuropsicológicos, incluido el estado de ánimo (Canli et al., 2007; Lanser et al., 2020; Jacobsen et al., 2012).

También, la descomposición de triptófano inducida por la inflamación puede contribuir de manera importante a la fatiga general de los pacientes que es el síntoma más común en la anemia (Lanser et al., 2020).

En resumen, el catabolismo del triptófano mediado por la inflamación a lo largo de la vía de la quinurenina podría ser una conexión entre la anemia y la depresión. (Lanser et al., 2020).

Sin embargo, aunque algunos estudios sugieren una asociación independiente entre anemia y depresión (Lever et al., 2014; Steptoe et al., 2012) otros encuentran que esta relación deja de ser significativa al ajustar por posibles factores de confusión, como

enfermedades físicas y comportamientos relacionados con la salud (Kupper et al., 2013; Stewart et al., 2012).

### **1.7.3 Estrés**

La evidencia de estudios preclínicos y clínicos ha demostrado asociaciones significativas entre el estrés y el trastorno depresivo mayor (Caroline et al., 2019; Richter et al., 2018) pero aún no se han determinado los mecanismos que median esta asociación (Longfei et al., 2015; Caroline et al., 2019).

Por un lado, se sugiere que el impacto del estrés psicológico en la cognición conduce a un aprendizaje rápido de estrategias de afrontamiento adaptativas o desadaptativas (Martin et al., 1967), estos procesos pueden conducir a un procesamiento emocional negativo sesgado en la recuperación de recuerdos en pacientes con Trastorno depresivo mayor (Richter et al., 2018).

Es decir que, en condiciones de estrés psicológico, la alteración de la plasticidad sináptica y la formación de recuerdos relacionados con el estrés son críticas para el desarrollo del Trastorno de depresión mayor (Richter et al., 2018).

Otros estudios indican que el estrés provoca cambios epigenéticos (de varios genes diferentes implicados en la transmisión serotoninérgica y de otras hormonas) (Caroline et al., 2019; Cheston et al., 2010) lo cual es un mecanismo clave a través del cual el estrés conduce al desarrollo de síntomas depresivos. Se ha postulado que los factores estresantes interactúan con el genoma para producir cambios estables en la estructura y expresión del ADN, y que estos mecanismos pueden ser la base de los

comportamientos patológicos observados en individuos deprimidos (Caroline et al., 2019).

### **1.8 Evaluación molecular**

Los estudios genéticos que han intentado identificar genes que predisponen a determinados individuos a la conducta suicida se han centrado en genes que codifican las proteínas implicadas en el sistema serotoninérgico porque este sistema interfiere en el control del estado de ánimo, las emociones, la agresividad y la ansiedad, todo lo cual podría influir en la conducta suicida. Además, la función serotoninérgica está claramente alterada en las víctimas de suicidio (González et al., 2014).

El comportamiento suicida se ha asociado con una neurotransmisión de serotonina deficiente que probablemente sea una consecuencia de la arquitectura genética individual, la exposición a factores ambientales y las interacciones de esos factores (Karanović et al., 2017).

En las últimas décadas, varios estudios han llegado a la conclusión de que los factores genéticos juegan un papel importante en el riesgo de un gran número de trastornos neuropsiquiátricos (Karanovic et al., 2015). Los factores familiares y genéticos podrían contribuir a incrementar el riesgo suicida, pero esto no significa que la conducta suicida sea inevitable para personas con este historial genético o familiar; simplemente significa que pueden ser más vulnerables y deben tomar medidas para reducir su riesgo, tales como solicitar ayuda y tratamiento ante un primer signo de alarma (López et al., 2015).

La heredabilidad oscila entre el 40% y el 80% para varios trastornos neuropsiquiátricos importantes y se han publicado cientos de estudios que exploran los factores genéticos de los trastornos neuropsiquiátricos, principalmente en poblaciones de ascendencia europea, no obstante, se han publicado pocos estudios de genética neuropsiquiátrica en México (Karanovic et al., 2015).

Los genes que se citan a continuación y sus variantes merecen ser considerados como un objetivo para nuevos tratamientos antidepresivos y ansiolíticos que puedan ayudar a prevenir el comportamiento suicida. Contribuye al control del estado de ánimo, el sueño, el apetito, la actividad motora, la secreción endocrina y la función sexual (Lyddon et al., 2012).

### **1.8.1 *TPH2* rs7305115**

En humanos, así como en la mayoría de los vertebrados hay más de un gen que codifican para varias isoformas de la enzima Triptófano hidroxilasa (*TPH*). En humanos se han descrito dos: *TPH1*, localizado en el cromosoma 11 cuyo gen consiste en 10 exones que da lugar a una proteína final con 444 aminoácidos, y *TPH2*, en el cromosoma 12 que tiene 11 exones y cubre una región de aproximadamente 93.5Kb, con una longitud final de 490 aminoácidos. Ambos conservan una identidad del 71% en su secuencia (López et al., 2015).

*TPH1* se expresa en la mayoría de los tejidos periféricos productores de serotonina: piel, intestino, glándula pineal pero también aparece en el sistema

nervioso central. *TPH2* se expresa exclusivamente en las neuronas y es la isoforma principal del sistema nervioso central (Tesoro et al., 2019).

La isoforma de la enzima *TPH2* ha generado creciente interés ya que diversos estudios, incluyendo uno en México, reportaron a la variante genética del gen *TPH2* (rs7305115) con asociación e implicación para la conducta suicida (Tesoro et al., 2019) y en otros estudios más con Depresión Mayor y la cognición (World Health Organization, 2023; Zhou, et al., 2015). A continuación, en la Tabla 1 se muestra una descripción general del gen *TPH2*.

Tabla 1. Descripción de la variante genética *TPH2* rs7305115

Tipo de variante	Variante sinónima - SNV
Alelos	A/C/G/T
Alelo silvestre	G
Frecuencia de alelo menor	0.46 (A)
Tolerancia al cambio	CADD: C:0.110, G:0.125, T:0.102
Ubicación	Cromosoma 12:71979082

Datos obtenidos de Ensembl Genome, 2023. CADD: Combined Annotation-Dependent Depletion, puntuación que indica el impacto funcional de la variante genética asociada a la base correspondiente, mayores valores sugieren un mayor efecto deletéreo de dichos alelos.

En humanos la estimulación de la producción de serotonina o la administración de triptófano tienen efectos antidepresivos, pero la ausencia o inhibición de la *TPH* puede desencadenar episodios depresivos, aún en sujetos sanos (Tesoro et al., 2019). La variante de *TPH2* (rs7305115) ocurre en la base 1077 en el exón 7 (López et al., 2015).

Las variantes genéticas que afectan la expresión del gen *TPH2* podrían dar lugar a la alteración de los procesos fisiológicos relacionados con la serotonina, específicamente con la 5 hidroxitriptamina (5-HT) (Tesoro et al., 2019; López, et al., 2015) y predisponer a enfermedades relacionadas con la depresión como el trastorno bipolar, tendencia suicida, esquizofrenia paranoide y desorden obsesivo compulsivo, esto probablemente por su localización en el gen implicado en estudios moleculares de enfermedades psiquiátricas (Tesoro et al., 2019).

La principal razón para probar una asociación entre el gen *TPH* con depresión se debe a que codifica para la *TPH*. La *TPH* es la enzima limitante de la biosíntesis de serotonina en el cerebro, responsable de la adición de un grupo hidroxilo a la posición 5 del anillo indólico del triptófano, para formar 5-Hidroxitriptófano (*5-HTP*), que es la primera etapa y paso limitante de la síntesis de serotonina, desempeñando además un papel clave en la regulación de la disponibilidad, el recambio y la función de la serotonina (López et al., 2015; Tesoro et al., 2019) (Ver figura 1).

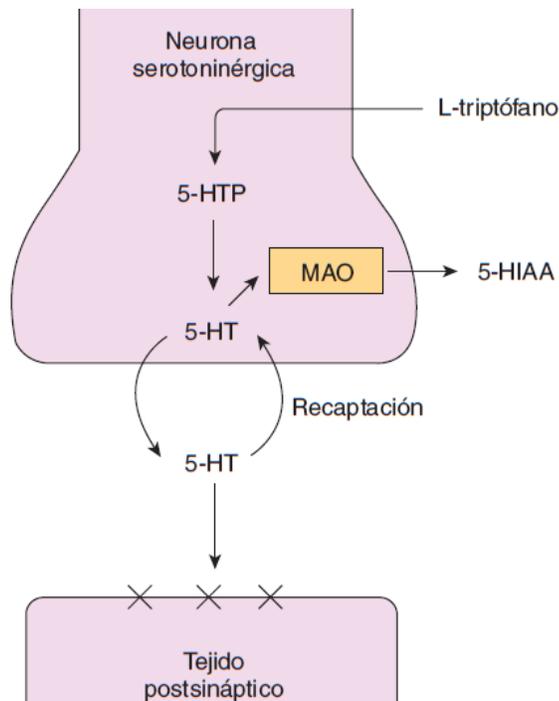


Figura 1. Sistema serotoninérgico. 5-HTP (5-hidroxitriptófano) 5-HT (5-hidroxitriptamina/serotonina) 5-HIAA (ácido 5-hidroxiindolacético) MAO (monoaminoxidasa X receptor para serotonina). La serotonina se forma en el organismo por hidroxilación y descarboxilación del aminoácido esencial triptófano. Después de la liberación de serotonina de las neuronas serotoninérgicas, gran parte de ella se recupera mediante un mecanismo activo de recaptación y desactivación debido a la acción de MAO para formar 5-HIAA. Esta sustancia es el principal metabolito urinario de la serotonina. Obtenido de Ganong et al., 2010.

Se han encontrado niveles bajos de 5-HIAA, el principal metabolito de la serotonina, en el líquido cefalorraquídeo (LCR) tanto en sujetos que intentan un suicidio violento como en intentos de suicidio de alta letalidad. Por lo tanto, varios estudios han investigado la participación del gen de la *TPH* en la susceptibilidad genética al comportamiento suicida (López et al., 2015; Ganong et al., 2010).

En cuanto a la población mexicana una investigación mostró una asociación positiva entre el alelo A del rs7305115 del gen *TPH2* y el intento de suicidio en población mexicana (López et al., 2015).

### 1.8.2 *HTR2C* rs2428707

*HTR2C* es un gen que se encuentra en el cromosoma X del brazo largo en la posición Xq24-q28 (Ver Tabla 2), tiene cinco intrones y seis exones, y hasta ahora es el único receptor de unión a proteína G con actividad constitutiva (Karanovic et al., 2015).

Tabla 2. Descripción de la variante genética *HTR2C* rs2428707

Tipo de variante	Variante en intrón- SNV
Alelos	T/C
Alelo silvestre	T
Frecuencia de alelo menor	0.48 (C)
Tolerancia al cambio	CADD: C: 2.091
Ubicación	Cromosoma X:114765807 (cadena delantera)

Datos obtenidos de Ensembl Genome, 2023. CADD: Combined Annotation- Dependent Depletion, puntuación que indica el impacto funcional de la variante genética asociada a la base correspondiente, mayores valores sugieren un mayor efecto deletéreo de dichos alelos.

Este gen codifica para receptores que se encuentran en diversas partes del cerebro que participan en la neurotransmisión, se unen principalmente a la serotonina, y regulan la actividad neuronal a través de la activación de la liberación de depósitos de calcio intracelular (García et al., 2023).

Uno de los receptores involucrados con este gen es el receptor 5-hidroxitriptamina 2 (*HT2CR*) (Ganong et al., 2010).

*HTR2C* es un receptor de serotonina postsináptico de especial interés debido a que se ha asociado con la regulación del estado de ánimo, la ansiedad, los trastornos del estado de ánimo y la impulsividad, y estos son importantes factores de riesgo tanto para el TDM como para el suicidio (González T., et al., 2014; Karanovic et al., 2015; Weissmann et al., 2016).

*HTR2C* se expresa en gran medida a lo largo de las vías ascendentes de dopaminérgicas mesencefálicas y desempeña un papel destacado en esta interacción. Es el único receptor de serotonina cuyo pre-ARNm se somete a una edición específica de sitio de adenosina a inosina (modificación de A a I). Dependiendo del patrón de sitios editados, se pueden producir 24 isoformas de receptores con diferentes propiedades funcionales (Karanovic et al., 2015; Lyddon et al., 2012; González et al., 2014).

La edición de pre-ARNm de *HTR2C*, en general, reduce la respuesta celular a la serotonina y responde rápidamente a los cambios sinápticos en el nivel de serotonina (Karanovic et al., 2015).

Se ha observado que las alteraciones de la edición de ARN en el pre-ARNm de *HTCR2* en el cerebro de los suicidas producen transcritos que atenúan la señalización de esta enzima al afectar el acoplamiento de la proteína G intracelular y la subsiguiente transducción de la señal intracelular (Lyddon et al., 2012).

En comparación con individuos control no psiquiátricos, en estudios, se han detectado alteraciones de los niveles de edición del ARNm de *HT2CR* en ambas áreas corticales de los suicidas deprimidos, es decir, existe una mayor edición del ARNm de *HT2CR* en el suicidio (Lyddon et al., 2012; Karanovic et al., 2015; Weissmann et al., 2016).

Hasta la fecha, la asociación entre *HTR2C* y la conducta suicida sigue siendo controvertida porque los informes incluyen hallazgos tanto positivos como negativos. Por lo que, es importante realizar un estudio más profundo que evalúe la posible conexión entre el gen 5-*HTR2C* y conducta suicida (González et al., 2014).

### **1.8.3 *BDNF* Val66Met (rs6265)**

El gen *BDNF* codifica para el factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*), se trata del factor neurotrófico más abundante en el sistema nervioso central. *BDNF* participa tanto en funciones reguladoras como de desarrollo. Es muy abundante en áreas del cerebro clave para la regulación emocional, como el hipocampo, el hipotálamo, la amígdala y la neocorteza, por lo que funciona para apoyar la señalización colinérgica, dopaminérgica y serotoninérgica (Wang et al., 2023).

Las variantes del gen *BDNF* juegan un papel importante en la depresión y el deterioro cognitivo (Carniel et al., 2021). Se informó que el genotipo *BDNF* está estrechamente asociado con el desarrollo de depresión mayor (Hwang et al., 2006). El gen *BDNF* se encuentra en el cromosoma humano 11p13 (Ver Tabla 3). De sus variantes genéticas conocidas, rs6265 ha atraído el mayor interés. Esta variante de un solo nucleótido G a A no sinónimo se encuentra en la posición 196 del exón 2 y da como resultado la

sustitución de metionina por valina (Val → Met) en el codón 66. Aunque los participantes que sufren depresión tienen una probabilidad considerablemente mayor de ser portadores del alelo Met, hasta la fecha no se ha demostrado una asociación definitiva (Wang et al., 2023).

Tabla 3. Descripción de la variante genética *BDNF* Val66Met

Tipo de variante	Variante sin sentido
Alelos	C/T
Alelo silvestre	C
Frecuencia de alelo menor	0.20 (T)
Tolerancia al cambio	CADD: T:17.65
Ubicación	Cromosoma 11:27658369

Datos obtenidos de Ensembl Genome, 2023. CADD: Combined Annotation-Dependent Depletion, puntuación que indica el impacto funcional de la variante genética asociada a la base correspondiente, mayores valores sugieren un mayor efecto deletéreo de dichos alelos.

El *BDNF* es un biomarcador importante para la patogenia de la depresión. Los niveles reducidos están relacionados con la plasticidad sináptica reducida y la atrofia neuronal, mientras que los niveles elevados están asociados con la supervivencia y la diferenciación neuronal. Aunque aún no está establecido el uso de este biomarcador, la literatura muestra que la concentración de *BDNF* es una medida útil para la diferenciación entre individuos sanos y deprimidos (Carniel et al., 2021).

Existe una correlación entre el estado de portador del alelo Met y el desequilibrio de *BDNF* en el cerebro que probablemente respalda al menos algunos de los estudios

asociativos que relacionan *BDNF* con varios trastornos neuropsiquiátricos, incluida la depresión (Nguyen et al., 2023).

La asociación de *BDNF* con varios otros trastornos psiquiátricos, incluido el comportamiento suicida y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, también ha arrojado resultados contradictorios. Algunas de estas discrepancias podrían explicarse por un número relativamente pequeño de participantes que conduce a un poder estadístico insuficiente. Por lo tanto, la obtención de resultados replicados requeriría mínimamente la consideración de efectos transversales, ambientales y posiblemente epigenéticos, para investigaciones asociativas (Nguyen et al., 2023).

### **1.9 *TPH2*, *HTR2C* y *BDNF* en población maya**

En un estudio previo realizado en 501 participantes mayas mayores de 18 años, se encontró que, de los tres genes mencionados, únicamente la variante rs2428707 del gen *HTR2C* presenta una asociación con depresión mayor en esta población de estudio, indicando que los portadores tienen un 4.1 veces más riesgo de contraer depresión mayor (Batun, 2023).

En este mismo estudio las variantes rs7305115 del gen *TPH2* y rs6265 del gen *BDNF*, mostraron no tener asociación con depresión mayor ni riesgo suicida en la población Maya, sin embargo, el interés por estas variantes en población joven de la Ciudad de México continúa debido a que estudios realizados en México muestran que la variante rs7305115 (*TPH2*) tiene relación con comportamiento suicida en individuos de

Comalco, Tabasco (López et al., 2015) y la variante rs6265 del gen *BDNF* muestra asociación con depresión mayor en individuos de la Ciudad de México (González et al., 2014).

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La depresión y ansiedad son trastornos del estado de ánimo que afectan a personas de todas edades y estratos económicos, y se encuentran entre las principales causas de discapacidad del mundo, así como de muerte prematura (cuando el suicidio se consume), por lo que constituyen un grave problema de salud pública.

De acuerdo con estadísticas del INEGI, el número de personas con problemas mentales en México va en aumento desde que comenzaron a contabilizarse, y las cifras empeoraron debido a que la pandemia por COVID-19 provocó un incremento de poco más del 27% en casos de depresión mayor y 25% en ansiedad a nivel mundial.

El conocer la prevalencia de la depresión y riesgo suicida en población joven de la Ciudad de México, podrá ayudarnos a diseñar estrategias para abordar el problema y para prevenir un aumento tan acelerado de casos.

Por otro lado, el comprender las bases moleculares de estos trastornos podría ayudarnos a descubrir nuevas dianas para terapias farmacológicas, así como establecer un diagnóstico diferencial y ayudar en la elección del mejor tratamiento para cada paciente.

### 3. JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento no se ha estudiado en la población mexicana cuales son las condiciones genéticas que contribuyen a que exista una mayor prevalencia de depresión. Existen variantes genéticas identificadas en otras poblaciones asociadas a depresión y riesgo suicida, el tener marcadores genéticos específicos de la severidad de la depresión, identificar estos marcadores apoyará a la etapa de descubrimiento de las variantes genéticas de la población mexicana asociadas a depresión mayor y riesgo suicida. A largo plazo, el poder determinar las variantes genéticas de riesgo en la vía serotoninérgica para depresión contribuirá a desarrollar estrategias de diagnóstico temprano e iniciar un tratamiento adecuado, por lo que se traducirá en menores costos de atención médica y mejor calidad de vida.

#### **4. HIPÓTESIS**

Las variantes genéticas rs7305115 (*TPH2*), rs2428707 (*HTRC2*) y Val66Met (*BDNF*) están asociadas a depresión mayor y riesgo suicida en la población joven de la Ciudad de México.

## 5. OBJETIVO GENERAL

Identificar la asociación de las variantes genéticas de *TPH2* (rs7305115), *HTR2C* (rs2428707) y *BDNF* (rs6265) con depresión mayor y riesgo suicida en la población joven de la Ciudad de México.

### 5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la frecuencia de depresión mayor y riesgo suicida en la población joven de la Ciudad de México.
2. Determinar la frecuencia de las variantes genéticas rs7305115 (*TPH2*), rs2428707 (*HTRC2*) y Val66Met (*BDNF*) en la población joven de la Ciudad de México.
3. Identificar si las variantes genéticas rs7305115 (*TPH2*), rs2428707 (*HTRC2*) y Val66Met (*BDNF*) se encuentran asociadas a depresión mayor y riesgo suicida en la población joven de la Ciudad de México.

## 6. METODOLOGÍA

Se trata de un estudio aleatorio, prospectivo, transversal, comparativo. Este protocolo ha sido aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán (HRAEPY) con número de aprobación HRAEPY 2021-023 (Anexo 1).

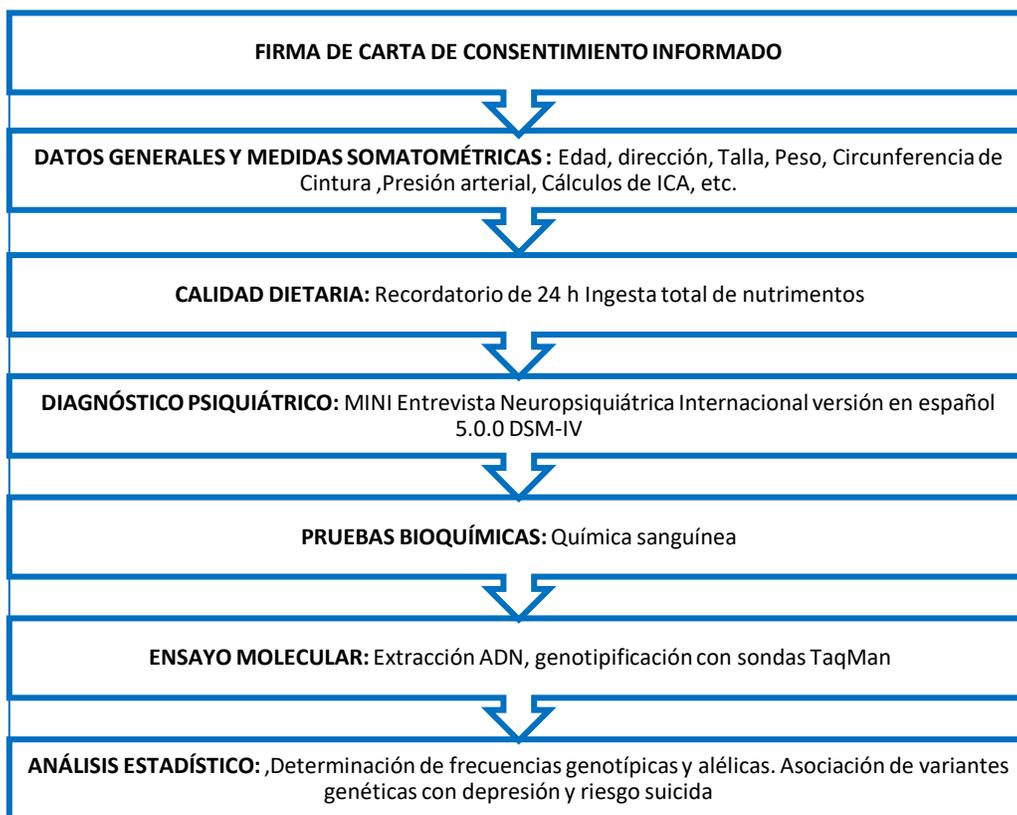


Figura 2. Diagrama general de la metodología

### 6.1 Población de estudio

Participantes mayores de 18 años que cumplan con los criterios de inclusión. El tiempo de muestreo fue del 27 julio de 2023 al 01 septiembre de 2023 en la Facultad de Química de la UNAM. En la población de estudio se aplicó el instrumento evaluador

MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional versión en español 5.0.0 DSM-IV, y la escala de Karnofsky para conocer el estado funcional. Luego se estratificó a los participantes en casos si cumplen con los criterios de depresión mayor y riesgo suicida, y como controles, aquellos que no codifiquen para ninguna patología psiquiátrica.

## **6.2 Cálculo de tamaño de muestra**

Se trata de un estudio piloto por lo que no se requiere el cálculo del tamaño de la muestra. Se espera en contar una prevalencia de depresión mayor del 30%.

## **6.3 Criterios de inclusión**

- Participantes mayores de 18 años
- Sin distinción de género
- Aceptar participar en el estudio, con previo consentimiento informado firmado
- Adecuada comprensión del idioma español
- Mexicanos

## **6.4 Criterios de exclusión**

- No contar con el consentimiento informado firmado por el participante
- Participantes cuyo estado neurológico les incapacite contestar los cuestionarios como participantes con cualquier tipo de afasia, estados demenciales, discapacidad cognitiva

-Participantes con diagnóstico de alguna patología sistémica que pueda ser la causante de los síntomas depresivos del participante como hipotiroidismo y anemia

-Participantes que codifiquen para otra patología psiquiátrica diferente a depresión mayor y riesgo suicida

### **6.5 Criterios de eliminación**

-Participantes que decidan retirarse del estudio

### **6.6 Datos generales**

Previamente el participante firmó la Carta Consentimiento Informado, donde se da por enterado de todas las implicaciones que conlleva ser parte del estudio y acepta formar parte del mismo (Anexo 2). Se llevó a cabo un formulario de información general en el que se registraron aspectos sociodemográficos, historial médico pertinente, antecedentes heredofamiliares, antecedentes médicos relevantes y se determinó el estado funcional del participante utilizando la escala de Karnofsky (Anexo 3). Esta escala proporciona información sobre la capacidad de cada participante para realizar sus actividades diarias de manera autónoma.

### **6.7 Medidas somatométricas**

A cada participante se tomaron las medidas de la circunferencia de cintura (cm), cadera (cm), talla (m) y peso (kg), posteriormente se llevó a cabo el cálculo del índice de masa corporal (IMC), índice cintura-cadera e índice de riesgo cardio metabólico (ICA). Posteriormente se midió la presión arterial al participante por duplicado, en

posición sedente, con el baumanómetro digital Marca Omron ® después de que el participante guardó 10 minutos de reposo.

## **6.8 Diagnóstico de patología psiquiátrica**

Se aplicó la MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional, versión en español 5.0.0 DSM-IV (Anexo 4) para identificar participantes que presenten patología psiquiátrica. La MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional se aplicó por químicos clínicos previamente capacitados en su aplicación. Se optó por utilizar este instrumento debido a que constituye una entrevista diagnóstica de breve duración que explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y la CIE-10. Las patologías psiquiátricas que se diagnosticaron son: depresión mayor, depresión mayor recidivante, depresión mayor con síntomas melancólicos, trastorno distímico, riesgo de suicidio y trastorno de ansiedad generalizada. La MINI ha evidenciado niveles de validez y confiabilidad significativamente altos, además de tener la ventaja de que se aplica en un periodo de tiempo breve ( $18.7 \pm 11.6$  minutos). El proceso de capacitación necesario para su utilización es breve y sencillo, especialmente cuando el entrevistador es un clínico. Se aplicó el cuestionario de datos generales como la MINI por el mismo observador en una sola intervención.

## **6.9 Determinaciones bioquímicas**

Para todos los participantes se llevó a cabo la extracción de sangre venosa periférica mediante un sistema de vacío utilizando un tubo sin anticoagulante con gel separador para realizar las siguientes determinaciones bioquímicas a través de un método colorimétrico enzimático estandarizado: glucosa sérica, creatinina (Cr), urea,

bilirrubina directa (BD) e indirecta (BI), aspartato aminotransferasa (TGO) y alanina aminotransferasa (TGP), contribuyendo a descartar la presencia de otras patologías asociadas a la depresión mayor.

### **6.10 Extracción de ADN y Análisis Moleculares**

En la misma toma de muestra, se obtuvo una segunda muestra de sangre venosa periférica y se conservó en dos tubos con EDTA de 5mL cada uno. Se utilizó esta muestra para la extracción del ADN, basada en el método de purificación salina a partir de sangre total de Miller et al. (1998), con algunas adaptaciones. Se realizó la cuantificación de ADN mediante espectrofotometría utilizando el equipo Thermo Scientific NanoDrop. Posteriormente se verificó la integridad del ADN mediante electroforesis en un gel de agarosa al 1.5% a 90 V durante 30 minutos y se realizó una dilución de la muestra de ADN a una concentración de 20 ng/ $\mu$ L.

Se prosiguió a realizar la genotipificación de las variantes (rs7305115, rs248707 y Val66Met) mediante discriminación alélica en el equipo de PCR en tiempo real QuantStudio-5 de Applied Biosystems. Como medida de control de calidad, el 15% de las muestras se genotipificaron por duplicado, lo que posibilita la realización a largo plazo de estudios que incluyan análisis de variantes genéticas con metodologías de última generación.

### **6.11 Calidad dietaria**

Se realizó un recordatorio de 24 horas sobre la alimentación a cada participante, posteriormente se obtuvo la ingesta de nutrimentos por participante mediante el

programa Nutrimind y luego se evaluó la calidad dietaria a través del índice de alimentación saludable (HEI); calidad inadecuada (<80 puntos).

## 6.12 Tabla de operacionalización de variables

Tabla 4. Tabla de operacionalización de variables

Variables	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medida
Edad	Cuantitativa discreta	Cantidad de años transcurridos desde el nacimiento	Número de años completos al momento del estudio	Años
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Respuesta del individuo a Masculino, Femenino	1.Masculino 2.Femenino
Estado civil	Cualitativa nominal no dicotómica	Estado legal de la relación de pareja del individuo	Respuesta del individuo a su estado civil actual	1.Soltero 2.Casado 3.Viudo 4.Divorciado 5.Unión libre 6.Separado
Escolaridad	Cualitativa ordinal	Nivel educativo alcanzado por el individuo, determinado por el periodo de asistencia a un centro escolar	Último nivel educativo que concluyó el participante	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	Cualitativa nominal	Actividad o trabajo del individuo	Si un individuo ha tenido más de un trabajo, la ocupación se refiere al último trabajo que	1.Estudiante 2.Empleado 3.Estudiante+empleado

			desempeñó o si realiza simultáneamente varios trabajos, la ocupación se refiere al trabajo principal	
Religión	Cualitativa nominal	Creencia religiosa del individuo	Nombre de la religión o creencia	Católica, Cristiana, Ninguna, etc.
Presión Arterial Sistólica (PAS)	Cuantitativa discreta	Valor de la presión arterial en la fase sistólica, se mide durante el latido del corazón (momento de presión máxima)	Estimación del valor de la presión arterial en la fase sistólica	Valor numérico en mmHg
Presión Arterial Diastólica (PAD)	Cuantitativa discreta	Valor de la presión arterial en la fase diastólica, se mide durante el descanso entre dos latidos (momento de presión mínima)	Estimación del valor de la presión arterial en la fase diastólica	Valor numérico en mmHg
Peso corporal	Cuantitativa continua	Medida de masa corporal del individuo	Estimación del peso corporal en kilogramos	Valor numérico con un decimal en kg
Talla	Cuantitativa continua	Medida del eje mayor del cuerpo del individuo	Medida desde los pies hasta la coronilla del individuo de pie	Valor número con dos decimales en m
Cintura	Cuantitativa continua	Medida de la circunferencia de la cintura	Identificación el punto medio de entre la costilla inferior y la cresta iliaca, en personas con sobrepeso medir en la parte más amplia del abdomen	Valor numérico sin decimales en cm. Parámetros saludables Mujeres<80 cm Hombre<90 cm
Cadera	Cuantitativa continua	Medida de la circunferencia de la parte más ancha de la cadera, incluyendo los glúteos	Estimación de circunferencia de la cadera en centímetros	Valor número sin decimales en cm
IMC (Índice de Masa Corporal)	Cualitativa ordinal	Criterio diagnóstico que	Resultado de dividir el peso en	Normal= 18.5-24.9 Sobrepeso=25.0-29.9

		se obtiene del cálculo de la relación entre peso y talla del individuo	kg entre talla (m) del individuo elevado al cuadrado	Obesidad=>30.0
ICA (Índice Cintura-Altura)	Cualitativa ordinal	Medida para evaluar el riesgo cardiovascular	Resultado de dividir la cintura en m entre la altura en m	Normal=<0.5 Riesgo cardiovascular= $\geq$ 0.5
Tabaquismo	Cualitativa nominal	Hábito de fumar tabaco	Respuesta del individuo a la dependencia del cigarro	1.Si 2.No
Alcoholismo	Cualitativa nominal	Habito de consumir alcohol etílico	Respuesta del individuo a la dependencia al alcohol etílico	1.Si 2.No
Actividad Física	Cualitativa nominal	Cualquier movimiento voluntario producido por la contracción del músculo esquelético	Respuesta del individuo a realizar actividad física	1.Si 2.No
Tuvo COVID	Cualitativa nominal	Indica si el individuo ha tenido COVID-19	Respuesta del individuo a haber presentado COVID previo al estudio	1.Si 2.No
Tiempo de recuperación de COVID	Cuantitativa discreta	Duración del tiempo de recuperación de COVID-19	Respuesta del individuo a tiempo que tardó en recuperarse	1.De 0 a 2 semanas 2.De 2 a 4 semanas 3.Más de 4 semanas
Tratamiento usado para atender por COVID	Cualitativa nominal	Tipo de tratamiento recibido para tratar el COVID-19	Nombre o descripción del tratamiento	Nombre del medicamento consumido
Intubación	Cualitativa nominal	Procedimiento mediante el cual se coloca un tubo plástico o metálico por la boca hacia el esófago a fin de mantenerlo abierto	Respuesta del participante a ser sometido a intubación durante su periodo COVID	1.Si 2.No
Dx previo de depresión	Cualitativa ordinal	Historial de diagnóstico de depresión	Respuesta del participante a ser diagnosticado previamente con depresión	0.No 1.Si

Depresión actual	Cualitativa ordinal	Indicador de que el participante está experimentando depresión mayor	Aplicar el instrumento evaluador MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional versión en español 5.0.0 DSM-IV	0.No 1.Si
Depresión recidivante	Cualitativa ordinal	Indicador de que el participante está experimentando depresión recurrente	Aplicar el instrumento evaluador MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional versión en español 5.0.0 DSM-IV	0.No 1.Si
Depresión melancólica	Cualitativa ordinal	Indicador de que el participante está experimentando depresión con características melancólicas	Aplicar el instrumento evaluador MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional versión en español 5.0.0 DSM-IV	0.No 1.Si
Riesgo suicida leve	Cualitativa ordinal	Indicador de que el participante está experimentando riesgo suicida leve	Aplicar el instrumento evaluador MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional versión en español 5.0.0 DSM-IV	0.No 1.Si
Riesgo suicida moderado	Cualitativa ordinal	Indicador de que el participante está experimentando riesgo suicida moderado	Aplicar el instrumento evaluador MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional versión en español 5.0.0 DSM-IV	0.No 1.Si
Riesgo suicida grave	Cualitativa ordinal	Indicador de que el participante está experimentando riesgo suicida grave	Aplicar el instrumento evaluador MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional versión en	0.No 1.Si

			español 5.0.0 DSM-IV	
Hiperglucemia	Cualitativa ordinal	Elevación de la glucosa por arriba de lo normal, durante el periodo de ayuno	Nivel de glucosa en la sangre del participante en ayunas	Normal <100 mg/dL Glucosa alterada en ayunas >100 y <126 mg/dL Diabetes >126 mg/dL
Creatinina	Cuantitativa continua	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina	Nivel de creatinina en el suero sanguíneo	mg/dL
Urea	Cuantitativa continua	Compuesto orgánico que desempeña un papel crucial en el metabolismo del nitrógeno en los seres vivos	Nivel de urea en el suero sanguíneo	mg/dL
B.directa	Cuantitativa continua	Bilirrubina conjugada, unida con el ácido glucurónico	Nivel de bilirrubina directa en la sangre	mg/dL
B.indirecta	Cuantitativa continua	Bilirrubina unida a albúmina	Nivel de bilirrubina indirecta en la sangre	mg/dL
Alanino amino transferasa (ALT)	Cuantitativa continua	Enzima que ayuda al hígado a transformar los macronutrientes en energía	Nivel de alanina aminotransferasa en la sangre	U/L
Aspartato amino transferasa (AST)	Cuantitativa continua	Enzima presente principalmente en hígado, crucial en el metabolismo de aminoácidos	Nivel de aspartato aminotransferasa en la sangre	U/L
Ácido Úrico	Cuantitativa continua	Componente, resultado del metabolismo de las purinas	Nivel de ácido úrico en la sangre	mg/dL
Triglicéridos (Tg)	Cuantitativa continua	Forma de grasa que circula en la sangre, compuesta por glicerol y 3 ácidos grasos	Nivel de triglicéridos en la sangre	mg/dL
Colesterol (Col)	Cuantitativa continua	Sustancia grasa esencial para diversas	Nivel de colesterol total en la sangre	mg/dL

		funciones en el cuerpo		
Lipoproteína de alta densidad (HDL)	Cuantitativa continua	Partícula en sangre que transporta colesterol de los tejidos al hígado	Nivel de lipoproteína de alta densidad (HDL) en la sangre	mg/dL
Lipoproteína de baja densidad (LDL)	Cuantitativa continua	Partícula en sangre que transporta colesterol del hígado hacia tejidos y órganos	Nivel de lipoproteína de baja densidad (LDL) en la sangre	mg/dL

### 6.13 Análisis Estadístico

Se realizó el análisis de los datos adquiridos mediante el empleo de estadística descriptiva (frecuencias), medias y desviación estándar (datos paramétricos), medianas y cuartiles (datos no paramétricos). Se comparó la calidad dietaria (HEI) y la frecuencia de consumo de nutrimentos entre el grupo de depresión vs sin depresión, además, en el grupo de riesgo suicida y sin riesgo suicida. Posteriormente se compararon las frecuencias obtenidas mediante la prueba de Chi<sup>2</sup> (P<0.05). Se evaluaron las frecuencias genotípicas para determinar el equilibrio genético a través de la prueba de Hardy-Weinberg. Finalmente se contrastaron las frecuencias alélicas de los genes estudiados entre las distintas poblaciones mediante la prueba de Chi<sup>2</sup> y se examinó la asociación entre las variantes genéticas con depresión mayor y riesgo suicida mediante una regresión logística multinomial, utilizando variables fijas como la edad, género, puntuación de Karnofsky y nivel socioeconómico. El nivel de confianza fue de 95%. El análisis se realizó en el programa estadístico SPSS 21.

## 7. RESULTADOS

### 7.1 Descripción de la población de estudio

Se trabajó con un tamaño de muestra de 102 adultos jóvenes mexicanos, de los cuales 30 eran hombres (29.4 %) y 72 mujeres (70.6%), la edad promedio de los participantes fue de 20 años. A continuación, en la Tabla 5 se muestran las características sociodemográficas de la población de estudio, en la que además se observa, que la mayoría de los participantes se encontraban solteros, eran estudiantes y su nivel educativo era preparatoria concluida.

Tabla 5. Características sociodemográficas de la población de estudio (n=102).

Característica sociodemográfica	Frecuencia (%)
Género	
Masculino	29.4
Femenino	70.6
Estado Civil	
Soltero	94.1
Casado	3.9
Divorciado	1
Unión libre	1
Escolaridad	
Secundaria	1
Preparatoria	79.4
Licenciatura	13.7
Posgrado	5.9
Ocupación	
Empleado	8.9
Estudiante	90.1
Estudiante+ empleado	1

Posteriormente se estratificó la población en participantes con y sin depresión (Tabla 6) además de agruparlos con base a la presencia de riesgo suicida (Tabla 7) con el objetivo de identificar posibles diferencias significativas en sus características sociodemográficas. Respecto a las personas con y sin depresión se observó una diferencia estadísticamente significativa en la edad, la cual indica que la mayoría de los participantes con depresión tienen en promedio 22 años. No obstante, ambas estratificaciones demostraron una diferencia significativa en términos de escolaridad, estado civil y ocupación. Se encontró que cada uno de los trastornos se presenta más en estudiantes, cuya educación concluida fue preparatoria o universidad.

Tabla 6. Características sociodemográficas entre participantes con y sin depresión (n=102).

<b>Característica</b>	<b>Depresión (%)</b>	<b>Sin depresión (%)</b>	<b>P</b>
<b>Género</b>			
Masculino	30.2	30.4	1
Femenino	69.8	69.6	1
<b>Estado Civil</b>			
Soltero	95.3	92.9	0.389
Casado	4.7	3.6	0.733
Divorciado		1.8	NA
Unión libre		1.8	NA
<b>Escolaridad</b>			
Secundaria		1.8	NA
Preparatoria	88.4	71.4	0.002*
Licenciatura	7.0	19.6	0.007*
Posgrado	4.6	7.2	0.551
<b>Ocupación</b>			
Empleado	2.3	10.7	0.009*
Estudiante	95.3	87.5	0.029*
Estudiante+ empleado	2.4	1.8	0
	<b>Media ± SD</b>	<b>Media ± SD</b>	
Edad	22 ± 5	24 ± 8	0.044*

\*p<0.05 Participantes con depresión vs participantes sin depresión. Abreviaturas: SD: Desviación estándar.

Tabla 7. Características sociodemográficas entre participantes con y sin riesgo suicida (n=102).

Característica	Riesgo suicida (%)	Sin riesgo suicida (%)	P
<b>Género</b>			
Masculino	36.4	28.9	0.290
Femenino	63.6	71.1	0.290
<b>Estado Civil</b>			
Soltero	100	92.1	0.009*
Casado		5.3	NA
Divorciado		1.3	NA
Unión libre		1.3	NA
<b>Escolaridad</b>			
Secundaria		1.3	NA
Preparatoria	90.9	75.0	0.002*
Licenciatura	4.5	17.1	0.014*
Posgrado	4.6	6.6	0.551
<b>Ocupación</b>			
Empleado		10.6	NA
Estudiante	100	86.8	0.004*
Estudiante+ empleado		2.6	NA
	<b>Media ±SD</b>	<b>Media ±SD</b>	
Edad	21 ± 2	23 ± 7	0.736

\*p<0.05 Participantes con riesgo suicida vs participantes sin riesgo suicida. Abreviaturas: SD: Desviación estándar.

Se analizaron las características somatométricas de la población de estudio en donde parte de la población contaba con presión arterial fuera de los valores de referencia.

Tabla 8. Características somatométricas de la población de estudio.

Característica somatométrica	Q2 (Q1, Q3)	Valor de referencia (NOM-030-SSA2-2009)
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	119 (112, 127)	120 a 129
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	73 (68, 80)	80 a 84
Índice de masa corporal	23(21,26)	>18.5 y ≤24.9
Índice cintura altura	0.48(0.45, 0.52)	≤0.5

Los resultados se muestran en mediana y cuartiles

También se les indicó que señalaran sus antecedentes heredofamiliares y se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 9).

Tabla 9. Antecedentes heredofamiliares de la población de estudio (n=102).

Enfermedad	Frecuencia (%)
Diabetes tipo 2	28.9
Hipertensión Arterial	32
Dislipidemia	76.3
Obesidad	56.4

Se indagó acerca de los hábitos y estilo de vida de los participantes, tales como, como tabaquismo, alcoholismo y actividad física. Se categorizaron como fumadores, consumidores de alcohol o personas activas físicamente a aquellos participantes que llevaban a cabo dichas actividades de manera habitual. En la figura 3 se muestran los resultados obtenidos (n=102).

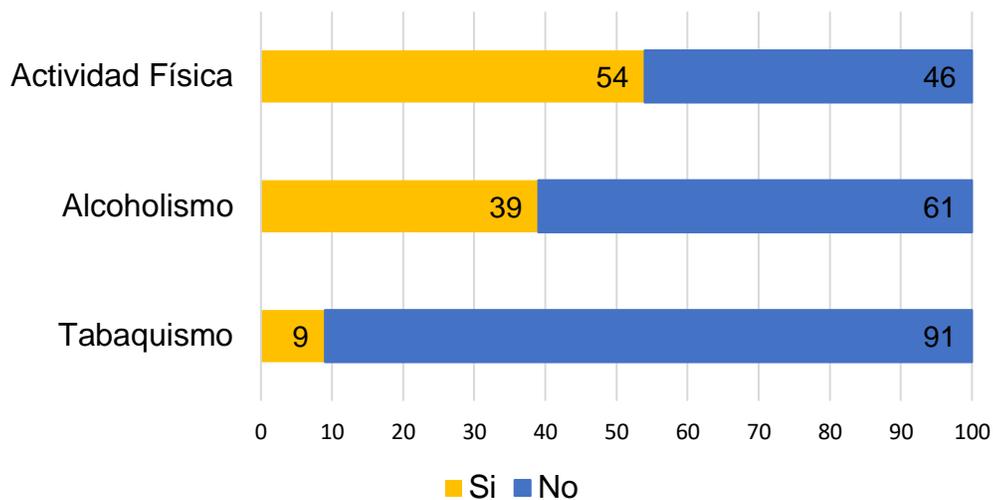


Figura 3. Porcentajes de las características de estilo de vida de los participantes del estudio.

A continuación, se muestran el porcentaje de participantes que tuvo COVID previo al estudio y el tiempo que tardaron en recuperarse.

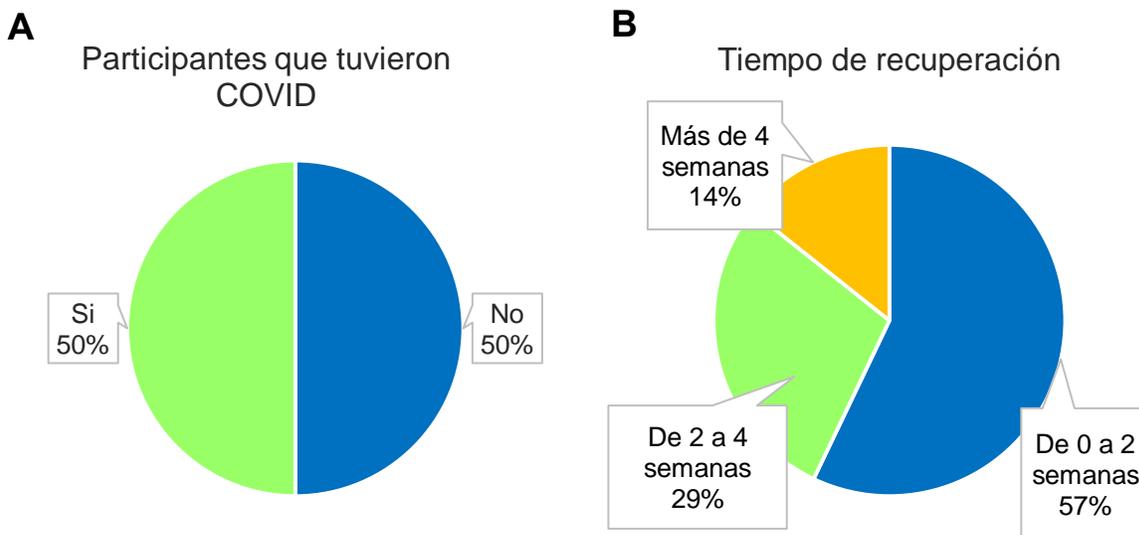


Figura 4. A) Porcentaje de participantes en el estudio que previamente tuvieron COVID. B) Porcentaje de tiempo de recuperación de los participantes que tuvieron COVID previo al estudio (n=102).

## 7.2 Determinaciones Bioquímicas

A continuación, se detallan los valores obtenidos de las determinaciones bioquímicas de la población de estudio (Tabla 10). Así mismo, se incluye el análisis del síndrome metabólico siguiendo los criterios del Adult Treatment Panel III (ATP-III) (Tabla 11) (Figura 5). La Figura 5 muestra la frecuencia del síndrome metabólico y sus componentes. El diagnóstico de síndrome metabólico implica la presencia de tres de los cinco factores de riesgo.

Tabla 10. Determinaciones bioquímicas. Se muestran los resultados en mediana (Q1, Q3), valores de referencia para una persona sana de acuerdo con el Hospital Juárez de México (HJM) (n=102).

Parámetro	Q2 (Q1,Q3)	Valores de Referencia HJM
Glucosa (mg/dL)	77(72, 82)	74-109
BUN (mg/dL)	12(10,14)	7-25
Urea (mg/dL)	26(21,30)	---
Creatinina (mg/dL)	0.78 (0.67, 0.89)	H: 0.7-1.3 M:0.6-1.2
Colesterol (mg/dL)	158 (139,175)	<200
Triglicéridos (mg/dL)	91 (70,129)	<150
HDL Colesterol (mg/dL)	54(47,65)	23-92
LDL Colesterol (mg/dL)	128(104,147)	75-193
VLDL Colesterol (mg/dL)	18(14,26)	<50
Bilirrubina total (mg/dL)	0.61 (0.50)	<1.2
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.19 (0.14, 0.26)	≤0.3
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0.49 (0.34, 0.63)	<0.8
Aspartato aminotransferasa (U/L)	20 (18, 24)	13-39
Alanino aminotransferasa (U/L)	13 (10,19)	7-52

H, hombres; M, mujeres

Se analizó la diferencia de los resultados de pruebas bioquímicas entre participantes que presentaron depresión y los que no, y entre participantes con riesgo suicida y sin riesgo suicida, mediante la prueba U de Mann Whitney y no se encontró diferencia significativa ( $P < 0.05$ ) en ninguno de los parámetros bioquímicos estudiados.

Tabla 11. Criterios que indican síndrome metabólico según a la clasificación del Adult Treatment Panel III (ATP-III) (n=102).

	<b>Criterios ATP-III *</b> (Rubio et al.,2004)
Obesidad abdominal, circunferencia de la cintura (cm)	>102 varones >88 mujeres
Triglicéridos (mg/dL)	≥150
cHDL (mg/dL)	<40 varones <50 mujeres
Presión arterial (mmHg)	≥135/≥85
Glucosa (mg/dL)	≥110

\*Tres o más de los criterios señalados indican síndrome metabólico. ATP-III: Adult Treatment Panel III; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

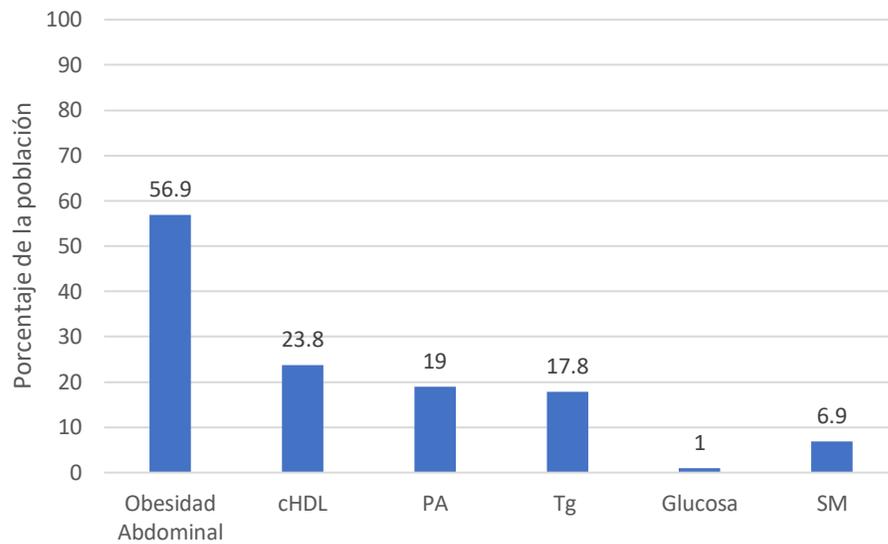


Figura 5. Porcentaje de participantes con síndrome metabólico (SM) y sus componentes de acuerdo con la clasificación del Adult Treatment Panel III (ATP-III). Abreviaturas: cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; PA: Presión Arterial elevada; Tg: triglicéridos.

### 7.3 Calidad Dietaria

Tabla 12. Cantidades de macronutrientes dietarios consumidos por la población de estudio, se representa en mediana (Q 1, Q 3) (n=102).

	Gramos	Calorías	%	Cantidad recomendada al día (Trumbo et al., 2002)
<b>Hidratos de Carbono</b>	193 (150, 275)	772 (603,1100)	49 (41,55)	45-65%
<b>Proteínas</b>	76 (60,98)	306 (239, 397)	19 (14,23)	10-35%
<b>Lípidos</b>	57 (38, 88)	514 (342, 790)	32 (24, 40)	20-30%

Tabla 13. Cantidades de micronutrientes y otros constituyentes dietarios consumidos por la población de estudio, se representan en mediana (Q 1, Q 3) (n=102).

Indicador	Resultado		Valores de referencia (Bourges et al., 2009)	
	H	M	H	M
<b>Micronutrientes</b>				
Vitamina A (mcg)	395 (253, 626)	310 (171, 636)	730	570
Vitamina B1 (mg)	1 (1,1)	1 (1,1)	1.0	0.9
Vitamina B2 (mg)	1 (1,2)	1(1,1)	1.1	0.9
Vitamina B3 (mg)	11(8, 22)	14 (9,21)	13	12
Vitamina B5 (mg)	3(2,4)		5	
Vitamina B6(mg)	1 (1,2)	1 (1,1)	1.1	1.0
Vitamina B9 (mcg)	242 (159, 340)		460	
Vitamina B12 (mcg)	2 (1,4)		2.4	
Vitamina C (mg)	63 (32,144)	53 (28,134)	84	75
Vitamina D (mcg)	2 (1, 4)		5	
Vitamina E (mg)	3 (2,5)		13	
Vitamina K (mcg)	26 (14, 70)		120	
Calcio (mg)	771 (550, 1147)		1000	
Fósforo (mg)	962 (727, 1181)		700	
Hierro (mg)	15 (10,18)	11 (8,14)	15	21
Magnesio (mg)	217(157,338)	192 (161, 268)	320	250
Selenio (mcg)	68 (46, 97)		48	
Sodio (mg)	1578 (1027,2476)		2000	
Zinc (mg)	9(5,20)	7 (5,11)	11	15
<b>Otros</b>				
Fibra (g)	20 (11, 28)	16 (14,24)	35	25-35
Azúcar (g)	40 (31,63)		50	
Agua (mL/día)	1436 (763, 2169)	1267 (808, 1790)	3736	2 969
Colesterol (mg)	235 (116, 494)		120-130	
Ácidos grasos saturados (g)	18 (11, 28)		Máximo 23	

Se analizó el consumo de nutrientes entre población con depresión y sin depresión (Tabla 14) donde se encontró diferencia significativa en el consumo de selenio. Se realizó el mismo análisis entre las poblaciones con y sin riesgo suicida pero no se encontró diferencia significativa para ninguno de los nutrimentos.

Tabla 14. Ingesta de micronutrientes y otros constituyentes dietarios de la población estratificada en participantes con depresión y participantes sin depresión. Mediana (Q1, Q3) (n=102).

Indicador	Depresión	Sin depresión	P
Vitamina A (mcg)	346 (162, 652)	414 (213,632)	0.477
Vitamina B1 (mg)	1 (1,1)	1 (1,1)	0.098
Vitamina B2 (mg)	1 (1,1)	1 (1,2)	0.274
Vitamina B3 (mg)	11 (7, 20)	14 (10,22)	0.093
Vitamina B5 (mg)	2(1,4)	3(2,4)	0.278
Vitamina B6(mg)	1 (1,2)	1 (1,2)	0.620
Vitamina B9 (mcg)	202 (158, 294)	276(158,382)	0.074
Vitamina B12 (mcg)	2(1,4)	2(1,4)	0.204
Vitamina C (mg)	41 (22, 103)	77 (36, 156)	0.089
Vitamina D (mcg)	3 (1,5)	2 (1,5)	0.792
Vitamina E (mg)	4 (1,6)	3 (2,5)	0.413
Vitamina K (mcg)	28 (11,71)	25 (16,64)	0.479
Calcio (mg)	756 (523,1147)	784 (590,1162)	0.363
Fósforo (mg)	1039 (757, 1215)	931 (717, 1266)	0.536
Hierro (mg)	11 (8, 16)	12 (9,15)	0.825
Magnesio (mg)	234 (169, 282)	185(153,296)	0.374
Selenio (mcg)	62 (40, 88)	72 (49,110)	0.025*
Sodio (mg)	1600 (869,2462)	1586 (1139,2628)	0.536
Zinc (mg)	7 (5,13)	9 (5,17)	0.347
<b>Otros</b>			
Fibra (g)	20 (14, 29)	18 (13,26)	0.694
Azúcar (g)	42 (27,56)	41 (31, 67)	0.658
Agua (mL/día)	1158 (729, 1845)	1436 (998, 1950)	0.115
Colesterol (mg)	246 (97, 567)	235 (122,466)	0.926
Ácidos grasos saturados (g)	22 (10,28)	16 (12,25)	0.958

\*P<0.05 Participantes con depresión vs sin depresión

Además del análisis dietario cuantitativo se realizó una evaluación de la calidad de la dieta a través del índice de alimentación saludable (HEI). De acuerdo a la puntuación de calidad de dieta saludable que el índice establece, este análisis mostró que la población de estudio en general tuvo una puntuación de 47.65 que indica una calidad deficiente en la dieta principalmente en micronutrientes, ya que se observó un menor consumo de alimentos ricos en estos nutrimentos. De igual manera, se reveló que los participantes tuvieron una dieta más enfocada a la ingesta de azúcares añadidos, ácidos grasos y lácteos. Este resultado se observó tanto en la población de estudio en general (Figura 6) como en la población estratificada en participantes con y sin depresión (Figura 7 a Figura 9).

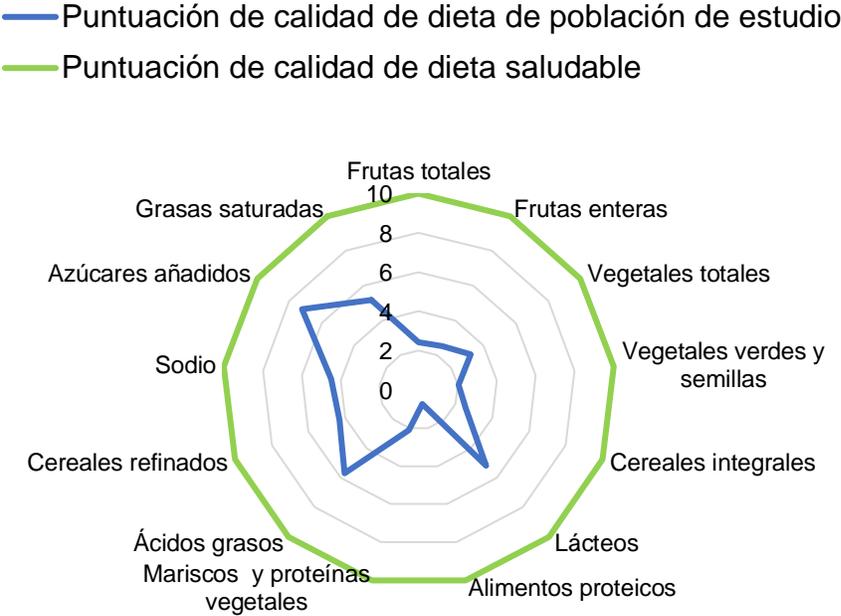


Figura 6. Gráfico de radar del Índice de Alimentación Saludable (HEI) de la población de estudio.

— Puntuación de dieta de participantes con depresión  
— Puntuación de calidad de dieta saludable

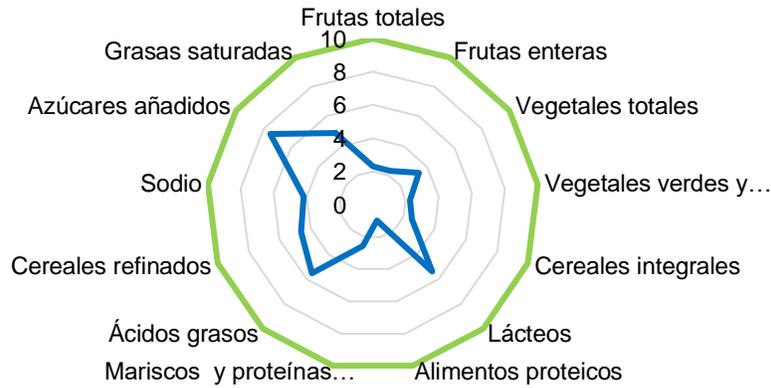


Figura 7. Gráfico de radar del Índice de alimentación Saludable (HEI) de los participantes con depresión (HEI=48.37 puntos).

— Puntuación de dieta de participantes sin depresión  
— Puntuación de calidad de dieta saludable



Figura 8. Gráfico de radar del Índice de alimentación Saludable (HEI) de los participantes sin depresión (HEI=46.85 puntos).

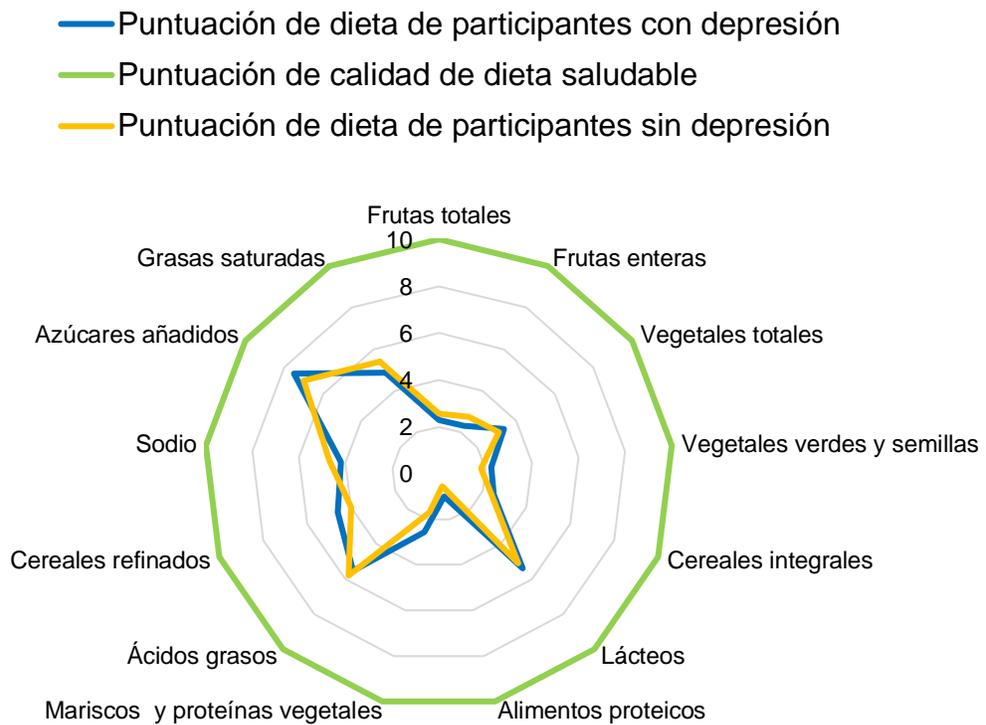


Figura 9. Gráfico de radar del índice de alimentación Saludable (HEI) en el que se integra tanto a los participantes con y sin depresión.

#### 7.4 Diagnóstico de Patología psiquiátrica

Una vez diagnosticados los participantes que presentaban alguna patología psiquiátrica, se calcularon las frecuencias para cada patología en la población de estudio (Figura 10 a la 12), así como de los participantes que contaban con un diagnóstico previo (Figura 13) y la comparación frecuencia de patología psiquiátrica entre hombres y mujeres (Tabla 15), donde se indica que en esta población no hay diferencia en la incidencia por sexo.

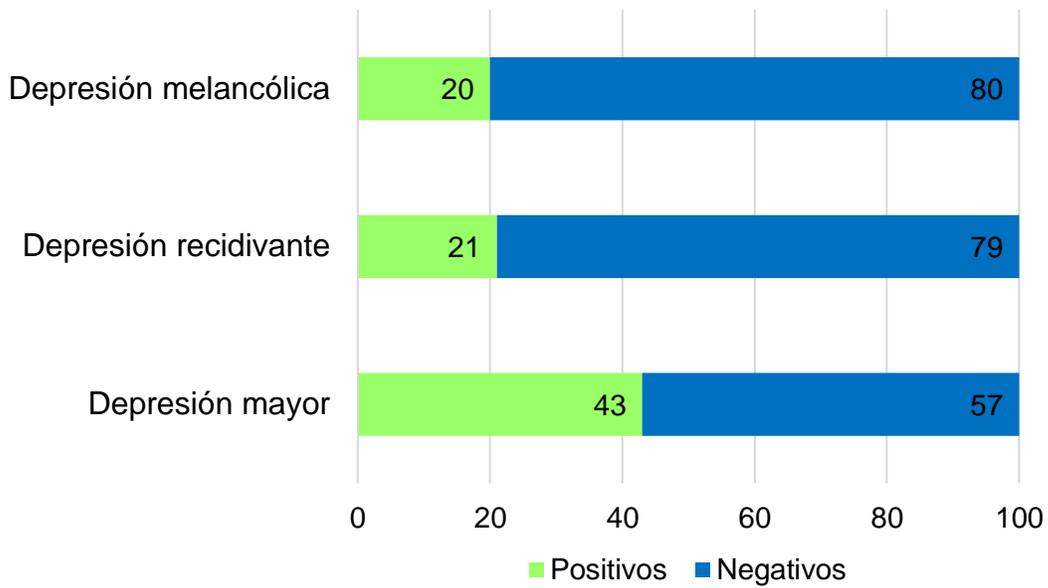
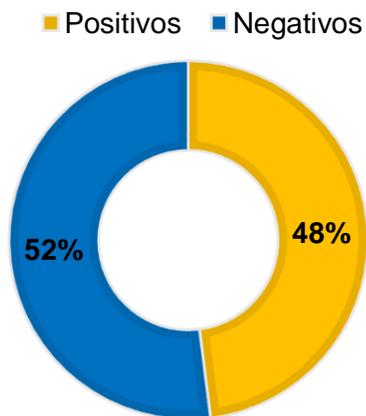


Figura 10. Porcentaje de los participantes con depresión actual.

**A** Ansiedad generalizada actual



**B** Trastorno distímico

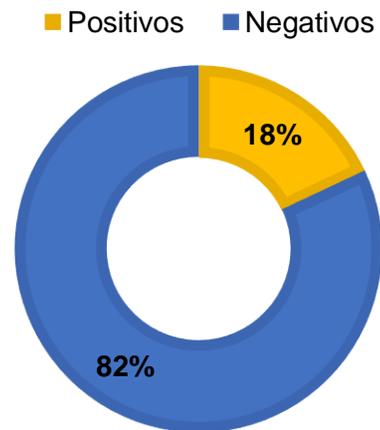


Figura 11. Porcentaje de participantes diagnosticados con trastornos distintos a depresión. A) Participantes con y sin ansiedad generalizada actual. B) Porcentaje de participantes con y sin trastorno distímico.

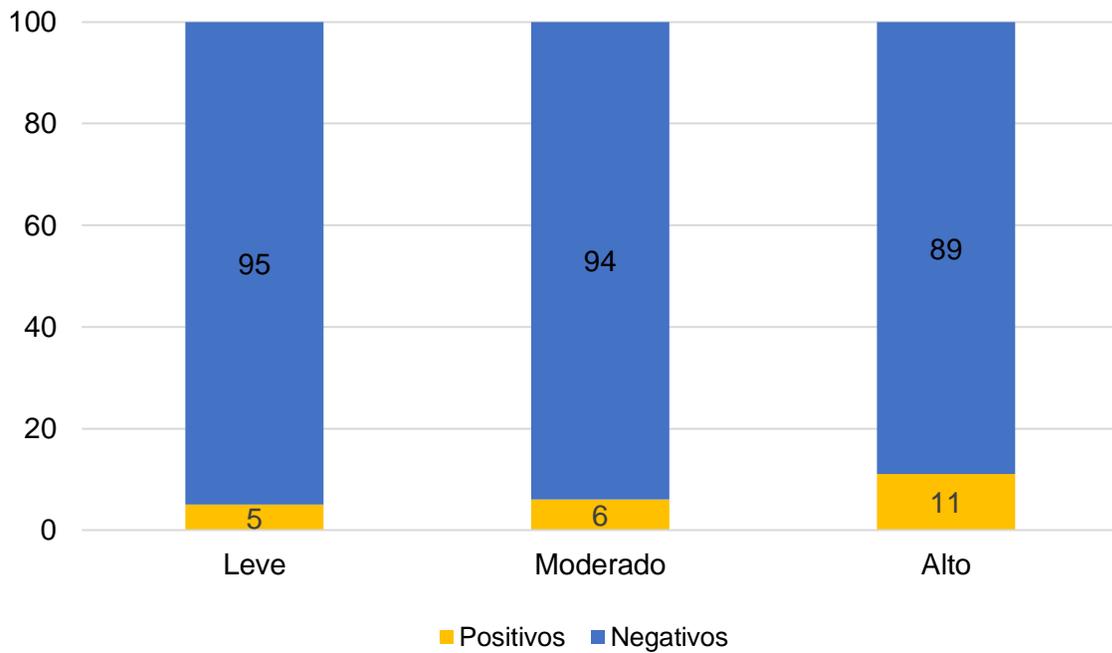


Figura 12. Porcentaje de participantes con y sin Riesgo Suicida leve, moderado y alto.

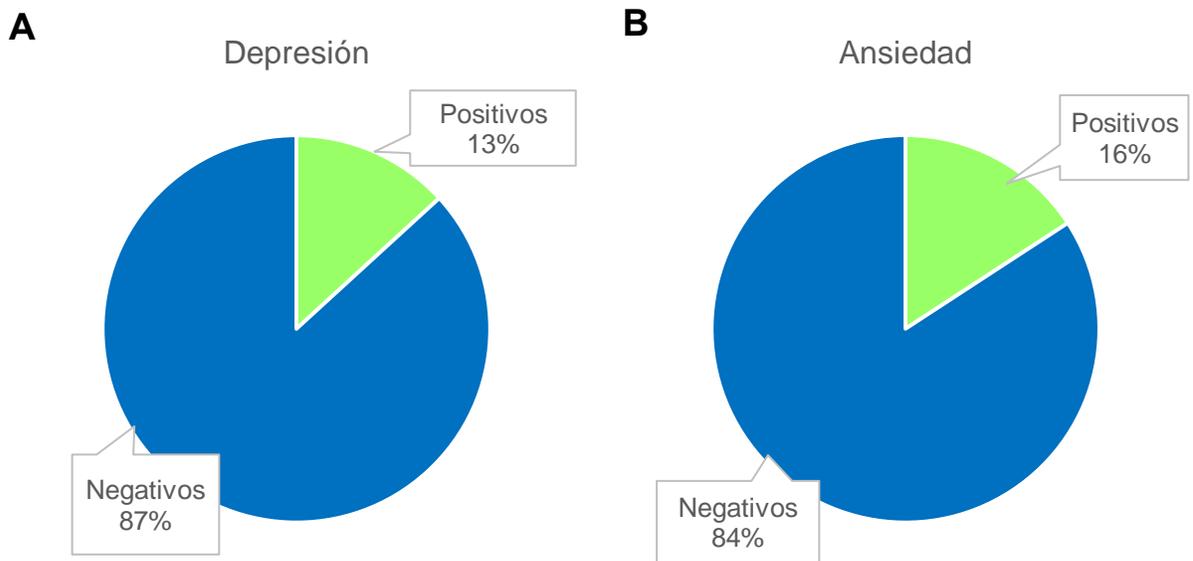


Figura 13. Porcentaje de participantes previamente diagnosticados con algún trastorno mental. A) Participantes con y sin diagnóstico previo de depresión. B) Participantes con y sin diagnóstico previo de ansiedad.

Tabla 15. Frecuencia de alteraciones de la salud mental entre hombres y mujeres de la Ciudad de México (n=102).

	Hombres (%)	Mujeres (%)	P
<b>Depresión mayor actual</b>	43.3	40.6	0.804
<b>Depresión recidivante</b>	20.0	21.9	0.836
<b>Depresión melancólica</b>	20.0	17.2	0.741
<b>Ansiedad generalizada actual</b>	46.7	45.3	0.902
<b>Trastorno distímico</b>	10.0	21.9	0.163
<b>Riesgo suicida leve</b>	10.0	3.1	0.166
<b>Riesgo suicida moderado</b>	6.7	6.3	0.939
<b>Riesgo suicida alto</b>	10.0	10.9	0.891

### **Asociación entre depresión y riesgo suicida**

Se analizaron los porcentajes entre personas con depresión y riesgo suicida y personas con riesgo suicida sin depresión, donde se encontró que el 32.9% de la población sin riesgo suicida tenía depresión, un hallazgo alarmante fue que el 77.3% de la población con riesgo suicida presentaba depresión, encontrando una diferencia estadísticamente significativa ( $P=1 \times 10^{-5}$ ).

### **7.5 Análisis moleculares**

Las tres variantes de los genes *TPH2* (rs7305115), *HTR2C* (rs2428707), y *BDNF* (rs6265) cumplieron el equilibrio de Hardy-Weinberg.

Se determinaron las frecuencias genotípicas y las alélicas de la población de estudio (Tabla 16) y luego en la población estratificada en participantes con y sin depresión

(Tabla 17) y participantes con y sin riesgo suicida (Tabla 18), posteriormente se compararon las frecuencias alélicas de la población de estudio con las frecuencias alélicas de otras poblaciones del mundo (Tabla 19).

Tabla 16. Frecuencias genotípicas y alélicas en la población de estudio. (n=102).

Gen	Variante	Frecuencias				
		Genotípicas			Alélicas	
<i>TPH2</i>	rs7305115	AA	GG	AG	<b>A</b>	<b>G</b>
		0.17	0.30	0.53	0.44	0.56
<i>HTR2C</i>	rs2428707	CC	TT	CT	<b>C</b>	<b>T</b>
		0.95	0	0.05	0.95	0.05
<i>BDNF</i>	rs6265	CC	TT	CT	<b>C</b>	<b>T</b>
		0.75	0.01	0.2	0.87	0.13

En negrita se señalan los alelos de riesgo.

Tabla 17. Frecuencias genotípicas y alélicas de la población estratificada en participantes con y sin depresión.

Gen	Genotipos	Depresión	Sin depresión	P
		%	%	
<i>TPH2</i>	rs7305115			
	GG	11.6	45.5	1X10 <sup>-5*</sup>
	AG	67.4	40.0	1X10 <sup>-4*</sup>
	AA	21.0	14.5	0.269
<i>HTR2C</i>	rs2428707			
	CC	97.7	92.6	0.088
	CT	2.3	7.4	0.088
	TT	0	0	
<i>BDNF</i>	rs6265			
	CC	76.7	74.6	0.740
	CT	23.3	23.6	0.867
	TT	0	1.8	0.312
Alelos				
<i>TPH2</i>	rs7305115			
	A	54.7	34.5	0.004*
	G	45.3	65.5	0.002*
<i>HTR2C</i>	rs2428707			
	C	98.8	96.3	0.174
	T	1.2	3.7	0.174
<i>BDNF</i>	rs6265			
	C	88.4	86.4	0.674
	T	11.6	13.6	0.674

\*P<0.05 Participantes con depresión vs sin depresión

Tabla 18. Frecuencias genotípicas y alélicas de la población estratificada en participantes con y sin riesgo suicida.

Gen	Genotípicos	Riesgo suicida	Sin riesgo suicida	P
		%	%	
<i>TPH2</i>	rs7305115			
	GG	13.6	34.6	5X10 <sup>-4*</sup>
	AG	59.1	50.7	0.255
	AA	27.3	14.7	0.037*
<i>HTR2C</i>	rs2428707			
	CC	90.9	97.3	0.074
	CT	9.1	2.7	0.086
	TT	0	0	NA
<i>BDNF</i>	rs6265			
	CC	72.8	74.7	0.747
	CT	22.7	25.3	0.740
	TT	4.5	0	NA
Alelos				
<i>TPH2</i>	rs7305115			
	A	56.8	40.0	0.016*
	G	43.2	60.0	0.016*
<i>HTR2C</i>	rs2428707			
	C	95.5	98.6	0.174
	T	4.5	1.4	0.097
<i>BDNF</i>	rs6265			
	C	84.1	87.3	0.546
	T	15.9	12.7	0.546

\*P<0.05 Participantes con riesgo suicida vs sin riesgo suicida

Tabla 19. Comparación de frecuencias alélicas entre individuos de la Ciudad de México y poblaciones del proyecto ALFA (n=102).

SNP/gen		Frecuencias alélicas (%)					
		CDMX	LAT	EUR	AFR	ASN	
rs7305115	<b>A</b>	44	48.7	41.6	42.5	49.5	
	<i>TPH2</i>	G	56	51.3	58.4	57.5	50.5
rs2428707	C	95	91.8	85.3	51.5	100	
	<i>HTR2C</i>	<b>T</b>	5	8.2	14.7*	48.5*	0
rs6265	C	87	83.3	80.6	95.8	54.6	
	<i>BDNF</i>	<b>T</b>	13	16.7	19.4	4.2*	45.4*

Ascendencia de CDMX: Población joven de la Ciudad de México; LAT: Latinoamericano; EUR: europeo; AFR: africano; ASN: Asia Oriental. Los alelos en negrita son los alelos de riesgo de depresión y riesgo suicida. \*p<0.05 Población joven de la Ciudad de México vs poblaciones del proyecto ALFA.

Se analizó la asociación entre las variantes genéticas y los trastornos de depresión (Tabla 20) y riesgo suicida (Tabla 21), a través de un modelo de dominancia y mediante regresión logística multivariada. Se encontró asociación entre el gen *TPH2* y depresión OR(IC95%) 6.34 (2.16-18.56) p=0.001, mientras que para riesgo suicida no se encontró asociación para ni una de las variantes de estudio.

Tabla 20. Frecuencia de depresión con base a la presencia de las variantes genéticas de *TPH2*, *HTR2C* y *BDNF* (n=102).

Gen	Variante	Depresión	Sin depresión	P
		%	%	
<i>TPH2</i>	rs7305115			
	GG	11.6	45.5	
	AA/AG	88.4	54.5	<1x10 <sup>-5*</sup>
<i>HTR2C</i>	rs2428707			
	CC	97.7	92.6	
	CT/TT	2.3	7.4	0.088
<i>BDNF</i>	rs6265			
	CC	76.7	74.5	
	CT/TT	23.3	25.5	0.62

\* P<0.05 gen dominante

Tabla 21. Frecuencia de riesgo suicida con base a la presencia de las variantes genéticas de *TPH2*, *HTR2C* y *BDNF* (n=102).

Gen	Variante	Riesgo suicida	Sin riesgo suicida	P
		%	%	
<i>TPH2</i>	rs7305115			
	GG	13.6	34.2	
	AA/AG	86.4	64.5	5.5X10 <sup>-5*</sup>
<i>HTR2C</i>	rs2428707			
	CC	90.9	94.7	
	CT/TT	9.1	2.6	0.074
<i>BDNF</i>	rs6265			
	CC	72.7	73.7	
	CT/TT	27.3	25.0	0.747

\*P<0.05 gen dominante

## 8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Al ser un estudio aleatorio, primero se analizó a la población de estudio en general, conformada principalmente por individuos jóvenes adultos físicamente sanos.

Al analizar las características sociodemográficas entre participantes con y sin depresión y con y sin riesgo suicida, no se encontraron datos relevantes debido a que la más del 90% de los participantes eran estudiantes, solteros y con el mismo nivel educativo (preparatoria concluida) y sus valores de características somatométricas se encontraron dentro de los valores de referencia.

En cuanto a los antecedentes heredofamiliares se obtuvo 56.4% en obesidad. Este dato es similar al obtenido en un estudio similar hecho en una población de adultos jóvenes universitarios del estado de México (Marco et al., 2020) cuya frecuencia fue de 56.6%. Para diabetes e hipertensión la población de estudio actual tuvo mejores resultados que la población en comparación con 28.9% de diabetes tipo 2 y 32% de hipertensión, mientras que jóvenes del estudio realizado por Marco et al., obtuvieron valores de 71.2 % para diabetes y 64.6% para hipertensión.

Por otro lado, se encontró que menos del 50% de la población de estudio tiene hábitos dañinos al organismo como fumar (9%) o beber alcohol de manera frecuente (39%), sin embargo, casi el 46% tiene una vida sedentaria, es importante señalar que los hábitos de la población de estudio son menos graves al compararlos con la población del estudio de Marco et al. (2020) antes mencionada cuyos valores obtenidos para

estos hábitos fueron 13% de fumadores, y 59.1 % de sedentarios, pero a pesar de ello, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0.05$ ).

Existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la situación de pobreza entre ambas regiones ( $P = 0.004$ ), el Estado de México, por un lado, tiene 42.9% de su población en esta situación de pobreza, mientras que el porcentaje en la Ciudad de México es de 24%, esto según cifras del INEGI (2021). Un nivel socioeconómico más bajo está asociado con mayor prevalencia de enfermedades como diabetes e hipertensión (Álvarez et al., 2017; Pérez et al, 2015; ENSANUT, 2022).

Algunos factores que podrían estar influyendo en estas disparidades incluyen diferencias en el acceso a la atención médica, los recursos disponibles y los estilos de vida entre ambas entidades. Por ejemplo, una alimentación hipercalórica baja en nutrientes, falta de conocimientos para la prevención y control adecuado de la enfermedad, así como un limitado acceso a servicios de la salud, son factores desencadenantes tanto de diabetes como de hipertensión y diversos estudios han corroborado la asociación de estos factores con niveles económicos bajos (Domínguez et al., 2013).

De acuerdo con el análisis de las determinaciones bioquímicas de la población de estudio, se encontró que la población tiene valores bioquímicos dentro de los rangos de referencia establecidos para individuos sanos, esto de acuerdo con parámetros del Hospital Juárez de México.

No se encontró asociación entre los datos bioquímicos obtenidos y la presencia de depresión, ni tampoco entre los participantes con o sin riesgo suicida. Es importante mencionar que no existen parámetros de estas pruebas que afirmen la presencia o ausencia de depresión. Sin embargo, algunas de ellas resultan relevantes para el diagnóstico psiquiátrico; por ejemplo, la glucosa, debido a que la hipoglucemia está asociada con síntomas de depresión y ansiedad. Asimismo, un perfil hormonal ampliado puede ser útil, ya que se ha observado que alteraciones en algunas hormonas como la liberadora de la tirotrópina (TRH) y cortisol pueden contribuir a la depresión (Arroyo, 2000).

Cuando se analizó la presencia de alteraciones metabólicas que conforman al síndrome metabólico que es la antesala de diabetes y enfermedades cardiovasculares de acuerdo con la clasificación del ATP-III (2004), el panorama se vuelve un poco preocupante debido a que la frecuencia de estos parámetros en la población de estudio es elevada.

Por ejemplo, en el caso de obesidad abdominal, se observó una frecuencia de 56.9% en la población de estudio, el cual es un dato menor al registrado en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Continua (ENSANUT, 2022). Según esta encuesta, en 2022, el 81.0% de la población mayor de 20 años en el país, presentaba obesidad abdominal, mientras que, en jóvenes de 12 a 19 años, la prevalencia de obesidad era del 14.1 % en la Ciudad de México.

La frecuencia en este trabajo de obesidad abdominal se encuentra entre los dos valores reportados en la ENSANUT Continua 2022, ya que la población de estudio se conformaba tanto de participantes con 20 o más años como también por participantes menores a esto. Sin embargo, es crucial considerar algunos aspectos. En primer lugar, la obesidad en México ha ido en aumento a lo largo de los años, según datos de la misma encuesta. En segundo lugar, los factores ambientales como la alimentación, el estilo de vida y los factores genéticos desempeñan un papel importante. Dado que la mayoría de los participantes son estudiantes y pasan la mayor parte del día fuera de casa, la mayoría, no practican hábitos alimentarios saludables (Tabla 13). El sedentarismo forma parte del estilo vida que podría estar involucrado en estos resultados ya que casi la mitad de los participantes informa no hacer ejercicio, y por último, considerando el factor genético, más de la mitad de los participantes menciona la obesidad como antecedente heredofamiliar (Maza et al., 2022).

También aspectos individuales y socioculturales se ven involucrados como el tabaquismo (o exposición al humo del tabaco-tabaquismo pasivo) y el alcohol, que representan por si solos junto con las dietas poco saludables y la inactividad física, del 80% de las causas que conducen a una complicación cardiovascular (Nomura et al., 2021).

Lo anterior se ve reflejado en el porcentaje de participantes con síndrome metabólico obtenidos en este estudio, 6.9%, lo cual indica que estos participantes contaban con al menos tres factores de riesgo cardiometabólico. Este valor es estadísticamente diferente ( $P < 0.005$ ) al encontrado en un estudio realizado a adultos jóvenes

universitarios de la Ciudad de México en 2015, donde la frecuencia de síndrome metabólico fue 13.4% (Romero et al., 2015).

Aunque en la etapa de adulto joven no son comunes las enfermedades cardiovasculares ni metabólicas, los factores de riesgo ya son visibles y nos permiten tener un monitoreo y control de la prevención a futuras enfermedades tanto metabólicas y cardiovasculares que son las principales causas de muerte en México (Neshimura E., 2009).

El estudio de dieta mostró resultados interesantes, participantes con depresión consumen menos selenio que aquellos sin depresión. La literatura hace referencia a que el selenio es un oligoelemento necesario, pero no esencial nutricionalmente (Alzqueta et al., 2018). Se encuentra en el organismo en forma de selenoproteínas con funciones dentro del sistema nervioso incluyendo el cerebro (Alzqueta et al., 2018; Wang et al., 2018). Sin embargo, un estudio en roedores (Mitchell et al., 1998) y otro realizado en mujeres de 20 a 89 años (Pasco et al., 2012) revelan que existe una asociación de la baja ingesta de selenio con la depresión, aunque al momento se desconoce el mecanismo bioquímico, estos resultados, coinciden con lo encontrado en este trabajo, lo que denota que debe hacerse una evaluación más exhaustiva del papel del selenio en el desarrollo de alteraciones de la salud mental como la depresión.

Con base a lo anterior, una buena opción sería analizar el consumo de este oligoelemento durante un periodo más largo. Por otra parte, sería interesante medir

las concentraciones de selenio sérico mediante prueba sanguínea o su disponibilidad en el organismo y medir su relación con participantes con depresión.

En cuanto al zinc, otro oligoelemento de interés, no se encontraron diferencias significativas entre el consumo de este micronutriente y la depresión, entre participantes con y sin depresión y con y sin riesgo suicida. Estos hallazgos difieren de los resultados obtenidos en una investigación realizada en estudiantes universitarias de Irán, de entre 20 y 25 años de edad, donde se identificó una asociación entre la deficiencia de zinc y la depresión (Amani et al., 2010). Sin embargo, coinciden con los datos obtenidos en un estudio realizado por Lehto y colaboradores (2013) en hombres finlandeses de entre 42 y 61 años, donde no se encontró ninguna asociación entre la depresión con la baja ingesta de zinc. Esta discrepancia puede explicarse por la amplia disponibilidad de alimentos ricos en zinc en los países occidentales, lo que hace que la deficiencia en ingesta de este mineral sea poco común. No obstante, se requieren más estudios para confirmar que la relación entre la baja ingesta de zinc y la depresión en estudios donde se ha encontrado, no se debe simplemente a una dieta deficiente, inducida por la propia depresión (Lehto et al. 2013).

El análisis de calidad de dieta, representado en gráficos de radiales (Figura 6), revela que la población de estudio tiende hacia una dieta caracterizada por una mayor ingesta de azúcares, ácidos grasos y lácteos. Esta tendencia es motivo de preocupación, ya que se ha asociado este tipo de dieta como un factor desencadenante de enfermedades metabólicas (Domínguez et al., 2013) y de depresión (Saeidlou et al., 2021). Esta observación concuerda con el índice de calidad dietaria calculado para la

población de estudio, que fue de 47.65 puntos, indicando una calidad dietaria deficiente en la población de estudio (<80 puntos). Al comparar este valor con un estudio similar realizado en población adulta joven en México en el año 2019, donde el índice de la calidad de la dieta fue 53.86 puntos (Espino et al., 2023), no se observó diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ ) entre ambos grupos.

La estratificación de la población de estudio según la presencia o ausencia de depresión (Figura 7 y Figura 8) refleja un patrón similar, sin diferencia significativa entre los HEI de ambas poblaciones ( $P < 0.05$ ) (Figura 9). Los puntajes HEI para la población con depresión fue de 48.37 y para la población sin depresión fue de 46.85.

Aunque algunos estudios han asociado el índice de la calidad dietaria con la depresión (Rahmani et al., 2018), es importante señalar que, en esta población de estudio, una limitante al calcular el HEI radica en que el índice de evaluación utilizado se basa en recomendaciones de las Guías Dietéticas Americanas siendo un instrumento diseñado para la evaluación de población estadounidense y no necesariamente mexicana (FINUT, 2018).

En la población de estudio, se identificó que el 43.9% presenta algún tipo de depresión, de los cuales solo el 13% tenían un diagnóstico previo. La primera cifra es estadísticamente superior ( $P = 0.002$ ) en comparación con un estudio similar realizado a jóvenes de misma edad, universitarios de la Ciudad de México (Lazarevich et al., 2018), donde la frecuencia de depresión fue de 23.8%. Sin embargo, es importante señalar que en el grupo estudiado por Lazarevich y colaboradores, el 19.1% de los

participantes reveló haber tenido un diagnóstico previo lo que no es estadísticamente significativo con el 13% encontrado en este estudio.

Para contextualizar las diferencias en la prevalencia de la depresión, primero hay que considerar que el presente estudio se está comparando con un estudio realizado previo a la pandemia por COVID-19, la cual provocó un incremento de poco más del 27% en casos de depresión mayor en adolescentes (Jones et al., 2021). Un ejemplo de esto es un estudio longitudinal llevado a cabo en estudiantes universitarios mexicanos de abril a diciembre del 2022, donde la prevalencia de depresión aumentó de manera notable, pasando del 19.8% al 40% (Domínguez et al., 2022).

En relación con los porcentajes obtenidos como diagnóstico previo, aunque existe una diferencia entre ambos estudios, los dos resultados son muy bajos lo que reafirma estudios que señalan que en México la intervención de servicios de salud dirigidos hacia problemas de depresión es muy limitada (Lozano et al., 2013).

En el análisis de patología psiquiátrica de la población de estudio, también se encontró que el 22.4% de la población presentó algún grado de riesgo suicida, principalmente de nivel alto. Este valor es estadísticamente superior ( $P= 0.001$ ) al encontrado en un estudio realizado en adultos jóvenes de 20 a 25 años de la Ciudad de México que reportó una frecuencia de riesgo suicida del 5.7 % en el año 2020 (Martínez et al., 2021). Al igual que en el caso de la depresión este incremento en la prevalencia parece estar involucrado con la pandemia por COVID-19 (Farooq et al., 2021). Por ejemplo, en un estudio realizado en Barcelona se registró un incremento de consultas

psicológicas por ideas o intentos suicidios del 43% entre un periodo prepandemia (años 2018 y 2019) con un periodo postpandemia (años 2020 y 2021) (Jerónimo et al., 2021). Este comportamiento coincide con lo reportado por Mayne et al. (2021), quienes estudiaron a una población joven en Filadelfia prepandemia, en el año 2019 y reportaron una frecuencia de riesgo suicida del 6.1% y al realizar la misma evaluación en el año 2020 post-COVID en la misma población, observaron que la prevalencia aumentó a 34%.

Otro estudio (Domínguez et al., 2022) realizado en México más recientemente, pero en una población fronteriza, se encontró que la prevalencia de ideación de riesgo suicida en mayores de 19 años fue de 39.9%, este dato también es superior al encontrado antes de la pandemia por COVID.

La prevalencia de riesgo suicida de la población de estudio estaba distribuida de manera desigual entre los géneros, con un 57% correspondiente a hombres y un 43% a mujeres. Estos porcentajes son similares a los de la población de jóvenes en zona fronteriza de México en donde a pesar de que los hombres representan un porcentaje de mayor riesgo suicida (55%) que las mujeres (45%) (Sotelo et al., 2023), la diferencia entre sexos no es estadísticamente significativa para ni uno de los estudios ( $P > 0.05$ ).

En este estudio se encontró una asociación entre los trastornos de depresión y riesgo suicida del 77.3%, el cual es un valor parecido a un estudio realizado en Salamanca en donde la asociación encontrada entre ambos trastornos fue de 83.3% (Aguilar,

2014). Las referencias mexicanas indican que la depresión representa casi la mitad de las pérdidas por suicidio (Lozano et al., 2013).

En cuanto a la ansiedad, el 48% de los participantes presentaron este trastorno mientras que solo 16% de ellos contaba con un diagnóstico previo. Estas cifras coinciden con un estudio previo realizado a mexicanos mayores de 18 años que señala que más del 40% de las personas en este país presentan algún grado de ansiedad (Pérez et al., 2020). Sin embargo, se trata de cifras altas considerando que la ansiedad es un parámetro desencadenante de la depresión, debido a que ambas comparten diversos procesos etiológicos comunes (Garber et al., 2016).

Entrando al objetivo principal de este estudio que fue explorar la asociación entre las variantes genéticas rs7305115 (*TPH2*), rs2428707 (*HTR2C*) y rs6265 (*BDNF*) y los trastornos de depresión y riesgo suicida, al comparar con frecuencias de otras poblaciones del mundo se observa que hay diferencias significativas en la frecuencia de cada uno de estos.

Los resultados muestran una asociación entre el alelo A de la variante rs7305115 del gen *TPH2* con depresión. El odd ratio obtenido nos indica que existe 6.34 más probabilidad de contraer depresión en una persona que porta el alelo A del gen *TPH2* con respecto a una que no lo tiene. Esta asociación también está reflejada en las frecuencias genotípicas y alélicas ya que los genotipos GG, AG, y los dos alelos mostraron diferencia significativa entre participantes con depresión y sin depresión.

Mientras que se obtuvo diferencia significativa entre los genotipos AA, GG y ambos alelos entre la población con y sin riesgo suicida.

Lo anterior difiere de un estudio que se realizó con anterioridad en población mexicana Maya con esta variante de *TPH2*, en la que no se encontró asociación con ningún trastorno psiquiátrico (Batun, 2023), pero, coincide con estudios de otras partes del mundo como Alemania, Estados Unidos de América (EUA) y China en donde se asocia con depresión mayor (Zill et al., 2004; Zhou et al., 2005; Wang et al., 2015). Este sería el primer trabajo en México que encuentra a la variante genética rs7305115 del gen *TPH2* asociada a depresión mayor, sin embargo, es necesario ampliar el tamaño de la muestra.

Difiere también de investigaciones en las que se ha identificado una correlación entre el gen *TPH2* y riesgo suicida. Por ejemplo, en un estudio llevado a cabo en la población de Tabasco, México (López et al., 2015), y en otros países como EUA y Serbia (Zhou et al., 2005; Karanović et al., 2017).

A pesar de que el alelo G de la variante rs2428707 del gen *HTR2C*, ya se había asociado con riesgo suicida en una población de Tabasco, México (Molina et al., 2017) en este estudio realizado a población de la Ciudad de México, no se encontró asociación de esta variante con depresión ni con riesgo suicida.

Hasta este momento no existen más estudios de este gen en población mexicana, pero en otros países como Serbia y EUA, se le ha encontrado asociación con riesgo suicida (Karanovic et al., 2015; Weissman et al., 2016; Lyddon et al., 2012). También se ha

asociado al gen *HTR2C* con depresión en una población de Nueva York (Weissman et al., 2016).

Los resultados de asociación de los genes *TPH2* y *HTR2C* en este estudio con los del estudio realizado en Yucatán (Batun, 2023) podrían variar por distintos factores. Primero el estudio de Yucatán fue realizado con un número mayor de muestras (n=501), lo cual aumenta las probabilidades de encontrar asociación de genes. En segundo lugar, tenemos que considerar que el México actual se puede dividir en siete regiones genéticas utilizando enfoques arqueológicos y antropológicos: el norte de Mesoamérica, norte de México, centro, occidente y Golfo de México, Oaxaca (refiriéndose aquí a la región cultural de Oaxaca) y la región Maya (Sohail et al., 2023). Cada una de estas regiones se basan en civilizaciones y culturas indígenas específicas, englobando al estado de Yucatán en la región Maya y a la ciudad de México en la región centro. Estas regiones presentan diferencias en términos de variación genética (Sohail et al., 2023). Por ejemplo, el genoma de la península de Yucatán y de Chiapas, está predominantemente compuesto por lo que conocemos como el “componente Maya”, un componente genético de los nativos americanos que disminuye en las poblaciones del norte del país y que está presente en aproximadamente un 10-20% en los nativos del centro de México (Moreno et al., 2014).

Cada región, además del componente Maya, se forma por componentes genéticos de ancestros que se remontan principalmente a Europa occidental, África occidental, Asia oriental y América. Estos componentes se distribuyen en diversas proporciones en cada región, reflejando la historia genética de cada una y dando como resultado

patrones geográficos marcados y con variantes raras específicas (Sohail et al., 2023). Es por eso que se observan variantes genéticas en la población Maya de Yucatán que no están presentes en la población joven de la Ciudad de México.

La variante rs6265 del gen *BDNF*, no presentó asociación con depresión ni con riesgo suicida, lo cual coincide con los estudios realizados en México donde tampoco se le ha encontrado relación con trastornos mentales como ansiedad (González et al., 2019; Batun, 2023) y trastorno de bipolaridad (González et al., 2014). Sin embargo, en otros países como China, Taiwán se le ha asociado con depresión mayor (Wang et al., 2023; Hwang et al., 2006).

Las diferencias en las asociaciones observadas entre los genes y los trastornos psiquiátricos entre población de la Ciudad de México con poblaciones de otras partes del mundo, pueden atribuirse a que la diversidad genética humana a nivel global está fuertemente influenciada por factores geográficos. Según investigaciones, la diferenciación genética entre poblaciones aumenta con la distancia geográfica (Handley et al., 2007; Auton et al., 2015), incluso en un estudio sobre la diversidad genética humana, se encontraron pruebas sólidas de la agrupación genética a nivel continental (Serre et al., 2004).

A pesar de que las variantes más comunes se comparten en todo el mundo, las variantes más raras suelen estar restringidas a poblaciones estrechamente relacionadas. De hecho, aproximadamente el 86% de las variantes se limitan a un único grupo continental (Auton et al., 2015; Handley et al., 2007; Serre et al., 2004).

Este fenómeno puede atribuirse a que las poblaciones europea, asiática y americana se derivan de cuellos de botella fuertes y sostenidos (Auton et al., 2015).

Sin embargo, la asociación encontrada entre el gen *TPH2* y la depresión en población joven de la Ciudad de México, puede significar un gran avance en la ciencia ya que podría facilitar el diagnóstico temprano de este padecimiento o ayudar a tomar acciones preventivas al respecto, ya que la triptófano hidroxilasa que es la enzima codificada por este gen, es la enzima responsable de la primera etapa y paso limitante de la síntesis de serotonina, desempeñando además un papel clave en la regulación de la disponibilidad, el recambio y la función de la serotonina (López et al., 2015; Tesoro et al., 2019) cuyas concentraciones en el organismo se han visto relacionadas con el desarrollo de depresión, siendo el principal blanco en tratamientos antidepresivos (McDonald et al., 2022).

Este descubrimiento, también es la base para el desarrollo de tratamientos personalizados aportando en el diseño terapias contra la depresión más específicas y efectivas, y minimizando efectos secundarios para el paciente.

En cuanto a la investigación, haber encontrado esta asociación sirve de herramienta para entender un poco más acerca de los mecanismos subyacentes a esta enfermedad, y podría contribuir de igual forma en el entendimiento de variabilidad genética en nuestro país.

## 9. CONCLUSIONES

- La variante genética rs7305115 del gen *TPH2* confiere mayor riesgo al desarrollo de depresión en la población joven de la Ciudad de México.
- Se encontró una alta frecuencia de depresión mayor y riesgo suicida en la población joven de la Ciudad de México
- Las deficiencias en el consumo de selenio se encontraron asociados con depresión en población joven de la Ciudad de México.

## 10. REFERENCIAS

- Aguilar, M. (2014). Trastorno depresivo y suicidio (Doctorado). Universidad de Salamanca
- Álvarez, C., Vaquero, M., Gandara, A. et al. (2017). Factores de riesgo cardiovascular en la población en situación de riesgo de pobreza y exclusión social. Factores de riesgo cardiovascular en la población en riesgo de pobreza y exclusión social. Elsevier 49(3). DOI:10.1016/j.aprim.2016.05.009
- Alzqueta, N., Fontela, C., & Acín, F. (2018). Suplementos minerales, ¿son realmente necesarios? Boletín de información Farmacoterapéutica de Navarra, 26(3), [https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/6A7D8DF7-395A-4C60-A563-EB345E4F38BD/436894/Bit\\_v26n4.pdf](https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/6A7D8DF7-395A-4C60-A563-EB345E4F38BD/436894/Bit_v26n4.pdf)
- Amani, R., Saeidi, S., Nazari, Z. et al. (2010). Nematpour S. Correlation between dietary zinc intakes and its serum levels with depression scales in young female students. Biol. Trace Elem. Res. 137:150–158. DOI: 10.1007/s12011-009-8572-x
- Arroyo, B., Bennasar, R. & Liñan, A. (2000). Capítulo 7. Pruebas complementarias y diagnóstico en psiquiatría. Tratado de psiquiatría (pp. 157 171)
- Auton, A., Brooks, L., Durbin, R. et al. (2015). A global reference for human genetic variation. Nature. 526(7571):68-74. DOI: 10.1038/nature15393. PMID: 26432245; PMCID: PMC4750478
- Batun, W. (2023). Frecuencia de las variantes genéticas de los *TPH2*, *HTR2C* y *BDNF* en participantes Maya-mestizos y su asociación con depresión mayor y riesgo suicida (Especialización en Bioquímica Clínica). Universidad Nacional Autónoma de México

- Bello, M., Puentes, E., Medina, M., et al (2005). Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en México: Salud Publica de México.4. <https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/4683>
- Bourges, H., Casanueva, E., Rosado, J. (2009). Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Bases fisiológicas. II. Energía, proteínas, lípidos, hidratos de carbono y fibra. 1ª Ed. México: Editorial Panamericana
- Canli, T., & Lesch, K. (2007). Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nature Neuroscience*, 10(9), 1103-1109. DOI:10.1038/nn1964
- Carniel, B., & Rocha, N. (2021). Brain-derived Neurotrophic Factor (*BDNF*) and Inflammatory Markers: Perspectives for the Management of Depression. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 108, 110151. DOI:10.1016/j.pnpbp.2020.110151
- Caroline, P., Joshua, D., Rosenblat, E., et al. (2019). Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.102,139-152. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.010
- Cheston, B., & Cunha. (2010). The First Atypical Pneumonia: The History of the Discovery of *Mycoplasma pneumoniae*. *Infectious Disease Clinics of North America*. 24 (1)1-5. DOI:10.1016/j.idc.2009.10.007
- Conner, T., Richardson, A. & Miller, J. (2014). Optimal Serum Selenium Concentrations Are Associated with Lower Depressive Symptoms and Negative Mood among Young Adults. *J. Nutr.* 145, 59–65. DOI: 10.3945/junio.114.198010

Domínguez, A., Guzmán, G., Ángeles, F., et al. (2022) Depression and suicidal ideation in Mexican medical students during COVID-19 outbreak. A longitudinal study. *Heliyon*. Feb;8(2):e08851. DOI:10.1016/j.heliyon.2022.e08851

Domínguez, E. (2013). Desigualdades sociales y diabetes mellitus. *SciELO*, 24(2), ISSN 1561-2953. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532013000200009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532013000200009)

Dorgalaleh A, Mahmudi M, Tabibian S et al. (2013). Anemia and thrombocytopenia in acute and chronic renal failure. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2013;7(4):34-9. PMID: 24505541

Duval, F., Mokrani, M., Erb, A., et al. (2021). Thyroid axis activity and dopamine function in depression. *Psychoneuroendocrinology*. 128:105219. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105219

Duval, F., Mokrani, M., Ortiz, J. et al. (2005). Neuroendocrine predictors of the evolution of depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 7:273–82. DOI: 10.31887/DCNS.2005.7.3/fduva

Ekinci, G. & Sanlier, N. (2023). The relationship between nutrition and depression in the life process: A mini-review. *Exp Gerontol*. 172:112072. DOI: 10.1016/j.exger.2022.112072.

Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) (2022). Recuperado el 13 de noviembre de 2023, de [https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanutcontinua2022/documentos\\_analiticos.php](https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanutcontinua2022/documentos_analiticos.php)

Ensembl 110. rs2428707 (SNP) - Navegador del genoma Ensembl.org. Recuperado el 1 de octubre de 2023, de [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=X:114765307-114766307;v=rs2428707;vdb=variation;vf=93025999](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=X:114765307-114766307;v=rs2428707;vdb=variation;vf=93025999)

Ensembl 110. Rs6265 (SNP) - Navegador del genoma Ensembl.org. Recuperado el 23 de octubre de 2023, de [https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=11:27657869-27658869;v=rs6265;vdb=variation;vf=164412388](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=11:27657869-27658869;v=rs6265;vdb=variation;vf=164412388)

Ensembl 110. rs7305115 (SNP) - Navegador del genoma Ensembl.org. Recuperado el 1 de octubre de 2023, de [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=12:71978582-71979582;v=rs7305115;vdb=variation;vf=730625005](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=12:71978582-71979582;v=rs7305115;vdb=variation;vf=730625005)

Espino, D., Lopez, A., Heras, L., et al. (2023) Estimation of the Quality of the Diet of Mexican University Students Using DQI-I. *Healthcare (Basel)*. 11(1):138. DOI: 10.3390/healthcare11010138

Farooq, S., Tunmore, J., Wajid, M. et al. (2021) Suicide, self-harm and suicidal ideation during COVID-19: A systematic review. *Psychiatry Res.* 306:114228. DOI: 10.1016/j.psychres.2021.114228

FINUT - Fundación Iberoamericana de Nutrición. (2018). El Índice de Calidad de la Dieta Healthy Eating Index (HEI). Fundación Iberoamericana de Nutrición. <https://www.finut.org/indice-calidad-la-dieta-healthy-eating-index-hei/>

Forero, A., Vélez, A., Deshpande, S. et al. (2014). Neuropsychiatric genetics in developing countries: Current challenges. *World journal of psychiatry*, 4(4), 69–71. DOI:10.5498/wjp.v4.i4.69

Ganong, Barret, K., Barman, S. et al. (2010). *Fisiología Medica* (23.a ed.). Mc Graw Hill.

- Garber, J., Brunwasser, S., Zerr, A., et al. (2016). Treatment and Prevention of Depression and Anxiety in Youth: Test of Cross-Over Effects. *Depress Anxiety*. 33(10):939-959. DOI: 10.1002/da.22519
- Garcia J., Sánchez, C., Serna, M., et al. (2023). Genetic Variants Associated with Suicide Risk in the Mexican Population: A Systematic Literature Review. *Archives of suicide research : official journal of the International Academy for Suicide Research*, 1–19. Advance online publication. DOI:10.1080/13811118.2023.2176269
- González T., Pool S., Ovilla C., et al. (2019). Association between *BDNF* Val66Met polymorphism and generalized anxiety disorder and clinical characteristics in a Mexican population: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(11): e14838. DOI: 10.1097/MD.00000000000014838
- González, T., Juárez, I., Genis, A., et al. (2014). Association between *HTR2C* gene variants and suicidal behaviour: A Protocol for the Systematic Review and Meta-analysis of Genetic Studies. *BMJ Open*, 4(9), e005423. DOI:10.1136/bmjopen-2014-005423
- González, T., Nicolini, H., Lanzagorta, N. et al. (2014). 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 Disorders*, 17(1), 27-38. DOI:10.1111/bdi.12227
- Grabrucker, A., Rowan, M. & Garner, C. (2011). Brain-delivery of zinc-ions as potential treatment for neurological diseases: mini review. *Drug Deliv Lett* 1(1):13–23. DOI: 10.2174/2210303111101010013

Handley., L., Manica, A., Goudet, J., et al. (2007). Going the distance: human population genetics in a clinal world. *Trends Genet.* 23(9):432-9. DOI: 10.1016/j.tig.2007.07.002

Heim, C., Newport, D., Mletzko, T. et al. (2008). The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 33(6):693-710. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.03.008

Hwang, J., Tsai, S., Hong, C., et al. (2006). The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic-factor gene is associated with geriatric depression. *Neurobiology of Aging*, 27(12), 1834-1837. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2005.10.013

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. (2019). Menú de exámenes (secretaría de Salud). Recuperado 15 de octubre de 2023, de [https://www.cardiologia.org.mx/documentos/ANX-LCE-04\\_MENU\\_DE\\_EXAMENES\\_2019.pdf](https://www.cardiologia.org.mx/documentos/ANX-LCE-04_MENU_DE_EXAMENES_2019.pdf)

Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (s/f). Demografía y sociedad. Salud mental. Recuperado el 1 de octubre de 2023, de <https://www.inegi.org.mx/temas/salud/>

Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (s/f). Indicadores por entidad Federativa, Economía (2021) Recuperado el 13 de noviembre de 2023, de <https://www.inegi.org.mx/app/estatal/?ag=07000015#grafica>

Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (s/f). Tabulados interactivos genéricos. Recuperado el 11 de noviembre de 2023, de [https://www.inegi.org.mx/app/tabulados/interactivos/?pxq=Salud\\_Mental\\_05\\_101eeb31-ab5d-4238-899b-47a8d85786cc](https://www.inegi.org.mx/app/tabulados/interactivos/?pxq=Salud_Mental_05_101eeb31-ab5d-4238-899b-47a8d85786cc)

- Jacobsen, J., Medvedev, I. & Caron, M. (2012). The 5-HT deficiency theory of depression: perspectives from a naturalistic 5-HT deficiency model, the tryptophan hydroxylase 2Arg439His knockin mouse. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 367:2444–59. DOI: 10.1098/rstb.2012.0109
- Jerónimo, M., Piñar, S., Samos, P., et al (2021). Suicidal attempt and suicidal ideation during the COVID-19 pandemic compared to previous years, *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, DOI:10.1016/j.rpsm.2021.11.004
- Jones, E. A., Mitra, A. K., & Bhuiyan, A. R. (2021). Impact of COVID-19 on Mental Health in Adolescents: A Systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5), 2470. DOI:10.3390/ijerph18052470
- Karanović, J., Ivković, M., Jovanović, V. et al. (2017). Effect of childhood general traumas on suicide attempt depends on *TPH2* and *ADARB1* variants in psychiatric patients. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria: 1996), 124(5), 621–629. DOI:10.1007/s00702-017-1677-z
- Karanović, J., Šviković, S., Pantović, M., et al. (2015). Joint effect of *ADARB1* gene, *HTR2C* gene and stressful life events on suicide attempt risk in patients with major psychiatric disorders. *World Journal of Biological Psychiatry*, 16(4), 261-271. DOI:10.3109/15622975.2014.1000374
- Kim, T., Choi, J., Lee, H. et al. (2015). Associations between dietary pattern and depression in Korean adolescent girls. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 28:533–537. DOI: 10.1016/j.jpag.2015.04.005

- Krishnan, V. & Nestler, E. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 455:894–902. DOI: 10.1038/nature07455
- Kupper, N., Pelle, A., Szabó, B. (2013). The relationship between Type D personality, affective symptoms and hemoglobin levels in chronic heart failure. *PLOS ONE* 8:e58370. DOI: 10.1371/journal.pone.0058370
- Lanser L., Kink, P. & Egger, E. (2020). Inflammation-Induced Tryptophan Breakdown is Related With Anemia, Fatigue, and Depression in Cancer. *Front Immunol*. 21;11:249. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00249
- Lazarevich, I., Irigoyen, M., Velázquez, M., et al (2018). Depression and food consumption in Mexican college students. *Nutr Hosp*. 2018 May 10;35(3):620-626. English. DOI: 10.20960/nh.1500
- Lehto, S., Ruusunen, A., Tolmunen, T. et al. (2013). Dietary zinc intake and the risk of depression in middle-aged men: a 20-year prospective follow-up study. *J Affect Disord*. 150(2):682-5. doi: 10.1016/j.jad.2013.03.027
- Lever, M., Vogelzangs, N. & Smit, J. (2014). Hemoglobin levels in persons with depressive and/or anxiety disorders. *J Psychosom Res* 76:317– 321. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.01.004
- Lizarzaburu, C., (2013). Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *Scielo Peru*, 74 (4). ISSN 1025-5583
- Longfei, Y., Yinghao, Z., Yicun, W. (2015). The Effects of Psychological Stress on Depression. *Current Neuropharmacology*. 13(4), 494–504. DOI:10.2174/1570159X1304150831150507

- López, M., Tovilla, C., González, T., et al (2015). Association analysis of *TPH1* and *TPH2* genes with suicidal behavior in patients with attempted suicide in Mexican population. *Comprehensive Psychiatry*, 61, 72-77. DOI:10.1016/j.comppsy.2015.05.002
- Lozano, R., Gómez, H., Garrido, F, et al. (2013). La carga de enfermedad, lesiones, factores de riesgo y desafíos para el sistema de salud en México. *Salud Publica De Mexico*, 55(6), 580. DOI:10.21149/spm.v55i6.7304
- Lyddon, R., Dwork, A., Keddache, M., et al (2012). Serotonin 2C receptor RNA editing in major depression and suicide. *World Journal of Biological Psychiatry*, 14(8), 590-601. DOI:10.3109/15622975.2011.630406
- Marco, A., & Almazán A. (2020). Cardiovascular risk factors in young Mexican adults. *SciELO*, 90(4). DOI:10.24875/ACM.20000258
- Martin, E., Seligman, P. & Maier, S., (1967). Failure to escape traumatic shock. *J Exp Psychol*. 74(1):1-9. DOI: 10.1037/h0024514. PMID: 6032570
- Martinez, G., Campos, A., Rabinowitz, J. et al (2021). Suicidal ideation and planning among Mexican adolescents are associated with depression polygenic risk scores. *Revista Estadounidense de Genética Médica. Parte B, Genética neuropsiquiátrica: publicación oficial de la Sociedad Internacional de Genética Psiquiátrica* , 186 (8), 476–484. DOI:10.1002/ajmg.b.32864
- Maserejian, N., Hall, S. & McKinlay, J. (2012) Low dietary or supplemental zinc is associated with depression symptoms among women, but not men, in a population-based epidemiological survey. *J. Affect. Disord*. 136:781–788. DOI: 10.1016/j.jad.2011.09.039

- Mathers, C., & Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine*, 3(11), e442. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
- Mayne, S., Hannan, C., Davis, M. et al (2021) COVID-19 and Adolescent Depression and Suicide Risk Screening Outcomes. *Pediatrics*. 148(3):e2021051507. DOI:10.1542/peds.2021-051507
- Maza, F., Cañeda, M., Vivas, A. (2022). Hábitos alimenticios y sus efectos en la salud de los estudiantes universitarios. una revisión sistemática de la literatura. *Psicogente*, 25(47), 1-31. DOI: 10.17081/psico.25.47.4861
- McDonald, M., Alhusen, J. (2022). A Review of Treatments and Clinical Guidelines for Perinatal Depression. *J Perinat Neonatal Nurs*. 01;36(3):233-242. DOI: 10.1097/JPN.0000000000000661
- Mertens, K., Lowes, D, Webster, N. et al. (2015). Low zinc and selenium concentrations in sepsis are associated with oxidative damage and inflammation. *Br. J. Anaesth*. 114, 990–999. DOI: 10.1093/bja/aev073
- Mitchell, J., Nicol, F., Beckett, G. et al. (1998). Selenoprotein expression and brain development in preweanling selenium- and iodine-deficient rats. *J Mol Endocrinol*. 20(2):203-10. DOI:10.1677/jme.0.0200203
- Molina, G., González, T., Hernández, Y., et al. (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 DOI:10.2147/NDT.S122024

- Moreno, A., Gignoux, C.R., Fernández, J., et al. (2014) Human genetics. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science*; 344(6189):1280-5. DOI: 10.1126/science.1251688
- Mtyniec, K., & Nowak, G. (2012). Zinc deficiency induces behavioral alterations in the tail suspension test in mice. Effect of antidepressants. *Pharmacol.* 64:249–255. DOI: 10.1016/S1734-1140(12)70762-4
- Neshimura, E. (2009) Síndrome metabólico en la republica mexicana. *Elsevier*; 80(1):27-28. <https://www.elsevier.es/es-revista-archivos-cardiologia-mexico-293-pdf-X1405994010493678>
- Nguyen, V., Braxton, S., Negrón, M., et al. (2023). Brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) single nucleotide polymorphism as a master modifier of human pathophysiology. *Neural Regeneration Research* 18(1): p 102-106, DOI:10.4103/1673-5374.343894
- Nobles, A, Glenn, J, Kowsari, K., et al. (2018). Identification of Imminent Suicide Risk Among Young Adults using Text Messages. Proceedings of the SIGCHI conference on human factors in computing systems. CHI Conference, 2018, 413. DOI:10.1145/3173574.3173987
- Nomura, K., Minamizono, S., Maeda, E. et al. (2021). Cross-sectional survey of depressive symptoms and suicide-related ideation at a Japanese national university during the COVID-19 stay-home order. *Environ Health Prev Med* 26, 30 DOI: 10.1186/s12199-021-00953-1
- Nowak, G., Szewczyk, B. & Pilc, A. (2005). Zinc and depression. An update. *Pharmacol Rep.* 57(6):713-8. PMID: 16382189

Pasco, J., Jacka, F., Williams, L. et al. (2012). Dietary selenium and major depression: A nested case-control study. *Complement. Ther. Med.* 2012, 20, 119–123. DOI: 10.1016/j.ctim.2011.12.008

Pérez J., Moreno B., Morales O., et al. (2020). Anxiety, depression, and stress in response to the coronavirus disease-19 pandemic. *Cirugia Y Cirujanos*, 88(5). DOI:10.24875/ciru.20000561

Pérez, A. & Berenguer, M. (2015). Algunos determinantes sociales y su asociación con la diabetes mellitus. *SciELO*, 19 (10), ISSN 1029-3019. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192015001000012&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192015001000012&script=sci_arttext)

Perry, L., Goldstein N., & Williams, L. (2016). Sex differences modulating serotonergic polymorphisms implicated in the mechanistic pathways of risk for depression and related disorders: *Journal of Neuroscience Research*, 95(1-2), 737-762. DOI:10.1002/jnr.23877

Prince, M., Patel, V., Saxena, S., et al. (2007). No health without mental health. *The Lancet*, 370, 859-877. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61238-0

Prystupa, A., Kiciński, P, Luchowska, D. (2017). Association between Serum Selenium Concentrations and Levels of Proinflammatory and Profibrotic Cytokines—Interleukin-6 and Growth Differentiation Factor-15, in Patients with Alcoholic Liver Cirrhosis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 14, 437. DOI: 10.3390/ijerph14040437

Rahmani, J., Milajerdi, A., & Dorosty, A. (2010). Association of the Alternative Healthy Index (AHEI-2010) with depression, stress and anxiety among Iranian military personnel. *JR Army Med Corps*. 164: 87-91. DOI: 10.1136/jramc-2017-000791

- Rayman, M. (2000) The importance of selenium to human health. *Lancet*. 356, 233–241. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02490-9
- Rayman, M., Thompson, A., Warren, M., et al. (2006). Impact of selenium on mood and quality of life: A randomized, controlled trial. *Biol. Psychiatry* 2006, 59, 147–154. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.06.019
- Rehm, J., & Shield, K. (2019). Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders. *Current psychiatry reports*, 21(2), 10. DOI:10.1007/s11920-019-0997-0
- Richter, G., & Xu, L. (2018). How could stress lead to major depressive disorder? *IBRO Rep.* 22;4:38-43. DOI: 10.1016/j.ibror.2018.04.001
- Román, G., Jackson, R., Gadhia, R. et al. (2019), Román AN, Reis J. Mediterranean diet: the role of long-chain  $\omega$ -3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease. *Rev Neurol*. 175:724–41. DOI10.1016/j.neurol.2019.08.005
- Romero., M., Jiménez, J., Santiago, C. et al. (2015). Prevalence of metabolic syndrome in young Mexicans: a sensitivity analysis on its components. *Nutrición Hospitalaria*. 32 (1): 189-195. ISSN 0212-1611
- Roosbeh, J., Sharifian, M., Ghanizadeh, A. et al. (2011) Association of zinc deficiency and depression in the patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J. Renal Nutr.* 21:184–187. DOI: 10.1053/j.jrn.2010.05.015
- Rubio, M., Moreno, C., & Cabrerizo, L. (2004). Guías para el tratamiento de las dislipemias en el adulto: Adult Treatment Panel III. *Endocrinología y Nutrición*, 51(5), 254-265. DOI:10.1016/s1575-0922(04)74614-8

- Saeidlou, S., Kiani, A. & Ayremlou, P. (2021). Association between dietary patterns and major depression in adult females: a case-control study. *J.Res.Health Sci.*, 21 (1). Article e00506
- Schneider, D., Cybulska, A., Szkup, M. et al. (2023). Selenium as a Factor Moderating Depression and Obesity in Middle-Aged Women. *Nutrients*. 15(7):1594. DOI: 10.3390/nu15071594.
- Secretaría de Salud (SSA2). NOM-030-SSA2-2009, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. Ciudad de México: SSA
- Serre, D., Pääbo, S. (2004) Evidence for gradients of human genetic diversity within and among continents. *Genome Res.* (9):1679-85. DOI: 10.1101/gr.2529604. PMID: 15342553; PMCID: PMC515312
- Sher, L. (2008). Depression and suicidal behavior in alcohol abusing adolescents: possible role of selenium deficiency. *Minerva Pediatr.* 60(2):201-9
- Sibon, D., Coman, T., Rossignol, J. et al. (2019). Enhanced renewal of erythroid progenitors in myelodysplastic anemia by peripheral serotonin. *Cell Rep.* 26:3246–56. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.02.071
- Sohail, M., Palma-Martínez, MJ, Chong, AY et al. (2023) Mexican Biobank advances population and medical genomics of diverse ancestries. *Nature* 622 , 775–783. DOI: 10.1038/s41586-023-06560-0
- Sotelo, K., Cárdenas, F., González, B. et al (2023). Prevalence of suicidal behavior in a northeastern Mexican border population during the COVID-19 pandemic. *Frontiers in Psychology*, 13. DOI:10.3389/fpsyg.2022.984374

- Stanisławska, M., Szkup, M., Jurczak, A. et al. (2014). The severity of depressive symptoms vs. serum Mg and Zn levels in postmenopausal women. *Biol. Trace Elem. Res.* 157:30–35. DOI: 10.1007/s12011-013-9866-6
- Steptoe, A., Wikman, A., Molloy, G. et al. (2011). Anaemia and the development of depressive symptoms following acute coronary syndrome: longitudinal clinical observational study. *BMJ Open*. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000551
- Stewart, R. & Hirani, V. (2012). Relationship between depressive symptoms, anemia, and iron status in older residents from a national survey population. *Psychosom Med.* 74:208–213. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3182414f7d
- Tamano, H., Kan, F., Kawamura, M., et al. (2009). Behavior in the forced swim test and neurochemical changes in the hippocampus in young rats after 2-week zinc deprivation. *Neurochem.* 55:536–541. DOI: 10.1016/j.neuint.2009.05.011
- Tassabehji, N., Corniola, R., Alshingiti, A. et al. (2008). Levenson C.W. Zinc deficiency induces depression-like symptoms in adult rats. *Physiol. Behav.* 95:365–369. DOI: 10.1016/j.physbeh.2008.06.017
- Tesoro, E, Rojas, S., Marquez., R. Importancia de la Genética en la Depresión y el Suicidio. *Rev Cadena Cereb.* 2019; 3(2): 88-90
- Trumbo, P., Schlicker, S., Yates, A., et al. (2002). Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. *Journal of the American Dietetic Association*, 102 (11), 1621-1630. DOI:10.1016/s0002-8223(02)90346-9

- Vulser, H., Wiernik, E., Hoertel, N. (2016). Association between depression and anemia in otherwise healthy adults Acta Psychiatr. Scand. 134 (2): 150-160. DOI: doi.org/10.1111/acps.12595
- Wang, J., Um, P., Dickerman, B. et al. (2018). Magnesium, Selenium and Depression: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms and Implications. Nutrients .10, 584. DOI:10.3390/nu10050584
- Wang, J., Um, P., Dickerman, B. A., & Liu, J. (2018). Zinc, Magnesium, selenium and Depression: A review of the evidence, potential Mechanisms and implications. Nutrients, 10(5), 584. DOI:10.3390/nu10050584
- Wang, X., Wang, Z., Wu, Y., et al. (2015). Tryptophan hydroxylase 2 gene is associated with cognition in late-onset depression in a Chinese Han population. Neuroscience Letters, 600, 98-103. DOI:10.1016/j.neulet.2015.06.010
- Wang, Y., Ou, L., Li, N., et al. (2023). Association between the *BDNF* VAL66MeT Polymorphism and Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. Frontiers in Psychiatry, 14. DOI:10.3389/fpsy.2023.1143833
- Weissmann, D., van der Laan, S., Underwood, M. et al. (2016). Region-specific alterations of Ato-I RNA editing of serotonin 2c receptor in the cortex of suicides with major depression. Transl Psychiatry 6(8):e878. DOI:10.1038/tp.2016.121
- World Health Organization: WHO & World Health Organization: Depression. (2023). Depresión. www.who.int. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>

- World Health Organization: WHO & World Health Organization: Depressive disorder (depression). (2023). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Yanan, Z., Yuejiao, M., Qiuxia, W. (2021). Comparison of Thyroid Hormone Levels Between Patients With Major Depressive Disorder and Healthy Individuals in China. *Front. Psychiatry*, 12. DOI: 10.3389/fpsy.2021.750749.
- Yosaee, S., Clark, C., Keshtkaran, Z. et al. (2022). Zinc in depression: From development to treatment: A comparative/ dose response meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Gen Hosp Psychiatry*. 74:110-117. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2020.08.001
- Zach, J. & Ackerman, S. (1988). Thyroid function, metabolic regulation, and depression. *Psychosom Med*. (5):454-68. doi: 10.1097/00006842-198809000-00002
- Zhou, Y., Ren, W. & Sun, Q. (2021). The association of clinical correlates, metabolic parameters, and thyroid hormones with suicide attempts in first-episode and drug-naïve patients with major depressive disorder comorbid with anxiety: a large-scale cross-sectional study. *Transl Psychiatry*. 11:97. DOI: 10.1038/s41398-021-01234-9
- Zhou, Z., Roy, A., Lipsky, R. et al (2005). Haplotype-Based linkage of tryptophan hydroxylase 2 to suicide attempt, major depression, and cerebrospinal fluid 5-Hydroxyindoleacetic acid in 4 populations. *Archives of General Psychiatry*, 62(10), 1109. DOI:10.1001/archpsyc.62.10.1109
- Zill, P., Baghai, T., Zwanzger, P. et al. (2004). SNP and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (*TPH2*) gene provide evidence for association with major depression. *Mol Psiquiatría* 9, 1030-1036. DOI:10.1038/sj.mp.4001525

## 11. ANEXOS

### Anexo 1. Carta de aprobación de proyecto por parte del Comité de Ética

 **SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD

 Hospital Regional de  
Alta Especialidad de la  
Península de Yucatán

Mérida, Yucatán, 23 de mayo de 2022  
Oficio No. DG/513/2022  
Asunto: Autorización de ejecución de protocolo 2021-023

En C. Erandi Bravo Armenta  
Investigador principal  
Dra. Marta Alicia Menjivar Iraheta  
Dra. Bárbara Itzel Peña Espinoza  
Dra. María Margarita Rivera Balancán  
Investigadoras colaboradoras  
Presente

Con fundamento en lo establecido al artículo 14 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y de acuerdo al dictamen de APROBADO por el Comité de Investigación de este Hospital en la 1ª sesión Ordinaria de 27 de enero de 2022, se AUTORIZA la ejecución del protocolo 2021-023 con el título:

**"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"**

Toda vez que esta autorización no implica compromiso de proveer recursos humanos, materiales y/o financieros de manera parcial o total por parte del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, lo cual deberá gestionarse a través de la convocatoria que para tal efecto se emita.

Así mismo se le exhorta a mantener apego a la normatividad vigente en materia de investigación en salud y a presentar los informes correspondientes en los tiempos y formas que marca el Comité de Investigación de este Hospital.

Sin otro particular reciba un cordial saludo.

**Atentamente**  
El Director General

**Dr. Alfredo Jesús Medina Ocampo**  
Ccp. Comité de Investigación.

JRLG/ALGS/rve

*Recibi original  
Barbara Itzel Peña E.  
Dpto 08/Jun/22*

 2022 Ricardo  
Flores  
Magón  
Año de Magón

Registro de COFEPRIS 20 CI 31 050 012  
Calle 7 Años 422 con 20 y 22 Esplanada Lázaro Cárdenas, Mérida, Yucatán

## Anexo 2. Carta de Consentimiento Informado



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD

**Identificación de variantes genéticas asociadas a  
depresión mayor y riesgo suicida en la población mestiza  
de la ciudad de México**



### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

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 variantes genéticas con depresión mayor en participantes con depresión mayor y riesgo suicida.

#### **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 la población maya de Yucatán y mestiza de la ciudad de México”.

#### **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.



**Identificación de variantes genéticas asociadas a depresión mayor y riesgo suicida en la población mestiza de la ciudad de México**



**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 ni con el Hospital Juárez de México, si así fuese el caso, 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 ninguno de los hospitales mencionados. 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 serle 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.



**Identificación de variantes genéticas asociadas a  
depresión mayor y riesgo suicida en la población mestiza  
de la ciudad de México**



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 y la comisión de ética del Hospital Juárez de México aprobaron la realización de este estudio. Dichos comités son quienes revisan, aprueban y supervisan los estudios de investigación en humanos en cada 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 María Margarita Rivera Balancan, 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.



**Identificación de variantes genéticas asociadas a  
depresión mayor y riesgo suicida en la población mestiza  
de la ciudad de México**



**DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO DEL SUJETO**

He leído cuidadosamente este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas pertinentes y todas me han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, marque con una **X** si está de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas para ser utilizadas en este estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma o huella también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

**Declaración del participante**

Yo, \_\_\_\_\_ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán o en Hospital Juárez de México y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Si tengo preguntas sobre el estudio, puede ponerme en contacto en cualquier momento con el Dra. Marta Alicia Menjivar Iraheta que está en el área de investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán al Teléfono 9999427600, Extensión 54402. Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Participante

\_\_\_\_\_  
Firma o huella del Participante

\_\_\_\_\_  
Fecha



### Anexo 3. Formulario de información general del participante.



Hospital Juárez-Facultad de Química, UNAM



## CUESTIONARIO

Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Carrera: \_\_\_\_\_ Semestre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Género:  F  M

Estado civil: \_\_\_\_\_ mail: \_\_\_\_\_

### Datos antropométricos:

Peso -Kg	Talla -cm	IMC-kg/m <sup>2</sup>	Cintura	Cadera cm	ICC cm	PAS mmHg	PAD mmHg

1. ¿Actualmente fuma?

Si  No  (Si es **No** pasar a la pregunta 4)

2. ¿Cuántos cigarros fuma y con qué frecuencia? **Ejemplo: 5 cigarros por semana: Por semana\_5**

Diario \_\_\_\_\_ Por semana \_\_\_\_\_ Mensual \_\_\_\_\_ Ocasional \_\_\_\_\_

3. ¿Durante cuánto tiempo ha fumado? Menos de un año  Años  ¿Cuántos? \_\_\_\_\_

4. ¿Actualmente consume bebidas alcohólicas? Si  No  (Si es **No** pasar a la pregunta 6)

5. Aproximadamente, ¿Con qué frecuencia, cuántas copas y durante cuánto tiempo?

**Ejemplo: Si toma solo los fines de semana:** Por semana: **X**; Frecuencia: **2 veces**; Cantidad: **5 copas**; tiempo que lleva consumiendo alcohol: **3 años**.

Diario \_\_\_\_\_ Por semana \_\_\_\_\_ Mensual \_\_\_\_\_ Ocasional \_\_\_\_\_

Frecuencia \_\_\_\_\_ Cantidad \_\_\_\_\_ Tiempo que lleva consumiendo alcohol \_\_\_\_\_

6. ¿Realiza alguna actividad física? Sí  No  ¿Cuál? \_\_\_\_\_

7. ¿Cuántas veces a la semana?  1-2  3-4  5-6  7 Tiempo (hrs):  1-2  3-4  5-6  Más de 7

8. ¿Qué medio de transporte utiliza?

Autobús  Pesero  Taxi  Metro  Metrobús  Auto particular  otro: \_\_\_\_\_



**Antecedentes heredo-familiares:**

	¿Vive? (Si/No)	Causa de muerte	Edad (años)	DT2 (Si/No)	HTA (Si/No)	Dislipidemia (Si/No)	Obesidad (Si/No)	Otra
Padre								
Madre								
Abuelo paterno								
Abuela paterna								
Abuelo materna								
Abuela materna								
Hermano								
Hermano								
Hermano								
<b>Lugar de nacimiento</b>				<b>Escolaridad</b>				
Padre								
Madre								
Abuelo paterno								
Abuela paterna								
Abuelo materna								
Abuela materna								

**DT2:** Diabetes tipo 2; **HTA:** Hipertensión arterial; **Dislipidemia:** Colesterol y triglicéridos elevados

Anexo 4. MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional, versión en español 5.0.0  
DSM-IV.

1.1. MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional  
(MINI International Neuropsychiatric Interview, MINI)

1

106

**MINI**

**MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW**

Versión en Español 5.0.0  
DSM-IV

EE.UU.: D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K. Harnett-Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan  
University of South Florida, Tampa

FRANCIA: Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L. I. Bonora, J. P. Lépine  
Hôpital de la Salpêtrière, Paris

Versión en español:

**L. Ferrando, J. Bobes, J. Gibert**  
Instituto IAP – Madrid – España

**M. Soto, O. Soto**  
University of South Florida, Tampa  
Asesores de traducción: L. Franco-Alfonso, L. Franco

© Copyright 1992, 1994, 1998, 1999 Sheehan DV & Lecrubier Y.

Todos los derechos están reservados. Ninguna parte de este documento puede ser reproducida o transmitida en forma alguna, ni por cualquier medio electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias y sistemas informáticos, sin previa autorización escrita de los autores. Investigadores y clínicos que trabajen en instituciones públicas o lugares no lucrativos (incluyendo universidades, hospitales no lucrativos e instituciones gubernamentales) pueden hacer copias del MINI para su uso personal.

MINI 5.0.0 (1 de enero de 2000)

### A. Episodio depresivo mayor

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

A1	¿En las últimas 2 semanas, se ha sentido deprimido o decaído la mayor parte del día, casi todos los días?	NO	SÍ	1
A2	¿En las últimas 2 semanas, ha perdido el interés en la mayoría de las cosas o ha disfrutado menos de las cosas que usualmente le agradaban?	NO	SÍ	2
	¿CODIFICÓ SÍ EN A1 O EN A2?	NO	SÍ	

A3	<b>En las últimas 2 semanas, cuando se sentía deprimido o sin interés en las cosas:</b>			
a	¿Disminuyó o aumentó su apetito casi todos los días? ¿Perdió o ganó peso sin intentarlo (p. ej., variaciones en el último mes de $\pm 5\%$ de su peso corporal o $\pm 8$ libras o $\pm 3,5$ kg, para una persona de 160 libras/70 kg)? CODIFICAR SÍ, SI CONTESTÓ SÍ EN ALGUNA	NO	SÍ	3
b	¿Tenía dificultad para dormir casi todas las noches (dificultad para quedarse dormido, se despertaba a media noche, se despertaba temprano en la mañana o dormía excesivamente)?	NO	SÍ	4
c	¿Casi todos los días, hablaba o se movía usted más lento de lo usual, o estaba inquieto o tenía dificultades para permanecer tranquilo?	NO	SÍ	5
d	¿Casi todos los días, se sentía la mayor parte del tiempo fatigado o sin energía?	NO	SÍ	6
e	¿Casi todos los días, se sentía culpable o inútil?	NO	SÍ	7
f	¿Casi todos los días, tenía dificultad para concentrarse o tomar decisiones?	NO	SÍ	8
g	¿En varias ocasiones, deseó hacerse daño, se sintió suicida, o deseó estar muerto?	NO	SÍ	9

¿CODIFICÓ SÍ EN 5 O MÁS RESPUESTAS (A1-A3)?

NO	SÍ
<b>EPISODIO DEPRESIVO MAYOR ACTUAL</b>	

SI EL PACIENTE CODIFICA POSITIVO PARA UN EPISODIO DEPRESIVO MAYOR ACTUAL, CONTINÚE CON A4, DE LO CONTRARIO CONTINÚE CON EL MÓDULO B:

A4	a	¿En el transcurso de su vida, tuvo otros periodos de dos o más semanas, en los que se sintió deprimido o sin interés en la mayoría de las cosas y que tuvo la mayoría de los problemas de los que acabamos de hablar?	NO	SÍ	10
	b	¿Ha tenido alguna vez un periodo de por lo menos dos meses, sin depresión o sin la falta de interés en la mayoría de las cosas y ocurrió este periodo entre dos episodios depresivos?	NO	SÍ	11

NO	SÍ
<b>EPISODIO DEPRESIVO MAYOR RECIDIVANTE</b>	

MINI 5.0.0 (1 de enero de 2000)

**Episodio depresivo mayor con síntomas melancólicos (opcional)**

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

SI EL PACIENTE CODIFICA POSITIVO PARA UN EPISODIO DEPRESIVO MAYOR ACTUAL (**A3 = SÍ**), EXPLORAR LO SIGUIENTE:

A5	a	¿CODIFICÓ <b>SÍ</b> EN <b>A2</b> ?	NO	SÍ	
	b	¿Durante el período más grave del episodio depresivo actual, perdió la capacidad de reaccionar a las cosas que previamente le daban placer o le animaban?	NO	SÍ	12
		<b>Si NO:</b> ¿Cuando algo bueno le sucede, no logra hacerle sentirse mejor a unque sea temporalmente?			
		¿CODIFICÓ <b>SÍ</b> EN <b>A5a</b> O <b>A5b</b> ?	<b>—</b> NO	SÍ	

A6	<b>Durante las últimas 2 semanas, cuando se sintió deprimido o sin interés en la mayoría de las cosas:</b>				
	a	¿Se sentía deprimido de una manera diferente al tipo de sentimiento que ha experimentado cuando alguien cercano a usted se ha muerto?	NO	SÍ	13
	b	¿Casi todos los días, por lo regular se sentía peor en las mañanas?	NO	SÍ	14
	c	¿Casi todos los días, se despertaba por lo menos dos horas antes de su hora habitual, y tenía dificultades para volver a dormirse?	NO	SÍ	15
	d	¿CODIFICÓ <b>SÍ</b> EN <b>A3c</b> (ENLENTECIMIENTO O AGITACIÓN PSICOMOTORA)?	NO	SÍ	
	e	¿CODIFICÓ <b>SÍ</b> EN <b>A3a</b> (ANOREXIA O PÉRDIDA DE PESO)?	NO	SÍ	
	f	¿Se sentía excesivamente culpable o era su sentimiento de culpa desproporcionado con la realidad de la situación?	NO	SÍ	16

¿CODIFICÓ **SÍ** EN 3 O MÁS RESPUESTAS DE **A6**?

NO	SÍ
<b>EPISODIO DEPRESIVO MAYOR CON SÍNTOMAS MELANCOLÍCOS ACTUAL</b>	

MINI 5.0.0 (1 de enero de 2000)

**B. Trastorno distímico**

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

SI LOS SÍNTOMAS DEL PACIENTE ACTUALMENTE CUMPLEN CON LOS CRITERIOS DE UN EPISODIO DEPRESIVO MAYOR, NO EXPLORE ESTE MÓDULO

B1	¿En los últimos 2 años, se ha sentido triste, desanimado o deprimido la mayor parte del tiempo?	NO	SÍ	17
B2	¿Durante este tiempo, ha habido algún periodo de 2 meses o más, en el que se haya sentido bien?	NO	SÍ	18
B3	<b>Durante este período en el que se sintió deprimido la mayor parte del tiempo:</b>			
a	¿Cambió su apetito notablemente?	NO	SÍ	19
b	¿Tuvo dificultad para dormir o durmió en exceso?	NO	SÍ	20
c	¿Se sintió cansado o sin energía?	NO	SÍ	21
d	¿Perdió la confianza en sí mismo?	NO	SÍ	22
e	¿Tuvo dificultades para concentrarse o para tomar decisiones?	NO	SÍ	23
f	¿Tuvo sentimientos de desesperanza?	NO	SÍ	24
	¿CODIFICÓ SÍ EN 2 O MÁS RESPUESTAS DE B3?	NO	SÍ	
B4	¿Estos síntomas de depresión, le causaron gran angustia o han interferido con su función en el trabajo, socialmente o de otra manera importante?	NO	SÍ	25

¿CODIFICÓ SÍ EN B4?

NO	SÍ
<b>TRASTORNO DISTÍMICO ACTUAL</b>	

MINI 5.0.0 (1 de enero de 2000)

### C. Riesgo de suicidio

Durante este último mes:				Puntos:
C1	¿Ha pensado que estaría mejor muerto, o ha deseado estar muerto?	NO	SÍ	1
C2	¿Ha querido hacerse daño?	NO	SÍ	2
C3	¿Ha pensado en el suicidio?	NO	SÍ	6
C4	¿Ha planeado cómo suicidarse?	NO	SÍ	10
C5	¿Ha intentado suicidarse?	NO	SÍ	10
A lo largo de su vida:				
C6	¿Alguna vez ha intentado suicidarse?	NO	SÍ	4

¿CODIFICÓ SÍ EN POR LO MENOS 1 RESPUESTA?

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

SI SÍ, SUME EL NÚMERO TOTAL DE PUNTOS DE LAS RESPUESTAS (C1-C6)  
RODEAR CON UN CÍRCULO «SÍ» Y ESPECIFICAR EL NIVEL DE RIESGO  
DE SUICIDIO

MINI 5.0.0 (1 de enero de 2000)

**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?	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SÍ	1
	b	¿Se presentan estas preocupaciones casi todos los días?	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SÍ	2
		CODIFICAR SÍ, SI LA ANSIEDAD DEL PACIENTE ES RESTRINGIDA EXCLUSIVAMENTE, O MEJOR EXPLICADA POR CUALQUIERA DE LOS TRASTORNOS PREVIAMENTE DISCUTIDOS.	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SÍ	3
O2		¿Le resulta difícil controlar estas preocupaciones o interfieren para concentrarse en lo que hace?	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SÍ	4
O3		CODIFIQUE <b>NO</b> SI LOS SÍNTOMAS SE LIMITAN A RASGOS DE CUALQUIERA DE LOS TRASTORNOS PREVIAMENTE EXPLORADOS. <b>En los últimos 6 meses cuando estaba ansioso, casi todo el tiempo:</b>			
	a	¿Se sentía inquieto, intranquilo o agitado?	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SÍ	5
	b	¿Se sentía tenso?	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SÍ	6
	c	¿Se sentía cansado, flojo o se agotaba fácilmente?	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SÍ	7
	d	¿Tenía dificultad para concentrarse, o notaba que la mente se le quedaba en blanco?	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SÍ	8
	e	¿Se sentía irritable?	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SÍ	9
	f	¿Tenía dificultad durmiendo (dificultad para quedarse dormido, se despertaba a media noche o demasiado temprano, o dormía en exceso)?	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SÍ	10
		¿CODIFICÓ SÍ EN 3 O MÁS RESPUESTAS DE O3?	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SÍ	

**TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA ACTUAL**

MINI 5.0.0 (1 de enero de 2000)